

Sütçocuklarında atopik dermatit ağırlığı ile serum TSLP ve TARC düzeyleri arasındaki ilişki

The relationship between serum TSLP and TARC levels with the severity of atopic dermatitis in infants

Fatih BİRTEKOKAK¹, Pınar UYSAL², Ashhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, Aydın

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit tanılı sütçocuklarında serum TSLP ve TARC düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın ağırlığı ile ilişkisinin araştırılması ve elde edilen sonuçların sağlıklı çocukların değerleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Atopik dermatitin ağırlığı SCORing atopik dermatitis score (SCORAD) ile belirlendi. Atopik dermatitli çocuklarda atopik durumun değerlendirilmesi için deri prik testi uygulandı. Tüm katılımcılarda serum TSLP ve TARC düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Atopik dermatitli çocukların serum TSLP ve TARC düzeyleri sağlıklı kontrollerin değerlerinden anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,001$, $p=0,004$). Atopik dermatitin ağırlığı ile serum TARC düzeyleri arasında ilişki var iken ($p=0,014$), TSLP ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki saptanmadı ($p=0,80$). Atopik dermatitli çocuklarda TSLP ve TARC arasında korrelasyon saptanmaz iken ($p=0,576$), TARC ile hastanın yaşı arasında negatif yönde orta düzeyde korrelasyon saptandı ($r=-0,426$, $p=0,033$). Receiver operating characteristic (ROC) analizinde serum TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) $0,780$ [%95 Güven Aralığı (0,640 - 0,885) $p<0,001$] bulundu. Serum TSLP $30,41$ pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmeye duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %84 olarak saptandı. Serum TARC düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC $0,738$ [%95 Güven Aralığı (0,595-0,852) $p=0,0007$] bulundu. Serum TARC $242,68$ pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmeye duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %68 bulundu.

Sonuç: Serum TSLP ve TARC düzeyleri sütçocuklarında atopik dermatit varlığı ile yakından ilişkilidir. Serum TARC düzeyi atopik dermatit ağırlığı ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, TSLP, TARC

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to measure serum levels of TSLP and TARC, to evaluate their relationships with disease severity and to compare the results with the levels of healthy children.

Methods: The severity of atopic dermatitis was determined by scoring atopic dermatitis score (SCORAD). Skin prick test was performed to evaluate atopic status. Serum TSLP and TARC levels were measured in all participants.

Results: Serum levels of TSLP and TARC were significantly higher in children with atopic dermatitis than those of healthy controls ($p=0,001$, $p=0,004$, respectively). While, there was an association between disease severity and serum TARC levels ($p=0,014$), no association was found between TSLP, and severity of disease ($p=0,80$). There was no correlation between TSLP and TARC ($p=0,576$), however, TARC was negatively correlated with age of the children with atopic dermatitis ($r=-0,426$, $p=0,033$). In receiver operating characteristic (ROC) analysis, area under Curve (AUC) which was calculated serum TSLP level in the prediction of the presence of atopic dermatitis was $0,780$ [95% confidence interval (0.640-0.885), $p<0,001$]. The sensitivity of serum TSLP level of $30,41$ pg/mL was 72% and the specificity 84% in the prediction of the presence of atopic dermatitis. The AUC was $0,738$ [95% Confident Interval (0,595-0,852), $p=0,0007$] for serum TARC level to estimate atopic dermatitis. The sensitivity and specificity of serum TARC level of $242,68$ pg/mL were 72%, and 68% in the prediction of atopic dermatitis.

Conclusion: Serum levels of TSLP and TARC are closely related with the presence of atopic dermatitis in infants. Serum TARC level is associated with the severity of atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis, TSLP, TARC

Alındığı tarih: 22.01.2016

Kabul tarihi: 02.03.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Pınar Uysal, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı
e-mail: druyosal.pinar@gmail.com

GİRİŞ

Atopik dermatit, atopi zemininde alevlenmeler ile seyreden kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır ⁽¹⁾. Atopik dermatit sıklığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yıllar içinde artış göstermektedir ⁽²⁾. Atopik dermatitin sıklığı gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda %15-20 iken, erişkinlerde %1-3 arasında değişmektedir ^(3,4). Atopik dermatitin yaşam boyu sıklığı ise %17,3'tür ⁽¹⁾.

