

# Dermatoz

Cilt/Volume:9•Sayı/Number:Özel Sayı/Special Number•Ocak / January 2018 • Sayfa/Pages: 1-41

www.dermatoz.org • Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Turkiye Citation Index)'ne kayıtlıdır.

Özel Sayı

## Türkiye Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2018



Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayın Organıdır.

**Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği**'nin yayın organıdır. Üç ayda bir yayınlanır.  
ISSN 1309 - 4262

**Sahibi**

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği

**Editörler (Yazı İşleri Müdürleri)**

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU ve Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

**Editör Yardımcıları**

Prof. Dr. Burhan ENGİN ve Doç. Dr. Zekayi KUTLUBAY

**Makaleleriniz İçin Yazışma Adresi**

kdad@kdad.org.tr  
burhanengin2000@yahoo.com

**Yazışma ve İade Adresi**

**Halat Organizasyon**  
Koşuyolu Mah. Katip Salih Sk. No:104  
Kadıköy / İstanbul  
Tel: 0216 339 40 50 / Fax: 0216 339 38 39  
www.halat.com.tr / info@halat.com.tr

## Sunum Planı

- I. Epidemiyoloji
- II. Patogenez
- III. Histopatoloji
- IV. Etyoloji
  - i. Genetik Faktörler
  - ii. Çevresel faktörler
- V. Klinik
  - i. Bebeklik dönemi atopik dermatiti
  - ii. Çocukluk dönemi atopik dermatiti
  - iii. Erişkin dönem atopik dermatiti
  - iv. Bölgesel atopik dermatit çeşitleri
  - v. Deri bulguları dışında diğer organ semptomları
- VI. Tanı
- VII. Laboratuvar
- VIII. Hastalık şiddet ölçekleri
- IX. Komplikasyonlar
- X. Prognoz
- XI. Risk faktörleri
- XII. Ayırıcı tanı
- XIII. Tedavi
  - i. Non-farmakolojik yöntemler
    - a. Eğitim ve destek
    - b. Deri bariyer onarımı
  - ii. Topikal tedavi
    - a. Topikal kortikosteroidler
    - b. Topikal kalsinörin inhibitörleri
    - c. Topikal antimikrobiyal ve antiseptikler
    - d. Topikal antihistaminikler
    - e. Diğer topikal ajanlar
      - 1) Kömür katranı

- 2) Topikal fosfodiesteraz inhibitörleri
  - 3) Islak sargı uygulaması
  - 4) Polidokanol
  - 5) Tanninler
  - 6) Çinko
  - 7) Topikal non-steroidal antiinflatuar ilaçlar
- iii.** Fototerapi
- iv.** Sistemik ajanlar
- a. Sistemik antihistaminikler
  - b. Sistemik antimikrobiyaller
  - c. İmmünmodulator ajanlar
    - 1) Siklosporin
    - 2) Azatiyoprin
    - 3) Metotreksat
    - 4) Mikofenolat mofetil
    - 5) İnterferon- $\gamma$
    - 6) Sistemik steroidler
  - d. Biyolojik ajanlar
    - 1) Omalizumab
    - 2) Dupilumab
    - 3) Ustekinumab
- v.** Atopik dermatit idame tedavisi
- vi.** Atopik dermatitde adjuvant tedavi
- a. Diyet
    - 1) Probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler
    - 2) Yağ asitleri
    - 3) Çin bitki tedavisi
    - 4) Oral vitamin D
    - 5) Eliminasyon diyeti
  - b. Çevresel faktörler
  - c. Psikolojik faktörler





## Rehber

# Türkiye Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2018

Prof. Dr. Burhan Engin,<sup>1</sup> Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan,<sup>2</sup> Prof. Dr. Murat Borlu,<sup>3</sup>  
Doç. Dr. Selda Pelin Kartal,<sup>4</sup> Prof. Dr. Başak Yalçın,<sup>5</sup> Doç. Dr. Savaş Yaylı,<sup>6</sup>  
Prof. Dr. Server Serdaroğlu,<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>5</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>6</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Burhan Engin, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

