



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALLERJİ BİLİM DALI

ATOPIK DERMATİTLİ HASTALARDA GST GEN POLİMORFİZMİNİN
BİR RİSK FAKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzman Dr. B.Belgin AKTAŞ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA -2011



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALLERJİ BİLİM DALI

ATOPIK DERMATİTLİ HASTALARDA GST GEN POLİMORFİZMİNİN
BİR RİSK FAKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzman Dr. B.Belgin AKTAŞ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nihat SAPAN

BURSA -2011

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
1. Atopik Dermatit	2
2. Atopi ve Atopik Dermatitin Tanımlanması	2
3. Epidemiyoloji.....	3
4. Genetik	4
5. Histopatoloji	4
6. Patogenez.....	5
7. Atopik Dermatit Klinik Belirtiler.....	16
8. Atopik Dermatitte Tanı	18
9. Atopik Dermatitte Laboratuar Bulguları	19
10. Atopik Dermatitte Ayırıcı Tanı	19
11. Atopik Dermatit Tedavisi.....	20
12. Ksenobiyotikler ve Metabolizmaları	24
13. Glutatyon ve Glutatyon S-Transferazlar.....	25
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	45
Kaynaklar.....	53
Teşekkür	61
Özgeçmiş.....	62

ÖZET

Atopik dermatit kaşıntılı ve egzamatöz cilt lezyonları ile karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Günümüzde sıklığı giderek artmakta olan bu hastalığın patogenezi oldukça kompleks ve tam aydınlatılamamış olup, hastalığın gelişiminde pek çok genetik ve çevresel faktör arasındaki etkileşim önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, AD patogenezinde oksidatif stres önemli bir rol oynadığından, antioksidan yollarda işlev gören GST genlerindeki GSTT1 ve GSTM1 polimorfizmlerinin AD gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığını ve hastalık şiddeti ve seyri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Polikliniğine başvuran ve/veya takipte olan Hanifin ve Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı konulan 114 hasta ile kontrol grubu olarak herhangi bir allerjik hastalığı olmayan 63 hasta alındı. Çalışmada hasta ve kontrol grubundan izole edilen DNA'larda GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmlerini belirlemek için multipleks PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. Agaroz jeldeki bantlara göre genotipler belirlendi. İstatiksel analizde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Atopik dermatitli hastalarda GSTT1 gen delesyonu %22.8, GSTM1 gen delesyonu %54.4; kontrol grubunda GSTT1 gen delesyonu %19, GSTM1 gen delesyonu %54 oranında bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmi için istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda atopik dermatit ile GSTT1 ve GSTM1 null delesyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamakla birlikte diğer gen polimorfizmlerinin de çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Hastalığın fizyopatolojik özelliklerini aydınlatmak için daha geniş olgu sayılı ve diğer gen polimorfizmlerini de içeren daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, GSTT1, GSTM1, polimorfizm.

SUMMARY

Evaluation of GST Gene Polymorphism As A Risk Factor in Patients with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis is an itchy, chronic inflammatory skin disease characterized with eczematous skin lesions. Recently an increasing incidence of this disease has a very complex and not fully clarified pathogenesis and the interaction between many genetic and environmental factors play an important role in the development of the disease. In this study, due to the important role of the oxidative stress in the pathogenesis of AD, our objective was to investigate the effect of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms of GST genes, that function in antioxidant pathways, on disease severity and course and whether there is a risk factor in the development of AD.

Our study includes 114 patients who were diagnosed with atopic dermatitis at Uludag University Medicine Faculty Department of Pediatrics at Allergy Clinics according to Hanifin ve Rajkac criteria and 63 patients without any allergic disease as a control group. In this study the multiplex PCR(Polymerase Chain Reaction) method was used and genotyped to determine the GSTM1 and GSTT1 polymorphisms at DNA's which were isolated from the patients and control group. Genotypes were determined according to the tapes at agarose jell. The value of $p < 0.05$ was considered as significant at statistical analysis.

In patients with atopic dermatitis the gene deletion of GSTT1 was %22.8, GSTM1 was %54.4; at the control group GSTT1 was %19, GSTM1 was %54. There were no significant difference in terms of GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism between the patients and control group($p > 0.05$).

Although any significant relation between atopic dermatitis and GSTM1 and GSTT1 null deletions was not determined in our study, the studies should be supported with the other gene polymorphisms. To clarify the physiopathological properties of the disease, further studies with a more

extensive phenomenon and including the other gene polymorphisms are needed.

Key words: Atopic dermatitis, GSTT1, GSTM1, polymorphism

GİRİŞ

Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda çocukluk çağı allerjik hastalıkları giderek artmaktadır (1). Allerjik hastalıkların oluşumunda çok sayıda çevresel faktör ile karmaşık bir gen grubunun karşılıklı etkileşimi rol oynamaktadır. Günümüzde toplam nüfusun %15-30 kadarı çağdaş toplumun hastalıkları olarak kabul edilen astım, allerjik nezle ve egzama ile yaşamlarının bir dönemlerinde karşılaşmaktadır. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) raporuna göre farklı ülkelerdeki çocukluk çağı astım prevalansı %3-20, allerjik rinit %10-15 ve atopik dermatit %10-15 arasında görülmektedir (2).

Atopik dermatit (AD), herediter geçiş gösterme eğiliminde olan, sık tekrarlayan, kronik, kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etkilenen bireyler önemli bir morbidite ile zarar görür. Gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda sıklığı giderek artmaktadır. Hastalığa yol açan primer neden kesin olarak bilinmemekle beraber genetik, immunolojik, çevresel ve infeksiyöz faktörlerin hastalığın patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (3, 4).

İnflamasyon AD'in önemli bir özelliğidir ve sıklıkla reaktif oksijen ürünlerinin (ROÜ) artmış yapımı ile ilişkilidir. Bu ürünler DNA, lipidler ve proteinler gibi hücresel komponentlerde oksidatif hasar oluştururlar (5). Deri inflamasyonu ve AD ilişkisinde, lenfosit, monosit ve eozinofillerin aktivasyonu ve infiltrasyonu sırasında salınan ROÜ'leri son derece önemli bir role sahiptir (6-8). Bu yüzden, ROÜ'leri ve bunların ürünlerinin detoksifikasyonunda etkili olan genetik faktörler AD'in gelişiminde önemli belirleyicilerdendir.

Glutatyon S-transferaz (GST) enzim sistemleri birçok farklı ksenobiyotik ve endojen bileşiklerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonunda önemli rol oynayan Faz II metabolizması enzimlerindendir (9). GST genleri tarafından kodlanan GST enzimleri, çevresel kaynaklı kimyasallar ve doğal olarak oluşan birçok metabolitin detoksifikasyonundan sorumlu olup, dokuların oksidatif hasardan korunmasında rol oynayan önemli enzimlerdir. GSTT1, GSTM1 ve GSTP1

genlerinde birçok genetik polimorfizm tespit edilmiştir. Önceki çalışmalar astım (10, 11) ve romatoid artit (12) gibi inflamatuvar hastalıklar ile GST polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir . AD ile GST polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır; bulgular çelişkilidir (13-15).

Bu çalışmada, oksidatif stres AD patogenezinde önemli bir rol oynadığından, antioksidan yollarda işlev gören GST genlerindeki GSTT1 ve GSTM1 polimorfizmlerinin AD gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığını ve hastalık şiddeti ve seyri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

1. Atopik Dermatit

AD'ten ilk kez bahseden Roma'lı bir tarihçi olan Suetonius, İmparator Augustus ve ailesinde kaşıntılı, kronik bir deri hastalığının bulunduğunu bildirmektedir. Egzama terimi de ilk kez M.Ö 543 yılında Aetius tarafından kullanılmıştır. 1850 yılında Trousseau deride kaşıntının astımla birlikte görülebileceğini bildirmiştir (16). İlk kez 1925 yılında Coca ve Cooke, görülmemiş yer değiştiren anlamındaki atopi terimini tanımlamıştır. 1933 yılında Wise ve Sulzberger hastalığı detaylı bir şekilde tarif etmiş ve atopik dermatit olarak tanımlamıştır (17). 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından hastalığa tanı koymada kullanılan majör ve minör özellikler tanımlanmıştır (18).

2. Atopi ve Atopik Dermatitin Tanımlanması

Atopi, Latince atopos kelimesinden türemiş olup; günümüzde deri ve mukozalarda çevresel faktörlere karşı IgE üretiminde artışla seyreden ailesel duyarlılık olarak tanımlanmaktadır. Atopik kelimesi ise Yunanca topos kelimesinden türemiştir ve yersiz anlamını vermektedir. Bu terim, çevresel bir allerjene karşı verilen anormal bir aşırı duyarlılık yanıtını ifade etmektedir.

Son zamanlarda World Allergy Organization (WAO) atopi ve atopik hastalıkları, sadece IgE aracılı sensitizasyon ile ilişkili olarak

tanımlamaktadır. Bu yüzden, atopi terimi serumda spesifik IgE antikorları veya pozitif cilt testi varlığında kullanılmaktadır (19). Böylelikle son yıllarda AD terminolojisi hakkında, başlıca atopi tanımında yer alan IgE üzerinde sabitlenen çok yönlü belirsizlik ortaya çıkmıştır. İsimlendirme sistemlerinin hemen hemen hepsi AD'li hastaları atopik ve non-atopik olarak kategorize etmeye çalışmaktadır. Son zamanlarda yüksek IgE seviyesi veya ilişkili allerjisi olmayan AD hastaları için bir takım isimler ileri sürülmüştür. Bunlar atopiform dermatit, nonallerjik dermatit, intirinsik AD, nonallerjik atopik egzama/dermatit sendromu, nonatopik egzama olarak sayılabilir. Yüksek IgE seviyeleri olmadan da tipik AD özelliklerinin görülmesi IgE'nin bu egzamatize hastalığın tanısında veya gelişiminde gerekli olmadığı gerçeğini göstermektedir.

3 .Epidemiyoloji

Son yıllarda atopik dermatit prevalansında 2-3 kat artış görülmüştür. AD, uluslararası çocukluk çağı astım ve allerji çalışmasının sonuçlarına göre çocukların %1-20'sini etkilemektedir. En yüksek prevalans Kuzey Avrupa'da yaşayan çocuklardadır (2). Ailede benzer atopik hastalıkların olması hastalığın ortaya çıkmasında önemlidir. Ancak sadece genetik özelliklerle bu artış açıklanamaz. Çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin prevalansta artışa neden olduğu düşünülmektedir (21,22). Hastalık özellikle sanayileşmiş ülkelerde artış göstermektedir. Özellikle eviçi allerjenlerine (akar,küf gibi) maruziyetin artması ve anne sütü alımının azalması da bu artışa katkıda bulunmaktadır. Hijyen hipotezinin de AD gelişiminde geçerli olabileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır (22). Hayatın erken döneminde mikrobiyal temasın azalmasıyla atopik hastalıklara yatkınlığın artması olarak tanımlanan hijyen hipotezi, hastalığın artışını kısmen açıklamaktadır. Gelişmekte olan immun sistem uyarılmazsa allerjik hastalıklar artabilir. Ailedeki kardeş sayısı arttıkça, aile genişledikçe, endotoksin ve evcil hayvan temasıyla hastalık riski azalmaktadır.

4. Genetik

AD gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklanan kompleks genetik bir hastalıktır. AD görülme sıklığı monozigot ikizlerde %77 iken, dizigot ikizlerde %15'tir (23). Çevresel uyarılar büyük ölçüde açıklanabilirken genetik faktörler daha az bilinmektedir. AD gen çalışmaları 2 farklı şekilde yürütülmektedir; birincisi AD ile ilişkili geniş genom bölgelerinin taranması, diğeri ise hastalığın seyri ile ilgili olabileceği düşünülen aday genler için yürütülen çalışmalardır.

Kromozom 3q21; bu bölge ko-stimulan moleküller olan CD80 ve CD86'yı kodlar. Bu genlerdeki bir mutasyon T hücresi aktivasyonunda değişmeye yol açabilir (24).

5q31 lokusunda SPINK5 geni bulunmaktadır. SPINK5 adı, kodladığı enzim inhibitörü olan serin proteaz inhibitörü Kazal tip 5'ten gelmektedir. SPINK5 geni serin proteaz inhibitörü olan LEKT1 proteini kodlar. LEKT1, mukozal epitelyumun antiinflamatuvar ve antibakteriyel korunmasında, lenfositlerin olgunlaşmasında ve allerjenlerin işlenmesinde önemlidir (25).

5q31-33 sitokin kümesinde IL-4, IL-5, IL-13 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) sitokinlerinin kodlandığı bölge saptanmıştır (26).

Son zamanlarda deride bariyer görevi gören ve çevredeki antijen, allerjen ve iritanların girmesini engelleyen filagrin geni gösterilmiştir. Filagrin geni 1q21 kromozomunda bulunmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar derinin epidermal bariyer fonksiyonunu bozarak kronik inflamasyon sırasında aeroallerjenler ile duyarlanmaya neden olmaktadır. Böylelikle bu gendeki mutasyonlar allerjik hastalıkların gelişimi için bir risk oluşturmaktadır (27).

5. Histopatoloji

AD'te patolojik bulgular en az klinik belirtiler kadar değişiklikler gösterirler. Halen AD'e özgü patolojik bir bulgu tanımlanamamıştır. Deri

biyopsisi tanı koymaktan çok ayırıcı tanıda yararlıdır. Deri biyopsisi dermatit topikal tedaviye dirençli, hemorajik veya çok infiltrate ise yapılmalıdır.

AD'in histolojik bulguları, hastalığın akut, subakut ya da kronik olmasına göre değişir.

Akut fazdaki karakteristik özellik, kabarcık şekline ilerleyen spongiyozdur. Spongiyoz, epidermisteki keratinositler arasında bulunan doku sıvısı miktarında artış olarak tanımlanır ve interselüler boşluğun genişlemesi şeklinde görülür. Bir miktar intraselüler ödem de görülür. Lenfositler epidermise göç eder (ekzositoz) ve dermiste perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu vardır. Lenfositik infiltrat baskın olarak CD3, CD4, HLA-DR, CD25 ve CD45RO antijenlerini içerir. Eozinofiller akut fazda zaman zaman bulunabilir ancak mast hücresi ya da bazofil artışı yoktur. Bununla birlikte, mast hücrelerinin değişik degranülasyon evrelerinde olması degranülasyonu göstermektedir.

Subakut fazda epidermis kalınlaşmaya başlar ve spongiyoz azalır.

Kronik fazda, epidermis kalındır ve görünümü psöriazisteki epidermise benzer, fakat psöriaziste dermis ve epidermis arasındaki ara fazın katlanması AD'te görülmez. Kalınlaşmanın nedeni keratinositlerin hiperplazisidir. Dermiste mast hücresi, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu vardır. Dermisteki kan damarları daha belirginleşmiştir. Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin sayısı hem epidermiste hem de dermiste artmıştır. Kronik fazda sıklıkla şiddetli kaşınma vardır ve bu da kutanöz sinirlerde değişikliğe yol açar; sinirlerde demyelinizasyon, vakuolizasyon ve fibroz gelişir (28).

6. Patogenez

AD, değişik etyolojik faktörlerin etkisi ile çeşitli biyokimyasal ve immunolojik mekanizmalara bağlı olarak oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır. AD'te IgE ile oluşan tip I reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir.