Atopik dermatitin etiyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve günümüzde hâlen tamamıyla aydınlatılmış değildir. Hastalığın patogenezinde etkili olan faktörler genetik yatkınlık, çevresel faktörler, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve immün disregülasyondur ⁽⁵⁾.

Atopik dermatitin etiyopatogenezinde rol oynayan çeşitli sitokin ve kemokinler tanımlanmıştır. Atopik dermatit lezyonlarının akut döneminde yardımcı T hücre 2 (Th2) tipi hücreler, kronik dönemde ise Th1 ve Th17 tipi hücreler ağırlıklı olarak rol oynamaktadır ⁽⁶⁾. Yardımcı T hücre 2 kemokin grubuna ait olan timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (TARC) atopik dermatit patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen ve son yıllarda en çok araştırılan moleküllerdir.

TSLP timustan salgılanır ve zaman zaman monosit türevli dendritik hücreler ve endotel hücreleri tarafından üretilir ^(7,8). TARC derideki keratinositlerden salgılanır ve T hücre kemotaksisini indükler ⁽⁹⁾. In vitro çalışmalar, Th2 fenotipindeki lenfositlerin enflamatuvar lezyonlara göçünün TARC tarafından kontrol ettiğini göstermiştir ⁽¹⁰⁾. Ayrıca, TARC integrin bağımlı adhezyonda rol oynar ve trombositleri aktive eder. TARC'ın trombositlere olan etkisi kollajen veya fibrinojen adhezyonuna, agregasyona ve hücreye kalsiyum girişine neden olmaktadır ^(11,12).

TSLP ise kanser, romatoid artrit, parazit enfestasyonlarının oluşması ve ilerlemesinde rol oynayan bir moleküldür ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Akciğer, bağırsak ve deri bari-

yer yüzeylerindeki epitel hücreleri tarafından salgılanır ve Th2 tip enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. TSLP astım, allerjik rinit, eozinofilik özofajit ve atopik dermatit gibi allerjik enflamatuvar hastalıklarda artmaktadır ⁽¹⁶⁾. Atopik dermatit lezyonlarında keratinositlerinden yüksek miktarda TSLP salgılanır. TSLP lezyonal deride yüksek miktarda bulunan diğer interlökinler (IL) (IL-1 β , IL-4 ve IL-13) ile etkileşerek allerjik enflamasyonun ağırlaşmasına neden olur ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Çocuklarda atopik dermatit tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır. Tanıda ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde nesnel bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır ⁽²⁰⁾. Bu durum, özellikle küçük çocuklarda tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır. Hâlen, hastalığın ağırlığını immünopatolojik açıdan değerlendirebilecek nesnel bir belirteç bulma yolunda çalışmalar devam etmektedir.

Literatürde, atopik dermatitli sütçocuklarında TSLP ile TARC'ın hastalığın ağırlığı ve birbirleri ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızda sütçocuklarında TSLP ve TARC'ın atopik dermatit patogenezindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, atopik dermatitli sütçocuklarında serum TSLP ve TARC düzeyleri ölçülmüş, sağlıklı çocukların değerleri ile karşılaştırılmış, hastalığın ağırlığı ve her iki molekülün birbirleri ile ilişkisine bakılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grupları

Çalışmamız prospektif dizaynda ve kesitsel olarak yürütülmüştür. Çalışmaya Haziran 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Allerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı Polikliniğimize başvuran ve atopik dermatit tanısı alan yaşları 3-24 ay arasında değişen 25 sütçocuğu ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu 25 sağlıklı çocuk alınmıştır.

Atopik dermatit tanısı Hanifin-Rajka tanısal kri-

terlerine göre konuldu ⁽²¹⁾. Tüm hastaların başvurusu esnasında fizik muayeneleri aynı doktor tarafından (PU) yapıldı ve hastaların öz ve soygeçmişleri sorgulanarak detaylı hasta bilgi formu dolduruldu.