E-posta: burhanengin2000@yahoo.com

## Özet

### Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Rehberi

Atopik dermatit çocuk ve erişkinlerde görülen prevalansı giderek artan kronik kaşıntılı bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalığın tanısı klinik tanı kriterlerine göre konmaktadır. Hastalık aktivitesi SCORAD ve EASI gibi hastalık şiddet ölçeklerinden yararlanılarak ölçülmektedir. Hastalığın tedavisinde deri bariyer onarımını sağlayacak nemlendiricilerin düzenli kullanımı ve hasta eğitimi temel nonfarmakolojik yaklaşımlardır. Hastanın yaşı ve hastalığın klinik şiddetine göre düzenlenen farmakolojik tedavide topikal ajanlar ve çeşitli sistemik tedaviler kullanılabilir. Topikal antiinflamatuvar tedavilerden topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri aktif hastalık tedavisi ve idamede en sık kullanılan ajanlardır. Topikal steroidlere antimikrobiyallerin eklenmesinin monoterapiye üstün olmadığı gösterilmiştir. Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus glukokortikoidlerin istenmeyen yan etkilerinin olmaması nedeniyle yüz, intertriginöz bölgeler ve genital bölge için birinci basamak topikal tedavi olarak önerilir. Yaygın ve şiddetli atopik dermatit olgularında sistemik tedavide başta siklosporin olmak üzere çeşitli immunomodulatuvar ajanlar kullanılabilir. Şiddetli akut ataklarda kısa süreli tedavi olarak sistemik steroidler tercih edilebilir. Biyolojik ajanlar atopik dermatit patogenezinde rol oynayan mediyatörler üzerinden etkili hedefe yönelik ajanlardır. Omalizumab, dupilumab ve ustekinumab ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Sistemik antibiyotik tedavisi, yalnızca klinik bulgular net olarak bakteriyel süperenfeksiyonu gösteriyorsa önerilmelidir. Adjuvan tedavi olarak diyetle probiyotiklerin rutin kullanımına dair veriler yetersiz olup, tespit edilmiş bir besin alerjisi yoksa eliminasyon diyeti önerilmez. Tetikleyici olduğu olgularda psikolojik faktörler açısından değerlendirme önerilmelidir. Atopik dermatitin idame tedavisinde temel tedavide yer alan vücudun günlük nemlendirilmesi ve koruyucu önlemlere dikkat edilmesi, sodyum hipoklorit ile haftada 2 kez banyo ve atak yapmaya meyilli normal görünümlü deri alanlarına takrolimus pomad ya da pimekrolimus krem haftada 2 kez kullanılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, kılavuz, tedavi, topikal tedavi, sistemik tedavi

## Abstract

### Atopic Dermatitis Diagnosis and Treatment Guide

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease affecting children and adults with an increasing prevalence. The diagnosis is made based on clinical criteria. Disease activity is monitored using scoring indices such as SCORAD and EASI. For the management of patients with atopic dermatitis nonpharmacological approaches include mainly regular use of moisturizers to help restore impaired skin barrier and the education of the patients. Many topical and systemic agents can be used as pharmacological treatment which is tailored according to the age of the patient and clinical severity of the disease. Among topical antiinflammatory agents, topical steroids and topical calcineurin inhibitors are most frequently used agents both for the control of active disease and the maintenance period. Combination of topical steroids with topical antimicrobials does not add any benefit to monotherapy with topical steroids. Topical calcineurin inhibitors namely tacrolimus and pimecrolimus are used as first line topical treatments for the lesions involving the face, intertriginous sites and genital region where glucocorticoids might cause side-effects. In patients with severe and extensive atopic dermatitis systemic therapy is applied as immunomodulatory agents such as cyclosporin. To control the acute attacks, systemic steroids can be administered for short periods of time. Biologic drugs are targeted therapy agents acting on the important mediators that play a role in the pathogenesis of atopic dermatitis. Successful results have been published with biologics such as omalizumab, dupilumab and ustekinumab. Systemic antibiotherapy is recommended only in the presence of an overt bacterial superinfection. As adjuvant therapy there is insufficient evidence to support routine probiotic supplementation in the diet and elimination diets are not recommended unless there is proven food allergy. In selected patients psychiatric assessment is advised to control exacerbations. Maintenance therapy consists of daily use of moisturizers, avoidance of triggering factors, twice weekly sodium hypochlorite bath, and application of tacrolimus ointment or pimecrolimus cream twice weekly onto normal appearing skin areas predisposed to relapse.

**Keywords:** Atopic dermatitis, treatment, topical treatment, systemic treatment

## I. Epidemiyoloji

Atopik dermatit (AD) dünya genelinde sık görülen bir inflamatuvar deri hastalığı olup gelişmiş ülkelerde yaşam-boyu prevalansı %20'leri aşabilmektedir. Gelişmekte olan ülkeler ve Afrika ve Doğu Asya'daki az gelirli ülkelerde de hastalığın prevalansı giderek artmaktadır (1).