AD patogenezinde rol oynayan faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. İmmunolojik mekanizmalar

2. Nöroimmunolojik faktörler
3. Ig E ve allerjenler
4. Farmakolojik ve vasküler anormallikler
5. Deri bariyer disfonksiyonu
6. İnfeksiyöz ajanlar
7. Esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar
8. Otoantijenler
9. Kaşıntı
10. Psikolojik/psikosomatik faktörler

6.1 İmmunolojik Mekanizmalar

İmmun sistem iki bölümde incelenir; doğal ve edinsel immunité. Doğal immunité, enfeksiyona yol açan mikropları uzaklaştırmaya daima hazır hücreleri ve molekülleri ile savunmanın ilk basamağını oluşturur. Edinsel immunité lenfosit ve onların ürünleri sayesinde daha geç gelişir. Antikorlar ile hümmoral immunité, T lenfositleri aracılığıyla hücreyel immunitéden oluşur.

6.1.1 Doğal İmmunité

Epidermisin doğal immün sistemi, kutanöz enfeksiyonlar için ilk defans kısmıdır. İnsan cildinde üç antimikrobiyal peptit bulunur: b-defensin, HBD-2 ve HBD-3, kathericidin. HBD-2 gram negatif organizmalara karşı etkili olup, HBD-3 ve kathericidin ise daha geniş spekturuma sahip olup gram pozitif, gram negatif ve candida albicansa etkilidir. AD'te ciltteki bu antimikrobiyal peptitler önemli derecede azalmıştır. Bu durum AD'li hastaları bakteriyel enfeksiyonlara yatkın kılar.

6.1.2 Edinsel İmmunité

6.1.2.1 T Hücreleri ve Th1/Th2 Dengesi

Atopik hastalıkların patogenezinde artmış IgE ve eozinofil ile birlikte baskın bir Th2 yanıtı olduğu kabul edilir. Th2 hücrelerinin eksprese ettiği IL-4, IL-5 ve IL-13 hastalığın akut fazı sırasında lezyonlu ve lezyonsuz ciltte tespit edilir. IL-4 ve IL-13 endotel hücrelerindeki adhezyon moleküllerinin artışında ve doku inflamasyonunun başlangıç fazından sorumludur. IL-5 ise eozinofillerin farklılaşmasını hızlandırarak yaşam süresini uzatır. Sistemik

eozinofili ve artmış eozinofilik katyonik protein (ECP), aktivitesi yüksek olan AD için karakteristiktir.

AD'in akut fazında Th2 ilişkili sitokinler baskın görülmekteyken kronik dönemde önemlerini yitirmektedirler. Kronik AD cilt lezyonlarında, Th1/Th0 baskınlığı için karakteristik olan IFN-gama ve IL-12 artışı görülür. Kronik AD'te IL-11 ve TGF-beta gibi pek çok remodeling ilişkili Th1 benzeri sitokinler olan IL-12 ve IL-18 görülür. Hücrelerin apoptozisinden Th1 ile ilişkili durumlar sorumlu görülmekle birlikte, patogenez yeterince açık değildir. AD'te Th hücre aktivasyondaki bu farklılık bifazik inflamasyon olarak tanımlanır (29). Allerjen temasından sonraki ilk 24 saat içerisinde belirgin deri lezyonlarının oluşması ile önce Th2 kökenli inflamatuvar yanıt gelişmekte ikinci ya da geç egzamatöz yani allerjen temasından 48-72 saat sonra ise Th1 hücreleri ve sitokinlerinin egemen olduğu tablo gözlenmektedir. Birinci fazda IL-4, ikinci fazda ise özellikle monosit, eozinofil ve B lenfosit kaynaklı IL-12 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir.

Son zamanlarda; T hücrelerini (Th1 ve Th2) süprese etme yeteneği olan regülatuar T hücreleri (Treg) farklı çalışma alanlarında ilgi çekmektedir (30). Tümör immunolojisi, transplantasyon ve allerji bilimlerinde bu hücreler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Treg'lerin nükleer faktör Foxp-3'ün mutasyonlarına ek olarak spesifik yüzey markerları olan CD25+/CD4+ bu hücreler için karakteristiktir. Nükleer faktördeki bu mutasyonlar hiperIgE, gıda allerjileri ve dermatitte gösterilmiştir. Ayrıca stafilokokal süperantijenler Treg'lerin fonksiyonunu bozarak cilt inflamasyonunu arttırmaktadır (31).

6.1.2.2 Sitokin ve Kemokinler

AD patogenezinde bifazik inflamasyonda bahsedilen sitokinler dışında farklı sitokinler ilgi çekmektedir. MIP-4/CCL18, TARC/CCL17, PARC/CCL18, MDC/CCL22 ve CCL1 akut ve kronik lezyonların gelişiminde etkili görülmektedir (32). C-C kemokinler (MCP-4, RANTES ve eotaxin) akut ve kronik AD cilt lezyonlarındaki makrofaj, eozinofil ve T hücresi infiltrasyonuna katkıda bulunur. Aynı zamanda bir miktar antiviral aktivitesi olan MIP-3a inflamatuvar çevreden dolayı eksik olarak görülmektedir (33).

Timik stromal lenfoprotein (TSLP) keratinositleri içeren epitelyomal hücreler yoluyla IL-7 benzeri sitokinler eksprese eder (34). Bu dermis içindeki dendritik hücrelerin aktivasyonu ve migrasyonu ile ilişkilidir. TSLP'in naif CD4+ T hücrelerinin allerjik inflamasyonda önemli olan Th2 hücrelerine farklılaşmasında etkili olduğu düşünülür. Bu T hücrelerinden pro-allerjik IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α üretilir. Antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IFN-gama ekspresyonu inhibe olur. Bu bulgular TSLP'in kontrol altında olmayan allerjik inflamasyonda önemli olduğunu düşündürmektedir (35).

6.1.2.3 Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DH) oldukça gelişmiş antijen sunan hücrelerdir. Allerjenlerin alınıp ve T hücrelerine sunularak immun cevabın oluşumunda önemli rolleri bulunmaktadır. DH'ler, AD epidermisinde ve hücreyel infiltratlarda bol miktarda bulunur. AD'li cilt lezyonlarında iki tip DH bulunmaktadır: myeloid DH(mDC) ve daha az görülen plazmacytoid dendritik hücreler (pDH). Langerhans hücreler (LH) ve inflamatuvar dendritik epidermal hücreler (IDEH) mDC grubu dendritik hücre alt grubunda bulunmaktadır ve lezyonlu deride yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc ϵ RI) eksprese ederler (36). LH'ler normal ciltte de bulunmasına rağmen, IDEH'ler sadece inflame ciltte bulunur. LH'ler ve IDEH'ler antijen veya allerjenlerin alımı ve Th1/Th2 hücrelerine ve aynı zamanda yüksek ihtimalle Treg hücrelerine sunumunda merkezi bir role sahiptirler. İlginç olarak, allerjik astım veya rinit gibi diğer allerjik hastalıkların aktivasyonu sırasında normal ciltteki LH'lerde Fc ϵ RI ekspresyonu tespit edilirken, IDEH'lerdeki Fc ϵ RI'lar sadece lezyonlu deride tespit edilir. Ayrıca IDEH'ler Th1 egzamatize immun cevapları arttırabilirler (37). pDH'ler tip 1 interferon yapımı yoluyla viral enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir role sahiptir. Sayıları oldukça azdır.

6.2 Nöroimmunolojik Faktörler

Nörojenik inflamasyon ve/veya kaşıntı üç ana nörojenik mekanizmadan sonuçlanabilir.

1. Asetil kolin gibi otonomik mediyatörler terleme ve kaşıntıyı tetikleyebilir.

2.Kutanöz sinir ve infiltran immun hücrelerden salınan nöropeptitler (substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptit gibi) kaşıntı indüklenebilir. AD'li hastalarda bu maddelerin artışı hastalığın ağırlığıyla koreledir (38).

3.Histamin yollarının aksine proteinaz aktive reseptörler (PAR) AD'deki kaşıntının ana mediyatörleri olarak ortaya çıkmaktadır. PAR'ler proteazlar tarafından ayrıldıktan sonra aktifleşen G –proteinine bağlı yeni bir reseptör ailesidir. PAR'ler duysal nöronlar, keratinositler, mast hücreleri ve endotelial hücreler üzerinde bulunur. Dört adet PAR molekülü belirlenmiştir ve PAR-2 nörojenik inflamasyonun önemli bir medyatörü olarak görünmektedir. PAR-2 agonistleri lökositleri göç ettirir ve periferal dokulardan nöropeptitlerin salınımını uyararak kaşıntı ve ödeme sebep olur. PAR-2 ve onun endojen ligandı olan mast hücre triptaz AD'li deride artmaktadır. PAR-2 aktivasyonu aracılığı ile tetiklenen kaşıntı, histamin salınımından bağımsızdır (39).

6.3 IgE ve Allerjenler

AD'te IgE antikorları çeşitli mekanizmalarla inflamatuvar hücre cevabının oluşmasında rol oynarlar:

6.3.1 Erken ve geç faz reaksiyonları

Allerjen spesifik IgE antikorlarını bağlayan mast hücreleri allerjenle temastan 15-60 dakika sonra çeşitli tip mediyatörleri, sitokinleri, lökosit kemotaktik faktörleri salgırlar. Sonuçta akut kaşıntı ve eritemle sonuçlanan erken tip reaksiyon ortaya çıkar. Erken tip reaksiyonun başlayıp durmasından 3-4 saat sonra IgE bağımlı, eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize geç faz reaksiyonu başlar. Geç faz reaksiyonunun başlangıcından 48 sat sonra bölgede mononükleer hücre infiltrasyonundan zengin bir hücrel infiltrat görülür (40).

6.3.2 Antijen Sunan Hücreler

AD'li hastaların derisinde antijen sunan hücre sayısının belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir. Bu hücrelerin anormal fenotipli olduğu ve yüzelelerinde yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) taşıdıkları gözlemlenmiştir. FcεRI taşıyan antijen sunan hücrelerin, FcεRI taşımayan antijen sunan hücrelere göre daha güçlü allerjen spesifik Th hücre cevabı oluşturduğu belirlenmiştir (41). AD'li hastalarda LH'leri, DH'ler ve makrofajların yanı sıra eozinofil,

monosit ve bazofillerin de FcεRI taşıdığı gözlenmiştir. AD'li hastalarda epidermal hücreler üzerindeki FcεRI ekspresyonu ile serum IgE düzeyinin korele olduğu gösterilmiştir (42).

6.3.3 Th2 Sitokin Cevabı

Atopik bireylerde deri ve mukozaların allerjenler ile tekrarlayan karşılaşmaları sonucu allerjen spesifik Th2 hücrelerinde klonal çoğalma ve Th2 sitokin cevabında artışın yanı sıra hafızalı Th2 hücre aktivasyonu oluşmaktadır. IgE sentezinin artmış olduğu AD'li hastalarda IL-4, IL-10 ve IL-13 belirgin şekilde artmıştır. Birçok biyolojik olayda IL-4 ve IL-13'ün, IL-4 reseptörü üzerindeki alfa zincirini kullanarak birlikte rol aldığı belirlenmiştir (43, 44). B hücrelerinde IgE sentezini arttıran bu sitokinlerden IL-13'ün etkisinin, IL-4'den daha hızlı ve uzun süreli olduğu saptanmıştır. AD'li hastaların IL-4 reseptörü alfa zinciri üzerinde belirlenen mutasyonun, IL-13'e karşı yüksek B hücre yanıtı oluşturduğu düşünülmüştür (45). IL-10 ise B hücrelerini direkt aktive ederek gelişme, farklılaşma ve IgE sentezlemelerini sağlamaktadır (46).

6.3.4 Eozinofiller

Eozinofiller, allerjik reaksiyonlarda önemli rolleri bulunan inflamatuvar hücrelerdir. Eozinofiller, AD geç döneminin esas hücreleridir. Ancak eozinofil sayısı her zaman AD aktivasyonu ile korele değildir. Eozinofiller majör bazik protein, eozinofil katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofil peroksidaz dahil bol miktarda katyonik granül proteinleri içerirler. Bu proteinlerin doku defektlerine sebep olduğu ve AD lezyonlarında biriktiği gösterilmiştir (47). AD'li olgularda Th2 hücrelerinden IL-5 ekspresyonuna bağlı olarak eozinofil proliferasyonu, aktivasyonu ve kemotaksisi artar (48). Kronik AD lezyonlarında, akut lezyonlara oranla IL-5 mRNA ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. İnsan çalışmaları anti IL-5 ile sistemik tedavinin eozinofiliyi azalttığını göstermekle birlikte klinikte bu çok az etki sağlamaktadır (49).

Yapılan son çalışmalarda, "eozinofil kemotaktik protein" ya da "eotaksin" olarak nitelendirilen kemokinin, IL-4 ile uyarılan fibroblastlardan aşırı miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir (50). Eotaksinın insan eozinofil,

bazofil ve Th2 lenfositleri için etkili bir kemotaktik protein olduğu saptanmıştır. AD'li hastaların lezyonlu deri örnekleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, AD'li hastalarda eotaksin ve eotaksin reseptörü CCR3 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. CCR3 eksprese eden eozinofil ve T lenfositlerin, AD inflamasyonunun başlaması ve devam etmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (51).

Eozinofiller için kemotaktik özellik taşıyan kemokinlerden biri de makrofaj ve timus epitelyum hücreleri tarafından eksprese edilen "makrofaj derivesi kemokin (MDC)"dir. MDC2'nin, AD'de lokal IgE cevabı ve eozinofil infiltrasyonunun potent aktivatörü olan hafızalı T hücreler için kemotaktik bir protein olduğu bildirilmiştir. AD'li hastalardaki serum MDC düzeyindeki artışın, SCORAD index, serum solubl e-selektin düzeyi, serum solubl IL-2 düzeyi ve periferik kan eozinofilisi ile korele olduğu saptanmıştır (52).

6.3.5 Mast Hücreleri

Mast hücreleri klasik erken tip hipersensitive reaksiyonlarının mediatörleridir. Mast hücre yüzeyinde FcεRI'e, allerjen IgE kompleksinin çapraz bağlanmasıyla aktive olarak ortama heparin, histamin, serotonin, kimaz, tiptaz ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) salgırlar.

Astımda ve rinitte mast hücresi degranülasyonu erken bir evrede ortaya çıkar ve muhtemelen akut inflamatuvar yanıtla katılır. Ancak mast hücreleri, rinit ve astımda bulunduğu ve allerjenlerin kolayca ulaşabileceği burun epitelyumu ve akciğerde bulunurken AD'de cildin derinliklerinde dermiste bulunur. Mast hücresi degranülasyonunun AD'de patolojik sürecin bir parçası olmadığına fakat mast hücrelerinden sitokin salınmasının diğer inflamatuvar hücrelerin oraya akmasına yol açarak inflamatuvar reaksiyona daha fazla katkıda bulunduğu inanılmaktadır (43).

6.3.6 Aeroallerjenler ve Atopik İlerleme

AD'li hastaların duyarlaşmasında ve alevlenmesinde rol alan solunum yolu ile alınan allerjenler arasında ev tozu akarları, polenler, hamam böceği, kedi köpek tüyü, ambrosia ve alterneria gibi küf mantarları yer almaktadır. AD'li hastalara aeroallerjenlerle nazal veya bronşiyal provokasyon yapıldığında deride egzamatöz lezyonlarının ve kaşıntının başladığı veya

arttığı gösterilmiştir (53). Benzer şekilde AD'li hastaların sağlam derilerine aeroallerjenlerin epikutan yoldan atopi yama testi ile uygulanması da bu bölgede egzama lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (54).