Hasta dışlama kriterleri

Atopik dermatit tanı kriterlerini taşımayan egzemalı çocuklar ve kronik hastalığı (malignite, diyabet, büyüme gelişme geriliği yapan hastalıklar, primer immün yetmezlik vb.) olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın başlamasından önceki son 14 gün içinde topikal veya sistemik kortikosteroid alanlar ve cilt lezyonları için nemlendirici dışında tedavi kullananlar çalışmaya alınmadı.

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesi

Atopik dermatitin ağırlığı SCORing atopik dermatit (SCORAD) skoru ile değerlendirildi. Skoru <15 olanlar hafif, ≥15 ve <40 olanlar orta, ≥40 olanlar ağır atopik dermatit olarak sınıflandırıldı ⁽²²⁾.

Atopinin değerlendirilmesi

Atopik dermatitli çocuklarda atopinin varlığı deri prik testi (DPT) ile değerlendirildi. Deri prik testi Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji (European Allergy and Clinic Immunology, EAACI) rehberi önerileri ile standardize edildi ^(23,24). Test inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein, ovalbumin, ovomukoid, ev tozu akarları (*D. farinea* and *D. pteronyssinus*) ve küf mantarı karışımından (LoFarma Lab, İtalya) oluşan standardize edilmiş ticari set ile yapıldı. En az bir pozitif reaksiyonun varlığı veya test sırasında mevcut atopik dermatit lezyonlarında alevlenme olması durumunda DPT pozitif kabul edildi.

Serum örneklerinin alınması ve saklanması

Atopik dermatit tanısı konulan hastaların kan örnekleri tedavileri başlanmadan önce yapılmakta olan rutin kan alma işlemi sırasında yapıldı. Allerji tanısı için gerekli rutin tetkikler yapıldıktan sonra

hastaların serumları hastaların onay vermesi koşulu ile saklandı. Kontrol grubunun kan örnekleme rutin tetkiklerin alımı esnasında yapıldı. Kan örnekleri düz biyokimya tüpüne alındı, yaklaşık 20 dk.'nın altına inmemek ve 2 saatin üzerine çıkmamak kaydıyla oda ısısında bekletildi, sonrasında 3000 rpm 10 dk. santirifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri analizin yapılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı.

Belirteçlerin ölçülmesi

Saklanan serum örneklerinde TSLP düzeyi ticari Elabscience insan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti (E-EL-H1598) ve TARC düzeyi ticari Elabscience insan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti (E-EL-H0026) kullanılarak optikal dansiteleri spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

Etik onay

Çalışmanın protokolü 2015/685 numara ile hastanemiz yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan çocukların yakınlarına çalışma hakkında sözlü ve yazılı detaylı bilgilendirme yapılmış ve gönüllü bilgilendirilmiş onay formu imzalatılmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri Windows için SPSS, 18. versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi, homojenliği de varyansların homojenliği testi ile yapılmıştır. Tanısal istatistik verileri ortalama±standart sapma (SD) ve ortanca (25-75 persantil) ile tanımlanmıştır. Verilerin sıklığı frekans analizi ile tesbit edilmiş ve (%) ile gösterilmiştir. Ki-kare testi bağımsız kategorik verilerin ikili veya çoklu karşılaştırmalarında kullanılmıştır. Ki-kare testinin koşullarının karşılanmaması durumunda Fisher kesin testi kullanılmıştır. Dağılımın normal olmadığı bağımsız numerik değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırması için

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korrelasyon analizi için Spearman korrelasyon analizi kullanılmıştır. Receiving Operator characteristics (ROC) analizi ile atopik dermatit gelişimini etkileyen parametreler analiz edilmiş ve TSLP ve TARC seviyelerinin eşik değeri olabilirlik oranı (LR, likelihood ratio) ile belirlenmiştir. p değerinin $p < 0,05$ olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz TARC değerleri ile posthoc güç analizi yapıldığında her grupta 25 birimin olması ve alfa değerinin 0.05 kabul edilmesi durumunda çalışmamızın gücü 0,88 bulunmuştur.