Genel olarak atopik dermatit çocukların %25'ini, erişkinlerin ise %2-3'ünü etkilemektedir (2). Erişkinlerde atopik dermatitin prevalansı ile ilgili veriler

çok merkezli çalışmaların ve kabul görmüş tanı kriterlerinin eksikliği nedeniyle %0.3 ila %14.3 oranlarında değişken olarak bildirilmiştir (3).

Hastalığın başlangıç yaşı en sık 3-6'ncı aylar olup hastaların %45'inde ilk 6 ayda, %60'ında 1 yaştan önce, %85'inde ise 5 yaştan önce klinik bulgular gözlenmektedir (4,5). Yalnızca %2 gibi küçük bir hasta grubunda ise semptomlar 20 yaştan sonra başlangıç gösterir (6). Olguların %70'inde aile öyküsü bulunmaktadır (7).

Atopik dermatitli çocukların yaklaşık %80'inde hastalığın seyri hafiftir. Olguların %70'den fazlasında şikayetler erişkin dönemde devam etmez (8).

## II. Patogenez

Son on yılda atopik dermatit patogenezinde filagrinin önemi, T yardımcı hücrelerin Th1 ve Th2'den farklı subtiplerindeki (Th17, Th22) immünolojik değişimler ve IL-4 ve IL-13 başta olmak üzere birçok sitokin etkisinin tanımlanması ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir (9).

Temel olarak atopik dermatit patogenezinden sorumlu tutulan iki önemli olay deri bariyer disfonksiyonu ve immün sistemin aşırı aktivasyonudur (4).

Deri bariyer fonksiyon bozukluğunda öne sürülen patogenetik mekanizmalar filagrin ve çeşitli epidermal farklılaşma kompleksine ait proteinlerde bozukluk, deri seramidlerinde azalma, stratum korneum pH'sında bozulmalar ve kemotriptik enzim aşırı ekspresyonu olarak sayılabilir (5). Filagrin transepidermal su kaybını ve mikrobiyal invazyonu engellemede görevli olup yıkım ürünleri ile derinin doğal nemlenmesini sağlayan önemli bir proteindir (10). Deride filagrin metabolitlerinin azalması deri asidifikasyonunda azalmaya neden olarak da deri bariyer fonksiyonunda bozulmaya neden olur (11). Atopik dermatitte görülen deri bariyer bozukluğunun en iyi bilinen nedenlerinden biri filagrin genindeki mutasyondur ve atopik dermatit hastalarının yaklaşık %10-30'unda görülür (4). Filagrin gen mutasyonları haricinde, orta-şiddetli atopik dermatit olgularının neredeyse tamamında edinsel olarak gelişen filagrin ekspresyon bozukluğu mevcuttur. Bu durum IL-4 ve IL-13'ün aşırı ekspresyonunun keratinositlerden filagrin ekspresyonunda azalmaya neden olması ile açıklanmaktadır (12).

İmmün sistemin aşırı aktivasyonu atopik dermatitte klasik olarak T yardımcı hücre 2 (Th2) profilinden baskındır. Genetik veya çevresel faktörlerle oluşan epidermisteki bariyer bozukluğuna bağlı gelişen proteaz aktivasyonu ile hasarlanmış keratinositler tarafından timik stromal lenfopöietin (TSLP), interlekin 25 (IL-25) ve IL-33 üretilmektedir. Bu sitokinler Th2 hücre aktivasyonunu başlatır. Aktive Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 ve IL-31 üre-

tir. Th2 hücreler, birçok başka immün sistem hücresi ile birlikte atopik dermatit lezyonlarındaki artmış IL-4 ve IL-13 seviyelerinden sorumludur. IL-4 ve IL-13 deriye inflamatuvar hücre infiltrasyonunun artmasına ve yukarıda bahsedildiği üzere keratinositlerin filagrin ekspresyonunun azalmasına dolayısı ile deri bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olur. IL-4 B hücrelerinden IgE üretimini indükleyen IL-5 eozinofil aktivasyonunu sağlar (4).

