

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARDA TIRNAK
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Selve ARSLAN UKU**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Betül DEMİR**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Demet ÇİÇEK

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Betül DEMİR

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, birlikte çalıştığım için onur duyduğum, bilgi, tecrübe ve engin hoşgörüsünden feyiz aldığım Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Demet Çiçek'e; tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her türlü gayreti esirgemeyen tez danışmanım hocam sayın Yrd. Doç. Dr.Betül Demir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada atopik dermatit (AD)'li çocuk hastalarda kapilleroskopik tırnak bulguları ve hastalığın şiddeti ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 2-16 yaş arası, Hanifin ve Rajka kriterlerine göre AD tanısı konulmuş 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 çocuk çalışmaya alındı. Tüm hastaların tırnakların dermatolojik ve kapilleroskopik muayeneleri yapıldı, mevcut bulguları kaydedildi ve fotoğraflandı. Tüm hastaların Atopik Dermatit Şiddet Skoru (SCORAD) indeksi hesaplandı.

Atopik Dermatitli hasta ve kontrol grubu tırnağın dermatolojik ve kapilleroskopik bulguları açısından kıyaslandığında, pitting, kapiller yoğunluk azalması, avasküler alanlar, tortiosite, çalı benzeri görünüm, kapiller dizilimde düzensizlik, kapiller dilatasyon ve kapiller dallanma artışı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.04$, $p=0.02$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.02$).

Atopik dermatitli hasta grubunda, SCORAD düzeyi pitting olanlarda ($2,38\pm 0.86$), pitting olmayanlara (1.70 ± 0.74) ($p=0.009$); dikey sırtlanma olanlarda (2.50 ± 0.83), olmayanlara (1.79 ± 0.79) ($p=0.04$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç olarak bu çalışmada AD'li hastalarda gözlenen en sık dermatolojik tırnak bulguları %26 pitting, %8 dikey sırtlanma idi. Pitting eşlik eden AD'li hastalarda, avasküler alanlar; dikey sırtlanması olanlarda, kapiller yoğunluk azalması ve avasküler alanların birlikteliği daha fazlaydı. AD'in şiddet göstergesi olan SCORAD düzeyi ile pitting ve dikey sırtlanma ilişkili bulundu. SCORAD düzeyi yüksek olanlarda aynı zamanda kapilleroskopik olarak avasküler alanlar ve kapiller yoğunluk azalması daha sık gözlemlendi. Dolayısıyla bu çalışmada AD'li hastalarda tırnak muayene bulgularının hastalık şiddetini gösterebildiği ayrıca kapilleroskopik incelemenin de hastalık şiddetini değerlendirmeye katkıda bulunabilecek pratik bir yöntem olduğu belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Atopik dermatit, kapilleroskopi, tırnak bulguları.

ABSTRACT

THE EVALUATION OF NAIL FINDINGS OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

The aim of this research is to evaluate the relationship between capillaroscopic nail findings and severity of disease in child patients with atopic dermatitis (AD).

The research was carried on total 100, 2-16 years old patients who applied to Firat University Department of Dermatological and Venereal Diseases, 50 of whom are diagnosed AD based on Hanifin and Rajka criterias and 50 of whom are willing healthy individuals. All patients' nails were examined dermatologically and capillaroscopically, present findings were recorded and taken photography. The severity score of atopic dermatitis index (SCORAD) of all patients were calculated.

When the patient with AD and control group are compared in terms of dermatologic and capillaroscopic findings of nails, pitting, capillary density decrease, avascular surfaces, tortuosity, bush like appearance, irregularity in capillary order, increase in capillary dilatation and capillary branching are statistically and significantly higher in patient group (in order $p=0.007$, $p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.04$, $p=0.02$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.02$).

In patient group with AD, the level of SCORAD is statistically and significantly higher for patients with pitting ($2,38\pm 0.86$), compared to non-pitting patients (1.70 ± 0.74) ($p=0.009$); higher for patients with vertical streaking (2.50 ± 0.83) compared to patients not having vertical streaking (1.79 ± 0.79) ($p=0.04$).

Finally, in this research, it has been found that the most common dermatologic nail findings among AD patients are %26 pitting and %8 vertical streaking. In patients with AD accompanied by pitting, avascular surfaces; in patients with AD accompanied by vertical streaking, capillary density decrease and avascular surfaces are more common. It has been found that there is a relationship between SCORAD level, which is an indication of severity of AD, and pitting and vertical streaking. Moreover, in patients with higher SCORAD level, capillaroscopic avascular surfaces and capillary density decrease have been more frequently observed. Therefore, in this research, it has been determined that nail examination findings may show the severity of disease in patients with AD and capillaroscopic

examination may be a practical way to contribute to determine the severity of the disease.

Key Words: Atopic dermatitis, capillaroscopy, nail findings.



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| BAŞLIK SAYFASI | i |
| ONAY SAYFASI | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| TABLO LİSTESİ | xi |
| ŞEKİL LİSTESİ | xii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | xiii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Genel bilgiler | 2 |
| 1.1. Atopik dermatit | 2 |
| 1.1.1. Tanımı | 2 |
| 1.1.2. Tarihçe ve terminoloji | 2 |
| 1.1.3. Epidemiyoloji | 5 |
| 1.1.4. Etyoloji ve patogenezi | 6 |
| 1.1.4.1. Derinin bozulmuş bariyer fonksiyonu | 6 |
| 1.1.4.2. İmmünolojik mekanizmalar | 7 |
| 1.1.4.3. Genetik faktörler | 9 |
| 1.1.4.4. Kaşıntı | 10 |
| 1.1.4.5. Enfeksiyöz tetikleyiciler | 10 |
| 1.1.5. Klinik bulgular | 11 |
| 1.1.5.1. İnfantil dönem atopik dermatit (<2 yaş) | 11 |
| 1.1.5.2. Çocukluk dönemi atopik dermatit (2-12 yaş) | 12 |
| 1.1.5.3. Ergenlik ve erişkin dönem atopik dermatit (> 12 yaş) | 12 |
| 1.1.5.4. Senil dönem (> 60 yaş) | 12 |
| 1.1.6. Tanı | 13 |
| 1.1.7. Atopik dermatite eşlik eden karakteristik bulgular | 14 |
| 1.1.8. Histopatoloji | 15 |
| 1.1.9. Ayırıcı tanı | 16 |
| 1.1.10. Prognoz | 16 |

| | |
|---|----|
| 1.1.11. Tedavi | 17 |
| 1.1.11.1. Tetikleyici faktörlerden kaçınma | 17 |
| 1.1.11.2. Topikal tedavi | 19 |
| 1.1.11.2.1. Deri hidrasyonu | 19 |
| 1.1.11.2.2. Topikal antiinflamatuvar tedaviler | 20 |
| 1.1.11.2.2.1. Topikal kortikosteroidler | 20 |
| 1.1.11.2.3. Topikal immünmodulatörler | 22 |
| 1.1.11.2.3.1. Topikal takrolimus | 22 |
| 1.1.11.2.3.2. Topikal pimekrolimus | 23 |
| 1.1.11.3. Fototerapi | 23 |
| 1.1.11.4. Sistemik antiinflamatuvar tedaviler | 24 |
| 1.1.11.4.1. Sistemik kortikosteroidler | 24 |
| 1.1.11.5. Sistemik antihistaminikler | 24 |
| 1.1.11.6. Antibakteriyel ve antifungaller | 25 |
| 1.1.11.7. Ketotifen | 25 |
| 1.1.11.8. Kromolin sodyum | 25 |
| 1.1.11.9. Siklosporin | 25 |
| 1.1.11.10. Metotreksat | 26 |
| 1.1.11.11. Azatiyopirin | 26 |
| 1.1.11.12. Mikofenolat mofetil | 26 |
| 1.1.11.13. İspatlanmamış tedaviler | 27 |
| 1.1.11.13.1. İnterferon gama | 27 |
| 1.1.11.13.2. Biyolojik ajanlar | 27 |
| 1.1.11.13.2.1. Omalizumab | 27 |
| 1.1.11.13.2.2. Rituksimab | 27 |
| 1.1.11.14. Allerjen spesifik immünoterapi | 27 |
| 1.1.11.15. Yardımcı farmakolojik tedaviler | 28 |
| 1.1.11.15.1. Antihistaminikler | 28 |
| 1.1.11.15.2. Antimikrobiyal tedavi | 28 |
| 1.1.11.16. Alternatif/ tamamlayıcı tedaviler | 29 |
| 1.1.11.17. Primer korunma | 29 |
| 1.1.12. Atopik dermatit şiddet skorlaması indeksi | 30 |

| | |
|--|----|
| 1.2. Çocuklarda görülen tırnak hastalıkları | 32 |
| 1.2.1. Fizyolojik bozukluklar | 33 |
| 1.2.1.1. Beau çizgileri | 33 |
| 1.2.1.2. Koilonişi | 33 |
| 1.2.1.3. Onikoşizi | 33 |
| 1.2.2. Herediter tırnak hastalıkları | 33 |
| 1.2.2.1. Ayak başparmak tırnaklarının konjenital anormal yerleşimi | 33 |
| 1.2.2.2. Tırnak patella sendromu | 34 |
| 1.2.2.3. Halluksun lateral kıvrımının konjenital hipertrofisi | 34 |
| 1.2.2.4. Brakionişi | 34 |
| 1.2.2.5. Epidermolizis büllosa | 35 |
| 1.2.2.7. İşaret parmağının konjenital onikodisplazisi | 35 |
| 1.2.2.8. Ayak dördüncü parmak tırnağının konjenital kıvrık yerleşimi | 36 |
| 1.2.2.9. Diskeratozis konjenita | 36 |
| 1.2.2.10. Anonişi-mikronişi | 36 |
| 1.2.3. Dermatolojik hastalıklarda görülen tırnak bozuklukları | 36 |
| 1.2.3.1. Liken planus | 36 |
| 1.2.3.2. Liken striatus | 37 |
| 1.2.3.3. Psoriasis | 37 |
| 1.2.3.4. Parakeratozis püstüloza | 37 |
| 1.2.3.5. Alopesi areata | 38 |
| 1.2.3.6. Trakionişi | 38 |
| 1.2.3.7. Subungual ekzositoz | 38 |
| 1.2.3.8. Periungual fibrom | 39 |
| 1.2.3.9. Longitudinal melanonişi | 39 |
| 1.2.4. Enfeksiyonlar | 39 |
| 1.2.4.1. Periungual siğil | 39 |
| 1.2.4.2. Onikomikoz | 40 |
| 1.2.4.3. Akut paronişi | 40 |
| 1.2.4.4. Büllöz distal daktilit | 41 |
| 1.2.5. Travmatik tırnak bozuklukları | 41 |
| 1.2.5.1. Onikofaji | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.5.2. Batan ayak tırnağı | 41 |
| 1.2.6. Sistemik veya iatrojenik değişiklikler | 42 |
| 1.3.1. Kapilleroskopinin kısa tarihçesi | 43 |
| 1.3.2. Derinin mikrovasküler yapısı | 43 |
| 2.3.3. Kapilleroskopi yöntemi | 44 |
| 1.3.4. Tırnak yatağında videokapilleroskopik uygulama | 44 |
| 1.3.5. Mikroanjiopatinin bulunduğu klinik durumlar | 45 |
| 1.3.6. Tırnak dibi kıvrımı kapilleri | 45 |
| 1.3.7. Kapilleroskopik morfolojik anormallikler | 46 |
| 1.3.7.1. Geniş kapiller | 47 |
| 1.3.7.2. Tırnak kıvrımının mikrovasküler disorganizasyonu | 47 |
| 1.3.7.3. Anjiogenez | 47 |
| 1.3.7.4. Mikrohemorajiler | 47 |
| 1.3.7.5. Kapillerde kayıp ve/veya avasküler alanlar | 48 |
| 1.3.7.6. Tortiosite | 48 |
| 1.4. Atopik dermatit ve vasküler anormallikler | 49 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 50 |
| 2.1. Çalışma planı | 50 |
| 2.2. Kapilleroskopi metodunun uygulanması | 52 |
| 2.3. İstatistiksel analiz | 53 |
| 3. BULGULAR | 54 |
| 4. TARTIŞMA | 58 |
| 5. KAYNAKLAR | 61 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 81 |

TABLO LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Tablo 1. | Atopik dermatit tanısında Hanifin ve Rajka kriterleri | 3 |
| Tablo 2. | Epidemiyolojik çalışmalar için önerilen tanı kriterleri | 3 |
| Tablo 3. | Ekstresek ve intrinsek atopik dermatitin özellikleri | 5 |
| Tablo 4. | Atopik bünyenin stigmatları | 13 |
| Tablo 5. | Atopik dermatitte ayırıcı tanı | 16 |
| Tablo 6. | Potenslerine göre topikal kortikosteroidler | 21 |
| Tablo 7. | Hafif-orta pediatrik atopik dermatit tedavisi | 29 |
| Tablo 8. | Orta şiddetli pediatrik atopik dermatit tedavisi | 29 |
| Tablo 9. | Atopik dermatitte skorelama yöntemleri ve dereceleri | 32 |
| Tablo 10. | Tırnak hasarının anatomik yerleşimiyle tırnak klinik bulgularının korelasyonu | 43 |
| Tablo 11. | Mikroanjiopatinin bulunduğu klinik durumlar | 45 |
| Tablo 12. | Kapilleroskopik morfolojik anormallikler | 46 |
| Tablo 13. | Hastalarda eşlik eden dermatolojik tırnak bulgularının kaydedilmesi | 51 |

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** A ve B) Normal kapiller morfoloji, saç tokasına benzeyen kapiller 46
- Şekil 2.** A) Dilate kapiller ve avasküler alanlar B) Kapiller hemorajiler ve avasküler alanlar C) Dilate kapiller D) Dilate ve düzensiz şekilli kapiller 55
- Şekil 3.** SCORAD indeksine göre dermatolojik tırnak bulgularının dağılımı 56



KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------|--|
| AD | : Atopik dermatit |
| AEDS | : Atopik Egzematoz Hastalık Sendromu |
| ASİT | : Allerjen Spesifik İmmünoterapi |
| CD | : Cluster of Differentiation |
| ETFAD | : European Task Force on Atopic Dermatitis |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| Hb | : Hemoglobin |
| HIV | : Human Immunodeficiency Virus |
| Htc | : Hematokrit |
| IFN | : İnterferon |
| Ig | : İmmünglobulin |
| IL | : İnterlökin |
| KDH | : Kollajen doku hastalığı |
| LEKT1 | : Kazal Tip İlişkili İnhibitör 1 |
| MM | : Mikofenolat mofetil |
| mm | : Milimetre |
| MPV | : Ortalama Trombosit Hacmi |
| Plt | : Platelet |
| PUVA | : Psoralen-Ultraviyole A |
| RAST | : Radyoallergosorbent Test |
| RF | : Raynaud Fenomeni |
| SCORAD | : Atopic Severity Scoring of Atopic Dermatitis |
| scVEGF | : Stratum Korneum VEGF içeriği |
| SSc | : Skleroderma |
| Th | : T Helper |
| TİS | : Tree Item Score |
| TNF | : Tümör Nekrozis Faktör |
| UV | : Ultraviyole |
| VEGF | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü |
| WAO | : Dünya Allerji Organizasyonu |

1. GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) her yaşta görülebilen, yaygın, kaşıntılı, tekrarlayıcı, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Deri döküntüleri akut veziküler kurutlu lezyonlardan, kronik likenifiye plaklara kadar uzanan bir çeşitlilik göstermektedir (1, 2). AD'de bütün hastaları kapsayacak özgün bir tanısal test yoktur ancak klinik bulgularla tanı konulmasını sağlayan birçok kriter geliştirilmiştir. Hanifin ve Rajka'nın 1980'de tanımladığı kriterler halen tanı için kullanılmaktadır (3).

Tırnak yatağı kapilleroskopisi mikrovasküler incelemelerde kullanılabilir basit, ucuz, noninvazif bir methodur. Tırnak dibi derisindeki kapillerin majör eksenini deri yüzeyine paralel seyrederek. Bu nedenle mikrovasküler inceleme sıklıkla bu bölgede yapılır. Kapilleroskopi, derinin kapiller yapısının morfolojik olarak incelenmesine olanak sağlar (4, 5). Kapilleroskopinin özgün bir tanısal testi veya histopatolojik özelliği olmayan, komplikasyonlar gelişmeden erken tanı konmasının ve ayırıcı tanı yapılabilmesinin önemli olduğu hastalıklarda yardımcı olduğu vurgulanmıştır (4, 6). Romatolojik hastalıklarda tırnak kıvrımı video kapilleroskopisinin mikrodolaşımı değerlendirmek amacıyla giderek yaygınlaşan kullanımı bu konudaki tecrübelerin artmasını sağlamıştır. Son zamanlarda mikrovasküler tutulumun beklendiği hastalıklarda kapilleroskopik incelemenin endike olabileceği düşüncesi ortaya çıkmış ve romatolojik olmayan hastalıklarda da mikroanjiopatinin değerlendirilmesine yönelik kapilleroskopik uygulamalar ilgi görmeye başlamıştır (7).

Literatürde AD'li hastaların lezyonlarında, kan damarlarının morfolojik yapısının incelendiği çalışmada hem eritemli hem de lezyonsuz bölgelerinin derisinde artmış kan akımıyla ilişkili olarak kalın kıvrımlı damarlarını içerdiği gözlenmiştir (8). AD'li çocuklarda periungual damarların kapilleroskopik olarak incelendiği bir çalışmanın bulunmaması bizi bu çalışmayı yapmaya teşvik etmiştir. Bu çalışmada AD'li çocuk hastalarda tırnak bulgularının klinik ve hastalıkla ilişkili olabilecek kapilleroskopik bulgularının tespit edilmesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

1.1. Genel bilgiler

1.1. Atopik dermatit

1.1.1. Tanımı

Atopik dermatit, infant ve erken çocukluk döneminde başlayan, kaşıntılı, kronik, relapslarla seyreden, genellikle allerjik rinit ve allerjik astım gibi diğer atopik hastalıklarla birlikte olan, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık, genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla kişisel veya ailesel atopi veya solunum allerjisi bulunanlarda görülür (9, 10).

1.1.2. Tarihçe ve terminoloji

Tanımlandığı 19. yüzyıldan beri AD için değişik isimler kullanılmıştır. Bunlar Besnier'in prurigosu, disemine nörodermatit, yapısal nörodermit, ekzema fleksorum ve yakınlarda tanımlanan intrinsik ve ekstrinsik AD'dir (11, 12). 1923 yılında Coca ve Cooke, allerjik rinit ve allerjik astımda hipersensitiviteden kaynaklanan klinik bulguları, Yunanca 'tuhaf', 'yersiz', 'yabancı' anlamına gelen, 'atopi' terimini kullanmışlardır. 1933 yılında Wise ve Sulzberger, çocuklarda sulantılı, erişkinlerde ise kserotik ve likenifiye şekilde seyreden bu ekzemayı tanımlamak için 'atopik dermatit' teriminin kullanılmasını önermişlerdir (13, 14). 1980 yılında Hanifin ve Rajka'nın AD'nin karakteristik özelliklerinin listesini oluşturmasıyla AD'nin klinik kavramında bir bütünlük oluşmuştur (Tablo 1).

Williams ve ark. (11) tarafından 1994'te klinik çalışmalarda kullanılmak amacıyla İngiltere Çalışma Grubu tanı kriterleri, Hanifin ve Rajka kriterleri basitleştirilerek oluşturulmuştur. 2005 yılında ise bu kriterler Williams tarafından modifiye edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Atopik dermatit tanısında Hanifin ve Rajka kriterleri (11)

Major Kriterler (En az üç major kriter bulunmalıdır)

Kaşıntı
Tipik morfolojik özellik ve dağılım gösteren deri lezyonları
Kronik ya da kronik olarak tekrarlayan dermatit
Kişisel veya ailesel atopi öyküsü

Minör Kriterler (En az üç minör kriter bulunmalıdır)

Kuruluk
İktiyoz, palmar çizgilerde belirginleşme, keratozis pilaris
Erken (Tip I) deri testi reaktivitesi
Serum IgE düzeyinde yükselme
Erken başlangıç yaşı
Deri enfeksiyonlarına eğilim/Hücresele immünitede zayıflık
Nonspesifik el ve ayak dermatitlerine yatkınlık
Meme başı ekzeması
Keilit
Yineleyen konjonktivit
İnfracorbital Dennie-Morgan çizgileri
Keratokonus
Anterior subkapsüler katarakt
Periorbital koyulaşma
Yüzde eritem ve solukluk
Pitriyazis alba
Boyun anteriorunda deri katlantısı
Terleme ile tetiklenen kaşıntı
Yün ve lipit çözücülere intolerans
Perifoliküler belirginlik
Gıda intoleransı
Çevresel ya da emosyonel faktörler tarafından etkilenen klinik seyir
Beyaz dermografizm

Tablo 2. Epidemiyolojik çalışmalar için önerilen tanı kriterleri (11)

Olmazsa olmaz

Kaşıntılı deri hastalığı (ebeveyn tarafından belirtilen kaşıntı/sürtme/ovalama bildirilmesi)

Ek olarak aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlası bulunmalıdır.

El bileği, diz çukurları, dirsek ön yüzleri, boyun çevresi gibi deri katlantı bölgelerinin tutulumu (10 yaşın altındaki çocuklarda ek olarak yanak bölgeleri)

Özgeçmişte astım ya da saman nezlesi (4 yaşından küçük çocuklar için 1. derece akrabada atopik hastalık)

Son bir yıl içerisinde genel olarak kuru deri öyküsü

Belirgin fleksural ekzema (4 yaşından küçük çocuklarda yanak, alın ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde ekzema)

2 yaşın altında başlangıç (Bu kriter çocuk 4 yaşından küçük ise kullanılmaz)

Dünya Allerji Organizasyonu (WAO)'nun terimlendirmesine göre “atopi” serumda allerjen spesifik immünglobulin E (IgE) antikorlarının varlığı anlamına gelir. AD, 1980’li yıllarda klinik fenotipe göre ekstresek ve intresek tiplere ayrılmıştır. Bunlar allerjik (veya klasik) ve allerjik olmayan tipler olarak da bilinir. İntresek tipin ayrı bir antite olup olmadığı konusunda yeterli bir konsensus olmadığı için bazı araştırmacılar bunu atopiform dermatit olarak tanımlarlar. Ancak intresek ve ekstresek AD terimleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ekstresek ve intresek AD IgE bağımlı sensitizasyona (çevresel ve gıda allerjenlerine karşı spesifik IgE varlığı veya yokluğu) göre tanımlanır. Bu terimlendirmeye göre intresek tip “allerjik olmayan Atopik Ekzematöz Hastalık Sendromu (AEDES) olarak tanımlanır. Bazı yazarlara göre ise IgE ilişkili/allerjik AD ve IgE ilişkisiz/allerjik olmayan AD önemli derecede örtüştüğü için tamamıyla farklı hastalıklar olarak düşünülmemelidir (11). AD, IgE aracılı gelişir ise allerjik, ekstresek AD, IgE aracılıklı değil ise nonallerjik, non IgE aracılıklı veya intresek AD olarak adlandırılır. Ekstresek ve intresek AD'nin özellikleri Tablo 3’de özetlenmiştir. AD'nin başlangıç fazı nonatopik formdur. Erken süt çocukluğunda başlar bu dönemde duyarlanma yoktur. IgE seviyesi normaldir, spesifik IgE yoktur, astım ve allerjik rinitle ilişkisi bulunmaz. Aeroallerjenlere ve gıda allerjenlerine yönelik deri prick testi negatiftir (12-15). IgE ilişkisiz AD sıklıkla IgE ilişkili AD'nin erken geçiş formunu temsil eder (11). Bu hastaların bir kısmı genetik faktörlerin etkisi ile IgE aracılıklı besin, çevresel allerjenlerle duyarlanır ve AD'ye geçilir. Üçüncü fazda kaşıntının zarar verdiği deri hücrelerinden otoantijenler salınır ve bunlara karşı IgE otoantikorlar oluşur. Bu duruma otoallerjik AD denir (11).