Atopik ilerleme AD, allerjik rinit ve astım gelişimini kasteder. Çok merkezli atopi çalışmalarında, ailede atopik hastalık öyküsünün ve erken atopik dermatitin, ileride astım ve allerjik rinit gibi solunum allerjenlerine yatkınlık yaratan başlıca etmenler olduğu ileri sürülmüştür (55). Yapılan hayvan çalışmalarında, nazal yolla karşılaştırıldığında epikutan verilen antijenlerle IgE seviyeleri 100 ile 1000 kat daha yüksek bulunmuştur. Deri, protein antijenlere Th2 aracılı duyarlanma için potent bir bölgedir ama solunum duyarlanma modellerinin aksine IL-4'den bağımsızdır. IL-4 ile yapısal olarak ilişkili IL-13 epikutan duyarlanma sırasında Th2 cevapları yönlenmede başlıca mediyatör olarak görünmektedir (56).

6.3.7 Besin Allerjileri

AD'li çocuklarda besin allerjenlerine duyarlılık artmıştır. Yapılan çalışmalar, dirençli ve orta şiddette AD'li olan pediatrik hastaların %20-40 oranında besin allerjisi olduğunu göstermiştir (40, 57). Başlangıçta çalışmalar daha çok öyküye dayalı ve kontrolsüz iken, son birkaç on yılda çift-kör plasebo kontrollü besin challenge uygulaması yapılarak bazı AD'li bebek ve çocuklarda besin allerjenlerinin deride egzama lezyonlarını arttırabildiğini göstermiştir (58, 59). Reaksiyona neden olan besinler yaşa göre değişmekte olup, çocuklarda inek sütü, yumurta, buğday ve soya reaksiyonların %75-90'ını oluştururken; büyük çocuklarda ve yetişkinlerde yerfıstığı, fındık, ceviz, balık ve kabuklu deniz hayvanları olmaktadır. Besin allerjenlerine özgül T lenfositlerin AD'li hastaların derilerinde gösterilmesi, besinlerin egzama lezyonları ile ilişkili olduğunu doğrudan gösteren kanıtlardır. Bu nedenle orta veya şiddetli egzamalı çocukların besin allerjileri yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir (60, 61).

6.4 Farmakolojik ve Vasküler Anormallikler

Atopik dermatitli hastalarda beta adrenerjik reseptör blokajı vardır (40). Bu durumda dengenin kolinerjik tarafa kayması ile küçük kan damarlarında vazokonstriksiyona eğilim olur. Buna bağlı olarak deride solukluk, parmak

uçlarında ısı azalması, soğuğa maruz kalan deri bölgelerinde belirgin vazokonstriksiyon, pozitif soğuk ve basınç testleri, beyaz dermagrafizm görülebilir.

AD'de lökosit hücre kültürlerinde beta adrenerjik ajanlara karşı cAMP cevabında yetersizlik saptanmıştır. Buna ek olarak PGE2 ve histamin gibi diğer adenil siklaz agonistlerin stimülasyonu ile de cAMP cevabında yetersizlik görülmüştür. Hastalıkta fosfodiesteraz enzim sentezinde de genetik bir defekt vardır. Buna bağlı olarak fosfodiesteraz enzim aktivitesi ve cAMP yıkımı artmakta ve lökositlerden çeşitli tip immun mediyatörlerin salınımı aktif duruma geçmektedir.

cAMP düzeylerindeki bu yetersizlik, T hücrelerinden IL-4 ve B hücrelerinden IgE antikor sentezi ile mast hücreleri ve bazofillerden histamin salgılanmasına, monositlerden IL-10, TNF- α ve PGE2 sekresyonuna, eozinofillerden IL-5 üretimine neden olarak atopik dermatitte immunolojik ve inflamatuvar olayları başlatmaktadır. IL-10 ve PGE2 aynı zamanda IFN -gama üretimini bloke ederek plazma hücrelerinden IgE antikor sentezini de arttırmaları (40).

6.5 Deri Bariyer Disfonksiyonu

Vücudun tüm epitel yüzeyi sürekli mikroorganizmalar ile karşılaştığı için derinin sağlam mekanik engeli savunmanın ilk hattı şeklinde görev yaparak iç çevreyi kaba dış çevreden ayırır. Böylece deri, doğal bağışıklığın önemli bir organı olarak kabul edilmektedir.

Epitelin stratum corneum adı verilen dayanıklı dış katmanı, yağdan zengin bir sfingozin ve seramit matriksi içine yerleşmiş tam diferansiye olmuş, çekirdeksizleştirilmiş keratinositlerden oluşan ince bir örtüdür (62). AD derisinde seramitin nispeten eksik olduğu ve bunun, atopik dermatiti olan hastaların epidermisinde, seramit sentezi ve epidermal ayrışma ile ilgili olan stratum corneumun lamellar yağ matriksindeki enzimlerin etkinliğini etkilediğinden şüphelenilen daha yüksek bir pH'a bağlı olduğu bir süreden beri bilinmektedir (63). Bu hidrofobik harç eksikliği atopik dermatitte lezyonsuz deride bile varolan ve atopik dermatitin kserozisine katkıda bulunan transepidermal su kaybının nedeni olabilir (64). Seramit içeren

kremler yoluyla seramiti yerine koymak, engel işlevinin onarımı ve anlamlı bir klinik gelişme ile sonuçlanır (65).

Filaggrin (FLG) epidermal farklılaşmayı ve deri bariyer formasyonunu kolaylaştıran oldukça bol bulunan epidermal yapısal bir proteindir (66). FLG geni insan 1q21.3 kromozomunda bulunur. 500-kDa proteini profilaggrin, FLG geninde kodlanır ve keratinosit granülünde depolanır. Keratinositin skuamöz stratum corneuma diferansiyasyonunun son bölümünde profilaggrin kendi granülünden salınır ve bölünerek 10-12 tane ayrı 37-kD filaggrin peptidi oluşturur. Bu etkin filaggrin peptitleri daha sonra keratinositlerin içindeki iplikli sitoiskeleti destekler, ölü hücreleri kompakt bir katman olarak düzleştirir ve ondan sonra transglutamazlar tarafından kimyasal olarak çapraz bağlanırlar. Bu hücrelerin sıkışmasına ve squam oluşmasına yol açar. Böylece görevi su geçirmeyen, çevredeki antijen, allerjen ve iritanların girmesini engelleyen kimyasal olarak geçirgen olmayan bir bariyer oluşur. Bu bariyerin epidermal filaggrinin az olması veya tamamen yokluğuna bağlı olarak bozulması ile kronik olarak transkutanöz antijen-allerjen-irritan transferine yol açtığı kabul edilir ve bu da Th2 aracılıklı immun cevap yoluyla AD ve sekonder allerjik reaksiyonlara yol açar ve önemli olarak astımı indükler (67).

6.6 İnfeksiyöz Ajanlar

6.6.1 Stafilokoklar

Akut eksüdatif AD lezyonlarının %100'ünde, kronik lezyonların yaklaşık olarak %90'ında ve atopik egzamalı bireylerin klinik olarak etkilenmemiş normal cildinde %65 oranında *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) bulunmaktadır. Normal popülasyondaki deri *S.aureus* kolonizasyonu ise %5'den azdır (68, 69).

S.aureus organizmalarının egzamatöz süreci indükleyebileceği birkaç mekanizma bulunmaktadır. AD'li kişilerin büyük bölümünde *S.aureus*'a karşı gelişen spesifik IgE antikollarının insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. IgE antikolları şiddetli ve kronik egzamatöz lezyonları bulunan hastalarda daha sıktır (70).

S.aureus süperantijen olarak isimlendirilen ekzotoksinler salgılayarak T lenfositler ve makrofajların aktivitesini artırır ve böylece AD lezyonlarının

alevlenmesini artırır. Süperantijen görevi gören stafilokokal enterotoksin (SE) A, B, C ve D; LH'inden IL-2 sentezini stimule ederek CLA ekspresyonunu arttırmaktadır (68). Aynı zamanda süperantijenlerin allerjene spesifik IgE antikorunu sentezini arttırdığı da gösterilmiştir ve bu da egzamanın şiddetini artırır.

S.aureus 'un AD'te etkilenen keratinositlere normal bireylerden ve diğer inflamatuvar cilt hastalığı olan bireylerden çok daha fazla derecede yapıştığı gösterilmiştir (71). S.aureus'un cilde yapışmasını sağlayan adezinlerin fibronektin gibi ekstraselüler matriks bileşenleri olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni IL-4'ün fibronektini indüklemesi olabilir.

Stafilokokal hücre duvarında bulunan protein A maddesinin, epidermal keratinositlerden TNF- α salınımını arttırarak lokal AD inflamasyonunu tetiklediği bildirilmiştir. Protein A'nın aynı zamanda spesifik IgE ve IgE bağlayan düşük afiniteli Fc ϵ RII ekspresyonunu da arttırdığı belirlenmiştir (40).

Ayrıca süperantijenler kortikosteroidlere karşı rezistans oluşumunda rol oynarlar ve bu tedaviye yanıtı zorlaştırır (72). Bu nedenle kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermeyen AD'li hastalarda altta yatan olası S.aureus enfeksiyonunun ekarte edilmesi ve tedavi edilmesi önerilir.

6.6.2 Mantarlar

AD'li hastalarda oportunistik mantar türlerinden Malassezia'nın ve Pityrosporum ovale'nin de spesifik IgE yapımına neden olarak egzamatöz reaksiyonu tetikleyebilmektedir (73, 74). AD'li bu hastaların ketakonazol gibi antimikotik ilaçlarla yapılan tedaviye iyi yanıt verdiği tespit edilmiştir.

6.7 Esansiyel Yağ Asidi Metabolizmasındaki Bozukluklar

Esansiyel yağ asitleri diyet yolu ile oleik ve linoleik asit şeklinde alınarak karaciğerde gama-linoleik asit ve dihomo-linoleik asit haline dönüşürler (75). Bunların deride önemli işlevleri vardır. Normalde gama-linoleik asit deride transepidermal su kaybını, dihomo-gamalinoleik asit kökenli prostaglandin E2 (PGE2) ise deskuamasyonu azaltır. AD'li hastalarda linoleik asiti dihomo-gamalinoleik asite çeviren delta-6 desaturaz enzim

eksikliği vardır. Buna bağlı olarak gama ve dihomogamalinoleik asit düzeylerinde anlamlı bir düşüş olur.

Esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar sonucu AD'li hastaların derisinde bariyer fonksiyonunun bozulduğu ve su kaybının arttığı böylece allerjen ve iritanların girişini kolaylaştıran hassas ve kuru bir derinin oluştuğu düşünülmektedir (76).

6.8 Otoantijenler

AD'li hastalarda insan proteinlerine karşı otoreaktivitenin, hastalığın patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (77). Otoantijenlere karşı IgE sentezi tip I hiperreaktivite reaksiyonlarını ve dendritik hücreleri uyarak, otoreaktif T lenfositlerin çoğalmasını başlatabilmektedir (78).

6.9 Kaşıntı

Kaşıntı atopik dermatitli hastanın yaşam kalitesini bozan en önemli semptomlardan biridir. Lezyonlar arttıkça kaşıntı artarak kısır bir döngü oluşur. Ayrıca deride mekanik etki yaparak proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Nöropeptitler, proteazlar, kininler ve sitokinler kaşıntıyı tetikler. T hücrelerinden üretilen IL-31 adlı sitokin kaşıntı patogenezinde ana faktör olduğu düşünülmektedir (79).

6.10 Psikolojik/Psikosomatik Faktörler

AD'li hastalarda stresle tetiklenen immunomodülasyonun farklı olduğu düşünülmektedir (80). Kan ve epidermal LH'nin yakınında bulunan epidermal sinir fibrillerinde gösterilen nöropeptitlerin bu mekanizmada etkili oldukları düşünülmektedir. Sinir büyüme faktörü ve substance P'nin AD'li hastaların kanlarında yüksek bulunması ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu, stresin önemli bir tetikleyici olabileceğini göstermektedir (38).

7. Atopik Dermatit Klinik Belirtiler

Derideki lezyonların morfolojisi üç grupta değerlendirilmektedir. Akut lezyonlar eritemli zemin üzerinde kaşıntılı, eritematöz, papüller ve/veya veziküler; şiddetli olgularda seröz, eksüdal lezyonlarla ortaya çıkar. Subakut lezyonlar ise eritematöz deri üzerinde ekskoriye, üzeri kabuklu, gruplar

halinde veya dağınık papüller veya plaklar görülür. Sıklıkla kabuklanma incedir ve deriye gümüşümsü parlaklık verecek derecede yaygındır. Kronik lezyonlar ise likenifikasyon ile karakterizedir. Derinin kıvrımları belirginleşmiş ve hiperpigmentedir. AD kronik bir hastalık olduğu için akut, subakut ve kronik dermatit lezyonları aynı zamanda beraber görülebilir. Çocuklarda lezyonlar daha geniş alana yayılırken, erişkinlerde daha lokalizedir (81).

AD lezyonları, hastanın yaşına göre tipik morfoloji ve dağılım özelliği göstermektedir.

7.1 İnfantil Atopik Dermatit

Yaşamın 3 ay-2 yaş arasında meydana gelen AD klinik tablosudur. Genellikle bebek üç aylık olduğu zaman, yani koordineli motor aktivite ile kaşınmanın oluşması ile başlar. Yenidoğan devresinde deri bulguları görülmemekle beraber, nadiren bazı hastalarda deride kuruluk, kabuklanma ve eritem görülebilir. İnfantil AD devresinde lezyonlar genellikle üç ay civarında yanaklarda papuloveziküler raş şeklinde başlar. Lezyonlar bacakların alt kısmında, ön kollarda özellikle ekstensör yüzlerde, boyun ve saçlı deride çıkabilir. Nadiren döküntüler aniden generalize olarak yaygın bir desquamasyonla karakterize eritrodermi tablosu oluşturabilir. Viral enfeksiyonlar ve aşılamaı takiben ataklar görülebilir. AD'li infantların birçoğunda, deri belirtileri iki yaşına kadar gerilerken bazılarında çocukluk dönemi AD'ine geçiş olabilmektedir (82, 83).

7.2 Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti

Çocukluk çağı atopik dermatiti 2-10 yaşları arasında görülür. Bu dönemde lezyonlar daha az eksüdatif, daha kuru ve ekskorie papüler lezyonlar, likenifiğiye, hafif squamlı ve infiltrate plaklar şeklinde görülür. Antekubital ve popliteal fossa, bilekler ve boyun gibi fleksural bölge tutulumu tipiktir. Bu dönemde kutanöz belirtilerin çoğu kaşıntı yakınmasına bağlı olarak gelişir. Yoğun kaşıntı sonucu yüzde, gövde ve ekstremitelerde hipopigmente bölgeler gelişebilir (81, 84).

7.3 Adolesan ve Yetişkin Atopik Dermatiti

Bu dönemde hastalık ilk defa çıkabileceği gibi, çocukluk döneminden ataklar ve remisyonlarla seyrederek gelebilir. AD'de yaş ilerledikçe döküntü daha lokalize ve hafiftir. Tutulum daha çok antekubital fossa, popliteal fossa, boyun, alın, periorbital bölge ve ellerdir. Kaşıntılı likenifikiye papül ve plaklar görülmektedir. AD'li yetişkin hastalarda el ve ayak dermatiti oldukça sıktır. Atopik bünyeli kişilerde ortalama %70'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde el dermatiti ortaya çıkmaktadır (81, 84).

8. Atopik Dermatitte Tanı

AD bir semptomlar topluluğudur. Tanı öykü ve klinik özelliklere dayanarak konmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri 1980 yılından beri tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır (18). Buna göre majör 4 kriterden 3 tanesi ve 3 minör kriteri olan hastalarda AD tanısı kesinleşir (Tablo-1).