Lezyonlar kronikleştikçe hücre infiltrasyonunda farklılıklar gözlemlenir; akut fazda baskın olan Th2 sitokinleri kronik fazda yerini interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve IL-12 gibi Th1 ilişkili sitokinlere bırakır. Atopik dermatitin geç lezyonlarında Th2 hücrelerine IL-22 üreten Th22 hücrelerinin eşlik ettiği bilinmektedir. IL-22 keratinosit proliferasyonu ve buna bağlı gelişen akantozdan sorumludur. IL-22 ayrıca IL-4 ve IL-13 ile beraber filagrin, lorikrin ve involukrin gibi bariyer ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltarak deri bariyer fonksiyonunu azaltır. IL-13 ve Th17 hücrelerinden salınan IL-17 profibrotik sitokinlerin ekspresyonunu artırarak geç dönemdeki doku yeniden yapılanmasında rol oynar (4,5).

Epidermisteki sinir liflerinin yoğunluğundaki artış ve sinirlerdeki düşük uyarılma eşiği atopik dermatitteki kaşıntının patogenezinde suçlanmaktadır. TSLP, IL-4, IL-13 ve IL-31'in atopik dermatitteki kaşıntıda rolü olan sitokinler oldukları düşünülmektedir (4).

Mikrobiyal patojenlerin atopik dermatit gelişiminde rolü gösterilmiştir. *S. aureus*, *Malassezia* türleri ve *Candida albicans* atopik dermatit patogenezinde rolü olan mikrobiyal patojenlerdir (13). *S. aureus* ile olan bakteriyel kolonizasyon deride proteaz aktivitesinde artışa bağlı deri bariyer fonksiyon bozukluğu ve deride bazofil aktivasyonu ve IL-31 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış ile ilişkilidir (14). Lezyonel ve non-lezyonel deride *S. aureus* yoğunluğu ekzema şiddeti ile korelasyon göstermektedir (15).

## III. Histopatoloji

Atopik dermatitin histolojik özellikleri büyük oranda alerjik kontakt dermatit ile benzerlik gösterir. Akut lezyonlarda epidermiste belirgin interselü-



ler ödem, dermiste ise monosit ve makrofajların eşlik ettiği belirgin perivasküler T hücre infiltrasyonu görülür. Lenfositik infiltrat CD3, CD4, HLA-DR, CD25 ve CD45RO taşıyan aktive bellek T hücrelerinden oluşmaktadır. Akut lezyonlarda eozinofil ve mast hücreleri görülürken bazofil ve nötrofiller seyrekir. Kronik likenifiye lezyonlarda epidermal hiperplazi, retelerde uzama, hiperkeratoz ve minimal spongiöz gözlenir. Epidermiste dendritik hücrelerin sayısında artış ve dermiste monosit zengin infiltrasyon meydana gelir. Kronik lezyonlarda eozinofil majör bazik protein, eozinofil katyonik protein ve eozinofil-kaynaklı nörotoksin gibi eozinofil ürünlerinin immünkimyasal boyanması ile dermiste artmış sayıda eozinofil tespit edilir (5,16).

## IV. Etiyoloji

### i. Genetik Faktörler

Atopik dermatite yatkınlıkta genetik faktörler rol oynamaktadır. Hastaların %70'inde aile hikayesi pozitif bulunmaktadır. Ebeveynlerden birinde atopik dermatit varlığı riski 2-3 kat, ebeveynlerin her ikisinde atopik dermatit bulunması riski 3-5 kat artırmaktadır (2). İkiz çalışmalarında konkordans oranları monozygot ikizlerde %85 iken, dizigot ikizlerde %21 olarak bulunmuştur (17).

Patogenez bölümünde bahsedilen deri bariyer fonksiyon bozukluğu ve immün disfonksiyonda genetik faktörlerin rolü vardır. Filagrin proteinini kodlayan gende fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar ile atopik dermatit arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (18). Filagrin geninde mutasyon orta-şiddetli atopik ekzeması olan hastaların %40'ına yakınında tespit edilmiştir. Filagrin mutasyonu taşıyan hasta-

larda erken başlangıçlı, şiddetli atopik dermatit riski ve astım görülme insidansı artmıştır (7). Yapılan genom boyu ilişkilendirme analizlerinde 11q13 ve 1q21 kromozomları üzerinde yerleşen sık varyantlar tespit edilmiştir. 1q21 kromozomundaki bölge keratinosit differansiyasyonunda önemli rolü olan bir protein olan hornerin, lorukrin ve involukrini kodlamaktadır. Klaudin-1'i kodlayan gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi ise keratinositler arasındaki sıkı bağların yapısında görev alan klaudinin azalmış gen ekspresyonuna neden olmaktadır (11,19). Bir serin proteaz inhibitörünü kodlayan SPINK5 genindeki mutasyonlar ve atopik ekzema arasında ilişki gösterilmiştir. Bu gendeki mutasyon deri bariyer fonksiyonunun sağlanması için gerekli olan proteaz-antiproteaz dengesini bozmaktadır. Genetik çalışmalarda IL-4, IL-4 reseptörü ve IL-13'ü kodlayan genlerde tespit edilen varyantların da ekzema gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (20).