BULGULAR

Çalışma gruplarının özellikleri

Çalışmamıza yaşları 3 ile 24 ay arasında değişen 25 atopik dermatitli ve yaş ve cinsiyetleri benzer 25 sağlıklı sütçocuğu katıldı. Atopik dermatitli çocukların yaşlarının ortanca değeri 12 ay (7-18,5) ve sağlıklı çocukların yaşlarının ortanca değeri 11 ay (4-18,5) bulundu. Atopik dermatitli çocukların yaşları ile sağlıklı kontrollerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,298$).

Çalışmaya katılanların 24'ü kız (%48) ve 26'sı (%52) erkekti. Atopik dermatitli çocukların 13'ü (%52) erkek iken, sağlıklı çocukların 13'ü (%52) erkekti. Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Semptomların başlama yaşı 4 ay (2-5), semptomları süresi ise 11.5 ay (4-20.2) idi. Atopik dermatitli çocuklarda SCORAD skoru 43 (25,5-57) bulundu. Atopik dermatitli çocukların 6'sı (%24) hafif, 5'i (%20) orta ve 14'ü (%56) ağır atopik dermatit tanısı aldı.

Atopik dermatitli çocukların 11'ine (%44) deri prik testi uygulandı ve 4 (%36,3) çocuk atopik olarak değerlendirildi. Bunların 2'sinde (%50) yumurta allerjenlerine, 1'inde (%25) ev tozu akarı ve 1'inde (%25) çok sayıda besine karşı atopi saptandı.

Çalışmaya katılanların 3'ünde (%6) akut bronşiolit, 5'inde (%10) hışıltılı çocuk/infantil astım, 3'ünde (%6) besin allerjisi vardı. Eşlik eden allerjik hastalıkları olmayanlar 39 (%78) kişiydi. Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında allerjik hastalıkların varlığı [39 (%78) vs 11 (%22)] açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,172$). Benzer şekilde, her iki grup arasında kardeş sayısı ($p = 1,000$), doğum biçimi ($p = 1,000$), doğum kilosu ($p = 0,349$), anne sütü alma süresi ($p = 0,336$), yaşamın ilk 6 ayında antibiyotik kullanımı ($p = 0,244$) ve ailede atopik hastalık öyküsü ($p = 0,239$) açısından fark saptanmadı.

Serum belirteçleri

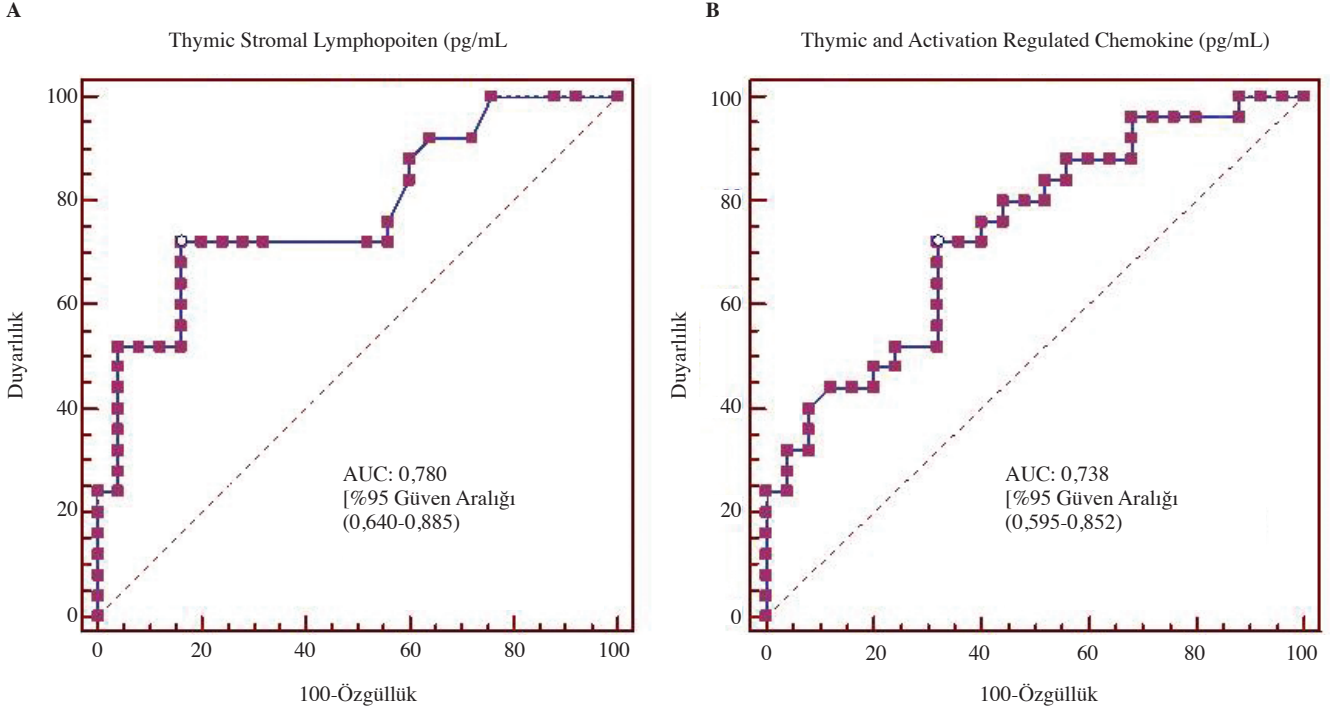
Atopik dermatitli çocuklarda TSLP değeri 86,36 (21,77-287,615) pg/mL ve sağlıklı çocuklarda 23,96 (14,89-29,29) pg/mL saptandı. Atopik dermatitli çocukların TSLP düzeyi sağlıklı kontrollerin TSLP düzeyinden anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,001$).