Tablo 3. Ekstresek ve intrinsek atopik dermatitin özellikleri (16-19)

| | Ekstresek (allerjik, atopik) | İntrinssek (non-allerjik, non-atopik) |
|--|-------------------------------------|--|
| Fizik muayene | Tipik görünüm | Tipik görünüm |
| Görülme Sıklığı | % 70-85 | % 15-30 |
| Aile öyküsü | Var | Var |
| Başlangıç yaşı | Erken (süt çocukluğu dönemi) | İleri yaşlarda |
| Diğer atopik hastalıklarla ilişkisi | Sıklıkla | Nadir |
| Serum IgE düzeyi | Yüksek (>150 kU/L) | Normal (<150 kU/L) |
| Aeroallerjenler ve gıdalara karşı deri testi pozitifliği | Pozitif | Negatif |
| Aeroallerjenler ve gıdalara karşı spesifik IgE pozitifliği | Var | Yok |
| Tetikleyici faktörler | | |
| -Gıda | Var | Yok |
| -Aeroallerjenler | Var | Yok |
| -İrritanlar | Var | Var |
| Sitokin Yanıtı | | |
| -IL-4 | Yüksek | Düşük |
| -IL-5 | Fark yok | Fark yok |
| -IL-13 | Yüksek | Düşük |
| -İnterferon- γ | Fark yok | Fark yok |

1.1.3. Epidemiyoloji

Atopik dermatit dünya genelinde yaygın ve majör bir sağlık problemi olup son çeyrek yüzyılda gelişmekte olan ülkelerde çeşitli faktörlerin etkisiyle sıklığı artmaktadır (20). AD insidansında son 40-50 yıldır her 10 yılda bir 2 kat artış gözlenmiştir (21, 22). Hastalık özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan sınıfta artmaktadır (22). Bu genel artıştan batı tipi yaşam tarzı sorumlu tutulmaktadır. Hijyen hipotezine göre yaşam standartlarının iyileşmesiyle yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla daha az temas, daha fazla yıkanma ve sabunlanma sonucu derinin bariyer fonksiyonunun bozulması, ısı kaybını önlemek için çok iyi yalıtılan binaların içinde ev tozu akarları ve küfler gibi allerjenlerin çoğalması sonucunda daha az enfeksiyona, ancak daha fazla allerjene maruziyet atopik hastalıklara yatkınlığın artmasına yol açmaktadır (23-28). Bu teoriye göre modern toplumdaki hijyenik çevreden dolayı yenidoğanın immün sistemi mikrobiyal uyarıya maruz kalmadığı için tip 2 T hücre cevabını regülatuar ve tip 1 T hücre cevabına dönüştüren sinyallerde eksiklik olmaktadır (29, 30). Son

zamanlarda AD'nin gıda allerjisi, astım ve allerjik rinit gelişmesi açısından artmış riskle ilişkili olduğu anlaşılınca toplum sağlığı problemi olarak önem kazanmıştır. "Atopik marş" terimi sıklıkla AD'den diğer allerjik hastalıklara ilerlemesini anlatmak için kullanılır. AD'li hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde astım ve 2/3'ünde allerjik rinit geliştiği tahmin edilir. AD'nin gıda alerjisi ile ne oranda ilişkili olduğu tam olarak bilinmemektedir ancak birbirleriyle ilişkili oldukları kabul edilir (31).

Atopik dermatit süt çocukluğu çağında sık görülmekteyken hastalığın doğal öyküsü nedeniyle yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde azalma meydana gelir (29). AD çocukların %15-3'ünde, erişkinlerin %2-10'unda görülür. Son 30 yılda AD sıklığı 2-3 kat artmıştır. Erken bebeklik dönemde başlar. Olgularının %4'i ilk 6 ayda, %60'ı ilk yılda, %85'i 5 yaşından önce başlar (32). Hastaların %50'sinde ilk 2 yılda AD kliniği görülür ancak IgE duyarlılığı gösterilemez. Bu hastalarda atopik marş boyunca IgE duyarlılığı da ortaya çıkar. Çocukların %70 kadarı adölesandan önce remisyona girer (33). Hastalığın erişkin dönemde başlaması ise daha nadir görülen bir durumdur. 20 yaşından sonra AD'nin ortaya çıkma sıklığı yaklaşık % 2 olarak bildirilmektedir ve IgE aracılıklı değildir (34). Hijyen hipoteziyle uyumlu olarak kırsal kesimde kentsel kesime göre daha az AD görülür (35).

Atopik dermatit kızlarda daha fazla görülür ve kız/erkek oranı 1.3/1.0'dır (36). Yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen sıklığının doğru bir şekilde ölçülmesi zordur. Çünkü yapılan çalışmalarda AD tanımı ve değerlendirme yöntemleri farklılık göstermektedir (37).

1.1.4. Etyoloji ve patogeneze

Atopik dermatitin etyopatogenezinde genetik zemin, çevresel faktörler, deri bariyer defektleri, kişisel/psikososyal etmenler (kaşıntı-kaşıma kısır döngüsü), enfeksiyöz ajanlar ve immünolojik bozukluğun kompleks bir ilişkisi söz konusudur (36, 38-40).

1.1.4.1. Derinin bozulmuş bariyer fonksiyonu

Epidermal bariyer bozukluğu ve sekonder enfeksiyonlara yatkınlık AD'nin iyi bilinen özellikleridir ve yaygın görüşe göre bunlar immünolojik bozukluk sonucu gelişir. Aynı zamanda kserozis ve deri bariyerindeki anormalliklerin de inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir (40-42). Epidermal bariyerdeki savunmanın ilk

basamağını stratum korneum oluşturur. Stratum korneumun çevreden koruma ve su kaybının önlenmesi gibi temel görevleri vardır. Stratum korneumdaki primer bir hasarın AD'nin inflamatuvar kaskadını tetikleyerek transepidermal su kaybının artmasına, iritan ve allerjenlerin girişine, sekonder enfeksiyona ve inflamasyonun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (43). AD'de derinin bariyer fonksiyonu önemli derecede azalmıştır. Bunun nedeni kornifiye tabaka genleri olan filagrin ve lorikrin anormallikleri, seramid düzeylerinde azalma, endojen proteolitik enzimlerin artması ve transepidermal su kaybının artışı gösterilir. Stratum korneumda seramid azalması ve transepidermal su kaybının lezyonsuz deride dahi artması deri kuruluşuna yol açar. Sabun, deterjan ve şampuanlar derideki pH'yı yükseltip endojen proteazların aktivitesini artırır ve AD'li deride lipid metabolizmasını bozabilir. Böylece epidermal bariyer fonksiyonu daha fazla azalmış olur. Ek olarak, ev tozu akarlarının ve stafilokokların ürettiği proteinazlar da deri bariyerini bozar. Bu değişiklikler inflamatuvar cevaba, kutanöz hiperreaktivite ve deri hasarına neden olan iritan ve allerjenlerin deriden girişine izin verir. Protein antijenlere karşı kutanöz sensitizasyonun artması AD patogeneğinde rol alan T helper 2 (Th2) dominant sistemik yanıtın gelişmesine, protein antijenlere karşı havayolu hiperreaktivitesine yol açmakta ve astım gelişimi için predispozisyon oluşturmaktadır (36, 40, 44-46).

1.1.4.2. İmmünolojik mekanizmalar

Derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasıyla enfeksiyonlara yatkınlık ve immün sistem hücrelerinde hiperreaktivite meydana gelmektedir. IgE ile oluşan tip I reaksiyonları ve T hücreleriyle oluşan tip IV reaksiyonları ortaya çıkmaktadır. AD'de hem doğal hem edinsel bağışıklık sisteminde değişimler izlenmekte ve inflamasyon gelişmektedir. Bağışık, muaf anlamına gelen Latince 'immunis' terimi İngilizce 'immunity' kelimesine kaynak oluşturmakta ve immünite hastalığa, özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanmaktadır. Organizmanın enfeksiyonlara karşı ilk savunma mekanizması doğal bağışıklıktır. Edinsel bağışıklık ise T ve B hücre cevaplarını içermekte, humoral ve hücrel olmak üzere iki başlık altında değerlendirilmektedir. AD'de gözlenen çok çeşitli immünolojik anomaliler karşılaşmaları sonucunda allerjen spesifik IgE oluşmaktadır. Ekstresek tip AD'de izlenen artmış IgE antikor üretiminin akut fazdaki Th2

aktivasyonunun ve bozulmuş sitokin dengesinin sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca AD'li hastaların deri yüzeyinde sekretuar imünglobulin A düzeyinin azalmış olmasının kutanöz enfeksiyonlara eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (29, 47-52). AD'li deride IgE taşıyan langerhans hücrelerinin ve dendritik hücrelerin sayısının arttığı gözlenmektedir. Dendritik hücreler ve langerhans hücreleri antijen sunan hücrelerdir ve AD patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu hücreler T hücre farklılaşması ve interlökin salınımında görev almakta, aynı zamanda FcεRI üretmektedirler. FcεRI, mast hücreleri ve bazofiller üzerinde eksprese olan IgE moleküllerinin karboksi-terminal sabit bölgeleri için yüksek afiniteli reseptördür. IgE kan bazofillerinin ve doku mast hücrelerinin membranları üzerinde Fc reseptörüne bağlanarak bu hücrelerin degranulasyonunu sağlamaktadır. Sıklıkla birlikte izlenen FcεRI-IgE komplekslerinin antijenle uyarılması sonucunda mast hücreleri aktive olmakta ve ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının da dahil olduğu allerjik belirtiler başlamaktadır. AD'de artan FcεRI üretimi yüksek IgE seviyesinin sonuçlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Allerjen bağlanmış olan IgE taşıyan langerhans hücreleri Th2'leri aktive etmekte, ayrıca öncü T hücrelerinin Th2 yönünde farklılaşmasını uyarmaktadır (47-49, 53-55).

Nöroimmünolojik faktörlerle stresin de AD patogeneğine etki ettiği ve deride gelişen inflamasyonun nöroimmünolojik kontroldeki bozulmayla ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar AD'li hastalarda stresin Th2 bağımlı immün cevabı uyardığını, serotonerjik sistem işleyişinde değişimlerin ortaya çıktığını, ayrıca bu hastalarda çeşitli nörotransmitter anomalilerinin geliştiğini göstermektedir. Bağışıklık, sinir ve endokrin sistemlerinin bir bileşeni olan deride nörotransmitter ve nöropeptidler için bol miktarda reseptör ve yoğun bir myelinsiz duyusal lif ağı bulunmaktadır. Bu ağda yer alan sinir hücrelerinin uyarılması nöropeptid salınımına yol açmaktadır. Hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde yer alan nöropeptidler, immün sistem hücreleri üzerinde direk etki göstermekte veya hipotalamus-hipofiz-adrenal bezler ekseninde glukokortikoid gibi hormonların salınımını uyarak dolaylı yoldan etkili olmaktadır. Başlıca nöropeptidler arasında P maddesi, vazoaaktif intestinal peptid, nöropeptid Y, somatostatin, kalsitonin geni ilişkili peptid sayılmaktadır ve derideki sinir hücrelerinden salınan nöropeptidler keratinosit, endotel, mast ve langerhans hücreleri üzerinde etkili olmaktadır. Stresin

nöropeptidleri harekete geçirdiği, nöropeptidlerin de langerhans ve mast hücre fonksiyonlarını düzenledikleri bildirilmektedir. AD'de izlenen kaşıntının ortaya çıkmasında sitokinlerle birlikte bu nöropeptidlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca merkezi sinir sistemi epinefrin ve norepinefrin salgılarıyla da bağışıklığı kontrol etmektedir. AD'li hastalarda bu mekanizmanın veya hipotalamus-hipofiz-adrenal bezler eksenindeki düzenlemenin bozulması, artmış IgE seviyeleri ve Th2 tipi immün yanıtın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bağışıklık ve sinir sistemleri arasında bağlantı görevi gören nörotrofinler ise vazodilatasyon, ödem, kaşıntı, ağrı ve ter salınımında rol almakta, ayrıca T hücreleri üzerinde çeşitli etkiler göstermekte, AD çalışmalarında öne çıkan konulardan birini oluşturmaktadırlar (52-54, 56-59).

1.1.4.3. Genetik faktörler

Genetik yatkınlık AD gelişimi için bir ön koşul olarak bilinir. Çoğu AD hastasının astım, allerjik rinokonjonktivit, gıda allerjileri, ebeveynlerde, kardeşlerde ve kendi çocuklarında AD gibi atopik bozukluklar için aile öyküsü pozitifdir. AD gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks genetik bir hastalıktır. Monozigotik ikizlerdeki (%77) AD için konkordans oranının dizigotik ikizlere (%15) göre daha yüksek olması da patogenezdaki genetik faktörlerin rolünü destekler. AD'li ebeveynin anne veya baba olması AD ve diğer atopik hastalıkların çocukta görülmesi açısından önemlidir çünkü çocuktaki hastalık riski her zaman olmasa da çoğunlukla annede hastalık olması ile ilişkilidir. AD'de önemli yeri olan iki majör gen seti epidermal proteinleri kodlayan genler ve deriye spesifik olmayan immünolojik fonksiyonları kodlayan genlerdir (11, 60, 61).

Epidermal bariyer proteini olan filagrini kodlayan filagrin genindeki mutasyonlar AD için majör predispozan faktör olup, bir keratinizasyon bozukluğu olan iktiyozis vulgarise de neden olur. Kromozom 1q21'de yerleşen epidermal differensiyasyonu düzenleyen kompleks içerisinde yer alan filagrin keratinositlerdeki keratin agregasyonunu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır. Filagrin mutasyonu, hastalarda sıklıkla erken başlangıçlı şiddetli ekzema, yüksek oranda allerjen sensitizasyonu ve çocukluk çağında astım geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir (11, 36, 45, 62).

1.1.4.4. Kaşıntı

Kaşıntı vücudu zararlı dış etkenlerden korumak için geliştirilen fizyolojik korunma mekanizması olarak işlev gören rahatsız edici duyu olarak tanımlanabilir. Hastanın yaşam kalitesinde önemli etkisi olan kaşıntı AD'nin temel bir özelliğidir. Allerjenlere maruziyet, nemdeki değişiklik, terlemede artış ve iritanlara maruz kalmayla kutanöz hiperreaktivite ve kaşıma ile kendini gösterir. Kaşımayla ortaya çıkan mekanik travma proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin sentezlenmesine ve kaşıntı-kaşıma kısır döngüsüne neden olup AD'yi şiddetlendirdiği için kaşıntının önlenmesi önemlidir. AD'deki kaşıntının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kutanöz duysal algı olan kaşıntı papiller dermis ve epidermisteki nöropeptid içeren miyelinsiz sinir lifleri ile uyarılır. Nöropeptidler, interlökinler, proteazlar ve sitokinler direkt olarak kaşıntı reseptörlerine bağlanarak veya indirekt olarak histamin salınımıyla AD'deki kaşıntıyı tetikler. AD hastalarındaki Th2 lenfositlerinde fonksiyonel olarak aktif histamin 4 reseptörü eksprese edildiği gösterilmiştir. Histamin 4 reseptörünün uyarılması pruritojenik IL-31'in artışına neden olur. Bu mekanizma AD alevlenmelerindeki kaşıntı yoğunluğundaki artışı açıklayabilir. Sinir lifleri, nöropeptidler, nöropeptid reseptörleri ve nöropeptidleri yıkan enzimlerden oluşan kutanöz sinir sistemindeki dengesizlik AD'deki kaşıntı patofizyolojisinde önemli rol oynayabilir. Bakteriyel kolonizasyon ve kaşıntı indüksiyonu arasında bir ilişki olduğu, atopik kişilerde stafilokok süperantijeninin hızlıca IL-31 ekspresyonuna neden olduğu ve invitro olarak stafilokok enterotoksin B'nin lökositlerde IL-31 indüksiyonu yaptığı gösterilmiştir. Bu bulgular yeni keşfedilen ve T hücresi tarafından üretilen IL-31'in de AD'deki kaşıntıda önemli bir yeri olabileceğini desteklemektedir (36, 63, 64).

1.1.4.5. Enfeksiyöz tetikleyiciler

Atopik dermatit hastalarının bakteriyel, viral ve fungal deri enfeksiyonlarına duyarlılığı artmıştır. Yaklaşık olarak % 90'ında lezyonlarda *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) varlığı görülür. AD şiddetiyle *S. aureus* kolonizasyonu arasındaki korelasyon iyi bilinmektedir ve bazı hastalarda hastalığın alevlenmesinde kolonizasyon önemli bir mekanizmadır. *S. aureus* ile kolonizasyonun artması bariyer bozukluğu nedeniyle oluşur ve sonuçta bariyer fonksiyonunu daha da kötüleştirir.

AD'de yüzey pH'sının yükselmesi, serbest yağ asitlerinin ve seramid metaboliti olan ve potent aktimikrobiale aktivite gösteren sfingozinin azalması patojen kolonizasyonuna yatkınlık oluşturur. Ek olarak antimikrobiyal peptid ailesinden insan katelisinidin ürünü olan IL-37 ve insan β -defensin 2 ve 3 Th2 bağımlı mekanizmayla AD'de azalmıştır. AD'li hastalarda stafilokok ekzotoksinine spesifik IgE antikorları bazofil ve mast hücrelerine bağlanıp histamin salınımına neden olur, sonuçta kaşıntılı deri oluşur (65-68).

Atopik dermatitte immünolojik olarak CD8+ sitotoksik T hücrelerinin sayısı ve aktivitesi ile birlikte natural killer hücrelerinin de aktivitesi azalmaktadır. Gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı azalmakta, ayrıca azalmış plazmositoid dendritik hücre popülasyonu nedeniyle bu olgularda viral ve fungal enfeksiyonlar daha sık gelişmektedir. AD'li hastaların bazıları bir veya daha fazla kez, ekzema herpetikum da denen ciddi, disemine herpes simpleks virüs enfeksiyonu (ekzema herpetikum) atağı geçirir. AD'li hastalardaki viral deri enfeksiyonlarına yatkınlık yapan bazı kofaktörler belirlenmiştir. Bunlar Th2 polaritesinin, duyarlanma sayısının ve AD'nin şiddetinin artmasıdır. Th2 polaritesinin artması immünolojik olarak önemlidir çünkü Th2 sitokinleri efektif viral savunma için gerekli olan doğal ve kazanılmış immün sistemin bazı bileşenlerini ve epidermal farklılaşma kompleksindeki filagrin ve diğer bazı proteinlerin ekspresyonunu in vitro olarak azaltır. Ekzema herpetikuma yatkınlık, deri bariyer disfonksiyonu nedeniyle artmış viral penetrasyon, yetersiz antimikrobiyal cevap ve kazanılmış antiviral immün cevaptaki bozukluktan dolayı olur (69).

1.1.5. Klinik bulgular

1.1.5.1. İnfantil dönem atopik dermatit (<2 yaş)

İnfantil dönem 2-6 aylık bebeklerde başlar. 1,5-2 yaşında son bulabilir veya çocukluk döneminde de devam edebilir. Öncelikle yanaklarda ödemli papüller ve papüloveziküller şeklinde başlayan lezyonlar eritemli-kurutlu sızıntılı yuvarlak plaklara dönüşebilir. Saçlı deri, boyun, gövde ve ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde de lezyonlar görülür. İnatçı çocuk bezi dermatiti veya saçlı deride inatçı seboreik dermatit şeklinde karşımıza çıkabilir. Yüzde perioral ve perinazal alanlar sıklıkla korunmuştur. Lezyonların bu dağılımı bebeğin kaşınmasını sürtme yoluyla

ekstensör bölgelerde daha rahat yaşaması ile ilişkili olarak gelişmektedir. Emekleme ile birlikte dizler de etkilenir. Bu dönemde atopik AD'yi hiperimmünglobulin E sendromundan ayırt etmek güçtür (70, 71).

1.1.5.2. Çocukluk dönemi atopik dermatit (2-12 yaş)

İnfantil döneminin hemen ardından veya yıllar sonra başlar. 10-12 yaşlarında kaybolabilir. Ergenlik ve erişkin dönemi ile birleşebilir. Bu dönemde lezyonlar daha az eksudatiftir ve likenifiye olmaya eğilimlidir. Papüler veya prurigo benzeri lezyonlar ekstensör yüzeylerde görülürken, likenoid lezyonlar, diz-dirsek çukuru gibi fleksör yüzeylerde yerleşirler. Ek olarak baş, boyun, el-ayak bileği, eller ve ayaklar etkilenir (70, 71).

1.1.5.3. Ergenlik ve erişkin dönem atopik dermatit (> 12 yaş)

Subakut, kronik, likenifiye lezyonlar ve fleksural katlantıların tutulumu bu dönemde de devam eder ancak klinik görünüm değişebilir. AD erişkin dönemde çoğunlukla endojen ve ekzojen bileşeni olan kronik el ekzeması şeklinde görülür. Retroauriküler bölge, boyun ve göğüs de etkilenebilir. Ergenlik çağında ve genç kadınlarda meme başında lokalize AD plağı görülebilir. Dudakların vermilyon bölgesi ve çevresindeki deri de etkilenebilir. Çocukluğundan beri AD'si devam eden hastalarda yaygın veya tedaviye dirençli eritrodermik hastalık gelişme olasılığı yüksektir (11, 72). Kaşıntının şiddetli olması nedeniyle AD'nin tüm dönemlerinde papüller kolayca ekskorie olurlar. Bu ekskorie alanlar da kolaylıkla enfekte olur. Enfeksiyon eklendiğinde sızıntı, eksüdasyon ve krut bulunabilir. Yüzde eritem veya solukluk, mevsimsel değişiklik, deri kuruluğu, ince skuamlar, göz altında koyu renk, şiddetli kaşıntı tipik özelliklerdir (70).

1.1.5.4. Senil dönem (> 60 yaş)

Senil AD'nin klinik bulguları temel olarak erişkin dönem AD ile benzerdir. Yüzde, boyunda kronik ekzematöz dermatit, gövdede likenifiye/eksudatif lezyonlar ve ekstremitelerde likenifikasyon, kaşıntılı papüller ve prurigo nodularis benzeri lezyonlar görülür. Yüzde eritem ve solukluk, kaşların lateral kısmında dökülme (Hertoghe bulgusu), kirli boyun ve foliküler likenifiye papüller de senil AD'de görülebilir. Hastaların çoğunda likenifiye fleksural lezyonlar görülmez (11, 73, 74).

1.1.6. Tanı

Atopik dermatitte tanı koymak oldukça güçtür. Çünkü hastalığa özgü bir bulgu yoktur ve birçok bulgunun birarada olmasıyla tanı konur (70). Bazı yazarlar ve gruplar AD'nin klinik tanısı için kriterler ortaya koymuştur. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin ve Rajka kriterleridir (Tablo 1). Buna göre majör 4 kriterden 3 tanesi ve 3 minör kriteri olan hastalarda AD tanısı kesinleşir. Daha sonra geliştirilen ve 1994 yılından itibaren kullanılmakta olan İngiliz çalışma grubunun koyduğu kriterler, Hanifin ve Rajka ölçütlerinin sadeleştirilmiş halidir (Tablo 2). Buna göre kaşıntılı deri durumuna 5 yardımcı kriterden 3 veya daha fazlasının eşlik etmesi gerekir (44). Atopik bünyenin stigmatları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Atopik bünyenin stigmatları (75, 76)

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| Anamnezden elde edilenler | Majör stigmatlar | Kişisel öykü Aile öyküsü Pruritus Kronik tekrarlayıcı seyir |
| | Minör stigmatlar | Erken başlangıç yaşı mevsimsel değişkenlik, çevresel, emosyonel faktörlerden ve enfeksiyonlardan etkilenme, nonspesifik el dermatiti, gıda intoleransı, allerjik ürtiker, deri enfeksiyonları, terleme ile kaşıntı, ışığa duyarlılık, kumaşlarla irritasyon, yün intoleransı, kapalı giysilere intoleransı, çözücü intoleransı |
| Fizik bulgular | Majör stigmatlar | Tipik atopik ekzema |
| | Minör stigmatlar | İnfantil seboreik ekzema, yama tarzında likenoid ekzema, numuler ekzema, prurigo, pitriazis alba, yaygın deri enfeksiyonları, el ekzeması, dizidrotik ekzema, gözlerde kuruluk, meme başı ekzeması, keilit, perleş, alt dudakta medyan fissür, retroauriküler intertrigo, infraauriküler fissür, boyunda katlantılar, parlak tırnak; pigment değişiklikleri, allerjik rinit, konjonktivit veya astım, yüz tikleri, ağızdan nefes alma, gingival hiperplazi, kırışik çevreli ağız, tonsiller hipertrofi, granüler farenjit, pulmoner amfizem, torasik deformiteler |
| | Eşlik eden durumlar | İktiyoz, keratozis pilaris, coğrafik dil, juvenil plantar dermatoz, keratozis punktata, liken striatus, katarakt, keratokonus |
| | Bünyesel stigmatlar | Kuru deri, avuç içi ve ayak tabanı çizgilerinde artış, infraorbital katlantı, beyaz dermografizm, yüzde soluklaşma, orbital koyulaşma, düşük saç çizgisi, kaşların dıştan dökülmesi |
| Laboratuvar bulguları | Sık rastlanan antijenlerle erken tip deri reaksiyonları, sık rastlanan antijenlere özgü IgE antikor ve total IgE'de yükselme, anormal vasküler reaksiyonlar, hücresele immün defektler, nikel kontakt duyarlılık | |

1.1.7. Atopik dermatite eşlik eden karakteristik bulgular

Atopik dermatite tanıya katkıda bulunan birçok belirti eşlik edebilir.