Tablo-1: Atopik dermatitin tanı koydurucu kriterleri

Majör özellikler:	Minör özellikler:
Kaşıntı Tipik morfoloji ve dağılım Kronik veya kronik tekrarlayan klinik gidiş Ailesinde veya kendisinde atopi öyküsü	Kserozis İhtiyozis, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris Epidermal veya intradermal deri testi pozitif ise Serum IgE'sinde yükselme Küçük yaşta başlangıç Deri enfeksiyonlarına eğilim Özgül olmayan el ve ayak dermatiti Meme başı egzaması Çelilitis Tekrarlayan konjunktivit Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı Keratokonus Anterior subkapsüler katarakt Orbital koyulaşma Yüzde solukluk ve eritem Terleyince kaşıntı Yün ve solventlere tahammülsüzlük Perivasküler accentuation Besinlere aşırı duyarlılık Çevresel etkenlerden etkilenen klinik gidiş Pitriazis alba Beyaz dermatografizm

9. Atopik Dermatitte Laboratuvar Bulguları

AD tanısını koyduran spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı ancak öykü, fizik muayene, deri testleri (prik ve yama), patoloji ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesi ile konulur. AD'te laboratuvar değerlerinin özellikleri şu şekilde sıralanabilir.

- Eozinofili
- Serum IgE değerlerinde kısmen yükselme
- Deri testlerinde (prik ve yama) pozitiflik
- CD4/CD8 oranında artma
- Serum eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyinde artma
- VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) düzeyinde artma
- ICAM-1 (intercelluler adhesion molecule-1) düzeyinde artma
- Çözünen E-selektin düzeyinde artma
- Lenfosit reaktivitesinde kalitatif azalma
- CD3, CD4 ve CD8 taşıyan kan lenfositlerinde azalma

Görülebilien bu laboratuvar testleri kesin tanı koydurmazlar. Ancak AD'te tanı konulmasında ve hastalığın aktivitesinin izlenmesinde yardımcı olurlar.

10. Atopik Dermatitte Ayırıcı Tanı

Birçok inflamatuvar deri hastalıkları, immun yetmezlikler, genetik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, cilt malignensileri semptom ve bulguları AD lezyonlarını taklit edebilmektedir. Ayırıcı tanıda akla gelebilecek hastalıklar şu şekilde sıralanabilir (85,86).

Cilt hastalıkları: Seboroik dermatit, kontakt dermatit, numuler dermatit, psoriasis, iktiyozlar

Enfeksiyon hastalıkları: Kandidiyazis, uyuz, HIV ile ilişkili dermatit, dermatofitozlar

İmmun yetmezlikler: Wiscott-Aldrich sendromu, ağır kombine immun yetmezlik, hiper IgE sendromu

Malign hastalıklar: Kutanöz T hücreli lenfoma, Letterer-Siwe hastalığı, dermatitis herpetiformis

Konjenital ve metabolik hastalıklar: Netherton Sendromu, fenilketonüri, çinko eksikliği, multipl karboksilaz eksikliği, esansiyel yağ asidi eksikliği

11. Atopik Dermatit Tedavisi

AD kronik, alevlenmelerle giden bir hastalıktır. AD tedavisinde, öncelikle tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması hastalığın şiddeti ve tedaviye direncine göre uygun tedavi yöntemlerinden birinin seçilmesi gereklidir.

11.1 İrritanlar

Hastalar bol, sıkmayan, pamuklu giyecekler giymeli; dar ve yünlü giyecekleri giymekten kaçınmalıdır. Ayrıca AD'li çocukların tırnakları sık sık kesilmeli, geceleri kaşınmalarını önlemek amacıyla eldiven giydirilmelidir. Terleme kaşıntıya neden olabileceğinden hastalar terlemeye yol açan aktiviteden kaçınmalıdır. Asiditesi yüksek sabunlar, solventler ve kozmetikler kullanılmamalıdır.

11.2 Allerjenler

Allerjenlerin tespiti için hastaya in vitro testler veya cilt testleri uygulanmalıdır. Negatif cilt testi şüphelenilen allerjeni büyük bir olasılıkla dışlarken; pozitif cilt testi allerjene karşı spesifik IgE düzeyinde artış ve klinik bulgularla uyumlu olduğunda anlamlı olarak kabul edilmesi önerilmektedir (87). AD geliştikten sonra hastanın duyarlı olduğu besinler çift kör plasebo kontrollü provakasyon testleri (DBPCFC) ile tespit edilmelidir. Besin en az 4-6 ay verilmemelidir. Ancak bu kısıtlamalarda aşırıya kaçılmamalı hasta malnütrisyonu sokulmamalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı raporlarda, atopi riski yüksek olan infantlarda 4-6 ay sadece anne sütü verilmesi ve katı gıdalara 6. aydan sonra başlanması yaşamın ilk iki yılında riskli çocuklarda AD insidansını azalttığı bildirilmiştir (88).

Başta ev tozu akarları olmak üzere aeroallerjenlerin AD 'li hastalarda tetikleyici rol oynadığı belirlenmiştir. Ev tozu akarlarına duyarlılık gelişen AD'li hastaların ortamlarının değiştirilmesi veya ev tozu akarının eliminasyonu ile hızla düzeldikleri gösterilmiştir (89).

11.3 Psikoterapötik Önlemler

AD gibi özellikle kaşıntıyla seyreden hastalıklarda uyku bozuklukları sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca anksiyete, depresyona eğilim görülmektedir. Bu psikolojik bozuklukların kronik cilt problemine sekonder mi yoksa atopik diyatezin bir parçası olan primer faktörler mi oldukları kesin değildir. Masaj tedavisi, hipnoterapi ve biofeed-back öncü çalışmaları cesaret vericidir.

11.4 Hasta Eğitimi

Eğitim tedavinin önemli bir bölümüdür. AD'nin tedavisinde başarının anahtarı hasta eğitimi ve topikal tedavilere uyumda yatar.

11.5 Hidrasyon

AD tedavisinde önde gelen tedavi yaklaşımıdır. Nemlendiricilerin veya seramit içeren ürünler kullanılması, stratum corneum bariyerinin korunması ve tamirine yardımcı olmaktadır. Ayrıca ılık su banyoları, stratum corneumu hidrate etmekte, steroid difüzyonunu arttırmakta, iritanları uzaklaştırmakta ve stresi azaltıp rahatlama sağlamaktadır.

11.6 Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler antiinflamatuvar etkileriyle AD tedavisinde en değerli ve en önemli ilaç olma özelliğini korumaktadır. Vazokonstriktör etkilerine göre en potent olanlar Sınıf 1, en zayıf etkililer Sınıf 7 olarak gruplandırılır. Losyon, merhem ve krem formları vardır. Yağ form preparatlar daha iyi absorbe olur ve krem formundan daha etkilidir. Saç ve kıllı bölgelere köpük ve losyonlar tercih edilmelidir. Orta potent olan topikal steroidlerin hastalığın aktif dönemlerinde günde bir ya da iki kez 3-7 gün kadar kullanımı yeterlidir. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri deri atrofisi, sitria, telenjektazi, akne, glokom, katarakt, hipofiz-adrenal aks supresyonu, osteoporoz ve çocuklarda büyüme geriliğidir (90).

11.7 Topikal Katran Bileşikleri

Katran preparatları, antipruritik ve dezenfektan etkiye sahip olup AD lezyonlarında bu etkilerinden faydaniılmaktadır. İrritasyona yol açtığından, akut inflame cilde kullanılması önerilmez.

11.8 Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKI), AD'li hastalarında ikincil seçenek ilaçlardır. T hücreleri ve mast hücrelerindeki inflamatuvar sitokinlerin salınımlarını bloke ederek aktive olmalarını önlerler. İki yaş ve üzeri çocuklarda topikal kortikosteroide yetersiz yanıt olanlarda uygulanır. Pimekrolimus %1 krem hafif-orta şiddetli, Takrolimus %0.03 krem orta-ağır şiddetli AD'li çocuklarda kullanılır. Bu grup ilaçlar deride atrofi ve stria yapmadığı için özellikle ince derideki lezyonlarda tercih edilmelidir. Deride geçici yanma hissi, kaşıntı, eritem, deri viral enfeksiyonlarında ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında hafif bir artma yapabilirler. ABD'de TKI ile ilişkili malignensi risk artışını gösteren çalışmalara dayalı siyah kutu uyarısı yayınlanmıştır (79, 86, 90).

11.9 Antimikrobiyal Tedavi

AD'te S.aureus'a bağlı süperenfeksiyon gelişirse birinci veya ikinci jenerasyon sefalosporinlerin 7-10 günlük tedavisi etkili olur. Ancak antistafikokal tedavi sonrası rekolonizasyon oldukça sıktır.

AD'li hastanın derisi egzama herpetikum şeklinde herpes simplex ile enfekte olduysa sistemik asiklovir ile tedavi edilmelidir.

Yüzeyel mantar enfeksiyonlarında ise topikal antifungal tedavi verilmelidir.

11.10 Antihistaminikler

Antihistaminiklerin kaşıntı üzerindeki etkileri sınırlıdır. Bunların tedavi edici etkisi sedasyon yapıcı etkilerine dayanmaktadır. Yeni kuşak bir nonsedatif H1 reseptör antagonisti olan setrizinin, geç faz allerjik reaksiyonlarda eozinofil migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu belirlenmiştir (83).

11.11 Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler şiddetli AD'te oldukça etkili olmasına rağmen, ilaçların bırakılması ile alevlenme ve uzun süre kullanımında yan etkiler sık görülmektedir.

11.12 Siklosporin

Siklosporin kalsinorin bağımlı yolları inhibe ederek IL-2 ve IFN gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltarak etki eden immünsüpresif ajandır (91, 92). Etkinliklerine rağmen renal toksisite yan etkileri nedeni ile sadece şiddetli refrakter hastalarda kullanımı önerilir.

11.13 Azotiopirin

Azotiopirin pürin nukleotid sentezi ve metabolizması üzerine etkisi olan immünsüpresif bir ajandır. Etkinin başlangıcı yavaştır. Myelosupresyon, hepatotoksisite, gastrointestinal rahatsızlıklar gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır (93).

11.14 İmmunoterapi

Geçmişte aeroallerjen duyarlılığı olan AD'li hastalarda etkinliği olduğu söylene de halen immunoterapinin etkili olduğuna dair inandırıcı bir kanıt yoktur.

11.15 Fototerapi

Fototerapinin şiddetli AD klinik tablosu olan erişkin hastalarda kullanımı önerilir. 12 yaşında altında kullanılmamaktadır. Uzun dönem yan etkilerine ait veriler sınırlıdır (91, 92).

11.16 İnterferonlar

İnterferon gamanın, Th2 hücre proliferasyonunu azaltıp, eozinofil sayısını ve IgE cevabını süprese ederek AD'li hastalarda klinik düzelmeyi sağlamaktadır. Siklosporin tedavisinin başarısız olduğu şiddetli hastalarda iyi bir alternatif olabilir (91, 92).

11.17 İntravenöz İmmunglobulin (IVIG)

AD'li hastalarda IL-4 ekspresyonunu azaltarak etkili olmaktadır (79).

11.18 Anti-IgE tedavisi

AD'deki etkileri için soru işaretleri vardır ve henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

11.19 Mycophenolate Mofetil Tedavisi

Mycophenolate mofetil, organ transplantasyonlarında rejeksiyonu önlemek için profilaktik olarak kullanılan bir ilaçtır. B, T lenfosit ve keratinosit proliferasyonu, sitokin üretimi ve adhezyon moleküllerinin lokal salınımını bloke etmektedir (94).

11.20 Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Astım için geliştirilmiş lökotrien baskılayıcılar AD'deki rolleri tam olarak tanımlanamamıştır. Topikal steroid tedavisine eklenmelerinin orta-ağır AD'li hastalarda etkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.

11.21 Ekstrakorporyal Fotoforez

Ekstrakorporyal fotoforez uygulanmasından sonra hasta serumundaki IgE düzeyinin belirgin şekilde azaldığı ve deri lezyonlarında klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (92).

11.22 Probiyotikler

Probiyotiklerin Treg hücreleri indükleyerek IL-10 yapımını arttırdığı ve böylece Th2 yerine Th1 yanıtını uyarıp allerjik IgE yanıtını inhibe ettiği düşünülmektedir (95).

12. Ksenobiyotikler ve Metabolizmaları

Ksenobiyotik, Yunanca xenos kelimesinden türemiş olup; vücuda yabancı olan anlamında kullanılmaktadır. Kimyasal karsinojenler, ilaçlar ve çeşitli toksik bileşikler bu grup altında incelenmektedir.

Ksenobiyotik metabolizmasının amacı, ksenobiyotiklerin sudaki çözünürlüklerini arttırmak ve bu şekilde vücuttan atılımlarını kolaylaştırmaktır. Bunun için iki ayrı reaksiyon kullanılır. Faz I'de ksenobiyotiklerin sitokrom P-450 enzimlerince katalizlenen hidroksilasyondur. Faz I'in diğer reaksiyonları redüksiyon ve hidrolizdir. Faz II'de ise Faz I reaksiyonları sonucunda oluşan hidroksile bileşikler çeşitli polar metabolitlere dönüştürülmektedir (96).

13. Glutasyon ve Glutasyon S-Transferazlar

Glutasyon (GSH); glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir (97). Başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda yüksek düzeyde bulunur. DNA ve protein sentezler, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transportlar gibi fonksiyonları dışında antioksidan olarak hücre savunmasında yer alır.

Glutasyon S-transferazlar (GST), endojen ve eksojen kaynaklı elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonunu sağlayarak, genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen Faz II detoksifikasyon enzim ailesidir (98).

GST'lar doğada bakteriler, maya, küf, yumuşakçalar, kabuklular, solucanlar, kurbağalar, böcekler, balıklar, bitkiler, kuşlar ve memelilerde bulunur. En çok sıçanlarda ve insanlarda çalışılmıştır.

Glutasyon transferaz aktivitesi gösteren enzimler, sitozolik, mitokondriyal ve mikrozomal olmak üzere üç alt gruptan oluşmaktadır. Memelilerde sitozolik GST'lar, kimyasal özellikleri ve immunolojik reaktiviteleri ve aminoasit diziliş benzerliklerine göre alfa(α), pi(π), mü(μ), teta(θ), sigma(δ), zeta(ζ) ve omega(ω) olmak üzere 7 gruba ayrılırlar (99). GST'lar her bir alt ünitesi yaklaşık 25 kD ağırlığında bulunan dimerik proteinlerdir. Her bir alt ünite, iki farklı fonksiyonel bölgeden oluşan bir aktif konuma sahiptir. Bu fonksiyonel bölgeler, fizyolojik substratı, bağlayan hidrofilik G bölgesi ile yapısal olarak farklı elektrofilik substratları bağlayan hidrofobik H bölgesidir. GST izoenzimlerinin, hidrofobik H bölgesindeki aminoasit kompozisyonunun farklılık göstermesi, enzim ailesinin substrat çeşitliğinin nedenidir (100).

Polimorfizm, populasyonda bir lokus için iki ya da daha fazla allelin mutasyonla oluşabileceğinden daha yüksek sıklıkla birlikte bulunmasıdır. Bu sıklığın 0,01'den fazla olması durumunda bu lokus polimorfik olarak kabul edilmektedir.

Sıçanlar, fareler ve insanlardan izole edilen tüm sınıf α genleri 11-12kb uzunluğunda ve 7 ekzon içerir. Sınıf μ genleri popülasyonda polimorfik olup

5kb uzunluğunda ve 8 ekzon içerir. Sınıf π genleri 3kb uzunluğunda ve 7 ekzon içerir. Sınıf ϵ genleri insanda polimorfiktir ve 5 ekzona sahiptir.