Atopik dermatitli çocuklarda TARC değeri 297,28 (224,36-532,755) pg/mL ve sağlıklı çocuklarda 197,9 (131,1-290,12) pg/mL bulundu. Atopik dermatitli çocukların TARC düzeyi sağlıklı kontrollerin TARC düzeyinden istatistiksel olarak yüksekti ($p = 0,004$).

Atopik dermatitin ağırlığı ile serum TARC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki var iken ($p = 0,014$), TSLP ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki saptanmadı ($p = 0,80$).

Tüm katılımcılar değerlendirmeye alındığında TSLP ve TARC düzeyleri arasında cinsiyet (sırasıyla, $p = 0,515$, $p = 0,877$), anne sütü alma (sırasıyla, $p = 0,65$, $p = 0,426$), doğum şekli (sırasıyla, $p = 0,84$, $p = 0,524$) ve ailede atopi öyküsü (sırasıyla, $p = 0,62$, $p = 0,461$) açısından fark saptanmadı.

Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde TSLP, TARC ve hastanın yaşı arasında korrelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Atopik dermatitli çocuklarda TSLP ve TARC arasında korrelasyon saptanmaz iken ($p = 0,576$), TARC ile hastanın yaşı arasında negatif yönde orta düzeyde korrelasyon saptandı ($r = -0,426$, $p = 0,038$).



Şekil 1. Atopik dermatit varlığının değerlendirilmesinde Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ve eğri altında kalan alan A. Serum timik stromal lenfopoietin (TSLP) düzeyi B. Serum timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (TARC) düzeyi.

Atopik dermatitli çocuklarda Receiver operating characteristic (ROC) analizinde serum TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) 0,780 (%95 Güven Aralığı (0,640-0,885) $p < 0,001$) bulundu. Bakınız Şekil 1A. Serum TSLP 30,41 pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmeye duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %84 saptandı. Serum TARC düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,738 (%95 Güven Aralığı (0,595-0,852) $p < 0,0007$) bulundu (Bakınız Şekil 1B). Serum TARC 242,68 pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmeye duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %68 saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamız ülkemizde atopik dermatiti olan sütçocuklarında serum TSLP ve TARC arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir. Çalışmamızın ana bulguları serum TSLP ve TARC