Dennie-Morgan Çizgisi (infraorbital katlantı): Alt göz kapaklarının hemen altında genellikle doğumdan itibaren veya hemen sonrasında mevcut olan keskin bir çizgi olup atopik diatezin belirtisi olarak kabul edilir (77, 78). Bu çizgi hayat boyu devam eder (77).

Pitiriasis alba: Subklinik dermatitin bir formu olup sıklıkla atopik kaynaklıdır. Belirsiz sınırlı, parçalı hipopigmente yamalar, özellikle güneş gören ve yoğun pigmentasyonu olanlarda belirgindir. Daha çok yüzde yanaklarda olmak üzere, ön kol ve gövdede de görülebilir. Deskuamasyon genelde yoktur. Egzematöz dermatit sonucu oluşan postinflamatuvar hipopigmentasyondur (79, 80).

Perifoliküler belirginleşme: Koyu tenlilerde, özellikle de zencilerde kaz derisine benzer pürüklü bir cilt gelişebilir. Generalize perifoliküler belirginleşme AD için patognomonik sayılabilir (79).

Beyaz dermografizm: Normal deriye hafif bastırmakla, nokta şeklinde, keskin sınırlı olmayan beyaz renkte reaksiyonun gelişmesidir. Kuvvetli basınçla Lewis'in 3'lü cevabı (kırmızıçizgi, kızarıklık, kabarıklık) oluştuktan yaklaşık 15 dakika sonra beyaz bir çizgi gelişir. Beyaz dermografizm, yaşlılardan çok gençlerde, özellikle de 30 yaş altında daha kolay ortaya çıkar. Normal deride ortaya çıkması hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır (75).

Palmar hiperlinearite: Palmar çizgi ve işaretler genelde doğuştan vardır ve hayat boyu sebat eder. Bunlar kısmen kserosise bağlıdır (23). Hill kötü prognoz işareti olduğunu ileri sürmüştür (81).

Keilitis: Özellikle üst dudakta inflamasyon AD'de spesifiktir (82). Alt dudakta derin fissür oluşumu da AD'de sıktır (20).

Saç dökülmesi: Süt çocukluğu döneminde daha çok oksipital bölgede, okul çağı ve adolesanlarda temporal bölgede saç dökülmesi olur (75).

Hertoghe belirtisi: Kaşların lateral kısmında seyrelme ya da tam dökülmedir. Bu durumun derinin sürekli ovuşturulmasına bağlı olarak sekonder geliştiği ileri sürülmüştür (75).

Göz bulguları: AD'de birden fazla göz bulgusu birlikte olabilir. Özellikle anterior ve posterior subkapsüler katarakt bunlardan bazılarıdır. Posterior

subkapsüler katarakt daha sık görülmekle birlikte anterior subkapsüler katarakt AD için daha spesifiktir. Anterior subkapsüler katarakt anterior lensde spontan gelişebilir. Katarakt, şiddetli dermatit olanlarda ortaya çıkar. Tablodan kronik inflamasyona bağlı gelişen oksidatif hasar sorumlu tutulmaktadır. Adolesan ve erişkinlerin % 10-16'sında gelişir (80, 82-84). En çok 15-25 yaş arasında görülür. Her zaman bilateraldir (24, 82).

a) İnfraorbital koyulaşma: Her iki orbita medial inferior kısmında menekşegri renkte görülür (23). AD'li hastada orbital koyulaşma, kronik enflamasyona sekonder hiperpigmentasyon olarak yorumlanabilir (21, 75, 85).

b) Konjonktivit: AD'li hastalarda sık görülür. Allerjik rinitle birlikte olabilir. Özellikle polenlerle oluşan tip 1 reaktivitenin göstergesi olabilir. Ektropion gelişebilir (75). Keratokonus ve konikal kornea nadir görülen durumlardır (24, 75, 82).

Kaşıntı: Kaşıntılı deri AD'li hastalarda sık görülen bir özelliktir. Hafif dokunma, hava teması, saçların hareketi, ısı değişikliği veya deride minimal bir hasar gibi minor uyarılarla normal kişilerden farklı şekilde çılgınca bir kaşıntı nöbeti oluşabilir. Kaşıntıya neden olan uyarıdan sonra ya kaşıntı; uyarılan noktada olur, kısa süre sebat eder ve uyarı bitince durur yada uyarının olduğu alanın çevresinde geniş bir yüzeyde olur, kendiliğinden geçmez. Hafif friksiyon ve diğer yetersiz stimuluslar kaşıntıyla sonuçlanır. Epidermisdeki serbest sinir uçlarına ulaşan ağrı oluşturmayaacak seviyedeki mekanik, termal ve elektriksel stimuluslar bu şekilde sonuçlanır (23).

Kserosis: AD'li hastaların %50'sinden fazlasında kuru deri görülür. Deri kuruluğu özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde belirgindir. Sık yıkama ve solventlere maruziyet kserosisi arttırır. Kuru soğuk, rüzgar ve düşük nem oranı olan kış aylarında ısıtılan evlerde AD'li kişilerin semptomları artar (23, 85). Kışın AD'li hastaların çoğunluğu kötüleşir. Nem oranı artıp basınç düşünce dramatik bir rahatlama olur (23).

1.1.8. Histopatoloji

Atopik dermatitin histopatolojik özellikleri hastalığın dönemine göre değişir. Akut dönemde spongioz ve spongiotik vezikülasyon belirgindir. Eksüdatif epidermal veziküller interselüler ödem sonucu keratinosit bağlantılarının kopmasıyla oluşur.

Belirgin bir özellik olmasa da lenfosit ekzositozu çoğunlukla görülür. Yüzeysel pleksusta perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu olup akut lezyonlarda mast hücresi ve bazofillerde önemli bir artış olmaz. Subakut lezyonlarda epidermiste düzensiz akantoz ve psoriasiform hiperplazi görülür. Lezyon kronikleştikçe spongioz azalır, ovma ve kaşımaya bağlı değişiklikler artar. Kronik lezyonlarda hiperkeratoz, psoriasiform hiperplazi belirgin olup spongioz hafiftir. Yüzeysel perivasküler pleksusta mast hücrelerinde belirgin artış vardır. Eozinofiller de görülebilir. Küçük damarlarda, sayıca arttığı ve duvarlarında kalınlaşma olduğu için belirginleşme olur. Lezyonların artan likenifikasyonu ile birlikte liken simpleks kronikusta olduğu gibi hiperkeratoz belirginleşir ve papiller dermiste vertikal kollajen çizgilenmesi görülür (86). Demiyelinizasyon ve perinöral fibroz, şiddetli kaşıntı nedeniyle oluşuyor olabilir (75).

1.1.9. Ayırıcı tanı

Birçok inflamatuvar deri hastalığı, immün yetmezlikler, genetik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, deri malignite semptom ve bulguları AD'yi taklit edebilir. Tablo 5'de AD'de ayırıcı tanıya giren hastalıklar belirtilmiştir.

Tablo 5. Atopik dermatitte ayırıcı tanı (87, 88)

| | |
|---|--|
| 1) Konjenital hastalıklar <ul style="list-style-type: none">a. Netherton sendromub. Familial keratozis pilaris | 4) Malignite <ul style="list-style-type: none">a. Kutanöz T-lenfoma (Sezary sendromu)b. Letteree-Siwe Hastalığı |
| 2) Kronik dermatozlar <ul style="list-style-type: none">a. Seboreik dermatitb. Kontakt dermatitc. Numuler egzemad. Psoriasise. İktiyozis | 5. İmmün yetmezlikler <ul style="list-style-type: none">a. Wiskott-Aldrich sendromub. Ciddi kombine immün yetmezlikc. Hiperimmünglobulin E sendromud. Omenn sendromu |
| 3) Enfeksiyon, enfestasyon <ul style="list-style-type: none">a. Skabies (uyuz)b. HIV ile birlikte dermatitc. Dermatofitozlar | 6. Metabolik hastalıklar <ul style="list-style-type: none">a. Çinko eksikliğib. Pridoksin ve niasin eksikliğic. Multipl karboksilaz eksikliğid. Fenilketonüri |

1.1.10. Prognoz

Atopik dermatitin seyrini tahmin etmek zor olsa da hastalık genelde küçük çocuklarda daha şiddetli ve persistan seyredir. Özellikle bebeklik döneminde hafif AD'si olan hastaların 5 yaşından sonra % 40-60'ında spontan düzelme olduğu bildirilmiştir. 13 yaşına kadar hastaların yarısında düzelme görülüp, 30 yaşından sonra az sayıda olguda AD kalıcı olur. Erken başlangıçlı ve şiddetli AD'si olan

çocuklarda, astım ve saman nezlesinin eşlik ettiği ve ailede AD öyküsü olanlarda AD daha kalıcı seyrederek. Gıda ve inhalan antijenlere karşı IgE'si yüksek olan 2 yaşındaki çocuklarda prognoz daha kötü olabilir. Ergenlik çağında AD için tedavi alanların yarısından fazlasında erişkin çağda nüks görülebilir. Ayrıca AD'li hastalar erişkin çağda özellikle mesleki iritan el ekzeması için riskli gruptadır (36, 72).

1.1.11. Tedavi

Atopik dermatitli hastaların tedavisindeki amaç kaşıntı ve inflamasyonu azaltmak ve yeterli nem sağlamaktır. Ataklara sebep olan faktörleri bulmak ve ortadan kaldırmak da çok önemlidir (89). Allerjenler, enfeksiyonlar, fiziki çevre ve emosyonel stres kaynakları göz önüne alınarak akut ve kronik dönemleri kapsayan tedavi planları yapılmalıdır. Tedavi kişiselleştirilmelidir ve hastalara tedavinin küratif olmadığı, semptomların azaltılmasında tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır (90). AD tedavisi bileşenleri:

- Tetikleyici faktörlerden (irritan, allerjen, enfeksiyon) kaçınmak
- Genetik olarak belirlenmiş bozulmuş epidermal bariyer fonksiyonu açısından deri bakımı
- Subklinik inflamasyon ve akut atakları kontrol etmek için antiinflamatuvar tedavi
- Seçilmiş vakalarda yardımcı veya tamamlayıcı tedaviler

Atopik hastalar sıcak, soğuk, aşırı nem ve kuruluk, yünlü giysiler, iritan maddeler, derinin aşırı ve sık yıkanması ve mekanik travmadan korunmalıdır. AD'li hastaların en önemli sorunu derinin kuru olmasıdır. Deri banyodan sonra ve günlük rutin yaşamda nemlendirilmelidir. PH'sı nötr olan sabunlar tercih edilmelidir. Kaşıntının kesinlikle engellenmesi gerekir. Bu nedenle hastaların psikiyatrik yardım alması uygun olabilir (91).

1.1.11.1. Tetikleyici faktörlerden kaçınma

Tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve uzaklaştırılması AD tedavisinin en önemli basamağını oluşturur. AD'li hastalarda bireysel olarak hastalığı tetikleyen faktörlerin tesbiti ve bunlardan korunma yollarının öğretilmesi hastalığın atak sayısını azaltır ve remisyon süresini uzatır. Çevredeki birçok faktör veya madde AD'li hastanın derisini irrite edebilir ve ekzema ataklarını başlatabilir. Bu faktörler

içinde sabun, deterjan, kimyasallar, sigara dumanı, sentetik veya ynl giysiler, aşırı sıcak ve nem, hava kaynaklı allerjenler, gıda allerjenleri, mikroorganizmalar ve kaşıma alışkanlığı sayılabilir (36, 38, 40, 72).

Bunların yanı sıra yoğun fiziksel etkinlik, vücut ısısı artışı, terleme, yanlış banyo alışkanlıkları, nemlendirici kullanımındaki hatalar ve emosyonel stres de hastalığı tetiklemekte ve kaşıntıyı arttırmaktadır. Köpük banyosu, çok sıcak suyla yapılan banyolar ve sık el yıkamaktan kaçınılmalıdır. Alkol, astrenjan ya da parfüm içeren temizlik ürünleri, sert deterjan ve sabunlar deride kuruluğa yol açar. Sabun yerine temizleyici olarak dağılabilen krem kullanılabilir. Sabun kullanılacaksa kurutucu etkisi olmamalı ve nötral pH'lı olmalıdır. Naylon içeren, sentetik ve ynl giysiler kullanılmamalı, pamuklu giysiler tercih edilmelidir. Yeni alınan giysiler kimyasal kalıntılar açısından giymeden önce yıkanmalıdır. Deterjan kalıntısını önlemek için çamaşır yıkarken sıvı deterjan kullanılmalı ve iki kere durulama yapılmalıdır. Yaşanılan evre sıcaklık ve nem açısından uygun olmalı, yatak odası sıcak olmamalı, kirli ve tozlu yerlerden kaçınılmalıdır. AD'li hastalar çok sıcak, tozlu, nemli iş ortamı veya sık el yıkama, deterjan, çözücü, kostik madde kullanımı olan iş alanlarını sememelidir. Kapalı ortamda sigara dumanı ve uçucu organik bileşikler, açık ortamda egzoz dumanı AD'yi tetikleyebildiği için bunlardan kaçınılmalıdır. Emosyonel stres AD'ye neden olmaz ancak AD'yi tetikler. Hastanın ruhsal durumu değerlendirilmeli ve gerekirse psikiyatri konsultasyonu önerilmelidir. Hasta ve ailesi için bilişsel davranşçı terapiler ve grup terapileri faydalı olur. AD rutin çocukluk ağı aşıları için bir kontrendikasyon değildir. Bazı aşılarda çok az oranda yumurta proteini olmasına rağmen genelde sorun oluşturmaz ancak çocuğun yumurta proteinine karşı ciddi sistemik reaksiyonu olduğu biliniyorsa influenza ve sarı humma aşıları risklidir (92-94).

Atopik dermatiti tetikleyen spesifik allerjenler ev tozu, hayvan tüyü, polen, kf gibi hava kaynaklı allerjenler ve gıda allerjenleridir. yk, deri prick testi ve serum spesifik IgE seviyesinin ölçümü ve bazı olgularda atopi yama testi kullanılarak allerjenler belirlenebilir. Deri testleri veya serum spesifik IgE seviyesinin negatif olması, şüpheli allerjeni ekarte etmek açısından yüksek prediktif değere sahiptir. Özellikle gıdalara karşı pozitif deri veya invitro testler sıklıkla klinik semptomlarla örtüşmez ve kontrollü gıda provokasyon testi ve eliminasyon diyetleriyle

doğrulanmalıdır. Bebeklikte inek sütü, yumurta, soya, buğday, yer fıstığı ve kabuklu kuruyemişler AD'ye en sık neden olan veya şiddetlendiren gıda allerjenlerindedir. Gıda allerjilerinde kesin tanı, çift-kör, plasebo kontrollü gıda provokasyon testleriyle konmaktadır. Gıda provokasyon testinde pozitiflik olan gıdaların alınmamasıyla klinik düzelme görülür. Nutrisyonel eksikliğe neden olabilecek aşırı eliminasyon diyetlerine genelde ihtiyaç duyulmaz çünkü çoklu pozitif deri testlerine rağmen kontrollü provokasyon testinde hastalar üç veya daha az sayıda gıdaya reaksiyon gösterirler. Genellikle üç yaş sonrasında besin allerjileri azalır ya da ortadan kalkabilir (36, 40).

Atopik dermatit alevlenmesinde rolü olan inhalan allerjenlerden en önemlisi ev tozu akarlarıdır. Akarlardan uzun süreli korunmayla deri lezyonlarının düzeldiği bildirilmiştir. Akarlardan korunmak için yatak yorgan ve yastıkların akarlara geçirgen olmayan özel kılıflarla kaplanması, özellikle yatak odasından kumaş eşyaların ve halıların uzaklaştırılması, yatak çarşaflarının haftada bir kez 60°C'nin üzerinde yıkanması ve yatak odasının rutubetsiz olması gerekir (36, 40, 93, 94).

1.1.11.2. Topikal tedavi

Topikal tedavi AD tedavisinin temelini oluşturur. Etkili bir topikal tedavi için yeterli güçte, yeterli dozda ve doğru uygulama yapılması önemlidir. Topikal tedavi her zaman nemli deriye uygulanmalıdır. Akut eroziv ve akıntılı lezyonlarda özellikle çocuklarda topikal ilaçların kullanımı tolere edilemediği için topikal ilaç uygulamasından önce ıslak bandaj uygulaması ağrı ve yanma şikayetlerini azaltır. Geleneksel yaklaşımda topikal antiinflamatuvar tedavi sadece lezyonlu deriye uygulanıp, lezyonlar gerileyince tedaviyi azaltmak veya kesmek şeklindeydi. Reaktif yaklaşım olarak da bilinen bu görüşün yerini son yıllarda proaktif tedavi yaklaşımı almıştır. Proaktif yaklaşım topikal antiinflamatuvar tedavinin lezyonlu deriye uzun dönem, düşük doz, aralıklı olarak ve aynı zamanda lezyonsuz tüm vücut derisine de nemlendirici uygulamak şeklindedir (92, 95, 96).

1.1.11.2.1. Deri hidrasyonu

Deri kuruluğu AD'nin başlıca semptomlarından biridir. AD'deki deri bariyeri bozukluğu allerjen girişini kolaylaştırdığı için deride irritasyon ve inflamasyona yatkınlık artar. Deri bütünlüğünün korunması için nemlendiriciler tedavinin ana

basamağını oluşturur. Kullanılacak nemlendirici tipi deri kuruluşunun şiddeti, uygulanacak alan, hastanın uygulayabilirliği ve mevsime göre değişir. Nemlendiriciler losyon, krem veya pomad formunda bulunur. Pomadlar ve yağ içinde su emülsiyonları losyonlara ve su içinde yağ emülsiyonlarına göre daha okluzivdir ve daha az yanma batma hissine neden olurlar. Losyon ve kremler koruyucu, çözücü ve parfüm içerdiği için irritasyona neden olabilir. Losyonların içerdiği suyun buharlaşma özelliğinden dolayı kurutucu etkisi olabilir. Okluziv pomadlar bazen folikülite neden olduğu için bu hastalarda okluziv olmayan ajanlar seçilmelidir. Nemlendiriciler günde 2 kez tüm deri yüzeyine uygulanmalıdır (36, 92, 95).

Banyonun çoğu hastada yatıştırıcı etkisi vardır. Günlük 10-20 dakikalık ılık banyo sonrası ilk üç dakika içinde derinin nemlendirilmesi, derinin bariyer fonksiyonunu, nem oranını artırır ve topikal steroid ihtiyacını azaltabilir. Ancak nemlendirici kullanılmaksızın yapılan banyo deriyi kurutup epidermal bariyeri bozabilir. Banyoda ılık su ve deriyi irrite etmeyen temizleyiciler kullanılmalı, kokulu sabunlardan ve banyo köpüklerinden kaçınılmalıdır. Banyo sırasında deri sert bir şekilde ovarak temizlenmemelidir. Tedaviye dirençli kronik lezyonlarda ıslak bandaj kullanılabilir. Islak bandajın fazla kullanılması maserasyon ve sekonder enfeksiyona yol açabilir. Islak bandajın kurutucu etkisi de olabileceği için nemlendiriciyle birlikte kullanılmalıdır (36, 92, 95, 97).

1.1.11.2.2. Topikal antiinflamatuvar tedaviler

1.1.11.2.2.1. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler AD'nin akut alevlenmelerinde ilk basamak antiinflamatuvar tedavi seçeneğidir. Antiinflamatuvar etkilerinin yanında immüsupresif, vazokonstriktif ve antiproliferatif etkileri de vardır. Bu ilaçlar vazokonstriktör etki güçlerine göre 7 sınıfa ayrılırlar. Sınıf 1 en güçlü iken, sınıf 7 en zayıf topikal kortikosteroid grubunu oluşturur (98) (Tablo 6). Uygulanacak olan topikal kortikosteroidin gücü ve bazı uygulanacak alan, hastanın yaşı ve AD lezyonlarının yaygınlığı, tipi (akut-kronik) ve kalınlığına göre değişir (37, 72, 95).

Tablo 6. Potenslerine göre topikal kortikosteroidler (98)

| Grup | Jenerik adı | Ticari adı |
|-----------------------|---|---|
| 1-Süper potent | %0.05 Klobetazol propionat %0.03 Diflukortolon valerat | Dermovate pomad, krem, losyon Psoderm losyon Psovate pomad Temetex pom, yağlı pomad, krem Impetex krem Nerisona-C krem Travacort krem |
| 2-Potent | %0.1 Metilprednizolon aseponat %0.025 Beklametazon dipropionat %0.05 Betametazon dipropionat pomad %0.1 Halsinonid pomad %0.1 Mometazon furoat pomad | Advantan pomad, yağlı pomad, krem Beklazon pomad, krem, losyon Diprolen pomad Betacorton yağlı krem |
| 3-Orta potent | %0.05 Betametazon dipropionat %0.01 Betametazon valeratpomad %0.1 Halsinonid %0.1 Triamsinolon asetonid %0.005 Flutikason propionat | Diprolen krem Betnovate pomad Betacorton krem, Volog krem Kenacort-A pomad, krem Cutivate pomad |
| 4-Orta potent | %0.1 Mometazon furoat | Elocon krem |
| 5- Orta potent | %0.01 Betametazon valerat *%0.05 Flutikason propionat *%0.05 Klobetazon butirat *%0.025 Flokortolon asetonid *%0.1 Hidrokortizon butirat %0.1 Prednikarbat %0.05 Halometazon monohidrat | Betnovate krem, losyon Celestoderm-V krem Dermakort krem Cutivate krem Eumovate pomad, krem Ultralan pomad, krem, losyon Locoid yağlı krem, krem Dermatop pomad, krem, losyon Sicorten krem, pomad |
| 6-Zayıf potent | %0.025 Fluosinolon asetonid | Synalar krem |
| 7-Zayıf potent | %0.5 Hidrokortizon %0.5 Prednizolon asetat %0.02 Flumetazon pivalat %0.1 Deksametazon %0.125 Prednizolon | Hipocort krem, fort krem Üreacort krem Hexacorton krem Locacorton-V krem Locaselen pomad Maxidex pomad Prednol krem, pomad |

Göz kapağı, yüz, aksilla ve kasıklarda ve 1 yaşından küçük bebeklerde düşük etki gücü olan topikal kortikosteroidler kullanılmalıdır. Kalın ve likenifiye plaklarda, prurigo benzeri lezyonlarda ve palmoplantar alanlarda güçlü etkili topikal steroidler seçilmelidir. AD'nin alevlenme döneminde yeterli güçte günde 2 kez 3-7 gün kullanılıp sonra idame tedavide ise uygulama sıklığı veya gücü azaltılır. Hafif

şiddette AD'de haftada 2 veya 3 kez uygulanan az miktarda topikal kortikosteroid (aylık olarak bebeklerde 15 gr, çocuklarda 30 gr ve erişkinlerde 60-90 gr) ile birlikte yaygın nemlendirici kullanılarak iyi bir idame sağlanabilir. Topikal kortikosteroidler yanlış kullanılırsa bazı yan etkileri olabilir. Ebeveynleri uygulanacak miktar konusunda eğitmek gerekir. Bunun için parmak ucu ünitesi hesabı kullanılır. Elin işaret parmağının distalinden ilk büküm yerine kadar olan mesafe bir parmak ucu ünitesi olarak kabul edilir. Bir ünite yaklaşık olarak 0.5 gr ilaç miktarına denk gelir. Bu miktar vücudun % 2'si için yeterli ilaç miktarını içerir. Bu da yaklaşık iki avuç içi kadar alana denk gelmektedir. Sistemik yan etkiler çocuklarda büyüme geriliği, kemik yoğunluğunda azalma ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanmasını içerir. Lokal yan etkiler stria gelişimi, deri atrofisi, perioral dermatit, telenjektazi oluşumunu içerir. Uygun güçte kortikosteroid kullanılarak bu yan etkiler minimize edilebilir. Göz çevresinde topikal kortikosteroid kullanılırken glokom açısından dikkatli olunmalıdır (36, 72, 92, 99, 100).