### ii. Çevresel Faktörler

Atopik dermatit prevalansının aynı ülke içinde farklılık göstermesi, hastalık prevalansının az olduğu ülkelerden çok olduğu gelişmiş ülkelere göç eden insanlarda daha fazla atopik dermatit gözlenmesi ve şehirleşme ile paralel olarak prevalansta artış gözlenmesi çevresel faktörlerin de etyopatogenezdeki önemli rolünü göstermektedir. Atopik dermatit riskinde artışa neden olan çevresel faktörler (Tablo 1)'de özetlenmiştir.

İklim şartlarının atopik dermatit prevalansını etkileyebildiği bilinmektedir. Düşük nem ve düşük ultraviyole (UV) maruziyeti atopik dermatit risk faktörleri arasındadır. Ülkelerin gelir düzeyleri eşit-

**Tablo 1.** Çevresel faktörler (2,8)

- Düşük nem, düşük UV maruziyeti olan bölgede yaşamak
- Şehirde yaşamak
- Ailelerin eğitim seviyesinin yüksek olması
- Çoklu doymamış yağ asitleri ve şekerden zengin batı tarzı beslenme
- Gebelik sırasında ve bebeklikte geniş spektrumlu antibiyotiklere maruziyet
- Kalabalık olmayan ailelerde yaşamak
- Sık deterjan kullanımı, deri pH'sını yükselten sabunların kullanımı, su sertliği

lendiğinde atopik dermatit semptomları enlem ile doğru orantılı, dış çevre sıcaklığı ile ters orantılı bulunmuştur. Bu verilerin immünsüpresif etkileri olan UV ışık maruziyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber bazı hastalarda yaz mevsiminde alevlenmeler olabildiği de akılda tutulmalıdır. Nemli tropikal iklimlerden ılıman iklimlere göç eden erişkinlerde atopik dermatit sıklığı artmaktadır (1,8,21).

Şehirlerde kırsal alanlara göre atopik dermatit daha fazla görülmektedir. Şehirleşme ile artan trafik ilişkili hava kirliliği de atopik dermatit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (22,23).

Ailenin eğitim seviyesinin yüksek olması atopik dermatit risk faktörleri arasındadır. Bununla beraber sosyoekonomik düzeyin etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. (2,8)

Çoklu doymamış yağ asitleri ve şekerden zengin batı tarzı beslenme atopik dermatit gelişimi risk faktörü olarak bildirilmiştir. Taze meyve tüketiminin atopik dermatitten koruyucu etkisi olduğu, hazır gıda tüketiminin ise şiddetli ekzema ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,24).

Anne sütü ile beslenmenin astım ve atopik dermatitten koruyucu olduğu öne sürülmüş olsa da yapılan çalışmalarda bebeklerin ilk 6 aydaki diyetlerinin atopik dermatit riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (25,26). Yalnızca anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde kısmi hidrolize formulaların ve probiyotik desteğinin riskli bebeklerde atopik dermatit gelişimini önlediğine dair güncel veriler mevcuttur (2,27). Bununla beraber atopik dermatitin gelişiminin önlenmesinde herhangi bir diyet önerisinde bulunmak için veriler yetersizdir. Çocuk ve erişkin olgularda obezitenin atopik dermatitle ilişkisini öne süren çalışmalar mevcuttur (28,29).

Gebelik sırasında ve bebeklikte geniş spektrumlu antibiyotiklere maruziyet ve kalabalık olmayan ailelerde yaşamak atopik dermatit gelişimiyle ilişkilidir (8). Yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruziyetin atopik dermatit gelişimini engelleyici rolü olduğu düşünülmektedir. Hijyen hipotezine göre çok sayıda kardeşi olan çocuk perinatal ve postnatal dönemde sürekli enfeksiyonlara maruz

kalmakta ve bu sayede alerjik hastalığın ortaya çıkması baskılanmaktadır (8,17,30). Kalabalık olmayan ailelerde, hijyenik koşullarda yaşayan ve yaşamın erken döneminde antibiyotik kullanımı olan çocuklarda astım ve atopik dermatit sıklığı artmış gözlenmektedir (31). Bununla birlikte filagrin eksikliği olan çocuklarda büyük kardeşlerin varlığının atopik dermatit riskini arttırdığı gösterilmiştir (32).