düzeylerinin atopik dermatitli sütçocuklarında sağlıklı çocuklara göre belirgin yüksek saptanması ve atopik dermatitin öngörülmesinde güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilmesidir. Ayrıca, serum TARC düzeyi atopik dermatitin ağırlığı ile ilişkili bulunmuş ancak TARC ve TSLP arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Atopik dermatitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte birçok hücrel enflamasyon mekanizmasının görev aldığı bilinmektedir. Epitel ve stromal hücrelerden salgılanan TSLP, atopik dermatitin deri lezyonlarındaki keratinositlerde yoğun olarak eksprese edilir⁽²⁵⁾. TSLP atopik dermatitli hastalarda derideki immatür miyeloid dendritik hücreleri aktifler, allerjik yangı ile ilişkili sitokinlerin (örn. IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α) salınımını sağlar ve Th2 yanıtın oluşmasına katkıda bulunur⁽²⁶⁾. Ayrıca, pro-allerjik sitokin olan TSLP molekülünün atopik dermatit lezyonlarında sensör nöronları uyardığı ve kaşıntıya neden olabileceği bildirilmektedir⁽²⁷⁾. Çalışmamızda, atopik dermatitli sütçocuklarında TSLP düzeyi sağlıklı

çocuklara oranla oldukça yüksek bulunmuştur, ancak hastalığın ağırlığı ve atopi ile ilişkisi gösterilememiştir. Sonuçlarımız ile uyumlu olarak, Lee ve ark. (28) da atopik dermatitli çocuklarda serum TSLP düzeyini sağlıklı çocuklara göre yüksek bulmuş ancak, hastalığın ağırlığı ve atopi ile ilişkisini saptayamamıştır. Soumelis ve ark. (29) da yaptıkları deneysel çalışmada, atopik dermatit lezyonlarındaki TSLP ekspresyonunun yoğunluğu ile hastalığın ağırlığı arasında herhangi bir korrelasyon saptayamamıştır. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, daha önce yazarların öne sürdüğü gibi biz de TSLP'nin atopik dermatit oluşmasında ve gelişmesinde rolünün olduğunu fakat hastalığın ağırlığı üzerine etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Sütçocukluğu döneminde bulduğumuz sonuçlar literatürdeki erişkin ve okul dönemi çocuklarının sonuçları ile uyumluydu. Böylece, TSLP'nin atopik dermatit patogenezindeki rolünün hastanın yaşından ve hastalığın süresinden bağımsız olduğunu düşünmekteyiz.

Atopik dermatitte, TARC molekülünün Th2 tip enflamasyon ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (30-35). İmmünoreaktif TARC insan ve NC/Nga tipi farelerin atopik dermatit lezyonlarındaki keratinositlerinde eksprese edilmektedir (36). Ayrıca, atopik dermatitin aktif cilt lezyonlarında bakılan dokusal TARC düzeyi, serum TARC düzeyi ve hastalığın ağırlığı ile orantılı bulunmuştur (37). Çalışmamızla uyumlu olarak, Kakinuma ve ark. (38) atopik dermatitli hastalarda serum TARC düzeyini sağlıklı kontrollere ve psoriasis olan hastalara göre belirgin yüksek bulmuştur (36). Tamaki ve ark. (38) da serum TARC düzeyini atopik dermatitli hastalarda yüksek bulmuştur. Çalışmamızda ise literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, atopik dermatitli çocuklarda serum TARC düzeyindeki artış sütçocukluğu döneminde gösterilmiş oldu. Böylece, serum TARC seviyesindeki artışın yaşamın erken dönemlerinde bile görülebildiği gözlemlendi. Ek olarak, sağlıklı çocuklardan farklı olarak 3-12 ay arası atopik dermatitli çocuklarda serum TSLP ve TARC düzeyleri 13-24 ay arası olan çocuklara göre

daha yüksek bulsak da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, atopik dermatitli çocuklarda serum TARC düzeyi ile hastanın yaşı arasında ters yönlü bir korrelasyon saptandı. Bulgularımızı destekler biçimde Fujisawa ve ark. (39) da 0-1 yaş arası atopik dermatitli çocuklarda serum TARC düzeyini diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulmuştur. Song ve ark. (40) da atopik dermatitli çocuklarda yaş ile serum TARC düzeyinin düştüğünü göstermiştir. Çalışmamızı destekleyen bir çalışma da Miyahara ve ark. (41) tarafından yürütülmüş ve göbek kordonunda TARC/CCL17 düzeyi yüksek saptanan bebeklerin erken başlangıçlı atopik dermatiti daha sık geliştirdiği gösterilmiştir. Sonuçta, yaşamın erken döneminde serum TARC düzeylerindeki artış atopik dermatitin gelişmesi ile yakından ilişkili gibi gözükmektedir.