Atopik dermatitte klinik olarak düzelen veya normal görünen deride histolojik olarak subklinik inflamatuvar değişiklikler devam eder. Akut alevlenmeleri önlemek için normal görünen deriye antiinflamatuvar tedavinin uygulanmaya devam edilmesi yani remisyon sağlandıktan sonra aralıklı olarak antiinflamatuvar tedaviye devam etmek proaktif tedavi olarak bilinir. Akut alevlenme dönemi geçtikten sonra haftada iki gün uygulanan topikal kortikosteroid tedavisinin AD'de nüks oranını azalttığı gösterilmiştir (101).

1.1.11.2.3. Topikal immünmodulatörler

1.1.11.2.3.1. Topikal takrolimus

Topikal immünmodulatör olan takrolimus mast hücrelerinin degranülasyonuna engel olarak mediatör ve sitokinlerin ortama salınmalarını baskılar ve stafilokok antijenlerini etkiler (102). Çocuk ve erişkin AD'li olgularda %0,03, %0,1 ve %0,3 konsantrasyonlarda bir yıl süre ile günde iki kez deriye sürülür ve deri belirtileri iyileştikten bir hafta sonra tedaviye ara verilmesi önerilir. (102-104). Yapılan araştırmalarda topikal takrolimus uygulaması sonucu sistemik absorpsiyon olabileceği sonucuna varılmıştır (105). Ayrıca uygulanan deri bölgelerinde yanma, kaşıntı, eritem ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilmektedir (106). Kollajen

sentezini etkilemedikleri için uzun ve uygunsuz topikal kortikosteroid kullanımıyla oluşan atrofi, stria, telenjektazi ve purpuraya yol açmazlar. Nefropatili hastalarda, hamilelerde, 2 yaşından küçüklerde, fototerapi alanlarda ve ihtiyoziform eritrodermada (Netherton sendromu) güvenlik nedeniyle topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılmamalıdır. Food and Drug Administration (FDA) 2005'te topikal immünmodülatör uzun süreli kullanımının deri kanserleri ve lenfoma gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair bir uyarı yayınlamıştır. Ancak her iki ilaçla ilgili lenfoma ve fotokarsinogenez gelişim riski ile ilgili kanıtlanmış bir çalışma bulunmamakta olup uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun dönemli veriler olmadığı için takrolimus ve pimekrolimus kullanırken etkili şekilde güneşten korunma önerilir (36, 72, 107-110). Takrolimus %0.1 merhemini antiinflamatuvar etkinliğinin orta güçte steroidlerle eşdeğer, %1 pimekrolimus kremin ise daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Topikal takrolimus atak sayısını ve şiddetini azaltmakta, major ataklar arasındaki süreyi uzatmakta, kaşıntı ve diğer deri bulgularını hafifletmektedir (38, 95, 101).

1.1.11.2.3.2. Topikal pimekrolimus

Topikal pimekrolimus inflamatuvar sitokinlerin sentezini ve ortama salınmalarını T hücre ve mast hücre aktivasyonunu etkileyerek engeller (102, 103). Pimekrolimus keratinosit, fibroblast veya endotelial hücre hattının büyümesini etkilemez. Yüksek molekül ağırlığı ve lipofilik özelliğinden dolayı kortikosteroidlere göre daha az deriden emilir. Kortikosteroidler gibi deri atrofisi ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa etkisi gözlenmez. Takrolimus ile arasındaki fark, etkisinin bir miktar daha zayıf ancak iritan yan etkisinin daha az olmasıdır. %74-87 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Önemli bir özelliği de iki yaşın altında da kullanılabilmesidir (111). %1 pimekrolimus krem 3-6 hafta süre ile günde iki kez uygulanır ve takiben 1 yıla kadar gerektiği kadar kullanılabilir. Yapılan araştırmalarda SCORAD indeksini %50-75 oranında azalttığı bildirilmiştir. Uygulama yerinde en sık gözlenen reaksiyon yanma hissidir (%8-26) (102-105).

1.1.11.3. Fototerapi

Fototerapi AD'de topikal tedavilere yanıt vermeyen erişkinlerde ve 12 yaş üstü çocuklarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. AD lezyonlarında T hücre

apoptozu, dendritik hücrelerde azalma ve sitokin ekspresyonunda modifikasyon yaparak immünmodulator etki gösterir. Ek olarak ultraviyole tedavisi AD'li hastaların derisindeki *S.aureus* kolonizasyonunu azaltarak antimikrobiyal etki gösterir. Ultraviyole (UV) B (280-320 nm), UVA (320-400 nm), uzun dalga UVA1 (340-400 nm), darbant UVB (311-313 nm), kombine UVA ve UVB, psoralen-UVA (PUVA) ve banyo PUVA AD tedavisinde kullanılabilir. Akut alevlenmelerde UVA1, kronik orta şiddette AD'de darbant UVB önerilir (95, 112-114). Fototerapinin başlangıcında akut alevlenmeleri önlemek için topikal kortikosteroid ve nemlendirici de kullanılmalı ancak takrolimus ve pimekrolimus gibi topikal immünmodulatorlerden kaçınılmalıdır (114). PUVA'nın etkin olduğu gösterilse de AD'li hastalar çoğunlukla genç yaşta olduğu için ve karsinogenez riskinden dolayı AD'de ilk seçenek değildir. Fototerapinin erken dönem yan etkileri deride eritem, ağrı, kaşıntı ve pigmentasyon, uzun dönem yan etkileri ise deride erken yaşlanma ve deri maligniteleridir (95, 114).

1.1.11.4. Sistemik antiinflamatuvar tedaviler

Sistemik antiinflamatuvar tedavi, yoğun topikal tedaviye cevap vermeyen şiddetli, dirençli AD hastaları ile sınırlı tutulmalıdır. Kar-zarar dengesi dikkatlice değerlendirildikten sonra immünsupresif tedavi başlanmalı ve bu tedavileri alan hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.

1.1.11.4.1. Sistemik kortikosteroidler

Atopik dermatitli hastaların vücut yüzeyinin %25'inde deri belirtisi varsa tedaviye sistemik kortikosteroidler eklenebilir (115). Şiddetli AD'de etkili olmasına rağmen ilaç bırakımını takiben alevlenmeler ve uzun süreli kullanımda yan etkiler sıklıkla (29, 77). Bu nedenle uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin AD'de yeri yoktur (22, 83, 75). Akut ataklar kısa süreli prednizon veya prednizolon kullanılarak kontrol altına alındıktan sonra diğer tedavi seçeneklerine geçilmesi önerilmektedir (116).

1.1.11.5. Sistemik antihistaminikler

Klasik antihistaminikler, sedatif etkileriyle AD'li hastada pruritus- kaşıma-egzema-pruritus döngüsünü kırabilmektedir (29, 77, 117). Klasik, sedatif antihistaminikler, son derece iyi risk/ güvenlik profilleri olan ilaçlardır. Modern,

sedatif olmayan antihistaminikler de çalışan ve araç kullanan hastalar için kolaylık oluşturur. Sedatif olmayan antihistaminiklerin AD'deki etkinliği, son çalışmalarda kanıtlanmıştır (116).

1.1.11.6. Antibakteriyel ve antifungaller

Deri kültürlerinde stafilokok üretilen AD'li hastalarda stafilokokkal penisilin direnci nedeniyle günde 2 kez verilen sefuroksim aksetilin koloni sayısında azalma oluşturduğu saptanmıştır. *Pitriopsisporium ovale*'ye pozitif prick test cevabı olanlarda ketokonazol tedavisinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (29).

1.1.11.7. Ketotifen

Atopik dermatit patogenezinde rol oynayan mast hücrelerini stabilize ederek oluşturduğu antiallerjik etkiyle, atak sıklığı ve sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Güvenli ve etkili bir ilaç olduğundan dolayı çocukluk çağı AD'sinde erken dönemde kullanılması önerilmektedir (29). Gıda alerjilerinin tedavisi ve önlenmesinde de ketotifen tedavisiyle anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (27).

1.1.11.8. Kromolin sodyum

Besin allerjilerinde oral yolla kullanılan bu ajanın, besinlerin neden olduğu ve Radyoallergosorbent Test (RAST) pozitifliği olan AD'li çocuklarda iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (29).

1.1.11.9. Siklosporin

Siklosporin immünsupresif ve antiinflamatuvar etkisi olan bir ajan olup, hücre içi siklofiline bağlanarak ve kalsinörin fosfatazı inhibe ederek T lenfosit aktivasyonunu, IL-2 ve diğer aktive T hücrelerinin transkripsiyon faktörü bağımlı proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Siklosporin tedavisi yetişkinlerde ve çocuklarda konvansiyonel tedavilere dirençli, şiddetli AD'de tercih edilir. Tedavi hastanın durumuna göre uzun veya kısa dönem şeklinde ve yüksek (3-5 mg/kg) veya düşük (2,5 mg/kg) doz uygulama şeklinde ayarlanır. Sıklıkla 5 mg/kg/gün şeklinde başlanıp yavaş bir şekilde minimal etkili doza düşürülür. Siklosporin tedavisiyle AD'li hastalardaki deri lezyonlarında ve kaşıntıda hızlı bir düzelme görülür ancak potansiyel yan etkilerinden hipertansiyon ve nefrotoksisite gelişimi kullanımını kısıtlar. Tedavi için uygun hasta seçimi ve tedavi boyunca kan

basıncı ve kreatin düzeyinin dikkatli takibi gerekir. Uzun dönem kullanımıyla melanom dışı deri kanseri riski arttığı için fototerapiyle birlikte kullanılmalıdır. Siklosporinin kesilmesinden sonra hızlı nüks görülebilir (11, 95, 118, 119).

1.1.11.10. Metotreksat

Metotreksat bir folik asit antogonisti olup pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek DNA sentezini engeller. Antiinflamatuvar etkisini hücre içi ve hücre dışı adenozin seviyesini yükselterek gösterir. Adenozin lökosit kemotaksisini ve nötrofil ve makrofajlardan serbest oksijen radikallerinin salınımını azaltır. Ek olarak TNF- α , IL-10 ve IL-12 salınımını da azaltırlar. Bazı çalışmalarda metotreksatın orta-şiddetli AD'de klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Metotreksat tedavisi şiddetli AD'de, siklosporin tedavisi etkili değilse veya kontrendike ise önerilir. Psoriasisteki gibi 7.5-25 mg/hafta şeklinde kullanılabilceği gibi, her hafta birbirini izleyen ardışık 4 günde 2.5 mg alınması gibi daha sık dozlama şeklinde kullanımını önerenler de vardır (95, 118, 120, 121).

1.1.11.11. Azatiyopirin

Azatiyopirin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresan etkileri olan bir pürin analogudur. Şiddetli AD'li hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Azatiyopirine bağlı miyelotoksisiteye neden olabileceği için hastalar tedavi öncesinde tiyopürin metiltransferaz enzim aktivitesi açısından incelenmeli ve normale 2-3.5 mg/kg/gün, düşükse 0.5-1 mg/kg/gün şeklinde doz ayarlaması yapılmalıdır (11, 36, 122).

1.1.11.12. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil (MM) inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe edip pürin sentezini önleyerek immünsüpresyona sebep olur. Diğer tedavilere dirençli AD'li hastalarda 2 gr/gün dozunda MM ile AD lezyonlarında gerileme olduğu bildirilmiştir (36, 121). MM genelde iyi tolere edilir. En sık bulantı-kusma gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülür. Doza bağlı kemik iliği supresyonu yapabilir. Tedaviye 4-8 hafta içinde yanıt alınmazsa MM kesilmelidir (36, 121).

1.1.11.13. İspatlanmamış tedaviler

1.1.11.13.1. İnterferon gama

Atopik dermatit patogenezinde düşük interferon (IFN) seviyesi, artmış IL4 ve IgE seviyesi görülür. IFN gama IgE cevabını, Th2 hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu baskılar. Bazı çalışmalarda AD'de etkili olduğu bildirilmiştir. Hanifin ve ark.'nın yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada IFN alan 38 hastanın % 45'inde % 50'nin üzerinde iyileşme görülmüştür (123). IFN gama kullanımına bağlı baş ağrısı, kas ağrısı ve ateş gibi grip benzeri semptomlar görülebilir (36, 95).

1.1.11.13.2. Biyolojik ajanlar

1.1.11.13.2.1. Omalizumab

Anti-IgE monoklonal antikor olan omalizumab IgE'nin yüksek afinite reseptörüne bağlanmasını engeller. Omalizumabın AD'de etkisiyle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Orta ve şiddetli allerjik astım ve AD'si olan 21 hastayla yapılan çalışmada AD'de klinik ve istatistik olarak anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (124).

1.1.11.13.2.2. Rituksimab

Anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab olgun B hücrelerini inhibe eder ancak plazma hücrelerini ve IgE seviyesini etkilemez. Şiddetli AD'li 6 hastada rituksimab uygulamasıyla ekzema alanı ve ağırlık indeksinde önemli oranda azalma görülmüştür (125).

1.1.11.14. Allerjen spesifik immünoterapi

Allerjen Spesifik İmmünoterapi (ASİT) bir allerjene karşı gelişen hipersensitiviteyi yavaşça artan oranda allerjen uygulayarak azaltmayı hedefleyen tedavi şeklidir. Allerjik rinit ve ekstresek astımdaki etkisinden farklı olarak ASİT'in AD'deki etkisiyle ilgili veriler çelişkilidir. Caraballo ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, ev tozu akarına yönelik immünoterapi yapılan grupta 6 ay sonunda AD semptomlarında önemli oranda azalma görülmüştür (126).

1.1.11.15. Yardımcı farmakolojik tedaviler

1.1.11.15.1. Antihistaminikler

Sistemik antihistaminikler dermisteki H1 reseptörlerini bloke ederek histamine bağlı kaşıntıyı engellerler. AD'deki kaşıntıda histamin dışındaki medyatörler de rol aldığı için bazı hastalarda etkisi sınırlıdır. Sedatif antihistaminikler (hidroksizin, difenhidramin, doksepin) AD'deki kaşıntı-kaşıma kısır döngüsünü kırmada özellikle uykuyu bölen ve gece şiddetli olan kaşıntıyı engellemede yararlıdır. Şiddetli kaşıntının eşlik ettiği alevlenmelerde yerel steroidlere yardımcı olarak kullanılırlar (11, 38).

1.1.11.15.2. Antimikrobiyal tedavi

Atopik dermatitte lezyonlu ve lezyonsuz deride *S.aureus* kolonizasyonu sık görülür. *S.aureus* enfeksiyonu AD'nin en sık görülen komplikasyonlarından olup hastalık alevlenmesine ve deri lezyonlarının şiddetlenmesine neden olur. Antiseptikler AD'nin uzun dönem tedavisinde enfeksiyonu önlemek ve bakteri sayısını azaltmak amacıyla kullanılır. Triklozan ve klorheksidin gibi yerel antiseptiklerin düşük duyarlandırıcılık potansiyeli ve düşük direnç gelişme riski gibi avantajları vardır. Bunlar nemlendiricilerin içerisinde veya ıslak bandaj uygulamasıyla kullanılabilir. Bakterilerin yol açtığı sekonder enfeksiyonların önlenmesinde banyo suyuna sodyum hipoklorit eklenmesi bakteri kolonizasyonu azaltarak etkili olur. Sekonder enfeksiyonların hafif ve lokalize formlarında yerel antibiyotikler faydalı olabilir. Topikal fusidik asit *S.aureus*'a etkilidir ancak uzun süreli kullanıldığında direnç gelişebileceği için iki hafta gibi kısa süreli kullanılmalıdır. Burundaki *S.aureus* kolonizasyonu için topikal mupirosin kullanılabilir (38, 95, 127). Yaygın sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için sistemik antibiyotik tedavisi gerekir. 1. ve 2. kuşak sefalosporinler veya semisentetik penisilinler 7-10 gün verilir. Bunlara karşı allerji varsa klindamisin veya oral fusidik asit verilebilir. Dirençli suşların gelişme riski nedeniyle idame tedavi önerilmez. Herpes simpleks virüs ile enfeksiyon AD'nin ciddi ve hayatı tehdit edebilen bir komplikasyonu olup asiklovir ve valasiklovir gibi sistemik antiviral ajanlarla tedavi edilmelidir (38, 44).

1.1.11.16. Alternatif/ tamamlayıcı tedaviler

Diyete eklenen akşam çuha çiçeği yağı, hodan yağı gibi lipid takviyelerinin plaseboya üstünlükleri gösterilememiştir. Çin bitkisel tedavisi hastalık ve kaşıntı şiddetini azaltmasına rağmen etkisi geçicidir. Hepatik toksisite, kardiyak yan etkiler ve idiyosenkratik reaksiyonlar gelişebilir. Bitkilerin içerikleri tam olarak bilinmemekte ayrıca bazı preparatlar kortikosteroid içermektedir. AD’de Çin bitkisel tedavisi halen araştırma aşamasındadır (11, 36). Tablo 7 ve 8’de AD tedavisi özetlenmiştir.

Tablo 7. Hafif-orta pediatrik atopik dermatit tedavisi (128, 129)

| Topikal | Oral | Özel Tedbirler |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Derinin nemlendirilmesi | Setirizin | Diyet |
| İrritanlardan korunma | Ketotifen | İrritanlardan korunma |
| Düşük potentli topikal Kortikosteroid | Gamalinoleik asit | |
| Topikal İmmünomodülatörler | Kromolin sodyum | |
| Katran | | |
| Çinko oksit | | |

Tablo 8. Orta şiddetli pediatrik atopik dermatit tedavisi (128, 129)

| | | |
|--|--|--|
| 1. Ailenin eğitimi | | |
| a. irritanlarda kaçınma | | |
| b. Derinin nemlendirilmesi | | |
| c. Derinin yağlanması | | |
| 2. Orta potent topikal kortikosteroid | 16. Siklosporin | |
| 3. Düşük potent topikal kortikosteroid | 17. Azatiyopirin | |
| 4. Katran | 18. Mikofenolat mofetil | |
| 5. Topikal tacrolimus | 19. İnterferon gamma | |
| 6. Topikal pimekrolimus | 20. İntravenöz immünglobulinler | |
| 7. Ketotifen | 21. Antilökotrien ajanlar | |
| 8. Sistemik kortikosteroidler (bolus) | 22. İnterlökin-2 | |
| 9. Kromolin sodyum | 23. Talidomid | |
| 10. Sedatifler | 24. Rheum AbE25 (anti IgE Ab=omalizumab) | |
| 11. Antibiyotikler | 25. SRL-172 killed mycobacterium vaccinae | |
| 12. Antiviraller | 26. Timik hormon türevleri | |
| 13. Antifungaller | 27. Peptit immünoterapi | |
| 14. Fototerapi (UVA1, UVB, PUVA) | 28. Gama linoleik asit, primrose oil, borage oil | |
| 15. Ekstrakorporeal fotoferez | 29. Çin bitkileri karışımı | |

1.1.11.17. Primer korunma

Ailesinde atopi öyküsü olan bebeklerde, ilk 4-6 ayda emzirme veya hidrolize formül mamalarla beslenme AD gelişmesini önlemede etkili olabilir. Diğer taraftan uzun süreli emzirme ile AD sıklığının arttığı gibi çelişkili sonuçlar da vardır (11, 45). Primer korunma için farklı bir yaklaşım da anne ve bebeğin diyetine probiyotik ve

prebiyotiklerin eklenmesidir. Probiyotikler yeterli miktarda uygulandığında kişide olumlu sağlık sonuçları ortaya çıkaran canlı mikroorganizmalar olarak tarif edilir. Prebiyotikler kişide istenilen bakterilerin çoğalmasını sağlayan sindirilemeyen oligosakkaritlerdir. En az bir tane 1. dereceden AD'li, allerjik rinit veya astımlı yakını olan annelere prenatal ve bebeklerine postnatal 6 ay oral lactobacillus verilmesinin AD riskini azalttığı bildirilmiştir. Diğer taraftan Gruber ve ark.'nın çalışmasında lactobacillus verilmesinin AD ataklarının tedavisinde bir yararı olmadığı bildirilmiştir. Henüz probiyotikleri AD'de standart tedavi olarak önermek için yeterli veri yoktur. Anneye eliminasyon diyeti uygulamak etkisiz bulunduğu için önerilmemektedir (38, 130, 131).

1.1.12. Atopik dermatit şiddet skorlaması indeksi

Atopik dermatitin tanısı ve hastalığın ciddiyeti ayrı ayrı değerlendirilmelidir (132). AD'nin şiddetini mümkün olduğunca objektif bir şekilde ölçmek hem klinik uygulama hem de araştırmalar için çok önemlidir. AD'nin şiddetini gösteren bir çok test bulunmaktadır. Bu testlerden en iyi bilinenler SCORAD, Objektif SCORAD ve üç öge skoru olarak da bilinen Three Item Score (TIS)'dir. Bu testlerden SCORAD yaygın kullanılan ve iyi uyarlanmış nesnel ve öznel değerlendirmeleri birlikte içeren bir testdir. SCORAD sistemi Avrupa atopik dermatit çalışma kolu olan European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) tarafından geliştirilmiştir. Bu indekse göre hastalık aktivitesini belirlemede A, B, C ölçütleri kullanılmaktadır (132-134). A kategorisinde, hastaların enflamatuvar lezyonlarının dağılım alanı (1-100) dokuzlar kuralı ile hesaplanmaktadır. Dokuzlar kuralında;

- Baş ve boyun %9
- Üst ekstremitelerin her biri %9
- Alt ekstremitelerin her biri % 18
- Gövde ön yüz %18
- Sırt %18
- Genital bölge % 1 olarak hesaplanmaktadır.

B kategorisinde (0-18), 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli) 6 parametre değerlendirilmektedir. Bu parametreler;

Eritem: Deri yüzeyindeki basmakla solan yüzeysel kızarıklık anlamına gelmektedir. Açık renk deride değerlendirmek kolaydır.

Ödem veya papülyasyon: Derinin palpable infiltrasyonu anlamına gelmektedir. Alevlenmeler sonrasında kronik lezyonların yanı sıra akut eritematöz ve derideki soyulan lezyonlarda da görülebilir.

Sızıntı/kabuklanma: Epidermal ödem ve vezikülasyondan kaynaklanan eksüdatif lezyonlara karşılık gelmektedir. Eksüdasyonun kantitatif özelliği ayrıca klinik muayene ve ailelerle görüşme sırasında ve serum seviyeleri düşük normal veya başka bir etiyoloji olmaksızın düşük olduğunda da değerlendirilebilir.

Deride soyulma: Bu madde tek başına kaşıntının objektif bir belirtecidir ve likenifiye olmayan lezyonlarda görülebilir.

Likenifikasyon: Kronik lezyonlarda görülen epidermal kalınlaşma ile eş anlamlıdır. Yoğun şekilde kalınlaşmış deri katmanları parlak alanlar oluşturarak grimsi veya kahverengimsi renk oluştururlar. Prurigo lezyonları ve geniş deri katlarının tutulumu likenifikasyona doğru ilerler. Genel olarak 2 yaş üstü hastalarda gözlenir.

Kuruluk: En iyi değerlendirmeyi yapabilmek için inflamasyonlu lezyonlardan uzak ve daha önce nemlendirici veya yumuşatıcı uygulanmamış yerleri seçmek gerekir. İyileşen inflamatuvar lezyonlardan kaynaklanan kuruluk hesaba katılmamalıdır. Fissürlerin varlığı genellikle ekstremitelerdeki kuruluğu iyi yansıtan bir fizik muayene bulgusudur. Yaygın deri kuruluğu, AD'de olmazsa olmaz bir bulgudur. Deri sağlıklı görünse bile yaygın deri kuruluğu AD'li tüm hastalarda görülür. Hastanın derisine dokunmak ve derinin nemlenme durumunu anlamak oldukça önemlidir (135).