İnsanlarda GSTM1'in polimorfik olduğu ve 1q13.3 kromozunda üzerinde olduğu tanımlanmıştır. Bu genle ilgili GSTM1-a, GSTM1-b ve GSTM1-0 olarak üç farklı allel gösterilmiştir. GSTT1 geni ise 22q11.2 kromozomu üzerinde tanımlanmıştır. GSTT1-1 ve GSTT1-0 olarak iki farklı alleli tanımlanmıştır. GSTM1-0 ve GSTT1-0 aktivitesinin yokluğu (null allel) bu genlerin homozigot olarak delesyona uğramasından kaynaklanmaktadır ve bu null allellerde enzim aktivitesi görülmez (101).

GST enzimleri, atopik dermatit ve astım gibi birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde reaktif oksijen ürünleri ve onların metabolitlerinin detoksifikasyonunda önemli bir role sahiptir (102). Özellikle bu konuyla ilgili olarak çocukluk çağı astımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. GST genleri ve oksidatif strese rol oynayan diğer genlerin astım ve atopi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (103). Patogenezi oldukça kompleks ve tam anlaşılammış olan atopik dermatit ile de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. İnflamasyonun patogenezinde önemli bir role sahip olduğu bu hastalıkta GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 genlerindeki polimorfizmlerin hastalığa predispozan faktör oluşturduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (14, 15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 02 Eylül 2010 tarihinde etik kurul onayı ve 2010-8/12 karar numarası ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Allerji Polikliniğinde Eylül 2010- Ocak 2011 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. UÜTF Çocuk Allerji Polikliniğine başvuran ve/veya takipte olan Hanifin ve Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı konulan ve çalışmayı kabul edip bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 114 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalarda, Hanifin-Rajka sınıflamasındaki atopik dermatit tanı ölçütlerini karşılaması ve ek ciddi sistemik hastalığın bulunmaması göz önünde bulunduruldu. Kontrol grubu, yaşları 0-18 arasında değişen herhangi bir atopik ya da dermatolojik hastalığı olmayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Genel Polikliniğine büyüme gelişme izlenmesi için başvuran 63 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Hanifin-Rajka sınıflamasına göre atopik dermatit tanı ölçütlerini karşılama
2. 0-18 yaşında olma
3. Yakın tarihte sistemik veya topikal steroid kullanmamış olmak
4. Yakın tarihte kan ürünü almamış olmak
5. Yakın tarihte kortikosteroid ve immunoglobulin tedavisi almamış olmak
6. İmmunoterapi uygulanmamış hastalar
7. Çalışmaya katılmayı kabul ederek onam formunu imzalamak

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Hanifin-Rajka sınıflamasına göre atopik dermatit tanı ölçütlerini karşılamamak
2. 18 yaşından büyük olmak
3. Eşlik eden ciddi sistemik hastalık olması
4. Onam formunu imzalamamak

Hasta grubunun hastalık şiddeti, SCORAD indeksi kullanılarak değerlendirildi. Hastalık aktivitesini belirlemede A, B, C kriterleri kullanıldı. A kategorisinde, hastaların inflamatuvar lezyonlarının dağılım alanı(1-100), dokuzlar kuralı ile hesaplandı. B kategorisinde (0-18), 0-3 arası değer verilen bir skala üzerinde (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli); eritem, ödem/papülasyon, sızıntı/kabuklanma, derinin soyulması, likenifikasyon, kuruluk olmak üzere toplam altı özelliğin ortalama şiddet dereceleri değerlendirilerek hesaplandı. C kategorisinde (1-30), subjektif semptomlar olan; "son 3 gece ya da gündüz boyunca kaşıntının şiddeti, uykusuzluk ve derinin genel durumu günlük yaşamı nasıl etkiliyor" sorularına verilen cevaplar 1-10 arasında değerlendirildi. Elde edilen tüm verilere, $A/5+7B/2+C$ formülü uygulanarak her bir hastanın SCORAD indeksi hesaplandı.

Hastalar ile yapılan klinik görüşmede anamnezleri alındı. Yaş, cinsiyet, AD tanı yaşı, ailede atopik hastalık, ek allerjik hastalık gelişimi, ve AD tanısı ile arasında geçen süre sorgulandı.

Tüm hastaların total IgE ve Eozinofil Katyonik Protein (ECP) düzeyleri (Immulite® 2000, Siemens, USA), allerjen spesifik IgE düzeylerine (ImmunoCAP 250, Phadia, Sweden) bakıldı. Tüm cilt testleri (ALK-Abello, Prick-test diagnostic, Madrid) negatif kontrol ve pozitif kontrol olarak histamin kullanılarak, standart inhalan allerjen paneli olarak akar, küf, çim ve ağaç polenleri ekstratları kullanılarak yapıldı. Uygulamadan 15-20 dakika sonra >3mm olan değerler pozitif olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubundan gen analizleri için EDTA'lı tüplere yaklaşık 2 cc'lik periferik venöz kan örneği alındı. Alınan bu kan örnekleri -20°C de saklandı.

DNA İzolasyonu

Hastalardan alınan kan örnekleri DNA izolasyonu için 2 cc EDTA'lı steril falkon tüpüne aktarıldı ve üzerine 1:3 oranında (6 ml) "lysis buffer" ilave edildi. Tüp birkaç defa ters yüz çevrilerek iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra +4°C de 15 dakika bekletildi. Oluşan nükleer pelleti çöktürmek için dakikada 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi; oluşan süpernatant döküldü. Pellet yeniden süspanse edildi. İkinci bir yıkama için yine 6 ml "lysis buffer" eklendi, 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet tamamen

süspansiyon edildi. Bu aşamadan sonra DZ DNA izolasyon kiti (Türkiye) prosedürü uygulandı. Süspansiyon olmuş örnek 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüp içine alınarak üzerine 500 µl solüsyon B ve 20µl solüsyon A (proteinaz-K) eklendi. Karışım vortekslenerek 42°C'de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 500 µl solüsyon C eklendi ve vortekslenerek 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Oluşan 2 fazdan üstteki berrak faz alınarak temiz, 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüpe konuldu. Üzerine 500µl solüsyon D konuldu. 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan süpernatant atılarak üzerine 500µl solüsyon E konulup 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak tüpler kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra 100µl distile su eklenerek çalışılma zamanına kadar -20°C'de saklandı.

Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü

PCR (Polymerase Chain Reaction), DNA içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmak için uygulanan tepkimelere verilen ortak bir isimdir. PCR yöntemi, DNA molekülünün ısıyla denatüre edilerek tek zincirli hale gelmesi, tek zincirli DNA molekülüne uygun sıcaklıkta ilgili primerlerin yapışması ve DNA Tag polimeraz enzimi katalizörlüğünde ortamdaki dört deoksinükleotid trifosfatın (adenin, guanin, sitozin, timin) yeni zincire eklenmesi sonucunda ilgili gen bölgelerin çoğaltılması esasına dayanmaktadır.

Bu çalışmada izole edilen DNA'larda GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmlerini belirlemek için multipleks PCR(Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. Bunun için PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı. 25 µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde aşağıdaki sıra ile karıştırıldı (Tablo-2).

Tablo-2: PCR reaksiyonu karışımı için kullanılan malzemeler ve miktarları

1) dNTP (10 mM)	0,3 µL
2)10x PCR Buffer (Magnezyumlu)	2,5 µL
3) 10 pmol/ml primer forward	1,0 µL
4) 10 pmol/ml primer reverse.....	1,0 µL
5) dH ₂ O.....	16,0 µL
6) Genomik DNA.....	4,0 µL
7) Taq polimeraz enzimi (5 ünite/µl).....	0,1 µL

GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmi için PCR döngü programı olarak aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR işlemi PCR cihazında gerçekleştirildi (Tablo-3).

Tablo-3: PCR Döngü Programı.

Kapak sıcaklığı, (cihaz tipine özel)	103°C,
1)Başlangıç denatürasyonu	94°C, 5 dakika
2)Denatürasyon	94°C, 1 dakika
3) Annealing	57°C, 1 dakika
4) Extention.....	72°C, 1 dakika
5) Son extention... ..	72°C, 10 dakika
*2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 38 siklus	

Jel Elektroferez Protokolü

Agaroz Jel Elektroferezi, DNA parçalarının ayrılması ve tanımlanması için kullanılan standart metotlardan biridir. Jeldeki DNA bantları jelin bir floresans boya alan etidyum bromür ile boyanması ve jelin ultraviyole ışık altında direkt olarak incelenmesi ile saptanabilir. Çoğunlukla jel elektroferezinde bilinen büyüklükteki bir belirteç DNA kullanılarak moleküler büyüklüğü bilinmeyen DNA kolayca saptanabilir.

DNA parçacıklarının agaroz jelde elektroforetik yürüme hızları dört parametreye bağlıdır. Bunlar; DNA'nın moleküler olarak büyüklüğü, DNA'nın konformasyonu, agarozun konsantrasyonu ve uygulanan akımdır.

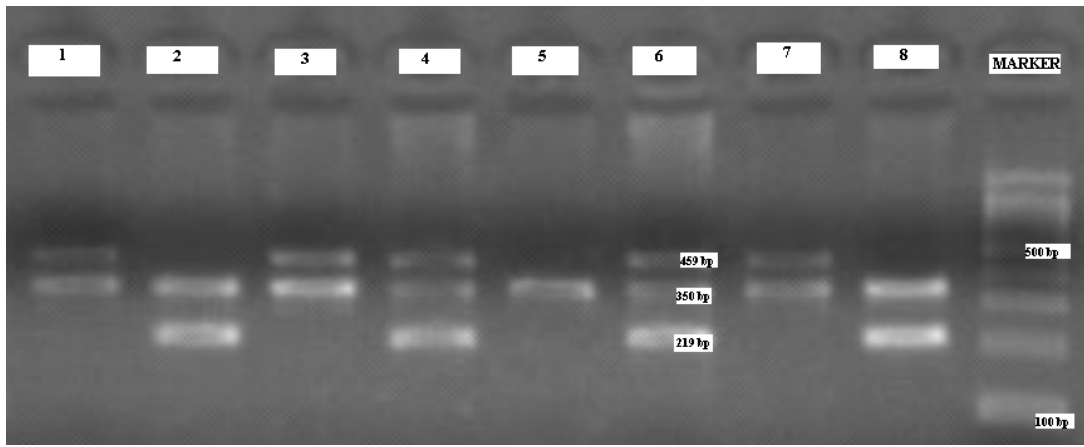
Bu çalışmada PCR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için %2'lik agaroz jel elektroferezi uygulandı. %2'lik jel hazırlanması için 5 mL 10xTris-Borik Asit-EDTA (TBE) solüsyonu 45 ml dH₂O ile beher içinde karıştırıldı. Karışımın içine 1 gr agaroz eklendi. Çözelti mikrodalga fırında "medium-high" ayarında agaroz çözününceye kadar ısıtıldı. Eriyen jel içine 5 µL etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Jel elektroferez aparatına dökülerek soğumaya

bırakıldı. Elektroforez tankı 1xTBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirildi.

GSTM1ve GSTT1 çalışmalarında band görülen bireyler normal, band görülmeyen bireyler delesyonlu olarak değerlendirilmiştir.

Genotiplerin Belirlenmesi

GSTM1 ve GSTT1'de PCR reaksiyonları sonucu GSTM1 için 219bp, GSTT1 için 459bp ve albumin (kontrol) için 350 bp'lik ürünler elde edilmesi beklendi (Şekil 1).



Şekil-1: Albumin (350 bp), GSTT1 (459 bp) ve GSTM1 (219 bp) PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü. 1,3 ve 7 nolu kuyucuklar GSTT1 pozitif, GSTM1 null genotipli olgular, 2 ve 8 nolu kuyucuklar GSTT1 null, GSTM1 pozitif genotipli olgular, 4 ve 6 nolu kuyucuklar hem GSTT1 hem de GSTM1 pozitif genotipli olgular, 5 nolu kuyucuk hem GSTT1 hem de GSTM1 null genotipli olgular ve son kuyucuk ise 100 bp DNA ladder (Marker).

GSTM1 ve GSTT1 enzimlerinin delesyon taşıyıp taşımadığının belirlenmesi için kontrol gen olarak albumin geni kullanılmıştır. GSTM1 ve GSTT1 genleri delesyon taşımadıklarında sırasıyla 219 bp ve 459 bp'lik bantlar vermektedirler. Kontrol bandı olan albumin 350 bp'lik bir bant büyüklüğüne sahiptir. GSTM1 ve GSTT1 genlerinde aynı anda delesyon bulunduran örneklerde jel yürütmesi sonucunda sadece albumin gen bandı görülmektedir. Sadece GSTM1 ya da sadece GSTT1 delesyonu taşıyan örneklerde albumin bandı ve delesyon içermeyen genin bandı görülmektedir.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda 'SPSS for Windows Version 13,0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testleri kullanıldı. Ortalamalarla birlikte standart sapma verildi. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji polikliniğinde Hanifin-Rajka kriterlerine göre atopik dermatit tanısı almış 114 çocuk hasta ile herhangi bir atopik ya da dermatolojik hastalığı olmayan 63 çocuk hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen 114 çocuk hastanın 47'si kız (%41.2), 67'si erkek (%58.8) olup, kontrol grubunun ise 28'i kız (%44.4), 35'i erkek(55,6) olgudan oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımına bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p=0.678$). Yaş dağılımına bakıldığında, hasta grubunun yaş ortalamaları median yaş 58.5 ay (2-190 ay) , kontrol grubunun yaş ortalaması ise median yaş 48 ay (5-168 ay) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.18$). Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	HASTA	KONTROL	p değeri
OLGU SAYISI	114	63	-
CİNSİYET (Kız /Erkek)	47/67	28/35	0.678
ORTALAMA YAŞ (median yaş-ay)	58.5	48	0.18

Hasta grubunda, SCORAD indeksi 50'nin üzerinde olan 12 hasta (%10.5) ağır, 25-50 arasında olan 21 hasta (%18.4) orta ve <25 olan 81 hasta (%71.1) hafif şiddette AD'li olgu olarak değerlendirildi (Tablo-5).

Tablo-5: Atopik dermatitli hastaların şiddetlerine göre dağılımı

	n	Oran(%)
Ağır	12	10.5
Orta	21	18.4
Hafif	81	71.1

Çalışma grubumuzdaki olguların ortalama tanı yaşı 14.0 ± 21.4 ay olup, ek allerjik hastalık gelişimi için geçen süre 23.8 ± 22.3 ay, ortalama izlem süresi 58.7 ± 41.2 ay (minimum 8-maksimum 180 ay; median 50.5 ay), olarak tespit edildi. Vakaların ortalama total IgE 321.5 ± 513.1 kUA/L ve ECP değerleri 44.8 ± 42.1 olarak saptandı. Ailesel atopi yönünden hastalar incelendiğinde, 61 (%53.5) olguda ailesel atopi tespit edildi.

Çalışma grubunda yer alan olguların 65'inde (%57) atopi saptandı. Bunların 17 (%14.9)'sinde inek sütü allerjisi, 11 (%9.6)'inde yumurta allerjisi saptandı. Besin allerjisi sıklığı ortalama 28 hastada (%24.56) olarak saptandı. Akar duyarlılığı 31 hastada (%27.2), polen duyarlılığı 18 hastada (%15.8) ve küf duyarlılığı 4 hastada (%3.5) saptandı.

Ek allerjik hastalık gelişimi açısından hastalar incelendiğinde; 63 (%55.2) olguda ek allerjik hastalık geliştiği, 51 (%44.7) olguda ek allerjik hastalık gelişmediği, ek allerjik gelişen olgulardan 23 (%20.2)'ünde astım, 18 (%15.8)'inde rinit ve 22 (%19.3)'sinde astım ve rinit birlikteliği saptandı.