Son yıllarda, deneysel çalışmalarda keratinosit kaynaklı TSLP ve TARC arasında nedensel bir ilişki olduğu gösterilmiş ve özellikle romatoid artrit patogenezinde TSLP'nin TARC yapımı için dendritik hücreleri uyardığı belirtilmiştir. Benzer şekilde, erişkin atopik dermatitli hastalarda TSLP, TARC ve kaşıntı arasında bir korrelasyon olduğu gösterildi (42). Çocuklarda iki molekül arasında nedensel ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda da gerek TSLP gerekse TARC düzeyinin atopik dermatitli çocuklarda artmış olmasına rağmen, iki molekül arasında bir ilişki saptayamadık. Erişkin hastalardan farklı olarak hasta grubumuzun yaşlarının düşük olması nedeniyle bu ilişkinin gösterilememiş olduğunu tahmin ediyoruz.

Çalışmamızda, serum TARC düzeyi hastalığın ağırlığı ile ilişki bulunmuştur. Böylece, sütçocukluğu döneminde TARC düzeyinin hastalığın ağırlığını belirlemede önemini göstermiş olduk. Çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuca paralel bir şekilde literatürde çok sayıda çalışmada serum ve lezyonel TARC düzeyi hastalığı şiddeti ile yakın ilişkili bulunmuştur (43,44). Literatürdeki çalışmalar, serum ve doku TARC düzeyinin atopik dermatitin akut fazında değerli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Diğer

taftan, sütçocuklarında serum TARC düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmeye bulduğumuz değer, literatürde kullanılan normal kontrol eşik değeri olan 450 pg/mL'den daha düşüktür⁽³⁸⁾. Hasta yaş grupları arasındaki farklılık TARC eşik değerini etkilemiş olabilir. Sonuçta, literatür ile uyumlu olarak, yaşamın ilk iki yılında görülen bebeklik dönemi atopik dermatitin tanısı ve ağırlığının değerlendirilmesinde serum TARC düzeyinin yeni ve değerli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların tüm değerlendirmelerinin ve fizik muayenelerinin aynı çocuk allerji uzmanı tarafından yapılması, hastalara DPT uygulanması ve hastalığın ağırlığının SCORAD ile değerlendirilmesi çalışmamızın gücünü arttırmaktadır. Tüm parametreler hastaların ilk tanı aldığı dönemde değerlendirilmiş ve hasta seçim kriterlerine göre katılımcıların son 14 gün içinde ilaç kullanmamış olmaları sonuçların tedavi yaklaşımlarından etkilenmesini önlemiştir.

Çalışmanın sınırlılıklarına bakıldığında, hastaların tedavi sonrasında TARC ve TSLP düzeylerine bakılmadığı için belirteçlerin tedavi sonrasında durumu hakkında bilgi sahibi olmadık. Ayrıca, polikliniğimizin üçüncü basamak tedavi merkezi olması nedeniyle, hafif atopik dermatiti olan hastalardan ziyade orta-ağır atopik dermatitli hastalar tarafımıza yönlendirilmektedir. Çalışmamızın sütçocuklarında yapılması ve girişimsel yönlerinin bulunması nedeniyle güç analizinin öngördüğü sayıda hasta ile çalışmamız sınırlandırılmıştır.

Sonuçta, bu çalışmada serum TSLP ve TARC düzeyi atopik dermatitin tanısı ile serum TARC düzeyi de hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle serum TARC düzeyinin geleneksel laboratuvar ölçümlerinden daha doğru ve duyarlı olduğunu ve sütçocukluğu döneminde objektif bir belirteç olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