C kategorisinde (1-20), nesnel bulgular olan; "son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu günlük yaşamı nasıl etkiliyor?" sorularına verilen cevaplar, 1-10 arasında değerlendirilmektedir. Sonuç SCORAD değeri üzerinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Elde edilen tüm verilere, $A/5+7B/2+C$ formülü uygulanarak her bir hastanın SCORAD indeksi hesaplanmaktadır. Toplam puan 103 üzerinden değerlendirilir. Puanlamaya göre SCORAD indeksi 3 dereceye ayrılır. SCORAD puanı 0-24 olanlar hafif düzey, 25-50

arasındaki değerler orta düzey, 51 ve daha yüksek puanlar ağır düzey SCORAD olarak sınıflandırılır (133).

Atopik dermatit şiddet skorlamasında Objektif SCORAD yönteminde; hasta veya ailesi tarafınca skorlanan ve SCORAD değerlendirmesi içerisinde 20 puanlık son bölümü oluşturan subjektif şikayetleri değerlendirmeye alınmaz. Bu yöntemin kullanılmasının nedeni yapılan çalışmalarda subjektif şikayetlerin değerlendirildiği 20 puanlık bölümün skorlama sonucuna öngörülemez etkilerinin olmasındandır. Bu sebeple objektif SCORAD'da maksimum skor 83 olarak belirlenmiştir. Belirsiz ve ciddi lezyonlarda 10 puanlık bonus puan eklenerek toplam skor 93 üzerinden değerlendirilmektedir (133). TIS skoru ise SCORAD indeksinin üç yoğunluk maddesini kullanan basit bir skorlama sistemidir. TIS skoru eritem, ödem, kaşınmanın yoğunluğunu değerlendirir. TIS, AD'nin ağırlığını değerlendiren en basit skorlama yöntemidir. Evrensel bir skorlama sistemi olarak kullanılabilir, tek sorun vücut yüzey alanının değerlendirilmemesidir (135). Her madde için en belirgin lezyon seçilir ve her değerlendirme için 0-3 arası puan verilir. Toplam skor 0-9 arasında değerlendirilir (Tablo 9). Evrensel TIS'deki üç madde için farklı belirgin lezyonlardan seçilebilir, SCORAD indeksinde ise değerlendirme tek alanda yapılır (136). Üç değerlendirme yönteminin de birbirine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Çalışılan vakalara göre yöntem klinisyen tarafından değerlendirilmelidir (134).

Tablo 9. Atopik dermatitte skorlama yöntemleri ve dereceleri (134, 136)

| Egzema derecesi | Hafif | Orta | Ağır |
|-----------------|-------|-------|------|
| SCORAD | < 25 | 25-50 | > 50 |
| Objektif SCORAD | < 15 | 15-40 | > 40 |
| TIS | < 3 | 3-6 | > 6 |

1.2. Çocuklarda görülen tırnak hastalıkları

Tırnak erken embriyolojik gelişim sırasında epidermis uzantısı olan primordial ektodermden köken almaktadır. İntrauterin dönemde dokuzuncu haftada gelişmeye başlar ve beşinci aya kadar süreç devam eder. Çocuklarda tırnak hastalıklarının etiyolojisi oldukça geniştir. Konjenital ve kalıtsal veya kazanılmış olabilir. İlk iki durumda tırnak bulguları genellikle doğumda vardır veya neonatal dönemde tanı alır ve bir sendrom veya sistemik hastalığın bulgusu olabilir (137,

138). Kazanılmış tırnak hastalıkları ise erişkinlere benzerdir, ancak sıklıkları farklıdır. Erişkinlerde görülen onikomikoz veya tümörler çocuklarda nadir olarak görülmektedir. Parakeratozis püstüloza ve liken striatus ise tipik olarak çocuk yaş grubunda izlenmektedir (139).

1.2.1. Fizyolojik bozukluklar

1.2.1.1. Beau çizgileri

Tırnak plak yüzeyinde gelişen transvers çizgi ve oluklanmaları tanımlamaktadır. Yenidoğanların %92'sinde hayatın ilk dört haftasında görülmektedir. On dört haftada tırnak uzadıkça kendiliğinden kaybolmaktadır. İntrauterin stres ve doğum anında gelişen fizyolojik bozukluklar sonucunda geliştiği düşünülmektedir (140, 141).

1.2.1.2. Koilonişi

Tırnak kurvatüründe düzleşme, incelme ve yumuşama ile karakterizedir (142). Yenidoğanlarda tırnaklar ince ve yumuşaktır. Bu nedenle bu dönemde koilonişi fizyolojik olarak görülebilir. Yaşla birlikte tırnak plağı kalınlaştıkça spontan olarak gerilemektedir (143). Patolojik koilonişi ise infantlarda demir eksikliğine bağlı gelişmektedir (144, 145).

1.2.1.3. Onikoşizi

Tırnağın serbest ucunun tabakalar halinde yarıklanmasıdır. Özellikle el ve ayak başparmağında yerleşmektedir. Nedeni bilinmemekle birlikte, erişkinlere benzer şekilde tekrarlayan banyo ve nemin tetiklediği düşünülmektedir. Tek parmakta lokalize ise tetikleyici faktör emme olabilir (146, 147).

1.2.2. Herediter tırnak hastalıkları

1.2.2.1. Ayak başparmak tırnaklarının konjenital anormal yerleşimi

Tırnak eksenini, distal falanksın uzun aksına göre laterale deviasyonu sonucu gelişmektedir. İzole bir tırnak bulgusudur. Tırnak matriksini distal falanks periostuna bağlayan lateral ligamandaki hipertrofidan kaynaklanmaktadır. Bu durum genellikle bilateraldir ve lateral veya distal tırnak batması ve onikogrifoz gibi komplikasyonlara

neden olmaktadır. Etkilenen tırnak genellikle üçgen şeklini alarak kalınlaşmakta ve tekrarlayan travmalara bağlı yüzey değişiklikleri gelişmektedir (139, 148).

1.2.2.2. Tırnak patella sendromu

Sendrom 9q34.1 kromozomunda lokalize kollajen sentezini düzenleyen LMX1B gen mutasyonu sonucu gelişmekte ve otozomal dominant kalıtılmaktadır. Tırnak hipoplazisi, kemik ve böbrek anomalileri vardır (149, 150). Tırnak değişiklikleri özellikle yokluğu ile sınırlı olabilmektedir. Üçgen şeklinde lunula karakteristiktir (139). Kemik anomalileri, patellanın hipoplazisi veya yokluğunu, radius başı anomalilerini ve iliak krest ekzositozlarını kapsamaktadır (139). Posterior iliak boynuzlar patognomoniktir ancak olguların %70-80'inde mevcuttur. Tırnak displazileri ise olguların %98'inde görülmektedir (142). Nefropati olguların %40'ında gelişmekte ve %8 kadarında böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Erken tanı ciddi böbrek hasarını önlemede yardımcıdır (139).

1.2.2.3. Halluksun lateral kıvrımının konjenital hipertrofisi

Ayak başparmağının periungual yumuşak dokusunun hipertrofisi ile karakterizedir. Doğumda görülmekte ve genellikle hayatın ilk yılında kendiliğinden gerilemektedir. Tırnak plağı ve lateral tırnak kıvrımının büyümesindeki senkronizasyon kaybı sonucu geliştiği düşünülmektedir (151, 152). Paronişi, tırnak plağının yanlış yerleşimi, koilonişi ve lökonişi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Genellikle konservatif tedavi yeterlidir. Tekrarlayan ağrı, paronişi, tırnak çevresinde yoğunlaşan ve gerilemeyen hipertrofi gelişirse cerrahi müdahale önerilmektedir (153).

1.2.2.4. Brakionişi

Konjenital bir malformasyondur, tırnak plağı ve tırnak yatağının genişlemesi sonucu gelişmektedir. Genellikle otozomal dominant kalıtılmakta ve simetrik olarak el başparmakları tutulmaktadır. Bazı olgularda ise asimetriktir ve tek tırnakta yerleşebilmektedir. Distal falanks epifizinin erken kapanmasından gelişmektedir. Periostta büyüme devam ettiği için daha geniş kısa tırnaklar görülmektedir. Rubinstein Taybi ve trikorinofalangeal sendroma eşlik edebilmektedir (154, 155).

1.2.2.5. Epidermolizis büllosa

Kalitsal büllo hastalıklar ailesindedir ve epidermal, junctional ve distrofik tipleri mevcuttur. Dominant epidermolizis bülloza doğumda gelişirken resesif tip 5-8 yaşları arasında bulgu vermektedir. Tırnak bulguları belli bir tipe özgü değildir. Travmaları takiben hastalarda bül ve tırnak yatağı ve matriksinde skar gelişmektedir. En sık görülen tırnak bulguları büllore ikincil erozyonlar, anonişi, tırnak distrofisi, onikogrifozis, tırnakta kalınlaşma ve papağan gagası tırnak deformiteleridir. İleri evrelerde tekrarlayan büller kalıcı tırnak kaybına neden olabilmektedir (139, 156).

1.2.2.6. Pakionişi konjenita

Çok nadir görülür. Keratin genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bütün tırnakların tutulduğu, kalın ve aşırı sert tırnaklar, şiddetli tırnak yatağı hiperkeratozu ve palmoplantar keratoderma ile karakterizedir. Pakionişi konjenita 1 (Jadassohn-Lewandowsky sendromu) ve pakionişi konjenita 2 (Jackson-Lawler sendromu) olmak üzere iki ana formu vardır (157-159). Doğumda veya ilk birkaç ay içinde el ve ayaktaki bütün parmakları tutan tırnaklarda masif hiperkeratoz ortak özelliktir. Tırnaklarda sarı-kahverengi renk değişikliği olabilir. Tırnaklar genellikle düzensiz olarak büyür, kalın boynuz gibi yapılar oluşturarak kesmeyi zorlaştırır. Şiddetli tırnak yatağı hiperkeratozuna bağlı, transvers kurvatürde artış ve tırnaklarda kalınlaşma vardır. Paronişi gelişebilmekte ve skatrizasyon ve tırnakların kaybına yol açabilmektedir. Tedavide malforme tırnaklar ve bül oluşumuna yatkınlık nedeni ile özel ayakkabılar gerekebilmektedir. Tırnaklar törpülenmeli veya kalıcı olarak yok edilmelidir. Topikal keratolitikler keratotik lezyonlarda kullanılabilir. Ancak bül eğilimi olanlarda dikkatli olunmalıdır. Sistemik retinoidler uzun süreli kullanımda bile başarılı değildir. Sadece kısmi düzelme sağlar (139, 142, 146, 159, 160).

1.2.2.7. İşaret parmağının konjenital onikodisplazisi

Iso-Kikuchi sendromu olarak da bilinmektedir. Mikronişi, anonişi, polionişi, hemionikogrifozis ve işaret parmağı tırnağının kusurlu yerleşimini kapsayan ciddi tırnak deformiteleri mevcuttur. Ekstremitte gelişiminde palmar dijital arterde intrauterin iskemi varlığı veya distal falanks başında displastik değişiklikler

tetikleyici olarak bilinir (161, 162). İşaret parmağı dışında el başparmağı ve orta parmak da etkilenebilir (142).

1.2.2.8. Ayak dördüncü parmak tırnağının konjenital kıvrık yerleşimi

Otozomal resesif kalıtıldığı düşünülmektedir. Parmakta hareket kısıtlılığı ve ektodermal organ deformiteleri olmaksızın yalnızca dördüncü ayak parmak tırnağının tutulması ve distal falanksın hipoplazisi tanısaldır (146, 163).

1.2.2.9. Diskeratozis konjenita

Ektodermal displazilerin nadir görülen bir formudur. Distrofik tırnaklar, hiperpigmentasyon ve oral lökoplaki gibi klinik özellikleri mevcuttur. Tırnaklarda pitting, fissürler, incelme, ayrışma, longitudinal oluklanma, pterijyum ve tırnak atrofisi görülmektedir (155). Birçok olguda X'e bağlı resesif olarak kalıtılmaktadır. Hastaların neredeyse yarısında kemik iliği yetmezliği gelişmektedir (164).

1.2.2.10. Anonişi-mikronişi

Mikronişi izole veya Iso-Kikuchi sendromu, tırnak patella sendromunun bir parçası olabilir (165). Erken gebelikte teratojenik ilaçlara maruziyet ile de gelişebilmektedir. Antikonvülzan ajanlar başta olmak üzere warfarin ve alkol ile de ilişkilendirilmiştir (166, 167). Konjenital anonişi; patella yokluğu, elektrodaktili, parmak deformiteleri ve lenfödem ile ilişkilidir. İzole bir bulgu olabileceği gibi, junctional epidermolizis büllözada bül gelişim öncesinde de görülebilmektedir (168). Kazanılmış anonişi Steven Johnson sendromu, liken planus ve ciddi travmalara bağlı gelişebilmektedir (169).

1.2.3. Dermatolojik hastalıklarda görülen tırnak bozuklukları

1.2.3.1. Liken planus

Çocuklarda tırnak tutulumu erişkinlere göre daha az sıklıktadır, olguların %14-20'sinde görülmektedir (139). Hastalık yalnızca tırnakta da lokalize olabilir (170). Tırnak tutulumu klinik özellikleri erişkin ve çocuklarda benzerdir. Tırnak bulguları arasında onikoreksis, tırnak plağı incilmesi, çentiklenme, ayrılma, atrofi ve koilonişi sayılabilir (146). Pterjium gelişimi çocuklarda nadirdir. Liken planusta ayrıca trakionişi veya tırnakların idiyopatik atrofisi de görülebilmektedir. Hastaların %30'unda, erişkinlerin aksine otoimmün hastalıklarla ilişki mevcuttur. Bu yaş

grubunda, intramusküler triamsinolon asetonidin 0,5 mg/kg/ay dozunda tırnaklarda %50 iyileşme sağlanana kadar güvenle kullanılabilir (170).

1.2.3.2. Liken striatus

Primer olarak çocukları etkileyen, benign, kendiliğinden gerileyen, lineer yerleşimli, Blaschko çizgilerini takip eden papüller ile karakterize bir dermatozdur (171, 172). Tırnak tutulumu çok nadirdir ve uzamış hastalığa bağlı gelişmektedir (142). Likenoid değişiklikler tek tırnağın medial veya lateral parçasını etkilediğinde bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Proksimal tırnak kıvrımındaki lineer papüller tırnak distrofisine yol açarsa tanı açıktır. Tedavi gerekmez, aylar içerisinde spontan geriler (146).

1.2.3.3. Psoriasis

Tırnak tutulumu psoriasis olan çocukların %10-40'ını etkilemektedir. Erişkinlere oranla çocuklarda tutulum daha az sıklıktadır. Hastalık yalnızca tırnakta sınırlı olabilir. Pitting, tırnak plağında skuamaların birikmesi ile ayak başparmak tırnağının kalınlaşması ve subungual hiperkeratoz çocuklarda sık görülen bulgulardır. Psoriatik pittingler genellikle büyük, derin ve düzensiz sınırlıdır. Ayak tırnağında kalınlaşma tek veya fazla sayıda tırnağı tutabilmektedir ve matriks psoriasis ya da tırnak yatağı hiperkeratozuna bağlı gelişmektedir (139, 173). Ayırıcı tanıda onikomikozun dışlanması gerekmektedir. Çocuklarda tedavide üre içeren kremler tırnak kalınlığını azaltmada tercih edilirken, kortikostreoid ve kalsipotriol kombinasyonları ise tırnak yatağı tutulumunda tercih edilmektedir (139).

1.2.3.4. Parakeratozis püstüloza

Sık görülmemekle birlikte çocuklarda genellikle beş-yedi yaşları arasında gelişmektedir. El parmak tırnaklarından biri özellikle başparmak veya işaret parmağı tutulmakta ve hafif ekzematöz değişiklikler gelişmektedir. Tırnakta hafif subungual hiperkeratoz ve onikoliz gibi psoriasiform değişiklikler görülmektedir. Tırnak plağında pitting gözlenmektedir. Parakeratozis püstüloza psoriasisin hafif formu olarak düşünülmekte ve etkilenen çocuklarda erişkin dönemde tırnak psoriasis gelişebilmektedir. Lezyonlar genellikle spontan gerilemektedir. Deride gelişen ekzema tedavisinde düşük potensli topikal kortikosteroidler veya vitamin D analogları tercih edilmektedir (139, 171).

1.2.3.5. Alopesi areata

Alopesi areatalı çocuk hastaların %46'sında tırnak bozuklukları mevcuttur. Hastalık tırnak rengi ve yüzey özelliklerini etkilemekte, onikomadezis gelişimine de yol açabilmektedir. En sık görülen tırnak değişikliği proksimal tırnak matriksinin fokal tutulumuna bağlı gelişen yüzeysel pittinglerdir. Pittingler bazen eritematöz, benekli lunula ile birlikte olabilmektedir. Alopesi areatalı hastaların %12'sinde longitudinal çizgilenmelere bağlı tırnaklarda kabalaşma, trakionişi mevcuttur (142, 174).

1.2.3.6. Trakionişi

Tırnak kabalaşmasına yol açan bir grup tırnak yüzey değişikliğidir. Genellikle birden fazla tırnak etkilenmekte, bazen yirmi tırnak da tutulmaktadır. Tüm tırnaklar tutulduğunda "tırnak distrofisi" olarak adlandırılmaktadır. Her yaş grubunda görülebilmektedir. Çocuklarda insidansı bilinmemektedir. Klinik özellikleri zımpara kâğıdı görünümü, longitudinal oluklanma, kırılabilirlik, tırnakta pittingleri kapsamaktadır. Koilonişi de eşlik edebilmektedir (146, 175). Trakionişi özellikle alopesi areata, liken planus ve psoriasis gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (175). Benign ve kendiliğinden iyileşebilen, skar bırakmayan bir süreç olduğundan tırnak biyopsisi ve tedavi genellikle tercih edilmemektedir (176). Hastaların yarısında lezyonlar 5-6 yılda spontan gerilemektedir (177).

1.2.3.7. Subungual ekzositoz

İzole, yavaş büyüyen benign osteokondral aşırı büyümedir. Olguların %16'sı on sekiz yaş altındadır ve daha çok ayak tırnaklarında görülmektedir (146, 178). Travma en önemli tetikleyici faktör olarak bilinmektedir (179). Geniş serili çalışmalarda, olguların %75'inde ayak başparmak tırnağı tutulumu olduğu bildirilmektedir (179, 180). Tırnak altındaki büyüme tırnak plağını kaldırmaktadır ve bu durum klinik olarak subungual siğil ile karışabilmektedir. Tırnak plağında erozyon ve enfeksiyon tırnakta piyojenik bir görünüm oluşturmaktadır. Ağrılı tırnak deformitesi yüksek oranda ekzositoz ile ilişkilidir, ancak ağrı her zaman görülmez (179). Lezyon çevresindeki deri normal, ülsere ya da hiperkeratotik olabilmektedir (146). Erken evrede yüzeyde porselen beyazı renk ve telenjiektazi mevcuttur (179).

Tanımda direkt grafi ile distal falanksta ekzofitik lezyon gösterilir. Tedavide bu aşırı büyümenin aseptik koşullarda eksizyonu önerilmektedir (147, 181).

1.2.3.8. Periungual fibrom

İzole periungual fibromlar toplumda nadir değildir. İzole form erişkinlerdekine benzer şekilde görülmekte ve çocuklarda önem teşkil etmez iken, çok sayıda fibrom mevcut ise tuberoskleroz tanısı akılda tutulmalıdır. Tuberosklerozda görülen periungual fibromlar Koenen tümörü olarak adlandırılmaktadır (146, 182). Daha çok ayak parmaklarında yerleşmektedir. Olguların çoğunda pubertede gelişmekte ve yaşla birlikte sayı ve boyutları artış göstermektedir. Koenen tümörleri nadiren tuberosklerozun tek bulgusu olabilmektedir (183). Fibrokeratomlara benzer ve tırnak plağı altında büyüme gösterebilir. Tedavisi cerrahidir (184, 185).

1.2.3.9. Longitudinal melanonişi

Tırnak plağında gelişen ve tırnak matriksine yayılabilen siyah-kahverengi bant olarak tanımlanmaktadır. Melanin pigmenti birikimi sonucu gelişmektedir (142). Melanositik aktivasyon yada melanositik hiperplazi sonucu oluşmaktadır. Önceleri mevcut melanositlerde sayı artışı olmaksızın fonksiyon artışı sorumlu tutulurken, son yıllarda melanositlerin sayısının da artmış olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerin aksine, çocuklardaki longitudinal melanonişi genellikle tırnak matriksi nevusü ile ilişkilidir (186). Pediatrik popülasyonda tırnak melanomu çok nadirdir (187, 188). Hızlı büyüme gösteren lezyonlarda kabul edilen görüş cerrahidir (142).

1.2.4. Enfeksiyonlar

1.2.4.1. Periungual siğil

Altı yaş altındaki çocuklarda özellikle el tırnaklarında *Human papilloma virus* nedeni siğiller çok sık görülmekte ve tırnak yeme alışkanlığı ile hastalık yayılmaktadır. Siğiller tırnak çevresinde hiperkeratotik lezyonlar olarak görülmekte; hiperkeratotik doku distal onikolizis ile ilişkili olabilmektedir. Dermoskopik değerlendirme çok küçük siğillerin tanısında noktasal kanamaları göstermede faydalıdır (139). Olguların %30'unda spontan gerileme saptanmaktadır ancak ağrıya yol açan lezyonlar ve yayılımı önlemek için tedavi tercih edilmektedir (139).

Kriyoterapi işlemin ağırlı olması, kötü kozmetik sonuçlar, altta yatan tırnak matriksine kalıcı hasar verebilmesi nedeni ile bu alanda pek tercih edilmemektedir (189). Salisilik asit ve üre içeren topikal keratolitik ajanlar çocuklarda tedavide ilk tercihtir. On iki yaş üzerinde dirençli hastalıkta topikal immünmodülatör ajanlar da tercih edilebilmektedir (139).

1.2.4.2. Onikomikoz

Tırnak plağının fungal enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. On sekiz yaş altındaki çocuklarda sık görülmemektedir. Prevalansı %0,3'tür. Her yıl çocuklarda görülme sıklığı artış göstermektedir. Bu artıştan yüzme havuzları, oklüziv ayakkabılar ve aile fertlerinden etkilenme sorumludur. Onikomikoz adölesanlarda daha küçük çocuklara oranla daha sık görülmekte ve ayak tırnakları daha çok etkilenmektedir. İmmünyetmezliği olanlarda ve Down sendromlu çocuklarda kazanılmış mantar enfeksiyonları daha fazladır (175). *Trichophyton rubrum* onikomikozun en sık etkenidir. Çocuklarda en sık görülen tipi ise distal lateral subungual onikomikozdur. Tırnak plağında sarı renk değişimi, onkoliz ve distalde kalınlaşma görülmektedir (175, 190). Tırnak plağının ince olması ve hızlı büyümesi nedeni ile topikal tedaviler ilk tercihtir. Topikal antifungal cila veya kremler tercih edilmektedir (146). Kombine tedavi, dört ay süreyle kullanılan antifungal tedaviye yanıt vermeyenlerde tercih edilmektedir. Çocuklarda terbinafin, itrakonazol ve flukonazol etkili ve iyi tolere edilen ajanlardır (146, 191).

1.2.4.3. Akut paronişi

Tırnak kıvrımında inflamasyon ile karakterizedir. Patojenin deriye penetrasyonunu takiben enfeksiyon gelişmektedir. Çocuklarda el tırnakları sık tutulmakta, kutikula gelişimi ve parmak emmeye bağlı periungual deride travma ve maserasyon durumu tetiklemektedir. Akut paronişi en sık olarak bakteriyeldir. Genellikle *S. aureus*'a bağlı olarak ortaya çıkmakta, diğer bakteri ve herpes virüsler de enfeksiyondan sorumlu olabilmektedir. Etkilenen parmakta eritem, ödem ve ağrı mevcuttur. Apse formasyonu genç yaşta sık görülmez. Akut paronişi hastalık süresi kısa olduğundan genellikle endişe yaratmaz. İnflamasyon şiddetli ise geçici yada kalıcı matriks hasarı yapabilmekte ve onikomadezis, tırnak plağında distrofi gelişebilmektedir. Tzanck yayma, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınma ve

tetikleyici ajanı tanımlamada yardımcı olması nedeni ile yapılabilir. Apse gelişmesi durumunda drenaj gerekmektedir (139, 192).