Tanı yaşı bakımından hastalar 24 ay altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; 90 hasta (%78.9) 24 ay altında, 24 hasta (%21.1) ise 24 ay üzerinde tanı almıştı. 24 ay altında tanı alan 40 (%44.4) hastada ek allerjik hastalık gelişmemiş olup, bu gruptaki 22 (%24.4) hastada astım, 10 (%11.1) hastada rinit, 18 (%20) hastada astım ve rinit saptandı. 24 ay üstünde tanı alan grupta ise 11 (%45.8) hastada ek allerjik hastalık gelişmemiş olup, bu gruptakilerin 1 (%4.2)'inde astım, 8 (%33.3)'inde rinit, 4 (%16.7)'ünde astım ve rinit birlikteliği saptandı. 24 ay altında tanı alanlarda ileride astım gelişimi için anlamlı bir fark saptandı ($p=0.042$). Rinit gelişimi için anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-6).

Tablo-6: AD tanı yaşı ile ek allerjik hastalık gelişimi arasında ilişki

Ek allerjik hastalık	Tanı yaşı		Total	p
	<24 ay n(%)	>24 ay n(%)		
Yok	40(%78.4)	11(%21.6)	51	>0.05
Astım	22(%95.7)	1(%4.3)	23	0.042
Rinit	10(%55.6)	8(%44.4)	18	>0.05
Astım+rinit	18(%81.8)	4(%18.2)	22	>0.05

Evde sigara içimi 33 (%28.9) hastada saptandı. Evde sigara içimi ile AD gelişimi ve ek allerjik hastalık gelişimi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

GST T1 gen polimorfizmi incelendiğinde atopik dermatitli olgu grubunda 26 (%22.8) olguda GST T1 null, 88 (%77.2) olguda pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 19 (%30.2) olguda GST T1 null, 44 (%69.8) olguda pozitif olarak saptandı. GST T1 gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.282).

GST M1 gen polimorfizmi incelendiğinde atopik dermatitli olgu grubunda 62 (%54.4) olguda GST M1 null, 52 (%45.6) olguda pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 34 (%54) olguda GST M1 null, 29 (%46) olguda pozitif olarak saptandı. GST M1 gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.957). Hasta ve kontrol grubunun GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubunun GSTT1 ve GSTM1 polimorfizminin karşılaştırılması

<u>GST T1</u>	<u>HASTA</u> n(%)	<u>KONTROL</u> n(%)	<u>P DEĞERİ</u>
KİŞİ SAYISI	114(100)	63(100)	-
POZİTİF (sayı,%)	88(77.2)	44(69.8)	-
NEGATİF(sayı,%)	26(22.8)	19(30.2)	0.282
<u>GST M1</u>	<u>HASTA</u>	<u>KONTROL</u>	
KİŞİ SAYISI	114(100)	63(100)	-
POZİTİF(sayı,%)	52(45.6)	29(46)	-
NEGATİF(sayı,%)	62(54.4)	34(54)	0.957

GST T1 ve GST M1 negatifliği atopi yönünden incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo-8).

Tablo-8: Atopi ile glutasyon s-transferaz gen polimorfizminin ilişkisi

Grup	GST T1		Total	GST M1		Total	p
	(+) n(%)	(-) n(%)		(+) n(%)	(-) n(%)		
Atopik	51(78.5)	14(21.5)	65	31(47.7)	34(52.3)	65	>0.05
Nonatopik	37(75.5)	12(24.5)	49	21(42.9)	28(57.1)	49	>0.05

Ek allerjik hastalık gelişimi ile GST T1 ve M1 negatifliği incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı (GST T1 için $p=0.288$, GST M1 için $p=0.511$).

Hastalık şiddeti ile GSTT1 ve GSTM1 negatifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-9).

Tablo-9: Hastalık şiddeti ile glutasyon s-transferaz gen polimorfizminin karşılaştırılması

Grup	GST T1		Total	GST M1		Total
	(+) n(%)	(-) n(%)		(+) n(%)	(-) n(%)	
Hafif	66(81.5)	15(18.5)	81	35(43.2)	46(56.8)	81
Orta	15(71.4)	6(28.6)	21	10(47.6)	11(52.4)	21
Ağır	7(58.3)	5(41.7)	12	7(58.3)	5(41.7)	12

Evde sigara içimi ile GST T1 ve M1 negatifliği yönünden incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların genel özellikleri ve glutasyon s-transferaz gen polimorfizmleri Tablo-10'da, kontrol grubunun genel özellikleri ve glutasyon s-transferaz gen polimorfizmleri ise Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-10: Hasta grubunun genel özellikleri ve GST gen polimorfizmi

Sıra No	Hasta -Kontrol	Yaş(ay)	Cinsiyet	Scorad Index	GSTT1	GSTM1
1	HASTA	12	E	AĞIR	+	+
2	HASTA	15	E	ORTA	+	+
3	HASTA	13	K	HAFİF	-	+
4	HASTA	14	E	HAFİF	+	+
5	HASTA	34	E	HAFİF	+	+
6	HASTA	16	K	HAFİF	+	+
7	HASTA	61	K	ORTA	-	+
8	HASTA	35	K	HAFİF	+	-
9	HASTA	21	K	HAFİF	+	+
10	HASTA	30	K	ORTA	+	+
11	HASTA	151	E	HAFİF	+	-
12	HASTA	56	E	AĞIR	+	-
13	HASTA	23	E	ORTA	+	+
14	HASTA	38	E	ORTA	+	+
15	HASTA	78	E	ORTA	-	-
16	HASTA	108	K	HAFİF	+	+
17	HASTA	46	K	HAFİF	+	-
18	HASTA	103	K	AĞIR	+	+
19	HASTA	135	E	HAFİF	+	+
20	HASTA	74	E	HAFİF	+	-
21	HASTA	153	K	HAFİF	+	+

22	HASTA	153	K	HAFİF	+	+
23	HASTA	126	E	HAFİF	+	-
24	HASTA	72	E	HAFİF	+	-
25	HASTA	119	E	HAFİF	+	-
26	HASTA	134	E	HAFİF	+	-
27	HASTA	74	E	ORTA	+	-
28	HASTA	109	E	HAFİF	+	-
29	HASTA	73	E	ORTA	-	-
30	HASTA	55	E	HAFİF	+	-
31	HASTA	172	K	HAFİF	+	+
32	HASTA	143	K	HAFİF	+	+
33	HASTA	140	K	HAFİF	+	+
34	HASTA	40	K	HAFİF	+	+
35	HASTA	75	K	ORTA	+	-
36	HASTA	130	E	HAFİF	+	-
37	HASTA	75	K	HAFİF	-	-
38	HASTA	19	K	HAFİF	+	+
39	HASTA	87	K	ORTA	+	+
40	HASTA	20	K	HAFİF	+	-
41	HASTA	35	E	HAFİF	+	-
42	HASTA	87	E	HAFİF	+	+
43	HASTA	87	E	ORTA	+	-
44	HASTA	109	K	HAFİF	+	+

45	HASTA	169	E	ORTA	+	+
46	HASTA	29	K	HAFİF	-	+
47	HASTA	84	K	HAFİF	+	-
48	HASTA	50	K	HAFİF	+	-
49	HASTA	83	K	AĞIR	+	+
50	HASTA	15	E	HAFİF	-	+
51	HASTA	48	E	HAFİF	+	-
52	HASTA	48	E	HAFİF	+	+
53	HASTA	157	E	HAFİF	+	-
54	HASTA	102	E	ORTA	+	-
55	HASTA	94	E	HAFİF	+	+
56	HASTA	31	E	HAFİF	+	+
57	HASTA	158	K	HAFİF	+	-
58	HASTA	49	E	HAFİF	+	+
59	HASTA	130	E	ORTA	+	-
60	HASTA	190	K	HAFİF	+	-
61	HASTA	149	E	HAFİF	+	+
62	HASTA	32	E	HAFİF	+	+
63	HASTA	47	E	AĞIR	+	+
64	HASTA	70	K	AĞIR	-	+
65	HASTA	31	E	HAFİF	+	-
66	HASTA	127	E	HAFİF	+	-
67	HASTA	70	K	HAFİF	+	-

68	HASTA	106	E	AĞIR	-	-
69	HASTA	47	K	ORTA	-	-
70	HASTA	101	E	HAFİF	-	+
71	HASTA	47	E	HAFİF	+	-
72	HASTA	102	E	HAFİF	-	+
73	HASTA	49	E	HAFİF	+	-
74	HASTA	135	K	HAFİF	+	+
75	HASTA	184	K	HAFİF	+	-
76	HASTA	100	K	HAFİF	+	-
77	HASTA	80	E	HAFİF	+	+
78	HASTA	25	K	HAFİF	+	-
79	HASTA	85	E	AĞIR	+	-
80	HASTA	46	K	HAFİF	+	+
81	HASTA	49	E	ORTA	+	-
82	HASTA	72	K	AĞIR	-	+
83	HASTA	82	K	HAFİF	+	+
84	HASTA	172	E	ORTA	+	+
85	HASTA	25	E	ORTA	+	-
86	HASTA	36	E	HAFİF	+	-
87	HASTA	54	E	HAFİF	+	-
88	HASTA	91	K	ORTA	-	+
89	HASTA	91	E	HAFİF	+	-
90	HASTA	48	E	HAFİF	+	+

91	HASTA	92	E	HAFİF	+	-
92	HASTA	126	E	HAFİF	+	-
93	HASTA	51	E	HAFİF	+	-
94	HASTA	77	E	HAFİF	+	+
95	HASTA	36	E	HAFİF	+	-
96	HASTA	15	K	ORTA	+	+
97	HASTA	52	E	HAFİF	+	-
98	HASTA	30	E	HAFİF	-	-
99	HASTA	94	K	HAFİF	+	-
100	HASTA	53	E	HAFİF	+	-
101	HASTA	15	E	HAFİF	+	-
102	HASTA	17	E	HAFİF	-	-
103	HASTA	53	K	ORTA	-	-
104	HASTA	16	K	HAFİF	-	-
105	HASTA	16	K	HAFİF	-	-
106	HASTA	30	E	HAFİF	-	+
107	HASTA	2	E	AĞIR	-	-
108	HASTA	41	K	HAFİF	-	+
109	HASTA	19	K	AĞIR	+	-
110	HASTA	28	E	HAFİF	-	+
111	HASTA	17	E	HAFİF	-	+
112	HASTA	31	E	AĞIR	-	+
113	HASTA	53	E	HAFİF	+	-
114	HASTA	75	K	HAFİF	-	-

Tablo -11: Kontrol grubunun genel özellikleri ve GST gen polimorfizmi

Sıra No	Hasta -Kontrol	Yaş(ay)	Cinsiyet	GSTT1	GSTT1
1	KONTROL	18	K	+	-
2	KONTROL	30	K	-	-
3	KONTROL	84	K	+	-
4	KONTROL	12	E	+	-
5	KONTROL	144	K	-	+
6	KONTROL	24	K	-	-
7	KONTROL	108	K	+	-
8	KONTROL	48	K	+	+
9	KONTROL	84	E	-	+
10	KONTROL	24	E	+	-
11	KONTROL	120	E	+	-
12	KONTROL	84	E	-	-
13	KONTROL	122	E	+	-
14	KONTROL	18	K	+	-
15	KONTROL	18	E	+	-
16	KONTROL	30	K	+	+
17	KONTROL	48	K	-	+
18	KONTROL	122	E	+	-
19	KONTROL	10	E	-	-
20	KONTROL	168	K	+	+

21	KONTROL	156	E	+	+
22	KONTROL	48	E	+	+
23	KONTROL	168	K	-	+
24	KONTROL	5	E	+	-
25	KONTROL	12	K	+	+
26	KONTROL	24	K	+	+
27	KONTROL	48	E	-	-
28	KONTROL	124	K	+	+
29	KONTROL	120	E	-	+
30	KONTROL	13	K	+	-
31	KONTROL	26	E	+	+
32	KONTROL	96	E	-	+
33	KONTROL	48	E	-	+
34	KONTROL	96	E	-	-
35	KONTROL	24	E	-	+
36	KONTROL	72	K	-	-
37	KONTROL	38	E	+	+
38	KONTROL	48	E	+	+
39	KONTROL	144	E	+	+
40	KONTROL	15	K	+	-
41	KONTROL	11	E	+	-
42	KONTROL	13	E	-	-

43	KONTROL	40	E	+	+
44	KONTROL	34	K	+	+
45	KONTROL	108	E	+	-
46	KONTROL	84	E	+	+
47	KONTROL	96	K	+	-
48	KONTROL	14	K	+	+
49	KONTROL	108	E	+	-
50	KONTROL	30	E	+	-
51	KONTROL	13	K	-	-
52	KONTROL	96	K	-	+
53	KONTROL	132	E	+	-
54	KONTROL	17	K	+	-
55	KONTROL	48	K	+	+
56	KONTROL	48	K	+	+
57	KONTROL	72	E	+	-
58	KONTROL	120	E	+	-
59	KONTROL	48	E	-	+
60	KONTROL	24	E	+	-
61	KONTROL	64	K	+	+
62	KONTROL	60	K	+	-
63	KONTROL	108	E	+	+

TARTIŞMA VE SONUÇ

AD çocukluk çağında ilk bulgularını gösteren kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (79). AD cinsiyet farkı olmaksızın kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülebilmekle birlikte ; Çin ve İsviçre’de yapılmış bazı çalışmalarda erkeklerde AD prevalansı biraz daha yüksek bulunmuştur (104,105). Çalışmamızda cinsiyet dağılımına bakıldığında AD’li hasta grubunda 67 (%58.8) erkek ile 47 kız (%41.2) olgu olup erkek: kız oranı 1.42 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 28’i kız (%44.4), 35’i erkek (55.6) olgudan oluşmaktaydı. Yaş dağılımına bakıldığında, hasta grubunun yaş ortalamaları median yaş 58.5 ay (2-190 ay) , kontrol grubunun yaş ortalaması ise median yaş 48 ay (5-168 ay) idi. Cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak fark bulunmayıp gruplar dağılımı homojen olarak bulundu ($p= 0.678$, $p= 0.18$, sırasıyla).

AD tanısı öykü ve klinik özelliklere dayanarak konmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri 1980 yılından beri tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır (18). AD şiddetini değerlendirmede kullanılan SCORAD indeksi ise daha çok klinik araştırmalarda kullanılır (106). Hastalığın başladığı sıradaki şiddeti prognozun kötü olmasından sorumlu tutulan önemli faktörlerden biri olduğundan çalışmamızda AD’li hasta grubunu SCORAD indeks kullanarak gruplandırdık. Hasta grubunda, SCORAD indeksi 50’nin üzerinde olan 12 hasta (%10.5) ağır, 25-50 arasında olan 21 hasta (%18.4) orta ve <25 olan 81 hasta (%71.1) hafif şiddette AD’li olgu olarak değerlendirildi. AD’in ağır formlarına nadir olarak rastlanmaktadır. Japonya’da yapılmış olan okul çağındaki çocuklarda AD prevalansını inceleyen bir çalışmada; AD tanısı konulan çocukların %74’ü hafif, %24’ü orta ve %1.6’sı ağır ve %0.3’ü çok ağır şiddette hastalığa sahip bulunmuş (107). Bizim çalışmamızda da olgularımızın çoğu literatürle uyumlu olarak hafif şiddette hastalığa sahipti.