Teşekkür: Çalışmamızın tüm masrafları Adnan Menderes Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) 13020 no'lu destek projesi tarafından karşılanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Uysal P, Uzuner N. Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur? *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013; 3(1):1-11.
2. Preval Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039803>
3. Taşkapan O. Çocuklarda atopik dermatit. *Türkderm* 2011; 45(2):90-98. <http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.45.s16>
4. Alper S, Gerçeker BK. Atopik dermatit. *Türkderm* 2011;45: 168-173. <http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.80958>
5. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Manapajon A, Nuchkull P. Prevalence and clinical characteristics of adult-onset atopic dermatitis with positive skin prick testing to mites. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(4):318-326.
6. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergology International* 2014;63:377-398. <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.14-RAI-0769>
7. Vestergaard C, Bang K, Gesser B, et al. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 2000;115:640-646. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00115.x>
8. Komine M, Kakinuma T, Kagami S, Hanakawa Y, Hashimoto K, Tamaki K. Mechanism of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 production and its modulation by roxithromycin. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):491-498. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23840.x>
9. Sandoval-Lopez G, Teran LM. TARC: novel mediator of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2001;31(12):1809-1812. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01268.x>
10. Morita E, Takahashi H, Niihara H, Dekio I, Sumikawa Y, Murakami Y, et al. Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy* 2010;65:1166-1172. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02361.x>
11. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol* 2010;19(3):246-251. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00971.x>
12. Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest* 1999;104:1097-1105. <http://dx.doi.org/10.1172/jci7613>
13. Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, Wood BL, Chen IM,

- Harvey RC, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120:833-842. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-12-389932>
14. Pathak K. The expanding role of IL-7 and thymic stromal lymphopoietin as therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:581-594. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2014.893295>
15. Maizels RM, Hewitson JP, Smith KA. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Curr Opin Immunol* 2012;24:459-466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2012.06.003>
16. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10(11):1463-1474. <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2014.967684>
17. Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(3):245-253. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-010-8239-6>
18. Indra AK. Epidermal TSLP: a trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. *Expert Rev Proteomics* 2013;10(4):309-311. <http://dx.doi.org/10.1586/14789450.2013.814881>
19. Soumelis V, Liu YJ. Human thymic stromal lymphopoietin: a novel epithelial cell-derived cytokine and a potential key player in the induction of allergic inflammation. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25(3-4):325-333. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-003-0152-0>
20. Kutlubay Z, Küçüktaş M, Engin B, Serdaroğlu S. Atopik dermatit tedavisi. *Dermatoz* 2012;3(2):62-68.
21. Hanifin JM RG. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;94:44-47.
22. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195(1):10-19. <http://dx.doi.org/10.1159/000245677>
23. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012;67(1):18-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
24. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
25. Ryu WI, Lee H, Kim JH, Bae HC, Ryu HJ, Son SW. IL-33 induces Egr-1-dependent TSLP expression via the MAPK pathways in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2015;24(11):857-863. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.12788>
26. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, et al. Cutting Edge: Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol* 2007;178(6):3373-3377. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3373>
27. Turner MJ, Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends in Immunology* 2014;35:2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2013.12.001>
28. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:457-460. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00919.x>
29. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3(7):673-680. <http://dx.doi.org/10.1038/ni805>
30. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* 2009;102:135-226. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776\(09\)01203-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(09)01203-6)
31. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis: part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1110-1118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.053>
32. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B&Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:278-284. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x>
33. Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Expression of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) by human dermal cells, but not epidermal keratinocytes. *J Dermatological Science* 2014;76:90-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.08.009>
34. Kyoya M, Kawakami T, Soma Y. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and interleukin-31 levels as biomarkers for monitoring in adult atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 2014;75:190-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.06.001>
35. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatology* 2014;41:221-229. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12440>
36. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;07(3):535-541. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.113237>
37. Morita E, Takahashi H, Niihara H, Dekio I, Sumikawa Y, Murakami Y, et al. Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy* 2010;65:1166-1172. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02361.x>
38. Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, et al. Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol* 2006;33(4):300-302. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00072.x>
39. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K, et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(7):633-641.

- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x>
40. Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36(3):346-351. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02430.x>
41. Miyahara H, Okazaki N, Nagakura T, Korematsu S, Izumi T. Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin Exp Allergy* 2011;41(2):186-191. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x>
42. Bogaczewicz J, Malinowska K, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2015 Oct 16. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12992>
43. Ahrens B, Schulz G, Bellach J, Niggemann B, Beyer K. Chemokine levels in serum of children with atopic dermatitis with regard to severity and sensitization status. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(7):634-640. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12431>
44. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(3):278-284. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x>