1.2.4.4. Büllöz distal daktilit

Parmağın distal ucundaki volar yağ yastıkçığının enfeksiyonudur. Etkilenen hastalar genellikle 2-16 yaşları arasındadır (142). Enfeksiyon klinik olarak lateral tırnak kıvrımında gergin pürülan bül varlığı ile karakterizedir. *Grup A-beta hemolitik streptokoklar* en sık etken olan patojen ajanlardır; *S. aureus* ve *Stafilokokcus epidermidis* de daha az sıklıkta etkindir (142, 193). Altta yatan ajanın klinik olarak tanımlanamaması nedeni ile gram boyama ve kültür yapılabilir. En uygun tedavi insizyon, drenaj, sıcak kompres ve antibiyotiklerdir (142).

1.2.5. Travmatik tırnak bozuklukları

1.2.5.1. Onikofaji

Kronik tırnak yeme alışkanlığı onikofaji olarak adlandırılmaktadır. Yaşları 7-10 yıl olan çocuklarda %28-33 oranında görülmektedir (194). Erişkin çağda bu davranış sıklığı azalmaktadır. Anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk hastalıklarla ilişkili durumlardır (194, 195). Sık görülen komplikasyonları arasında tırnaklarda kalıcı kısalma ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlara bağlı şiddetli paronişi, viral enfeksiyonlara ikincil herpetik dolama ve yaygın siğiller yer almaktadır (142). *Enterobakter* taşıyıcılığının tırnak yeme alışkanlığı olan çocuklarda diğerlerine oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (146). Hastalığın tedavisi zordur, stres faktörü ortadan kaldırılmalıdır. Çocuğa baskı uygulama ve eleştirmekten kaçınılmalı, pozitif aile ortamı oluşturulmalıdır. Kötü manikür edilmiş kutikula tetikleyici olabilmektedir. Tırnakların iyi bakımı bu durumu engellemektedir. Obsesif kompulsif bozukluklar ile ilişkili olabildiğinden gerektiğinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri de kullanılabilir (142).

1.2.5.2. Batan ayak tırnağı

Onikokriptozis olarak da bilinmektedir. Tırnak plağının lateral tırnak kıvrımının derisine penetre olması sonucu gelişmektedir (196, 197). Bu durum inflamatuvar reaksiyon ve belirgin rahatsızlık hissi yaratmaktadır. Tırnakların yanlış kesimi, sıkı ayakkabılar, hiperhidroz, tırnakların kusurlu yerleşimi ve travma

tetikleyici faktörlerdir. Aşırı terleme tırnağı yumuşatarak kolayca tabakalanmasına neden olmakta ve spikül gelişmektedir. Spikülün tırnak çevresindeki deriye penetre olması ile batma başlamaktadır (142, 198). Tedavi seçimi batmanın derecesine bağlıdır. Erken evrelerde spikülün uzaklaştırılması, enfeksiyonun tedavisi ve topikal steroid kullanımı gibi konservatif tedaviler yeterlidir (146). Cerrahi tedavilerde kimyasal veya cerrahi lateral matrix destrüksiyonu yapılabilir. Fenol ve sodyum hidroksit ile kimyasal destrüksiyon nüks oranının düşük olması nedeni ile cerrahiden üstün tutulmaktadır (196).

1.2.6. Sistemik veya iatrojenik değişiklikler

Siroz, hipoalbuminemi, Human Immunodeficiency Virus (HIV), diabetes mellitus, Crohn hastalığı gibi sistemik bir hastalığın habercisi olarak lökonişi gelişebilmektedir. Görünür lökonişide basınçla tırnakta beyaz renk değişikliği gelişmektedir. Gerçek lökonişiden farklı olarak perifere ilerleme olmaz. Terry tırnakları, yarı ve yarı tırnaklar ve Muehrcke çizgileri olarak görülmektedir (199). Konjenital lupus eritematozus ve çocukluk çağı dermatomiyozitinde tırnak bulguları şiddetli olabilmektedir fakat genellikle hastalığın ilk ipuçlarından değildir (146). Subungual kanamalar, kapillerde kabalaşma, hemorajiler, kutikula nekrozu gelişebilmektedir (199). Ateşin eşlik ettiği durumlarda Beau çizgileri ve onikomadezis gelişebilmektedir. Bu durum ayrıca el, ayak, ağız hastalığında da görülebilmektedir (146). Kemoterapi alan çocuk hastalarda en sık Muehrcke çizgileri, Beau çizgileri ve yatay lökonişi görülür (200). Tetrasiklin tedavisi alan akne hastalarında fotoonikolizis gelişebilir (146).

Belli bir hastalık sürecinin tırnak ünitesinin hangi kısmını etkilediğini klinik muayene ile belirlemek mümkündür (201). Tırnak hasarının anatomik yerleşimiyle tırnak bulgularının korelasyonu Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Tırnak hasarının anatomik yerleşimiyle tırnak klinik bulgularının korelasyonu (201)

| Etkilenen tırnak alanı | Klinik bulguları |
|---------------------------------|---|
| Proksimal matriks | Beau's çizgileri Pitting Dikey sırtlanma Trakionişi |
| Distal matriks | Lökonişi |
| Proksimal+distal matriks | Onikomadezis Koilonişi |
| Tırnak yatağı | Tırnak incilmesi Onikolizis Subungal hiperkeratoz Belirgin lökonişi Splinter hemoraji |

1.3. Kapilleroskopi

Tırnak yatağı kapilleroskopik incelemesi kapiller morfolojik değişikliklerin tanımlanmasında kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (4, 5).

1.3.1. Kapilleroskopinin kısa tarihçesi

İtalyan Dr. Giovanni Rasori ilk olarak büyüteç kullanarak konjonktiva iltihabı ve kılcak luplar içindeki karışık yumakların varlığı arasında yakın bir ilişki kaydetmiştir (202). On dokuzuncu yüzyılın ortalarından elde edilen bu açıklamaları takiben yirminci yüzyılın başında Hutchinson, mikrovasküler değişiklikleri tespit ederek primer Raynaud fenomeni (RF) ile değişik hastalıklara sekonder RF'yi birbirinden ayırmayı başarmıştır (203). Bu gözlemlerin ardından özellikle Mariceq ve LeRoy'un çalışmalarının ardından kapilleroskopi RF'yi karakterize etmede giderek kabul görmüştür. Otuz yıl önce, bu yazarlar sistemik skleroderma (SSc)'nin belirli kapilleroskopik bulgularını açıklayan ilk çalışmayı yayınlamıştır (204). 2000 yılında ise Cutolo ve ark. sklerodermik mikroanjyopatının görünümünü ve ilerleyişini değerlendiren sınıflama tanımlamışlardır (205).

1.3.2. Derinin mikrovasküler yapısı

Derinin kan dolaşımı arteriol, kapiller ve venüllerden oluşan bir damar ağı ile sağlanır. Arteriol ve venüller, birisi papiller dermiste diğeri subkutan bileşkede olmak üzere iki yatay pleksus oluştururlar. Papiller dermisteki pleksustan papillalara

uzanan kapiller çıkarlar. Üst yatay pleksustan çıkıp papillalara uzanan kapillere 'kapiller lup' denmektedir (206).

Derideki akımın %85'i yatay pleksuslara yöneliktir ve termoregülatuar akım olarak işlev görür. Kalan %15'i ise papiller kapillere ulaşır ve esas olarak besleyici akımdır. Bu nedenle incelenen bölgenin beslenmesi hakkında da bilgi vermektedir (207).

2.3.3. Kapilleroskopi yöntemi

Deri kapillerinin morfolojik değerlendirmesi genellikle tırnak yatağında yapılır. Bu alanın muayene edilmesi ve mikroskoba yerleştirilmesi kolaydır. Diğer deri bölgelerinden farklı olarak kılcal damarların ana eksenini deri yüzeyine paraleldir. Bu bölgenin incelenmesi ile epidermis normalde saydam olduğundan alttaki yapıların görülebilmesi mümkün olmaktadır (4). Bu bölgedeki kapillerin hastalık patolojisini gösterebileceği de bildirilmiştir (208).

Kapilleroskopi tırnak dibi sirkülasyonuna ve mikrodamarların ultrastrüktürel değişikliklerin analizine imkan sağlayan objektif bir yöntemdir (202). Kapilleroskopik inceleme basit olarak tırnak yatağı içeren bölgenin büyütülerek değerlendirilmesi işlemidir (4, 205). Tüm el parmaklarının tırnak kıvrımları bu amaçla incelenebilir. Patolojik kapillere en sık 4-5. kapiller yatakta rastlanmakta en fazla ve en doğru bilgi de yine 4. ve 5. parmak tırnak kıvrımının incelenmesinden elde edilmektedir. Bunun nedeni ise bu parmakların üzerindeki derinin daha şeffaf olmasıdır (209).

Kapilleroskopik inceleme dermatoskop, steromikroskop, fotomakrografi, videokapilleroskopi cihazları kullanılarak da yapılabilmektedir. Tanısal açıdan değerlendirildiğinde kapilleroskopik inceleme cihazları belirgin farklılık göstermese de videokapilleroskopi 200 kat ve üzerinde büyütme özelliğine sahip olması nedeni ile kapiller morfolojinin belirlenmesinde daha ayrıntılı bilgi sağlamaktadır (4, 210).

1.3.4. Tırnak yatağında videokapilleroskopik uygulama

Herbir hasta tırnak dibi analizinden önce test yapılacak odada en az 15 dakika istirahat etmelidir. Oda sıcaklığı 20-22 derecede muhafaza edilmelidir. Genellikle baş parmaklar hariç en az 8 parmağın tırnak kıvrımı muayene edilmelidir. Lokal travmaya uğrayan parmaklar analiz edilmemelidir (4). Deriyi düzgün yüzeyli saydam

hale getirmek, yansımaları azaltmak için incelenecek olan bölgeye immersiyon yağı uygulanmalıdır. Uzun süre uygulama yerinde kalacak kadar visköz olduğundan en iyi sonuç grade B immersiyon yağı ile alınmaktadır (211). İşlem sırasında hastanın elleri gergin olmamalı, cihaz ile tırnak yatağına aşırı baskı uygulanmamalıdır (4, 205). Derinin kornifiye tabakasının kalınlaştığı saydam olmayan olgularda kapiller seçilemeyebilir (207, 212, 213).

1.3.5. Mikroanjiopatinin bulunduğu klinik durumlar

Konvansiyonel, dinamik veya kontrast maddelerin (boya, floresan) kullanıldığı kapilleroskopik çalışmalarda mikroanjiopatiye bağlı kapiller morfoloji ve dağılımında anormallikler gösterilmiştir (207). Mikroanjiopatinin bulunduğu klinik durumlar Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Mikroanjiopatinin bulunduğu klinik durumlar (207)

| |
|--------------------------------|
| Arteriyel tıkaçıcı hastalıklar |
| Diabetes mellitus |
| Kronik derin venöz yetmezlik |
| Lenfödem |
| Hematolojik hastalıklar |
| Vazospastik hastalıklar |
| Bağ dokusu hastalıkları |

1.3.6. Tırnak dibi kıvrımı kapilleri

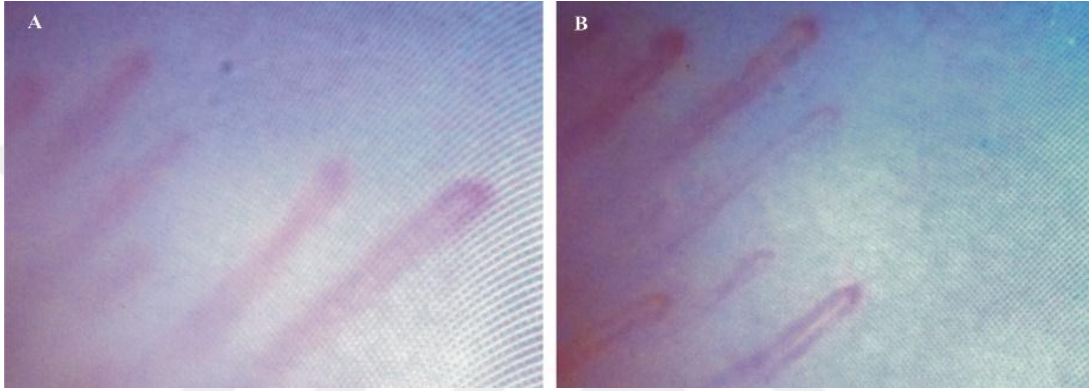
Deride kapiller luplar yüzeye dik olarak yerleşmiştir ve sadece apikal uçları görülebilir. Genellikle her papillada 1-3 lup yer alır. Tırnak dibindeki deri kıvrımında ise luplar gittikçe artan şekilde deri yüzeyine paralel olmaya başlar ve en son sırada tüm uzunluğu ile tel saç tokası şeklinde izlenebilir hale gelir. Kapiller luplar arteriyel ve venöz kol ile bunları birleştiren apikal kısımdan oluşmuştur. Çapları 6-20 mikron arasındadır. Arteriyel kolun çapı venöz kola göre daha incedir. Ölçülen kapiller çapları damar içindeki eritrosit kolonunun çaplarıdır. Gerçekte kapillerin iç çapları eritrosit kolonundan 4-4,5 mikron daha geniştir. Normal popülasyonun %5-6’sında kapiller yanında subpapiller venöz pleksus da görülebilmektedir (207).

Tırnak kıvrımı kapillerinin morfolojisi ve dağılımı normal bireylerde belli oranda değişkenlik gösterir. Bireyin kendi parmakları arasında da farklılıklar izlenebilir (214). Örneğin işaret parmağındaki kapiller 4. parmağa göre daha kısadır

(208). Yine de sağlıklı bireylerin çoğunda tırnak kıvrımı kapillerinin organizasyonu ve konfigürasyonu normal patern denilen ortak bir yapı gösterir (214). Sağlıklı bireylerde cinsiyet ve yaşa bağlı farklılık tespit edilmemiştir (215).

1.3.7. Kapilleroskopik morfolojik anormallikler

Normal kapiller morfolojide kapillerin birbirine benzer tel saç tokasına benzer yapıda oldukları ve tırnak yatağında düzenli dağıldıkları görülür (4, 205) (Şekil 1). Kapilleroskopik morfolojik anormallikler Tablo 12’de özetlenmiştir.



Şekil 1. A ve B) Normal kapiller morfoloji, saç tokasına benzeyen kapiller

Tablo 12. Kapilleroskopik morfolojik anormallikler

| Minör anormallikler | Majör anormallikler |
|-------------------------------|--|
| 6-8 kapiller/mm | <6-8 kapiller/mm |
| Elonge kapiller <% 10 | Elonge kapiller >% 10 |
| Tortiosite <% 50 | Tortiosite >% 50 |
| Paralel sıra halinde kapiller | Genişlemiş, kıvrımlı, dallanmış kapiller |
| Hemoraji yok | Disorganizasyon |
| | Hemoraji var |

Kapilleroskopik değerlendirmede bulgular veya anormal paternler esas olarak aşağıdaki parametrelerle ifade edilmektedir (214).

- Tırnak kıvrımı kapiller yatağının genel düzeni
- Kapillerin sıklığı ve avasküler alanlar
- Kapillerin konfigürasyonu veya şekli
- Kapillerin genişlemeleri (dilatasyon)
- Mikrohemorajiler

1.3.7.1. Geniş kapiller

Homojen ve/veya düzensiz genişlemiş mikrovasküler lupların varlığı sekonder RF'nin en erken ve en çarpıcı özelliklerinden biridir. Bu ektaziler, diabetes mellitus ve akrosiyanoz gibi diğer patolojik durumlarda gözlenen yapılardan ayırt ettirici farklı bir karakteristik şekil göstermektedir. Normal şekil ve çaplardaki kapiller, çoğu zaman dev veya genişlemiş luplarla birlikte olabilir. Hatta homojen veya heterojen >50 micron çapa sahip tek bir lup tespiti bile erken SSc paterni ile ilgili mikroanjyopatinin potansiyel bir belirteci olarak kabul edilmelidir. Mikrovasküler dilatasyonun doku hipoksisine sekonder yerel otheregülatör yanıtı temsil ettiği ileri sürülmüştür (202, 216). SSc'li hastaların %100'ünde, dermatomyozitli hastaların %86'sında, undiferansiye kollajen doku hastalığı olanların ise %56'ında genişlemiş kılcal damarlar tespit edilmiştir (217).

1.3.7.2. Tırnak kıvrımının mikrovasküler disorganizasyonu

Sağlıklı kişilerde tırnak kıvrımının mikrovasküler yapısı çok düzenlidir. Tırnak kıvrımının en distalindeki kapillerin dağılımı, şekli ve çapı karakteristik olarak uniformdur. Kapillerin çoğu, firkete ve U şeklindedir. SSc ve diğer otoimmün hastalıklarda normal mimari dizide değişiklikler olur. Yanısıra, yeni başlangıçlı RF hastalarında, bu değişiklikler tek bir parmakta sınırlı, yamalı dağılım gösteren ve unilateral olabilir (202).

1.3.7.3. Anjiogenez

Normal kapiller luplar ile çevrili yüksek tortious (dallanmış) ve arborize kapiller kümeleri, anjiogenezin karakteristik özelliğidir. Anjiogenezin ana morfolojik ayırt ettirici özelliği, kalın veya ince dallanan kapillerden oluşan, belirgin heterojen şekilli tortious kapil kümeleridir (211, 204). Ayrıca psoriatik plakta uzamış papilladaki anjiogenezi gösteren sarmal kılcal damarlar tespit edilir (218). Bu özellikler sıklıkla diabetes mellitusda da gözlenir (219).

1.3.7.4. Mikrohemorajiler

Lokal mikrohemorajiler erken vasküler hasar ile ilişkilidir. Mikrohemoraji görünümü megakapil varlığı ve daha sonra gelişecek olan kapil kaybı arasında bir köprüyü temsil eder. Mikrohemorajilerin şekli tamamen değişkendir (4).

1.3.7.5. Kapillerde kayıp ve/veya avasküler alanlar

En distaldeki lupların sayısının milimetrede (mm) 10 ile 30 arasında değişkenlik göstermesi kapiller sıklığı incelemelerinin videomikroskopik imaj analizatörleri gibi bilgisayar yöntemleri ile yapılmasını gerektirmektedir. Belirgin derecede kapiller azalması veya avasküler alanlar konvansiyonel kapilleroskopi ile tespit edilebilmektedir. Distal kapiller dizisinde komşu alanlar ile karşılaştırıldığında 2 veya daha fazla kapiller genişliği kadar olan alanda damar izlenmemesi avasküler alan olarak değerlendirilmektedir (220). Ancak eritrosit akımı olmadığında veya tıkalı olduğunda da avasküler alan izlenebildiğinden avasküler alanların tespiti her zaman kapiller sıklığının iyi bir göstergesi değildir. Tırnak yatağı distalindeki 5 mm'lik alanda 30'un üzerinde, lup sayısında azalma ikincil RF için son derece spesifik kabul edilmelidir (209). Kılcal damarların kaybı kritik doku hipoksisi belirlenmesiyle ilgili olabilir. Kılcal damarların yaygın kaybolması tırnak yatağının çöl gibi görünümüne sahip geniş avasküler alanları oluşturabilir (202). Hatta yeni başlangıçlı RF hastalarında, hızla ilerleyen kılcal kaybı görünümü şiddetli SSc'nin ilk dramatik kapilleroskopik kanıtları olabilir. Kılcal damarların ilerleyici kaybı daha geniş deri tutulumu ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (219). Lokal mikrohemorajiler aynı zamanda erken vasküler hasar ile ilişkilidir (202).

1.3.7.6. Tortiosite

Kapiller luplar normalde saç tokası şeklindedir. Tortiosite, lup kollarının kıvrılma göstermesi ve/veya bükülmesidir. Lupların kollarının kendi çevresinde veya birbirlerinin çevresinde dolanmış ya da katlanmış olarak görülmesi belirgin derecede tortiosite göstergesidir. 'Meandering' veya crossed (çaprazlama) olarak da adlandırılmıştır (212). Sağlıklı bireylerde lupların %5 kadarında tortiosite izlenebildiğinden tortiosite artışından söz etmek için oranın en azından %10'dan fazla olması gerektiği kabul edilmektedir (212, 221). Tortiosite artmasından söz etmek için bireyin incelenen parmakları arasında belirgin tortiosite farkı olmaması istenmektedir. Kıvrılmaların ileri derecede artması ve artık dallanmaların izlendiği yapıya 'bushy' görünümü denilmektedir. Bushy gelişimi genellikle kapiller delesyonları sonrasında izlenmekte ve revaskülarizasyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (215, 222).

Mimari düzensizlik, genişlemiş kapiller, kılcak damarların kaybı, anjiogenez ve vasküler alanlar aşikar SSc'li hastaların % 95'inde karakterizedir. Bundan dolayı, SSc paterni terimi, tüm bu sayılan tipik mikrovasküler kapillaroskopik değişiklikleri içerir. Dermatomiyozit ve undiferansiye kollajen doku hastalıklarında gözlenen izole kapillaroskopik özellikler genellikle SSc benzeri desen olarak tarif edilmektedir (202).

1.4. Atopik dermatit ve vasküler anormallikler

Atopik dermatitte görülen vasküler bozukluklar deride solukluk, beyaz dermografizm, soğuğa maruziyette aşırı vazokonstriksiyon, parmaklarda soğukluk ve histamin, nikotinik asit esterleri ve asetilkoline paradoks deri yanıtını içermektedir (223, 224). Atopik hastaların derilerine hafifçe deri basısı yapıldığında beyaz dermografizmle sonuçlanır. Başlangıçtaki eritematöz reaksiyon hızla beyaz çizgiye dönüşür. Bu bulgu AD'li hastaların %80'inden azında görülür. Bununla birlikte yaşa bağlı olduğu ve 1-2 aylık hastalarda %11 oranında iken, 7 aydan büyük hastalarda %85'e çıktığı kaydedilmiştir. Erken süt çocukluğunda beyaz dermografizm ile AD prognozu arasında kanıtlanan bir ilişki yoktur. Atopik olmayan hastalarda intradermal asetilkolin veya metakolin enjeksiyonu veya nikotinik asitin topikal uygulananından sonra eritemden ziyade beyaz dermografizme benzer şekilde beyaz reaksiyonun görüldüğü kaydedilmiştir (224).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma planı

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 08.12.2015 tarih ve 2113 sayılı karar ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (TP 16.04 nolu proje).

Araştırma Aralık 2015-Aralık 2016 döneminde Fırat Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 2-16 yaş arası, Hanifin-Rajka kriterlerine göre AD tanısı konulmuş 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü kontrol olmak üzere toplam 100 katılımcı ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilip kabul eden hasta ailesine gönüllü olur formu dolduruldu.

Son 3 hafta içinde topikal ve/veya sistemik kortikosteroid, topikal kalsinörin inhibitörü, topikal ve/veya sistemik antihistaminik, hücre sel immüniteyi baskılayan ilaç kullanan ve/veya immünsüpresif (lösemi vb.) veya tırnak hasarı yapabilecek sistemik hastalığa sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarda, bulguların şiddet dereceleri, lokalizasyonları ve subjektif belirtileri içeren SCORAD indeksi skoru hesaplandı. Şiddet skoru <25 olanlar hafif AD, 25-50 olanlar orta AD, >50 olanlar şiddetli AD olarak kabul edildi (133). Tüm hastalarda eşlik eden tırnak bulguları oluşturulan kontrol listesi yardımıyla kaydedildi (Tablo 13). Eş zamanlı olarak hastanın kilosu ölçülüp, kaydedildi. Hastalar için anamnez, muayene, laboratuvar ve tırnak dibi kapilleroskopi bulgularının kaydedildiği bir hasta takip formu hazırlandı. Tüm hastalardan ve ebeveynlerinden ayrıntılı anamnez alındı. Anamnezde şikayetlerin ne zamandan beri olduğu, beraberinde başka bir hastalık veya sürekli kullandığı bir ilacının olup olmadığı, ailede astım, allerjik rinit, öyküsü sorgulandı.