Hastaların yarısından fazlasında 1 yaşından önce, %85’inde 5 yaşından önce yakınmalar başlar (108). Çalışmamızda AD tanı yaşı 14 ± 21.4 ay olup literatür ile uyumluydu. IgE üretiminin artması, AD’in önemli bulgularından biridir. IgE yüksekliği ile lezyonlar arasında belirli bir uyumun bulunup

bulunmadığı tam olarak gösterilememiştir. Laske ve Niggemann (109) çalışmalarında egzamanın şiddeti ile IgE seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda total IgE 321.5 ± 513.1 kUA/L saptanmış olup, AD tanısı alan hastalarımızın büyük çoğunluğunda IgE seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. Serum ECP düzeyi hastalık ağırlığını gösteren parametrelerden biridir. Literatürde ECP düzeyinin AD şiddetini yansıtan çalışmalar (110) olmakla birlikte, Selnes ve Dotterud (111) serum ECP düzeyi ile AD ve diğer allerjik hastalıklar arasında bir ilişki saptamamışlardır. Çalışma grubumuzdaki vakalarda serum ECP düzeyini ortalama 44.8 ± 42.1 gibi yüksek saptamakla birlikte, AD remisyon ve alevlenmelerinde ECP düzeyinin değişebileceği ileri sürülebilir.

AD, herediter geçiş gösterme eğiliminde olan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, egzama ile ailesel atopi arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (bulunduğu gösterilmiştir. Atopik annelerin çocuklarının 1/4'ünden fazlası yaşamlarının ilk 3 ayında atopik dermatite yakalanmaktadır. Ebeveynlerinden bir tanesi atopik olan çocukların yarısından fazlası ise ilk 2 yaş içinde allerjik belirtiler göstermekte, eğer her iki ebeveyn atopikse bu oran %79'a kadar çıkmaktadır (112). Bazı çalışmalarda, babadan çok annenin hasta olması durumunda atopik dermatitin herediter geçiş riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (113). Bu gözlemin bazı olası nedenleri vardır. İlk olarak, maternal ve fetal immun sistemler arasında yakın bir beraberlik vardır ve bu ikisi arasındaki etkileşim fetal immun sistemin gelişimini ve dış uyarılara olan yanıtını etkileyebilir. İkinci olasılık, bir ebeveyninden gelen allelin ekspresyonunun farklı yapıldığı genom imprinti (genomda iz bırakılması) olabilir. Bununla birlikte, atopik hastalıkla maternal bağlantının tek bir gen lokusundaki tek bir genetik mekanizmayla sınırlı olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda olgularımızın 61 (%53)'ünde ailesel atopi olmasına rağmen bu durum ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum atopik hastalıkların poligenik (birkaç genin katıldığı) ve multifaktöriyel yani genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Orta şiddette AD'i olan, topikal tedavilere dirençli ve özellikle çeşitli besinlere intoleransı olan çocuklarda besin allerjisinin mutlaka araştırılması önerilmektedir (83). Nitekim yapılan araştırmalar, dirençli ve orta şiddette AD'i olan pediyatrik hastaların %20-40'ında besin allerjisi olduğunu göstermiştir (114). Özellikle IgE düzeyi yüksek olan AD'li çocuklarda, gıdalarla yapılan prik teste verilen pozitif yanıt oranının, genel popülasyondan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma grubumuzda besin allerjisi sıklığını toplam 28 (%24.5) hastada tespit etmiş olup bunların 17 (%14.9)'sinde inek sütü allerjisi, 11 (%9.6)'inde yumurta allerjisi saptadık. Bu durum literatür verilerden biraz düşüktür. Bu durum çalışmamızdaki olguların yaş ortalamasının 2-190 ay (median 58.5 ay) arasında olmasından ve besinlere tolerans gelişmesinden kaynaklanmış olabilir.

İki yaşın altındaki hastalarda besin allerjenleri, 2-5 yaş arasında besin allerjenleri ve aeroallerjenler, 5 yaşından sonra ise aeroallerjenlerin atopik dermatitte önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (115). Atopik kişilerde sıklıkla etkili olan aeroallerjenler akarlar, polenler, küf sporları, kedi, köpek gibi evcil hayvanlara ait tüy ve deri döküntüleri ve hamam böceği olarak bilinmektedir. Bu aeroallerjenler arasında akarlar, proteinaz aktive reseptör-2 (PAR-2)'yi aktive ederek bariyer fonksiyonunu bozarlar. Bunun sonucunda allerjenlerin ve mikroorganizmaların deriye penetrasyonu kolaylaşır (116). Elli yedi AD'li bebeğin 12 ay boyunca izlendiği bir çalışmada akar önlemlerinin alındığı evlerde yaşayan olgularda hışıltı sıklığı %11, önlemlerin uygulanmadığı evlerde yaşayan olgularda ise hışıltı sıklığı %37 olarak bulunmuştur (117). Yapılan çalışmalarda atopik dermatitli çocuklarda, akar duyarlılığı daha sık olarak saptanmıştır (113). Literatür verileriyle benzer olarak bizim çalışmamızda da 31 (%27.1) olguda akar allerjisi daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durum, bölgemizin nem oranının yüksek olmasına bağlı olarak akarların yaşaması için uygun bir ortam teşkil etmesinden kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Allerjik hastalıklar, genellikle allerjik yürüyüş olarak da tanımlanan kronolojik bir süreç içerisinde ortaya çıkmaktadırlar. AD'i olan çocuklar astım ve allerjik rinit açısından yüksek risk taşımaktadır. Atopik süreç birçok

çalışmada izlenerek AD'li çocuklarda astım ve allerjik rinit görülme sıklığı araştırılmıştır. PRACTALL uzlaşısı raporunda yaşamın ilk 2 yılında AD bulguları olan çocukların %50 kadarında sonraki yıllarda astım ortaya çıktığı bildirilmektedir (57). Rhodes ve ark., atopik ailelerden doğan 100 çocuğu uzun yıllar izlemişlerdir. Bu çocukların yaşamlarının ilk yılında %20 oranında AD ortaya çıkmış ve allerjik rinit sıklığı %3 olarak bildirilmiştir. 22 yıllık izlem sonrasında ise AD sıklığı %5'e gerilerken, allerjik rinit sıklığı %15'e yükselmiştir (118). Bir başka çalışmada 169 AD'li bebek 4 yıl süreyle izlenmiş, olguların %45'i astım benzeri bulgular göstermiş ve %35'i doktor tanıli astım teşhisi almıştır (119). Çalışmamızda ek allerjik hastalık gelişimi açısından hastalar incelendiğinde; toplam 114 olgudan 63 'ünde (%55.2) ek allerjik hastalık geliştiği, 51 (%44.7) olguda ise ek allerjik hastalık gelişmediği ve bunların 23 (%20.2)'ünde astım, 18 (%15.8)'inde rinit ve 22 (%19.3)'sinde astım ve rinit birlikteliği saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki olgularda astım ve rinit gelişimi literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

Kjellmann ve ark. (120) 2 yaşından önce AD'in başladığı olgularda sonraki yıllarda %58 oranında astım geliştiği, bulguların 2 yaşından sonra ortaya çıktığı AD'li olgularda ise astım görülme sıklığının %7 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tanı yaşı 24 ay altı olan olgularımızın 40 (%35)'inde, tanı yaşı 24 ay üstü olgularımızın ise 5 (%4.3)'inde astım gelişimi saptandı ($p=0.042$). Erken başlayan olgularda ek hastalık olarak astım gelişme oranı daha yüksek olarak bulundu. AD bulguları 2 yaşın altında başlayan olgularda, ailelerin çevresel allerjenlere maruziyet ve solunum sistemi ile ilgili allerjik hastalıklar konusunda bilgilendirilmesi ve hastaların yakın takibe alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Wang ve ark. (121) yaptıkları çalışmalarında gebeliklerinde sigara içen annelerin çocuklarında AD riskini daha yüksek bulmuşlardır. Başka bir çalışmada prenatal veya postnatal erken çocukluk döneminde sigara dumanına maruz kalan çocuklarda sigara maruziyetine uğramamış olanlarla karşılaştırdıklarında gıda allerjenlerine duyarlılığı oldukça yüksek olarak bulmuşlardır (122). Bunların aksi yönünde çalışmalar da mevcuttur. Mills ve ark. yaptıkları çalışmada sigaranın AD gelişiminde bir risk faktörü

olmadığı sonucuna varmışlardır (123). Bizim çalışmamızda, evde sigara içimi 33 (%28.9) olguda mevcuttu. Sigaraya maruziyetin AD gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak saptamamakla birlikte bu durumun ailelerin eksik bilgi vermesinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer hava kirleticileri gibi sigara dumanı da deri ve müköz membranlarda iritan etkiye sebep olarak potansiyel allerjenlerin vücuda penetrasyonu yoluyla allerjik hastalıklar ve astım gelişimine neden olabileceğinden ailelere bu konuda gerekli uyarıların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

İnsanda GST ailesine ait enzimleri kodlayan pek çok gen polimorfiktir. Çalışmamızda kontrol grubunda GSTT1 null delesyonu %30.2, GSTM1 null delesyonu %54 olarak saptanmış olup bulgularımız literatür ile karşılaştırıldığında GSTT1 null delesyonu için kontrol grubu verilerimiz Tunus (%29.5), Mısır (%29.5) ile benzer olmakla birlikte; İngiltere (%20.5), İsveç (%13), Fransa (%16.8) verilerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun polimorfizmin coğrafik ve etnik olarak değişebilmesinden kaynaklanıyor olabilir. GSTM1 null delesyonu için kontrol grubu verilerimiz ise Tunus (%50.3), Mısır (%55.5), İngiltere (%57.8), İsveç (%55.9), Fransa (%53.4) ile korele bulunmuştur. Ülkemizde Ada ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında kontrol grubunda GSTT1 null %17.3, GSTM1 null %51.9 olarak saptamışlardır (124). Çalışmamızdaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSTM1 null benzer olmakla beraber, GSTT1 null bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum aynı etnik gruba sahip kişilerdeki coğrafik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

GST T1 ve GST M1 null delesyonu ile GST P1 gen polimorfizmleri astım, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ayrıca kanser etyolojisinde oldukça sık olarak araştırılmıştır. GST gen polimorfizmlerinin çeşitli cilt hastalıklarının gelişimi arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Boz ve ark. (125) yaptıkları bir çalışmada GST T1 ve GST M1 negatif genotiplerin allerjik kontakt dermatit gelişiminde rolü olabileceğini göstermişlerdir.

GST gen polimorfizmi ile AD arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Vavilin ve ark. (15) 126'sı AD tanısı alan, 99'u allerjik hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu ile toplam 325 çocuğu kapsayan

çalışmalarında; GSTM1 null delesyonun AD gelişiminde önemsiz olduğunu, GSTT1 null delesyonun ise AD gelişimi için relatif bir risk taşıdığını, GSTP1'deki mutasyonların için AD gelişimi için önemli olduğunu göstermişlerdir. Cho ve ark. (126) Kore toplumunda 145 AD'li ve 267 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmalarında GSTT1 homozigot delesyonlarını AD ile ilişkili bulmazken, GSTM1 homozigot delesyonları ile atopik dermatit arasında önemli bir birliktelik saptamışlardır. Chung ve ark. (127) okulöncesi AD'li çocuklarda yaptıkları bir çalışmada GSTP1 Val105 allelini AD'e yatkınlık ile ilişkilendirmişlerdir. Yine aynı çalışmada GSTP1 Val105 alleli ve GSTT1 null delesyonu kombinasyonun AD gelişiminde 2.3 kat daha fazla risk oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, tek başına GSTT1 veya GSTM1null delesyonları ile AD gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda GST T1 gen polimorfizmi incelendiğinde atopik dermatitli olgu grubunda 26 (%22.8) olguda GST T1 null, 88 (%77.2) olguda pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 19 (%30.2) olguda GST T1 null, 44 (%69.8) olguda pozitif olarak saptandı. GST T1 gen polimorfizmi açısından çalışma grubumuzdaki vakalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.282$).

GST M1 gen polimorfizmi incelendiğinde atopik dermatitli olgu grubunda 62 (%54.4) olguda GST M1 null, 52 (%45.6) olguda pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 34 (%54) olguda GST M1 null, 29 (%46) olguda pozitif olarak saptandı. GST M1 gen polimorfizmi açısından da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.957$).

Ülkemizde özellikle GST gen polimorfizmi ile ilgili astım ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde 105 astımlı çocuk hastada GSTT1, GSTM1 ve GSTPA1 bakılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak hastalık şiddetinin artışı ile GSTM1 gen delesyonu taşıma sıklığının artışı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (128). Yine ülkemizde Tamer ve ark. (129) erişkin astımlılar üzerinde yaptıkları bir çalışmada GSTT1 ve GSTM1 null delesyonlarının ve GSTP1 Val/Val polimorfizminin astım patogenezinde önemli olduğunu

göstermişlerdir. Holla ve ark. (130) Çek ırkında yaptıkları çalışmada, GSTT1 ve GSTM1 null delesyonlarının astım gelişimiyle ilişkili olmadığını ancak GSTM1 null delesyonun astımlı kişilerde akciğer fonksiyonunun bozulması üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Nickel ve ark. (131) Alman çocuklarında yaptıkları çalışmada GSTP1 polimorfizminin astım gelişiminde majör bir role sahip olmadığını bildirirlerken; Schroer ve ark.(132) çalışmalarında GSTP1 Val105 allelinin persistan wheezing gelişiminde önemli olduğunu raporlamışlardır. Babusikova ve ark. (133) çalışmasında ise GSTT1 null genotipinin ve artmış oksidatif stresin çocuklarda astım patogenezinde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmalar ve bizim bulgularımız arasındaki farklılıkları tanımlamak için çeşitli nedenlerimiz vardır. Astım ve AD her ikisi de inflamatuvar hastalıklar olmasına rağmen bu hastalıkların patogenezi birbirinden oldukça farklıdır. Ayrıca astım, akciğer fonksiyonundaki değişiklikler ile ilişkilidir oysa AD bir cilt hastalığıdır. Ayrıca GST gen polimorfizmi coğrafik bölge, sosyoekonomik durum, hasta yaşı, çevresel faktörler ve etnik kökene bağlı olarak değişebilir (102,131).

Hastalık gelişiminde GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 gen polimorfizmlerindeki kombine etkilerin tek başına olan etkilerinden daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (102,134,135). Bizim çalışmamızda sadece GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmine bakılıp GSTP1 gen polimorfizmine bakılmamıştır. GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 farklı kromozomlar üzerinde bulunmasına rağmen muhtemelen ortak patolojik yola sahip olmaları ve örtüşen substratlar kullanmaları nedeniyle hastalığa yatkınlığın artışında yarışmalı etki gösteriyor olabilirler.