Tablo 13. Hastalarda eşlik eden dermatolojik tırnak bulgularının kaydedilmesi

| Proksimal tırnak tutulumu | var | yok |
|--------------------------------------|-----|-----|
| Beau çizgileri | | |
| Pitting | | |
| Dikey sırtlanma | | |
| Trakionişi | | |
| Distal matriks tutulumu | | |
| Lökonişi | | |
| Proksimal ve distal matriks tutulumu | | |
| Onikomadezis | | |
| Koilonişi | | |
| Tırnak incilmesi | | |
| Tırnak yatağı tutulumu | | |
| Onikoliziz | | |
| Subungual hiperkeratoz | | |
| Belirgin lökonişi | | |
| Splinter hemoraji | | |

Tüm hastalardan rutinde bakılan tam kan sayımı, AST, ALT, üre, kreatinin, serum demir, total IgE sonuçları hasta dosyalarından temin edildi.

SCORAD indeksine göre hastalık aktivitesi belirlemede A, B, C ölçütleri kullanıldı. A kategorisinde, hastaların inflamatuvar lezyonlarının dağılım alanı dokuzlar kuralı ile hesaplandı. 1 ile 100 arasında puanlandı. B kategorisinde, 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) eritem, ödem/papül oluşumu, sızıntı/kabuklanma, derinin soyulması, likenifikasyon, kuruluk olmak üzere toplam altı özelliğin ortalama şiddet dereceleri değerlendirildi. 0-18 arası puanlandı. C kategorisinde nesnel bulgular olan son üç gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve ‘derinin genel durumu yaşamınızı nasıl etkiliyor?’ sorularına verilen her bir cevap 1-10 arasında (toplam 1-30) puanlandı. Nesnel bulguların değerlendirilmesi çocuk ve ebeveyninden alınan cevaplara göre yapıldı. Elde edilen veriler $A/5+7B/2+C$ formülü uygulanarak her bir hastanın SCORAD indeksi hesaplandı. İlk iki parametre fizik muayene ile klinisyen tarafından değerlendirildi. Üçüncü parametre ebeveyn ve çocuktan alınan subjektif cevaplar ile oluşturuldu. SCORAD değerlendirmesine göre (maksimum 103 puan) skoru 0-24 arasında olanlar hafif, skoru 25-50 arasında olanlar orta, 51-103 arasında olanlar ise şiddetli olarak sınıflandırıldı (132, 133).

2.2. Kapilleroskopi metodunun uygulanması

Kapilleroskopi için Grimed firmasının (Çin) üretmiş olduğu dijital epilüminesan sistem (Griscope) kullanıldı. Hastalar test odasında en az 15 dakika bekletildi ve oda ısısı 20-22°C civarında tutuldu. Parmağın tırnak kıvrımı bölgesi ve diğer kısımları inspeksiyon ile değerlendirildi. Lokal travma olan parmaklarda işlem yapılmadı. Başparmak hariç tüm parmakların tırnak yatağı kapillerleri değerlendirildi. Deri saydamlığını sağlamak ve yansımaları azaltmak için tırnak kıvrımları ve çevresine immersiyon yağı damlatıldı. Oturur pozisyonda eller sırayla kalp seviyesindeki mikroskop tablasına yerleştirildi. İşlem çok az basınç yapılarak uygulandı. Tırnak kıvrımı bölgesindeki deri kalın ve saydam olmayan olgular değerlendirmeye alınmadı.

Kapilleroskopide daha önce tarif edildiği şekilde (211, 212) her iki elin 2-5. parmaklarının tırnak kıvrımı alanları incelendi. İncelemede önce küçük büyütme (10-20x) ile kapillerlerin genel görünümü, daha sonra büyük büyütme (100x) ile özellikle anormal alanlar tek tek odaklanarak kapiller değerlendirildi. Tırnak kıvrımının konveksitesinden dolayı tırnağın orta ve kenar alanlarında ayrı ayrı odaklama yapıldı. Kapiller yatağın veya tek tek lupların ölçümleri yapılmadı.

Kapiller sistem değerlendirmesi anormal bulguların var olup olmamasına göre yapıldı. Tırnak yatağının en distaldeki kapiller seyri boyunca homojen veya lokal genişleme kapiller dilatasyon, noktasal kanama odakları mikrohemoraji olarak değerlendirildi. Her bir tırnak kıvrımında 5mm'de kapiller sayısının <30 olması kapiller kayıp olarak değerlendirildi. Morfolojik olarak ise kıvrımlı, çalı benzeri, dallanmış, sarmal yapmış ve uzamış kapiller neoanjyogenez olarak değerlendirildi.

Bütün incelemeler aynı gözlemci tarafından yapıldı. Kapilleroskopi bulguları inceleme sırasında kaydedildi. Anormal olguların en belirgin değişiklik bulunan parmağının kapilleroskopik görüntüsü fotoğraflandı. Görüntülerin netliği 8 inch TFT LCD monitör ile arttırılarak fotoğrafların kalitesi iyileştirildi. Kapiller değişikliklerin değerlendirilmesi ve skorlanmasında da kontrol listesindeki kriterler kullanıldı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalarda kapiller değişikliklerin değerlendirilmesi ve skorlanması

| | | Saç el parmakları | | | | Sol el parmakları | | | |
|-----------------------------|--|-------------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Kapiller yoğunluk | Normal Azalmış | | | | | | | | |
| Kapiller dizilim | Düzenli Düzensiz | | | | | | | | |
| Kapiller dilatasyon | 0:Yok 1:Fokal artma veya apikal dilatasyon 2:Yaygın artma veya uniform genişleme (megakapillerler) | | | | | | | | |
| Kapiller hemoraji | 0:Yok 1:Fokal, küme ve yaygın noktasal mikrokanamalar 2:Yaygın mikrokanamalar Genellikle küme | | | | | | | | |
| Avasküler alanlar | 0:Yok 2:Var | | | | | | | | |
| Tortiosite | 0:Normal %10'dan az lupta kıvrımlanma 1:Hafif artma %10'dan fazla, fokal çaprazlama 2:Belirgin artma yaygın çaprazlama, bushy damarlar | | | | | | | | |
| Dallanma | | | | | | | | | |
| Çalı benzeri görünüm | | | | | | | | | |

2.3. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilip anlamlılık düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama \pm SD olarak verilerek, gruplar arası karşılaştırmalar için parametrik veriler student t test ile nonparametrik olanlar ise ki kare testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada AD'li hasta grubunun 24'ü (%48) kadın, 26'sı (%52) erkekti. Hastaların 10'u (%20) 0-5 yaş, 30'u (%60) 6-11 yaş, 10'u (%20) 12-16 yaş aralığındaydı. Yaş ortalaması 8.59 ± 3.5 idi. Hastaların 10'u (%20) 10-19 kilo, 29'u (%58) 20-40 kilo, 11'i (%22) 40 kilo üzerindeydi. Kontrol grubunun 29'u (%58) kadın, 21'i (%42) erkekti. Kontrollerin 11'i (22) 0-5 yaş, 20'si (%40) 6-11 yaş, 19'u (%38) 12-16 yaş aralığındaydı. Yaş ortalaması 9.7 ± 4.0 idi. Kontrollerin 8'i (%16) 10-19 kilo, 24'ü (%48) 20-40 kilo, 18'i (%36) 40 kilo üzerindeydi. Tablo 15'de AD hastaları ve kontrol grubunun, yaş ve cinsiyet karşılaştırılması yapılmıştır.

Atopik dermatitli hastaların 7'inde (%14) kapilleroskopik değerlendirme sonuçları normal olarak tespit edilirken, 43'sinde (%86) kapilleroskopik anormallik tespit edildi. Hastaların 29'unda (%58) dermatolojik tırnak bulgusu saptanırken 21'inde (%42) saptanmadı. Kontrol grubunda ise 35'inde (%70) kapilleroskopik bulgular tespit edilirken, 15'inde (%30) saptanmadı. Dermatolojik tırnak bulguları 27'inde (%54) normal iken 23'ünde (%46) anormal tespit edildi.

Katılımcıların dermatolojik tırnak bulgularının sıklığına bakıldığında hastaların 13'ünde (%26), kontrollerin 3'ünde (%6) pitting, hastaların 16'sında (%32), kontrollerin 20'sinde (%40) punktat lökonişi, hastaların 6'sında (%12), kontrollerin 4'ünde (%8) dikey sırtlanma, hastaların 3'ünde (%6), kontrollerin 1'inde (%2) onikolizis, hastaların 2'sinde (%4), kontrollerin 1'inde (%2) onikomadezis tespit edildi. AD'li hasta grubunda SCORAD 20 (%40) hastada hafif, 16 (%32) hastada orta ve 14 (%28) hastada şiddetli tespit edildi.

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet karşılaştırılması

| | AD'li hasta grubu | Kontrol grubu |
|----------------------|-------------------|---------------|
| Cinsiyet (E/K) | 24/26 | 29/21 |
| Yaş (ortalama) (yıl) | 8.59 ± 3.5 | 9.7 ± 4.0 |

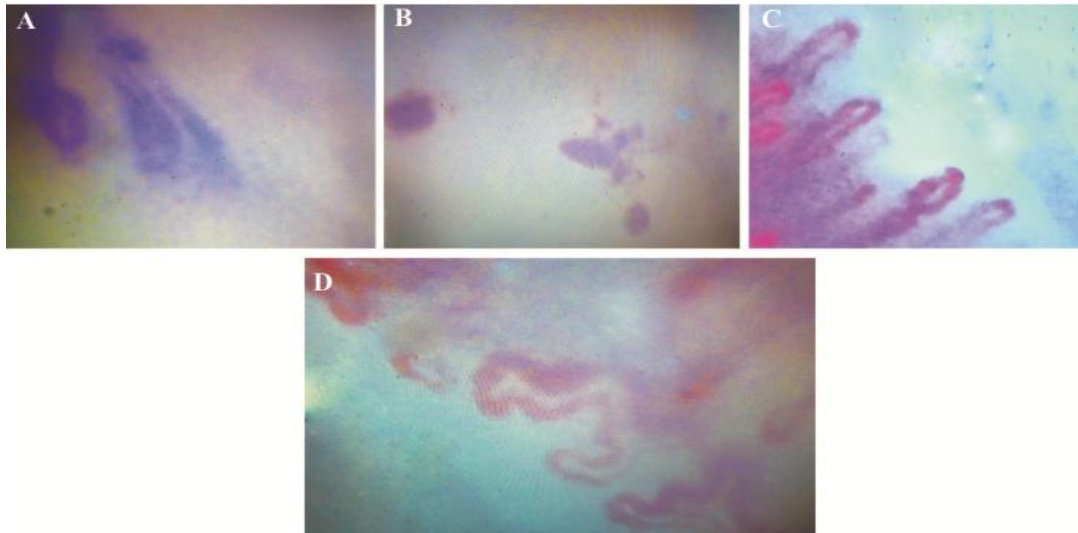
Katılımcıların kapilleroskopik tırnak bulgularına bakıldığında ise hastaların 37'sinde (%74) kapiller yoğunluk normal, 13'ünde (%26) azalmış, kontrollerin 47'sinde (%94) normal, 3'ünde (%6) azalmış, hastaların 14'ünde (%28) kapiller dizilim düzenli, 36'sında (%72) düzensiz, kontrollerin 34'ünde (%68) düzenli, 16'sında (%32) düzensiz, hastaların 3'ünde (%6) kapiller dilatasyon fokal, 37'sinde (%74) yaygın, kontrollerin 7'sinde (%14) fokal, 19'unda (%38) yaygın, hastaların

10'unda (%20) kapiller hemoraji fokal, 4'ünde (%8) yaygın, kontrollerin 4'ünde (%8) fokal, 3'ünde (%6) yaygın, hastaların 15'inde (%30), kontrollerin 3'ünde (%6) avasküler alan, hastaların 16'sında (%32), kontrollerin 8'inde (%16) tortiosite, hastaların 15'inde (%30), kontrollerin 6'sında (%12) kapiller dallanma artışı, hastaların 9'unda (%18), kontrollerin 2'sinde (%4) çalı benzeri görünüm tespit edildi (Şekil 2). Tablo 16'da hasta ve kontrol grubunda dermatolojik ve kapilleroskopik tırnak bulgularının karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda dermatolojik ve kapilleroskopik tırnak bulgularının karşılaştırılması

| | Hasta | Kontrol |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Pitting | 13 (%16) | 3 (%16) |
| Dikey sırtlanma | 6 (%12) | 4 (%8) |
| Kapiller dilatasyon | Fokal: 3 (%6) Yaygın: 37 (%74) | Fokal: 7 (%14) Yaygın 19 (%38) |
| Avasküler alanlar | 15 (%30) | 3(%6) |

Atopik dermatitli hasta ve kontrol grubunda tırnağın dermatolojik ve kapilleroskopik bulguları kıyaslandığında, pitting, kapiller yoğunluk azalma, avasküler alanlar, tortiosite, çalı benzeri görünüm, kapiller dizilimde düzensizlik, kapiller dilatasyon ve kapiller dallanma artışı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.04$, $p=0.02$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.02$).

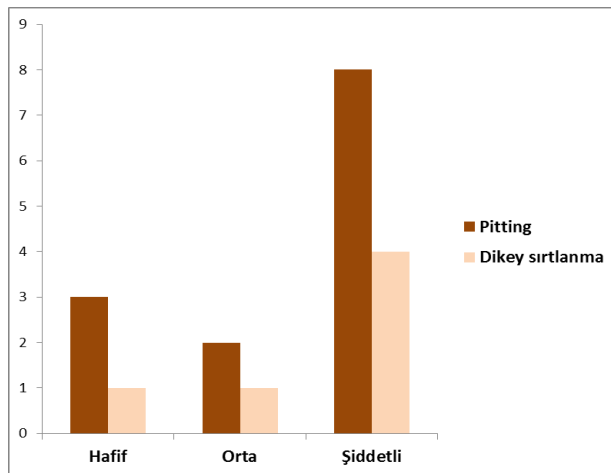


Şekil 2. A) Dilate kapiller ve avasküler alanlar B) Kapiller hemorajiler ve avasküler alanlar C) Dilate kapiller D) Dilate ve düzensiz şekilli kapiller

Atopik dermatitli hasta grubunda dermatolojik ve kapilleroskopik tırnak bulguları kendi içinde değerlendirildiğinde; pitting olanlarda avasküler alanlar, dikey sırtlanması olanlarda kapiller yoğunluk azalması ve avasküler alanlar istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0.03$, $p<0.001$, $p=0.03$). SCORAD pitting olanlarda ($2,38\pm0.86$), pitting olmayanlara (1.70 ± 0.74) ($p=0.009$) göre, dikey sırtlanma olanlarda (2.50 ± 0.83), olmayanlara (1.79 ± 0.79) ($p=0.04$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (Şekil 3). Dikey sırtlanması olanların yaş ortalaması ile (11.25 ± 10) olmayanların (8.22 ± 3.46) yaş ortalaması arasında ($p=0.04$), kapiller dilatasyonu yaygın olanların kilosu (31.29 ± 12.95) ile olmayanların kilosu (24.30 ± 8.12) arasında ($p=0.04$) istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi.

Kontrol grubunda dermatolojik ve kapilleroskopik tırnak bulguları ile yaş, kilo ve total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. Ancak fokal ve yaygın kapiller dilatasyon kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.01$).

Atopik dermatitli hastalarda cinsiyet ile kapiller hemoraji ($p<0.05$ $r=0.31$) kilo ile yaş ($p<0.001$ $r=0.78$), yaş ile dikey sırtlanma, kapiller hemoraji ve kapiller dallanma artışı (sırasıyla $p<0.01$ $r=0.29$, $p<0.05$ $r=0.29$, $p<0.05$ $r=-0.34$), pitting ile avasküler alan ve SCORAD (sırasıyla $p<0.05$, $r=0.30$, $p<0.05$, $r=0.35$), dikey sırtlanma ile yaş, kapiller yoğunluk azalması, avasküler alan ve tortiosite (sırasıyla $p<0.05$, $r=0.29$, $p<0.05$, $r=0.34$, $p<0.05$, $r=0.29$, $p<0.001$, $r=0.37$), onikoliz ile tortiosite ve kapiller yoğunluk azalması (sırasıyla $p<0.001$, $r=0.37$, $p<0.001$, $r=0.60$), arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi.



Şekil 3. SCORAD indeksine göre dermatolojik tırnak bulgularının dağılımı

Atopik dermatitli hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde; kadın cinsiyet ile kapiller hemoraji ($p<0.05$ $r= -0.24$), yaş ile kapiller dizilim düzensizliği ve kapiller hemoraji (sırasıyla $p<0.05$ $r=-0.21$, $p<0.001$ $r=0.26$), yaş ve kilo arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla ($p<0.001$ $r=0.38$, $p<0.001$ $r=0.30$, $p<0.05$ $r= -0.25$). Dermatolojik ve kapilleroskopik tırnak bulguları kendi arasında değerlendirildiğinde; pitting ile dikey sırtlanma, kapiller yoğunluk azalması, avasküler alanlar, SCORAD (sırasıyla $p<0.05$ $r=0.21$, $p<0.05$ $r=0.25$ $p<0.001$ $r=0.29$, $p<0.05$ $r=0.35$), punktat lökonişi ile tortiosite ve kapiller dallanma artışı (sırasıyla $p<0.05$ $r=0.21$, $p<0.05$ $r=0.22$), dikey sırtlanma ile kapiller yoğunluk azalması, kapiller yoğunluk azalması ile avasküler alan (sırasıyla $p<0.05$ $r=0.21$, $p<0.001$ $r=0.57$), avasküler alan ile tortiosite ve onikoliz (sırasıyla $p<0.05$ $r=0.24$, $p<0.01$ $r=0.30$), arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi.

Atopik dermatitli hasta grubunda total IgE düzeyi 30 (%60) hastada yüksek, 20 (%40) hastada normaldi. Kontrollerin ise 12'sinde (%24) yüksek, 38'inde (%76) normaldi. Total IgE düzeyi ortalaması hastalarda $110,18\pm94,96$ idi, kontrollerde 91.23 ± 101.88 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında total IgE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi.

4. TARTIŞMA

Atopik dermatitte deri bulguları en sık klinik bulgu olmasına rağmen tırnak tutulumu genellikle göz ardı edilmektedir. Tırnak tutulumuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AD'li hastaların %58.9'unda el tutulumu ve %16'sında tırnak distrofisi olduğu bildirilmiş ve yaşla birlikte el tutulum prevalansının arttığı yönünde bir görüş öne sürülmüştür (225). Bizim çalışmamızda tüm katılımcılarda dermatolojik tırnak bulguları pitting, punktat lökonişi, dikey sırtlanma, onikoliz ve onikomadezisdi.

Atopik dermatitte; patofizyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda immüendisregülasyon ve değişmiş deri bariyerinin yanısıra anjiogenezis de oldukça önemlidir (226). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerinin hayatta kalmasını, migrasyonunu ve çoğalmasını güçlü bir şekilde destekleyen bir sitokindir. VEGF ekspresyonunun, psoriasis ve kontakt dermatit gibi inflamatuvar dermatozlarda lezyonlu epidermiste upregüle edildiği bilinmektedir (227, 228). AD'de de benzer şekilde VEGF/VEGFR gen polimorfizmleri bildirilmiş diğer taraftan AD'li hastaların plazma ve derisinde VEGF konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir (229, 230). AD'li deride VEGF'nin fazla üretiminin vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına neden olduğu bildirilmiştir (231). Benzer bir çalışmada, AD'li hastalarda lezyonlu deriden bantla soyulmuş stratum korneum örneklerinde VEGF içeriği ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve VEGF düzeyi ile eritem, ödem ve papül gibi lezyonların klinik şiddet skorlarının korele olduğu tespit edilmiştir (232). AD'nin tipik lezyonlarında uzamış dermal kapiller dilatasyon görüldüğünden epidermiste üretilen VEGF'nin AD patogenezinde katkıda bulunuyor olması kuvvetle muhtemeldir (232, 233). Bizde de AD'li hastalarda VEGF artışı bulgusunu destekler nitelikte kapiller dilatasyon daha sık tespit edildi. AD'li hastaların periferik kan damarlarının 3 boyutlu yapısının 2-foton mikroskobu ile ayrıntılı olarak incelendiği bir çalışmada AD'li hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derisinde artmış kan akımıyla ilişkili olarak kalın, kıvrımlı damarların izlendiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, likenifiye lezyonu olan hastalarda bu morfolojik yapının izlenmediği de belirtilmiştir (8).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda AD'li hastaların tırnak dibinde kapiller değişiklikler olabileceği düşünülerek kapilleroskopik inceleme yapıldı ve nitekim

kapiller yoğunlukta azalma, avasküler alanlar, tortiosite, çalı benzeri görünüm, kapiller dizilimde düzensizlik, kapiller dilatasyon ve kapiller dallanma artışı gibi anlamlı kapilleroskopik bulgular elde edildi. Pitting ve dikey sırtlanma gibi klinik lezyonu olanlarda hastalığın şiddet skoru olan SCORAD'ın anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Dolayısıyla AD'li hastalarda pitting ve dikey sırtlanmanın hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceği düşünüldü. Ayrıca SCORAD ile tortiosite ve kapiller dallanma artışı gibi kapilleroskopik bulguların korele olduğu tespit edildi. Buradan hareketle dermatolojik olarak pitting ve dikey sırtlanması olan hastalarda kapilleroskopinin hastalık şiddeti hakkında öngörü sunabileceği düşünüldü.

Kapiller dilatasyon, kapiller sistemde erken mikrovasküler hasarın göstergesi olarak kapilleroskopiye yansıyan bir bulgudur. Dilate kapillerin doku hipoksisine bağlı olarak gelişen lokal otoregülatuar cevap nedeniyle olduğu düşünülmektedir (209, 204). Çalışmamızda, kapiller dilatasyon hasta grubunda daha sık olarak tespit edildi. Dolayısıyla lezyonlarının çok şiddetli olmadığı erken dönemdeki AD'li çocuk hastalarda kapilleroskopik inceleme, erken tanı olanağı sağlayabilecek nitelikte güvenilir bir yöntem olarak öngörüldü. Diğer taraftan fokal ve yaygın kapiller dilatasyon kadın cinsiyetli hastalarda anlamlı yüksek tespit edildi. Bu durum kadın cinsiyetli hastalarda travma ve kozmetik ürünlere daha fazla maruziyet ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü.

Dallanmış, çalı benzeri görünüm kapiller hasarın geç döneminde gözlenen bir neoanjiogenez bulgusudur (213, 219). Bu kapilleroskopik bulgular geç dönem bulgular olmasına rağmen, yaş ile arasında korelasyon tespit edilemedi. Bu durum çalışmamızdaki AD'li hastaların, kronik likenifiye plaklardan ziyade akut ve subakut lezyonlara sahip olmasına bağlandı.

Total IgE AD'in minör tanı kriterleri arasındadır (11). Çeşitli çalışmalarda AD'li çocuklarda total IgE yüksekliği için %55, %56, %60.9 oranları verilmiştir (234-237). Biz de çalışmamızda literatürdeki bu bilgilerle uyumlu olarak AD'li hastaların %60'ında total IgE düzeyinde yükselme tespit ettik. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total ortalama IgE düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik. AD'li hasta grubunda hastaların yaşı ile total IgE düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Bu durum ilginç olarak kontrol

grubunda da gözlemlendi. Bu durum yaşla antijenik duyarlanmanın ve maruz kalınan allerjen miktarının artışıyla açıklandı.

Dermatoloji kliniklerinde AD'deki bireysel lezyonların ciddiyetini değerlendirme yöntemi yoktur. Hastalık aktivitesini ölçen SCORAD yöntemi klinikte her hastaya pratik olarak uygulanamamakta ve kullanımını yalnızca çalışmalarda sınırlı kalmaktadır. Ayrıca daha basit olan TIS gibi yöntemlerin ise vücut yüzey alanı değerlendirilemediğinden sorun oluşturmaktadır (132-134). Bizim de bu çalışmamızda SCORAD ile kapilleroskopik tırnak bulgularının korele olması AD'nin şiddetini değerlendiren daha basit, noninvaziv, kolay, ucuz bir yöntem olarak kapilleroskopinin kullanılabilirliğini düşündürdü.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda AD'li hastalarda gözlenen en sık dermatolojik tırnak bulguları %26 pitting, %8 dikey sırtlanma idi. Pitting eşlik eden AD'li hastalarda, avasküler alanlar; dikey sırtlanması olanlarda, kapiller yoğunluk azalması ve avasküler alanların birlikteliği daha fazlaydı. AD'nin şiddet göstergesi olan SCORAD düzeyi ile pitting ve dikey sırtlanma ilişkili bulundu. SCORAD düzeyi yüksek olanlarda aynı zamanda kapilleroskopik olarak avasküler alanlar ve kapiller yoğunluk azalması daha sık gözlemlendi. Dolayısıyla bu çalışmada AD'li hastalarda tırnak muayene bulgularının hastalık şiddetini gösterebildiği ayrıca kapilleroskopik incelemenin de hastalık şiddetini değerlendirmeye katkıda bulunabilecek pratik bir yöntem olduğu belirlendi.

5. KAYNAKLAR

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Bouniewicz M. Atopic dermatit (Atopic eczema). Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGrawHill, 2008: 146-158.
2. Ring J, Darsow U. Atopic dermatitis. Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, Landthaler M (eds). Braun-Falco's Dermatology, 3rd ed. Springer, 2009; 409-424.
3. Utas S. Atopik dermatit. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005; 1: 61-67.
4. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 1093-1108.
5. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2008; 58: 3902-3912.
6. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. Arthritis Rheum 2009; 61: 405-410.
7. Gallucci F, Russo R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. Adv Med Sci 2008; 52: 149-157.
8. Tsutsumi M, Fukuda M, Kumamoto J, Goto M, Denda S, Yamasaki K, et al. Abnormal Morphology of Blood Vessels in Erythematous Skin From Atopic Dermatitis Patients. Am J Dermatopathol 2016; 38: 363-364
9. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. 2nd edition, Atopic Dermatitis 2000: 499-509.
10. Leung DY, Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 99-108.
11. Bieber T, Bussman C. Atopic dermatitis. Dermatology'de. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (Eds). 3. Baskı. Elsevier, 2012; 203-217.

12. Roguedas CAM, Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? Clin Rev Allergy Immunol 2011; 41: 233-236.
13. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. 10. Baskı, Atopik Dermatit 2008; 69-77.
14. Hanifin JM. Clinical and Basic Aspects of Atopic Dermatitis. Semin Dermatol 1983; 2: 1-10.
15. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2010; 58: 1-7.
16. Bardana EJ. Immunoglobulin E (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). Allergy 2004; 59: 25-29.
17. Schmid GP, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) Allergy 2001; 56: 841-849.
18. Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 536-543.
19. Novak N, Kruse S, Kraft S, Geiger E, Kluken H, Fimmers R, et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2002; 119: 870-875.
20. Schultz LF, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2002; 22: 1-2.
21. Bos JD, Wierenga EA, Sillevius SJH, Van der Heijden FL, Kapsenberg ML. Immune dysregulation in atopic eczema. Arch Dermatol 1992; 128: 1509-1512.
22. Tüzün B. Atopik Dermatit. Pediatrik Dermatoloji. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat C. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 105-120

23. Arnold HL, Odom RB, James WD. Atopic dermatitis; eczema; non-infectious immunodeficiency disorders. In Andrews' Disease of the Skin, 8th ed, Arnold HL, Odom RB, James WD (ed), Philadelphia: WB Saunders, 1990: 81-82.
24. Leung DYM, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999; 1: 1464-1480.
25. Fölster HR, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. Hum Genet 1998; 102: 236-239.
26. Abeck D, Andersson T, Grosshans E, Jablonska S, Kragballe K, Vahlquist A. Topical application of a platelet-activating factor (PAF) antagonist in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1997; 77: 449-451.
27. Molckhou P, Dupont C. Ketotifen in prevention and therapy of food allergy. Ann Allergy 1987; 59: 187-193.
28. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev JC, Boquniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 152-169.
29. Yıldırım M, Özcanlı Ç. Atopik Dermatit. SDÜ Tıp Fak Derg 2004; 11: 21-25.
30. Bos JD, Breninkmeijer EE, Schram ME, Middelkamp HMA, Spuls PI, Smitt JH. Atopic eczema or atopiform dermatitis. Exp Dermatol 2010; 19: 325-331.
31. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy 2014; 69: 17-27.
32. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 209-213.
33. Illi S, von ME, Lau S, Lau S, Nickel R, Grüber C, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 925-931.

34. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-262.
35. Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1301-1308.
36. Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. (Ed). Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. Baskı, United States of America, McGraw-Hill Companies, 2012: 165-182.
37. Beasley R, Mutius E, Pearce N, Ait-Khaled N, Anderson HR. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
38. Şentürk N. Atopik Dermatit. *Dermatolojide Tedavi*'de. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S (Ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 97-102.
39. Proksch E, Fölster HR, Bräutigam M, Sepehrmanesh M, Pfeiffer S, Jensen JM. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 Oct; 7(10): 899-910.
40. Taşkapan O. Çocuklarda atopik dermatit. *Türkderm* 2011; 45: 90-98.
41. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 437-446.
42. Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2012; 30: 329–334.
43. Sajić D, Asiniwasis R, Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett* 2012; 17: 6-9.
44. Lipozencic J, Wolf R. Atopic dermatitis: an update and review of the literature. *Dermatol Clin* 2007; 25: 605–612.

45. Alper S, Gerçeker TB. Atopik Dermatit. *Türkderm* 2011; 45: 168-173.
46. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31: 3-5.
47. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology Functions and the Disorders of the Immune System*. 2nd ed. Philadelphia, USA: Saunders, 2006: 1-3.
48. Çarin MN (ed). *Tıbbi Biyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 2002: 10-12.
49. Friedmann PS, Tan BB, Musaba E, Strickland I. Pathogenesis and management of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 799-806.
50. İlhan F ve Akbulut H. Atopik dermatitli hastalarda total IgE değerleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 10-11.
51. Onat T, editör. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık 2002: 1-3
52. Susac A, Babic S, Lipozencic J. An Overview on Atopic Dermatitis in Children. *Acta Dermatovenereol Croat* 2007; 15: 158-166.
53. Bonness S, Bieber T. Molecular basis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 382-386.
54. Chien YH, Hwu WL, Chiang BL. The genetics of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 178-190.
55. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-657.
56. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 312-317.
57. Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 335-339.
58. Kang K, Stevens SR. Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21: 116-121.

59. Lonne RSB, Rickberg H, El-Nour H, Marin P, Azmitia EC, Nordlind K. Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 11-18.
60. Bussmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 670–676.
61. Morar N, Willis OSA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 24-34.
62. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 16-29.
63. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 2013; 70: 3–11.
64. Ständer S, Luger TA. Itch in atopic dermatitis, pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 289-296.
65. Sehra S, Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Kaplan MH, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2008; 83: 57-73.
66. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337-1343.
67. Petry V, Bessa GR, Poziomczyck CS, de Oliveira CF, Weber MB, Bonamigo RR, et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 729-734.
68. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 1-9.
69. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 778–783.

70. Tüzün B, Tunalı Ş, Harmanyeri Y, Taşkapan O, Birol A, Sarıcaoğlu H ve ark. Ekzemalar. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Ed). 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 183-254.
71. Sehra S, Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Kaplan MH, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2008; 83: 57-73.
72. Friedmann PS, Arden JMR, Holden CA. Atopic Dermatitis. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8. Baskı. Singapur, Blackwell 2010; 24: 24-34.
73. Tanei R. Atopic dermatitis in the elderly. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 398-404.
74. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 12-18.
75. Savaşkan H. Atopik dermatit. *Dermatoloji*' de. Ed. Tüzün Y. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 257-266
76. Tüzün B. Tüzün Y. Psöriasis Dipnotları. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1998: 2-15
77. Leung DYM. Atopic dermatitis (atopic eczema). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edited by Behrman RE, Kliegman RM, Jeson HB. Philadelphia: Saunders 2004: 774-778.
78. Schram ME, Leeflang MM, Den OJP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2011; 38: 850-880.
79. Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, Mcguine JS (eds). *Clinical Dermatology* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987: 3: 1-35.
80. Braun FO, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Atopic dermatitis. *Dermatology* 2th ed. Berlin: Springer Verlag 1996: 499-509.
81. Hill LW, Sulzberger M. *Yearbook of Dermatology and Syphilology*. Chicago: Year Book Medical Publisher 1933: 1-70.

82. Solomon LM. Atopic dermatitis. Moshella SL, Hurley HJ (eds): Dermatology. Philadelphia: WB Saunders Co 1985: 334-353.
83. Champion RH, Parish WE. Atopic dermatitis. Rook A, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL (eds). Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986: 419-434.
84. Darsow U, Raap U, Ständer S. Atopic Dermatitis. Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL): CRC Press 2014; 20-50.
85. Boguniewicz M, Leung DY. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 511-512
86. Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 3. Baskı. Londra, Churchill Livingstone 2010; 93-122.
87. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 29-32.
88. Habif TP. Atopic dermatitis. Clinical Dermatology, 3rd edition, Mosby A Times Mirror Company, 1996: 100-121.
89. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. Ped Clin N Am 2000; 47: 877-895.
90. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 64-66.
91. Oğuz O. Atopik Dermatit. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu, İstanbul 2001: 57-59.
92. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink WA, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1045-1060.
93. Mete E, Özdemir Ö, Aral YZ, Değirmencioğlu H. Atopic dermatitis and new approaches for treatment: review. Türkiye Klinikleri J PEDIATR 2007; 16: 38-49.
94. Tunalı Ş, Bülbül BE. Atopik dermatit tedavisi. Güncel Pediatri 2004; 2: 140-144.

95. Kutlubay Z, Küçüktaş M, Engin B, Serdaroğlu S. Atopik dermatit tedavisi. *Dermatoz* 2012; 3: 62-68.
96. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis, an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276–278.
97. Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ. Treatment strategies for atopic dermatitis: optimizing the available therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31: 10-17.
98. Mori M, Pimpinelli N, Giannotti B. Topikal corticosteroids and unwanted local effects. Improving the benefit / risk ratio. *Drug Saf* 1994; 10: 406-412.
99. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 7–12.
100. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7: 1-7.
101. Katoh N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2009; 36: 367–376.
102. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 577-582.
103. Tomi NS, Luger TA. The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clin Dermatol* 2003; 21: 215-224.
104. Peritamo S, Wollenberg A, Schopf E. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis: The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 1998; 38: 69-76.
105. Schneider LC. New treatments for atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22: 141-152.
106. Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 348: 1240-1241.

107. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 165–169.
108. Czarnecka OM, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis, an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 167–172.
109. Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: update on the safety and efficacy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 739–742.
110. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis. *Allergol Int* 2011; 60: 205-220.
111. Kang K, Polster AM, Nedorost ST. Atopic Dermatitis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 1 st ed. Toronto: Mosby Comp 2003: 199.
112. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia–Pacific perspective. *J Dermatol* 2013; 40: 160–171.
113. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 552-558.
114. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317–328.
115. Artık S, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic eczema and other allergic skin diseases. *Dermatol Ther* 2003; 16: 150-163.
116. Clayton MH, Leung DYM, Surs W. Altered glucocorticoid binding in atopic dermatitis. *J A Clin Immunol* 1995; 96: 412-413.
117. Van der HFL, van NRJ, Kapsenberg ML. Relationship between facilitated allergen presentation and the presence of allergen-specific IgE in serum of atopic patients. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 289-293.
118. Busmann C, Bieber T, Novak N. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 205–219.

119. Cookson H, Smith C. Systemic treatment of adult atopic dermatitis. *Clin Med* 2012; 12: 172–176.
120. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 559-566.
121. Borchard KL, Orchard D. Systemic therapy of paediatric atopic dermatitis: an update. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 123–134.
122. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-315.
123. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 189–197.
124. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530-537.
125. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 122-128.
126. Cardona VR. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN Allergy* 2012; 1-9.
127. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 351–368.
128. Charman C, Willams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193-200.
129. Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 3: 123-125.
130. Kim KH. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 79-87.

131. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116-121.
132. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
133. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10-19.
134. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der SFB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; 157: 645-648.
135. De Bruin WMS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel KCA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 352-362.
136. Wolkerstorfer A, de Waard van der SFB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 356-359.
137. Sprecher E. Genetic hair and nail disorders. *Clin Dermatol* 2005; 23: 47-55.
138. Gupta AK, Tosti A. Nails and the clinician. *Clin Dermatol* 2013; 31: 507-508.
139. Piraccini BM, Starace M. Nail disorders in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 440-445.
140. Turano AF. Transvers ridging in early infancy. *Pediatrics* 1968; 41: 996-997.
141. Wolf D, Wolf R, Goldberg MD. Beau's lines: a case report. *Cutis* 1982; 29: 191-194.
142. Wulkan AJ, Tosti A. Pediatric nail conditions. *Clin Dermatol* 2013; 31: 564-572.
143. Tosti A, Piraccini BM. Nail disorders. Harper J, Oranje A, Prose N, (eds). *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 2006; 1790-1798.

144. Barth JH, Dawber RP. Diseases of the nails in children. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 275-290.
145. Berker D. Childhood nail diseases. *Dermatol Clin* 2006; 24: 355-356.
146. Richert B, André J. Nail disorders in children: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 101-102.
147. Baran R, Dawber RP, de Berker DA. The nail in childhood and old age. *Diseases of the Nail and Their Management*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 2001: 104-128.
148. Wagner G, Sachse MM. Congenital malalignment of the big toe nail. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 326-330.
149. Das CJ, Debnath J. Nail patella syndrome. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 1077.
150. Schulz BBA, Welch MD, Norton SA. Nail-patella syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1086-1087.
151. Hammerton MD, Shrank AB. Congenital hypertrophy of the lateral nail folds of the hallux. *Pediatr Dermatol* 1988; 5: 243-245.
152. Piraccini BM, Parente GL, Varotti E, Tosti A. Congenital hypertrophy of the lateral nail folds of the hallux: clinical features and follow-up of seven cases. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 348-351.
153. Exton R, Smith G. Surgical intervention for congenital nail fold hypertrophy. *J Foot Ankle Surg* 2012; 51: 69-70.
154. Ronchese F. The racket thumbnail. *Dermatologica* 1973; 146: 199-202.
155. Fistarol SK, Itin PH. Nail changes in genodermatoses. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 119-128.
156. Tosti A, de Farias DC, Murrell DF. Nail involvement in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 153-157.
157. Feinstein A, Friedman J, Schewack MM. Pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 705-711.

158. Hamm H. Diseases of nails. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Landhaller M, eds. Braun Falco's Dermatology. 3rd ed. Berlin: Springer 2009; 1072-1073.
159. Hannaford RS, Stapleton K. Pachyonychia congenita tarda. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 175-177.
160. Iorizzo M, Vincenzi C, Smith FJ, Wilson NJ, Tosti A. Pachyonychia congenita type I presenting with subtle nail changes. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 492-493.
161. Hussein TP, Brandt HR, Gabbi TV, Nico MM. Malformations of the index nails. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 890-891.
162. Kikuchi I, Horikawa S, Amano F. Congenital onychodysplasia of the index fingers. *Arch Dermatol* 1974; 110: 743-746.
163. Lin YC, Wu YH, Scher RK. Congenital curved nail of the fourth toe—three different clinical presentations. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 380-383.
164. Uraloğlu M, Livaoğlu M, Karaçal N. Congenital nail abnormalities: a review of the literature. *Ann Plast Surg* 2014; 73: 346-351.
165. Juhlin L, Baran R. Hereditary and congenital nail disorders. In: Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, eds. *Diseases of the Nail and Their Management*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 2001; 370-424.
166. Tosti A, Peluso AM, Piraccini BM. Nail diseases in children. *Adv Dermatol* 1997; 13: 353-373.
167. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug induced changes. In: Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, eds. *Diseases of the Nail and Their Management*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science 2001: 223-329.
168. Schachner L, Hansen R. *Pediatric Dermatology*. 3rd ed. St. Louis, MO, Mosby 2003: 1340.
169. Solammadevi SV. Simple anonychia. *South Med J* 1981; 74: 1555.
170. Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1027-1032.

171. Palleschi GM, D'Erme AM, Lotti T. Lichen striatus and nail involvement: truly rare or question of time? *Int J Dermatol* 2012; 51: 749-750.
172. Peramiquel L, Baselga E, Dalmau J, Roé E, del Mar CM, Alomar A. Lichen striatus: clinical and epidemiological review of 23 cases. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 267-269.
173. Tosti A, Peluso AM, Zucchelli V. Clinical features and long-term follow-up of 20 cases of parakeratosis pustulosa. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 259-263.
174. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 112-115.
175. Chu DH, Rubin AI. Diagnosis and management of nail disorders in children. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61: 293-308.
176. Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA. Idiopathic trachyonychia (twentynail dystrophy): a pathological study of 23 patients. *Br J Dermatol* 1994; 131: 866-872.
177. Sakata S, Howard A, Tosti A, Sinclair R. Follow up of 12 patients with trachyonychia. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 166-168.
178. Davis DA, Cohen PR. Subungual exostosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 212-318.
179. Richert B, Lecerf P, Caucanas M, André J. Nail tumors. *Clin Dermatol* 2013; 31: 60-217.
180. Fleegler EJ, Zeinowicz RJ. Tumors of the perionychium. *Hand Clin* 1990; 6: 113-133.
181. De Berker DA, Langtry J. Treatment of subungual exostoses by elective day case surgery. *Br J Dermatol* 1999; 140: 915-918.
182. Zeller J, Friedmann D, Clerici T, Revuz J. The significance of a single periungual fibroma: report of seven cases. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1465-1466.
183. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1-5.
184. Baran R, Richert B. Common nail tumors. *Dermatol Clin* 2006; 24: 297-311.

185. Haneke E. Intraoperative differential diagnosis of onychomatricoma, Koenen's tumours and hyperplastic Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 119.
186. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Cameli N, Fanti PA. Nail matrix nevi: a clinical and histopathologic study of twenty-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 765-771.
187. Tosti A, Piraccini BM, Cagalli A, Haneke E. In situ melanoma of the nail unit in children: report of two cases in fair-skinned Caucasian children. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 79-83.
188. Lorizzo M, Tosti A, Di Chiacchio N, Hirata SH, Misciali C, Michalany N, et al. Nail melanoma in children: differential diagnosis and management. *Dermatol Surg* 2008; 34: 974-978.
189. Dawber R, Colver G, Jackson A. Viral warts, cryosurgical techniques. In: Dawber R, Colver G, Jackson A, eds. *Cutaneous Cryosurgery: Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. London: Martin Dunitz 1997: 43-44.
190. Lange M, Roszkiewicz J, Szczerkowska DA, Jasiel WE, Bykowska B. Onychomycosis is no longer a rare finding in children. *pubMed Mycoses* 2006; 49: 55-59.
191. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M. Management of onychomycosis in children. *Dermatol Clin* 2003; 21: 507-509.
192. Durdu M, Ruocco V. Clinical and cytologic features of antibiotic-resistant acute paronychia. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 120-126.
193. Lyon M, Doehring MC. Blistering distal dactylitis: a case series in children under nine months of age. *J Emerg Med* 2004; 26: 4213.
194. Leung AK, Robson WL. Nailbiting. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29: 690-692.
195. Joubert CE. Relationship of self-esteem, manifest anxiety and obsessive compulsiveness to personal habits. *Psychol Rep* 1993; 73: 579-583.

196. Yang KC, Li YT. Treatment of recurrent ingrown great toenail associated with granulation tissue by partial nail avulsion followed by matricectomy with sharpulse carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 2002; 28: 419-421.
197. Heidelbaugh JJ, Lee H. Management of the ingrown toenail. *Am Fam Physician* 2009; 79: 303-308.
198. Park DH, Singh D. The management of ingrowing toenails. *BMJ* 2012; 344: 2089.
199. Zaiac MN, Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 627-649.
200. Chen W, Yu YS, Liu YH, Sheen JM, Hsiao CC. Nail changes associated with chemotherapy in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 186-190.
201. Antonella Tosti, Bianca Maria Pirancini. *Nail Disorders* In Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baski. Elsevier 2012; 1019.
202. Cutolo M, Grassi W, Matucci CM. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48: 3023-3030.
203. Hutchinson H. Raynaud's phenomenon. *La Presse Medicale* 1901; 71: 403-405.
204. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 195-205.
205. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27: 155-160.
206. Braverman IM. Cutaneous Microvasculature. In *Textbook of Dermatology* Chapter 1995; 28: 390-95.
207. Bollinger A, Fagrell A. *Clinical Capillaroscopy. A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice*. Hogrefe and Huber Publishers 1990: 1-5.
208. Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Rheum Dis Clin North Am* 1982; 8: 455-478.

- 209.** Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13: 556-563.
- 210.** Dogan S, Akdogan A, Sahin S. Can end organ damage in scleroderma be predicted based on nail fold dermatoscopy findings? *The Journal of dermatology* 2012; 39: 416-418.
- 211.** Maricq HR. Widefield capillary Microscopy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-1165.
- 212.** Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. *Ann rheum Dis* 1970; 29: 244-252.
- 213.** Mariq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by 'wide-field' microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-628.
- 214.** Cervini C, Grassi W. Raynaud Phenomenon. *Rheumatology in Europe* 1996; 25: 111-113.
- 215.** Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13: 556-563.
- 216.** Colwell JA, Halushka PV, Sarji KE, Lopes VMF, Sagel J. Vascular disease in diabetes: pathophysiological mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1979; 139: 225-230.
- 217.** Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 148-153.
- 218.** Ryan TJ. Microcirculation in psoriasis: blood vessels, lymphatics and tissue fluid. *Pharmacol Ther* 1980; 10: 27-64.
- 219.** Leteurtre E, Hachulla E, Janin A, Hatron PY, Brouillard M, Devulder B. Vascular manifestations of dermatomyositis and polymyositis: clinical, capillaroscopic and histological aspects. *Rev Med Interne* 1994; 15: 800-807.

- 220.** Lee P, Leung FYA, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983; 10: 930-938.
- 221.** Andrade LECA, Gabiel A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 21-31.
- 222.** Caspary L, Schmees C, Schoetensack I, Hartung K, Stannat S, Deicher H, et al. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud's phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 559-566.
- 223.** Borirakchanyavat K, Kurban AK. Atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2001; 18: 649-655.
- 224.** Vincent S, Beltrani MD. The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 87-98.
- 225.** Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006; 17: 123-127.
- 226.** Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242: 233-246.
- 227.** Brown LF, Olbricht SM, Berse B, Jackman RW, Matsueda G, Tognazzi KA, et al. Overexpression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) and its endothelial cell receptors in delayed hypersensitivity skin reactions. *J Immunol* 1995;15: 2-15.
- 228.** Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 1: 1141-1146.
- 229.** Namlunk JH, Lee JE, Kim E, Huh IS, Park T, Shin ES et al. Single nucleotide polymorphism in the FLT4 gene is associated with atopic dermatitis in Koreans. *Cytokine* 2013; 62: 110-114.

- 230.** Zablorna M, Sobjanek M, Glen J. Association between the -1154 G/A promoter polymorphism of the vascular endothelial growth factor gene and atopic dermatitis. *J Eur Acad dermatol Venereol* 2010; 24: 91-92.
- 231.** Zhang Y, Matsuo H, Morita E. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2006; 297: 425-429.
- 232.** Seveendorj A, Hitoshi T, Itaru D, Eishin M. Content of vascular endothelial growth factor in stratum corneum well correlates to local severity of acute inflammation in patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 251-258.
- 233.** Prose PH, Sedlis E. Morphologic and histochemical studies of atopic eczema in infants and children. *J Invest Dermatol* 1960; 34: 149-165.
- 234.** Şentürk E, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağı atopik dermatitinde total IgE, Eozinofil, prick ve yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004; 20: 104-108.
- 235.** Maden MU, Beyazıt EÖ, Özarmağan G. Atopik dermatitte ev tozu akarı antijenleri ile atopi yama testi, prick test ve spesifik IgE sonuçları. *Türkderm* 1998: 158-163.
- 236.** Akar KÇ, Balevi B. Atopik dermatitli hastalarda kuru göz sıklığı. *Bilim Uzmanlığı Tezi, Konya* 2006; 37-39.
- 237.** Topal E, Celiksoy MH, Catal F, Karakoç HT, Karadağ A, Sancak R. The Platelet Parameters as Inflammatory Markers in Preschool Children with Atopic Eczema. *Pubmed* 2015; 61: 493-496.

6. ÖZGEÇMİŞ

10.12.1984 tarihinde Mardin’de doğdum. İlk orta ve lise öğrenimimi Adana’da tamamladım. 2002 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım ve 2008 yılında mezun oldum. 2012 Aralık ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasında göreve başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