AD'li olgularımız atopik ve nonatopik olarak gruplandırılıp GSTT1 ve GSTM1 null delesyonu açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu konuyla ilgili AD'li hastalar ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak Hanene ve ark. (136) 73'ü atopik, 32'si nonatopik 105 olguluk Tunuslu astımlı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında GSTT1 null genotipini atopik astımlı çocuklarda nonatopik astımlılara göre önemli derecede yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda AD'in şiddeti ile glutatyon-s-transferaz gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacı ile hafif-orta ve hafif-ağır grubundaki AD'li olguları gen delesyonları açısından karşılaştırdık. GSTT1 ve GSTM1 gen delesyonu ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir fark saptamadık. Yaptığımız bu çalışma ile hastalığın şiddetinin artışı ile GSTT1 ve GSTM1 gen delesyonunun AD'in ağırlığının değerlendirilmesinde bir marker olarak kullanılması için daha fazla olgu sayısı ile diğer aday gen polimorfizmlerinin çalışılması ileride hastalığın takibinde bize ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Wang ve ark. (137) yaptıkları çalışmalarında prenatal sigaraya maruz kalan infantlarda GSTM1 null ve GSTP1 Ile/Ile genotipine sahip olan infantlarda AD gelişimi için artmış bir risk taşıdığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan olgularda GSTT1 ve GSTM1 null delesyonlarının hastalık gelişimi ve hastalığın şiddetinde anlamlı bir katkısını saptamadık. Ancak sigara dumanına maruziyetin allerjik duyarlanma ve allerjik havayolu hastalıkları üzerindeki etkisini göz önüne alarak ailelerin bu konuda daha fazla eğitilmesi ve uyarılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamız ülkemizde AD ile GST gen polimorfizmini ilişkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliğindedir. Bu çalışmada, AD ile GSTT1 ve GSTM1 null delesyonları arasında anlamlı bir ilişki saptamamakla birlikte diğer gen polimorfizmlerinin de çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Hastalığın fizyopatolojik özelliklerini aydınlatmak için daha geniş olgu sayılı ve diğer gen polimorfizmlerini de içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 97-102.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
3. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72-77.
4. Meagher LJ, Wines NY, Cooper JA. Atopic dermatitis; Review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 247-254.
5. Jayong Chung, Se-Young Oh and You-Kyung Shin. Association of glutathione-s-transferase polymorphisms with atopic dermatitis risk in preschool age children. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1475-81.
6. Kapa A, Zack-Kapp G, Czech W, et al. The chemokine RANTES is more than a chemoattractant: characterization of its effect on human eosinophil oxidative metabolism and morphology in comparison with IL-5 and GM-CSF. *J Invest Dermatol* 1994; 12: 906-14.
7. Polla BS, Ezakowitz RA, Leung DY. Monocytes from patients with atopic dermatitis are primed for superoxide production. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 545-51.
8. Portugal M, Barak V, Ginsburg I, et al. Interplay among oxidants, antioxidants and cytokines in skin disorders: present status and future considerations. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 412-22.
9. Board P, Coggan M, Johnson P, et al. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families. *Phar Ther* 1990; 48: 357-69.
10. R Dut, E.A Dizdar, E. Birben, et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy* 2008; 63: 1605-9.
11. Lee YL, Hsiue TR, Lee YC, et al. The association between glutathione S-transferase P1,M1 polymorphisms and asthma in Taiwanese schoolchildren. *Chest* 2005; 128: 1156-62.
12. Morinobu s, Morinobu A, Kanagawa S, Hayashi N, Nishimura K, Kumagai S. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 268-73.
13. Nickel R, Haider A, Sengler C, et al. Association study of glutathione s-transferase P1(GSTP1) with asthma and bronchial hyper-responsiveness in two German pediatric populations. *Pediatr Allergy Immunology* 2005; 16: 539-41.
14. Safronova OG, Vavilin VA, Lyapunova AA, et al. Relationship between glutathione s-transferase P1 polymorphism and bronchial asthma and atopic dermatitis. *B Exp Biol Med* 2003; 136: 73-5.

15. Vavilin VA, Safronova OG, Lyapunova AA, et al. Interaction of GSTT1, M1 and GSTP1 genotypes in determination of predisposition to atopic dermatitis. *B Exp Biol Med* 2003; 136: 388-91.
16. Hanifin JM. Atopic Dermatitis. *Allergy Principles and Practice*. Toronto: Mosby Co; 1998. 1580-699.
17. Gramer LC, Patterson F. Atopic Dermatitis. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management*. 4th edition. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993. 387-412.
18. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic feature of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1998; 92: 44-48.
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
20. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol* 1988; 134: 1462-9.
21. Olesen AB. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 37-40.
22. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: too clean to be true? *BR J Dermatol* 2005; 152(2): 202-16.
23. Rudikoff D, Lewohl M. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 194: 99-106.
24. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, D, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26: 470-3.
25. Walley AJ, Chavanas S, MF, Lawrence R, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001; 28: 175-8.
26. Hummolshoj T, Bodtger U, Datte P, et al. Association between IL-13 promoter polymorphism and atopy. *Eur J Immunogenet* 2003; 30: 355-9.
27. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203-9.
28. Lugovic L, Lipozenovic J, Jakic-Razumovic J. Atopic Dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol* 2001; 40: 489-94.
29. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 384-389.
30. Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 15-24.
31. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, et al. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid induced TNF receptor related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 688-695.
32. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, et al. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 178-9.
33. Kim BE, Leung DY, Streilo JE, et al. Macrophage inflammatory protein 3 alpha deficiency in atopic dermatitis. Skin and role in innate immune response to vaccinia virus. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 457-463.

34. Soumelis U, Roche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3:673-680.
35. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 269-273.
36. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 171-6.
37. Wollenberg A, Mommeas M, Oppol T, et al. Expression and function of the mannose receptor CD206 on epidermal dendritic cells in inflammatory skin disease. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 327-34.
38. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 71-9.
39. Steinhoff M, Nisius U, Ikome A, et al. PAR-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003; 23: 6176-80.
40. Aksungur V. Atopik Dermatit. *Dermatolojide gelişmeler-3. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği. İstanbul: 1998:87-100.*
41. Mudde GC, Van Reijsen FC, Boland GJ, et al. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 335-41.
42. Opel T, Schuller E, Günther S, et al. Phenotyping of epidermal dendritic cells allows the differentiation between extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1193-8.
43. Akdis C, Akdis M, Simon D, et al. T cells and T cell-derived cytokins as pathogenic factors in the nonallergic form atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 628-34.
44. Keegen AD, Ryan JJ, Paul WE. IL-4 regulates growth and differentiation by distinct mechanisms. *Immunologist* 1996; 4: 194-8.
45. Tony HD, Shen B, Deusch P, et al. Design of human IL-4 dependent and IL-13 dependent responses in T cell and B cell with high efficiency. *Eur J Biochem* 1994; 225: 639-5.
46. Rousset F, Garcia E, Detrance T. IL-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1890-3.
47. Schmid P, Simon D, Simon H.U, et al. Epidemiology, clinical features and immunology of the intrinsic(nonIgE mediated type of atopic dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-9.
48. Leiferman KM. A role for eosinophils in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 21-4.
49. Phipps S, Flood-Page P, Menzies-Gow A, et al. Intravenous antiIL-5 monoclonal antibody reduces eosinophils and tenascin deposition in allergen-challenged human atopic skin. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1406-12.
50. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72-7.

51. Yawalker N, Uguocioni M, Scharer J, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 3-48.
52. Kakinuma T, Nakamura K, Wagukawa M, et al. Serum macrophage-derived chemokine(MDC) levels are closely related with disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 270-3.
53. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.
54. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergen and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318-25.
55. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al ; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.
56. Herrick CA, McKenzie AN, Tigelaar RE, et al. IL-13 is necessary, not simply sufficient, for epicutaneously induced Th2 responses to soluble protein antigen. *J Immunol* 2003; 170: 2488-95.
57. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, 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: 152-69.
58. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
59. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-85.
60. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GALLEN. *Allergy* 2007; 62: 723-8.
61. Hill DJ, Hosking CS, Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of IgE food sensitization and eczema in infancy. An international study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 161-8.
62. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 183-208.
63. Jensen JM, Folster-Holst R, Baranowsky A, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1423-31.
64. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-7.
65. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 198-208.
66. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.
67. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 2006; 38: 399-40.

68. Leung DYM. Atopic dermatitis and immune system.: The role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 13-16.
69. Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins include histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2001; 145: 302-5.
70. Motala C, Potter PC, Weinberg EG, et al. Anti-Staphylococcus aureus specific IgE in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 583-9.
71. Abeck D, Ruzicka T. Handbook of Atopic Eczema. Berlin: Springer Verlag; 1986. 583-9.
72. Hauk PJ, Leung DYM. Tacrolimus(FK506): a new treatment approach in superantigen associated diseases like atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 391-2.
73. Faergeman J. Pityrosporum species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 1999; 54: 413-9.
74. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, et al. Atopic dermatitis syndrome and malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 161-9.
75. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 367-72.
76. Inokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 29-32.
77. Mothes N, Niegemann B, Jenneck C, et al. The cradle of IgE hyperreactivity in atopic eczema lies in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 706-9.
78. Valenta R, Seibler S, Natter S, et al. Autoallergy a pathogenetic factor in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 432-7.
79. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic Dermatitis. Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th Ed. China Elsevier 2009: 1083-9.
80. Schmid-Ott G, Jacger B, Adamek C, et al. Levels of circulating CD8+T-lymphocytes, naturel killer cells and eosinophils increase upon acute psychosocial stres in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 171-7.
81. Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 337-50.
82. Eigenmann PA, Sichere SH, Borkowski TA, et al. Prevalance of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
83. Warner JO. ETAC Study Group A double blinded, randomized, placebo controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis. 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-37.
84. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspeptic of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000; 25: 535-43.
85. Leung AK, Hon KL, Robson WL. Atopic dermatitis. *Adv Pediatr* 2007; 54: 241-73.
86. Wasserbauer N, Ballow N. Atopic dermatitis. *AM J Med* 2009; 122: 121-5.
87. Baykal C. Atopik dermatit. *Dermatoloji atlası. 1. Baskı. İstanbul: ARGOS İletişim hizmetleri* 2000; 14: 189-92.

88. Greer FR, Sichere SH, Burks AW, et al. Effect of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.
89. Tan BB, Wieald DD, Strickland I, et al. Double blind controlled trial of effect of house dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-8.
90. Krakowski AC, Eichenfield LF. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122: 812-24.
91. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2000; 18: 1-11.
92. Di Carlo JB, McCall Co. Pharmacologic alternatives for severe atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology* 2001; 40: 82-8.
93. Lear JT, Jones P, Simth AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 642-3.
94. Grundmann-Kollman M. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 870-3.
95. Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892-7.
96. Board P, Coggan M, Johnston P, et al. Genetic heterogeneity of the human GST: A complex of gene families. *Phar Ther* 1990; 40: 357-69.
97. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983; 52: 711-60.
98. Kanser Kemoterapisinde Terapötik Hedef Olarak Glutasyon-S-transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi* 1998; 27: 139-64.
99. Hayes J.D, Flanagan J.U, Jowsey I.R: Glutathione transferases, *Rev. Pharmacol.Toxicol.* 2005; 45: 51-88.
100. Armstrong R.N: Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chem. Res. Toxicol.* 1997; 10: 2-18.
101. Whalen R, Boyer T.D. Human glutathione s-transferases. *Semin Liver Dis*, 1998; 18: 345-58.
102. Jayong Chung, Se-Toung Oh and You-Kyung Shin. Association of GST polymorphisms with Atopic dermatitis risk in preschool age children. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1475-81.
103. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 235-43.
104. Gu H, You LP, Liu YS, et al. Survey on the prevalence of childhood atopic dermatitis in ten cities of China. *Chin J Dermatol* 2004; 37: 29-31.
105. Böhme M, Svensson A, Kull I, et al. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-based case-control study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 193-7.
106. Oranje A.P, Glazenburg E.J, Wolkerstorfer A, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 645-8.
107. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 2005; 152: 110-4.

108. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a good population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-9.
109. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 86-8.
110. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114-22.
111. Selnes A, Dotterud LK. No association between serum eosinophil cationic protein and atopic dermatitis or allergic rhinitis in an unselected population of children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 61-5.
112. Leung R, Ho P, Lam CW, et al. Sensitization to inhaled allergens as a risk factor for asthma and allergic disease in Chinese population. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 594-9.
113. Schafer T, Heinrich J, Wist M, et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in school children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1280-4.
114. Ong PY, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. *Prim Care* 2008; 35: 105-17.
115. Wang J, Lin YT, Yang YH, et al. Correlation between age and allergens in pediatric atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004; 93: 334-8.
116. Martinez-Giron R. Correspondence. House dust mites, protozoa and atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 34: 256.
117. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization. *JACI* 1998; 10: 28-32.
118. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *JACI* 2002; 108: 720-5.
119. Gustafson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240-5.
120. Kjellmann B, Hatteving G. Allergy in early and late onset atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 229-31.
121. Wang I.J, Hsieh Ws, Wu KY, et al. Effect of gestational smoke exposure on atopic dermatitis in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 580-6.
122. Kulig M, Luck W, Wahn U. The association between pre and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 241-4.
123. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, et al. Cigarette smoking is not a risk factor in atopic dermatitis. *Inv J Dermatol* 1994; 33: 33-4.
124. Ada AO, Süzen SH, and Iscan M. Polymorphisms of cytochrome p4501A1, glutathione s-transferases M1 and T1 in a Turkish population. *Toxicology Letters* 2002; 151: 311-5.
125. Boz K, Tamer N, Yazıcı A ve ark. Allerjik kontakt dermatit ve GST gen polimorfizmi ilişkisi. *Türkiye Klinikler J Dermatol* 2004; 14: 25-30.
126. Cho HR, Uhm YK, Kim HJ, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphism is associated with atopic dermatitis susceptibility in a Korean population. *Int J Immunogenet* 2011; 38: 145-50.

127. Chung J, Oh SY, Shin YK, et al. Association of GST polymorphisms with Atopic dermatitis risk in preschool age children. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1475-81.
128. Ekinci M. Bronşiyal astımlı çocuklarda glutatayon-s- transferaz gen polimorfizminin bir risk faktörü olarak belirlenmesi(Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
129. Tamer N, Çalikoğlu M, Ateş N, et al. GSTT1, GSTM1 and GSTP1 as increased risk factors for asthma. *Respirology* 2004; 9: 493-8.
130. Holla LI, Stejskalova A, Vasku A. Polymorphism of the GSTM1 and GSTT1 genes in patients with allergic diseases in the Czech population. *Allergy* 2006; 61: 265-7.
131. Nickel R, Haider A, Sengler C, et al. Association study of GSTP1 with asthma and bronchial hyperresponsiveness in two German pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 539-41.
132. Schorner K, Biagini J, Ryan P, et al. Associations between multiple environmental exposure, and GSTP1 on persistent wheezing in a birth cohort. *J Pediatr* 2009; 154: 401-8.
133. Babusikova E, Jesenak M, Kirschnerova R, et al. Association of oxidative stress and GSTT1 gene with childhood bronchial asthma. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 27-30.
134. Oniki K, Hori M, Takata K, et al. Association between glutathione s-transferase A1, M1 and T1 polymorphisms and hypertension. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 275-7.
135. Hori M, Oniki K, Nakagawa T, et al. Association between combinations of glutathione s-transferase M1,T1 and P1 genotypes and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009; 29: 164-8.
136. Hanene C, Jihene L, Jamel A, et al. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children. *Mediators Inflamm.* 2007: 19564.
137. Wang J, Guo YL, Lin TJ, Chen PC, et al. GSTM1, GSTP1, prenatal smoke exposure, and atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 124-9.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlığı eğitimim boyunca, büyük emeği ve desteği olan, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan, değerli hocam Prof. Dr. Nihat Sapan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlığım süresince birlikte çalıştığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma ve Çocuk Allerji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Yakup Canitez'e, uzman ve asistan arkadaşlarıma, ayrıca ikinci ailem olan Çocuk Allerji Polikliniği çalışanları ve hemşiremiz Emel Çelebi'ye teşekkür ederim.

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasındaki sabırlı yardımlarından dolayı Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Tahsin Yakut ve araştırma görevlisi Dr. Mutlu Karkucak'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan anneme ve babama, yan dal eğitimim sırasında her türlü fedakarlığı gösteren ve en önemlisi sabrını esirgemeyen sevgili eşim Cem'e ve biricik oğlum Can'a sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZGEÇMİŞ

2 Temmuz 1975 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi İstanbul Muhittin Üstündağ İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi İstanbul Ataköy Lisesi'de tamamladım. 1992-1998 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra aynı yıl İstanbul Bakırköy Doğumevi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. 2003 yılında çocuk uzmanlığımı aldıktan sonra aynı hastanede uzman olarak 2003-2008 yılları arasında görev yaptım. 2007 yılında yapılan yan dal uzmanlık sınavıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda yan dal eğitimi yapmaya hak kazandım. 17 Mart 2008 yılından itibaren çocuk allerji yan dal eğitimime devam etmekteyim.