Patogenez başlığı altında bahsedildiği gibi deri bariyer fonksiyon bozukluğu atopik dermatit gelişiminden temel sorumlu faktördür. Bu nedenle sık deterjan kullanımı, deri pH'sını yükselten sabunların kullanımı, su sertliği gibi çevresel faktörler de hastalık alevlenmelerinden sorumludur (33).

Çalışmalar çelişkili olsa da sigara içiciliği ve sigara dumanına maruziyetin atopik dermatit riski üzerine anlamlı etkisi olmadığı kabul edilmektedir (2).

## V. Klinik

### i. Bebeklik Dönemi Atopik Dermatiti

Bebeklik dönemi atopik dermatiti 0-2 yaş arası çocuklarda görülür (34). Bu dönemde yüz ve ekzansör bölge tutulumu tipik olmakla beraber her bölge etkilenebilir (35). Bebeklerde atopik dermatitin ilk bulgusu genellikle yanaklarda yerleşen ekzematize papüloveziküler ve yama tarzı lezyonlardır. Birkaç hafta sonra kaşıntıya bağlı ekzoriyasyonlar ve krutlu erozyonlar gelişir. Perioral ve paranazal alanlar başlangıçta çoğunlukta korunmuştur. Saçlı deride sıklıkla klinik olarak seboreik dermatitle benzerlik gösteren ince skuamlanma görülebilir. Şiddetli olgularda sarımsı yapışık krutlar bulunabilir (5,36). İnatçı kaşıntı nedeniyle bebek huzursuzdur. İlerleyen zamanlarda kol ve bacaklarda etkilenme olabilir. Tipik olarak bebek bezi bölgesi korunmuştur. Bebeklerde likenifikasyon görülmesi nadirdir. Olguların yaklaşık %20-30'unda lezyonlar iki yaştan sonra kaybolur (5,8,35).

### ii. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti

Çocukluk dönemi atopik dermatiti 2-12 yaş arasındaki çocuklarda sık görülen kliniği tanımlar. Bu dönemde fleksural bölge (antekübital fossa, boyun, el bileği, ayak bileği), ense, el ve ayak sırtı tutulumu

olur. Boyun laterallerinde atopik kirli boyun olarak da adlandırılan retiküler pigmentasyon görülebilir. Kulak arkası veya kulak memesinde fissürler bulunması tipiktir. Lezyonlar yeni başlangıçlı olabileceği gibi bebeklik döneminden beri devam ediyor olabilir (5,6,34).

### iii. Erişkin Dönem Atopik Dermatiti

Erişkin dönem atopik dermatitinin erişkin dönemde başlangıç gösteren olgular ve erişkin dönem öncesi başlangıç gösteren olgular olarak klinikleri farklı iki ayrı altgruptan oluştuğunu belirten yazarlar bulunsa da bu konuda henüz fikir birliği sağlanamamıştır (34). Erişkin dönemde el, fleksural bölge, baş ve boyun tutulumu sıktır. Astım, alerjik rinit, el ekzeması ve alerjik kontakt dermatitle yakın ilişki saptanmıştır (37). Kserozis özellikle kış aylarında daha belirgin olmak üzere sıktır (5). Bu dönemde baş boyun dermatiti görülmesi tipiktir ve *Malassezia* furfur mayasına duyarlanmanın bir göstergesi olabileceği akılda tutulmalıdır (6).

### iv. Bölgesel Atopik Dermatit Çeşitleri

Çocuklar ve erişkinlerde çeşitli bölgesel atopik dermatit çeşitleri tanımlanmıştır. Genital dermatit bebeklik döneminde, atopik ayak, numuler ekzema, prurigo benzeri tip çocukluk döneminde, meme başı ekzeması ve göz kapağı ekzeması erişkin dönemde daha sıktır (38).

Numuler ekzema net sınırlı inflame yama veya plaklarla seyreden tedavisi zor ekzema çeşididir. Sıklıkla *S. Aureus* ile sekonder olarak enfektir. Tipik olarak ekstremiteler ve gluteal bölgede yerleşir (6). Juvenil papüler dermatoz diz ve dirsekte yerleşen hipopigmente likenoid düz papüllerle seyreder. İlkbahar ve yaz aylarında sık görülür (6,39).

Atopik dermatit el ekzeması gelişimi için endojen bir risk faktörüdür. Atopik el ekzeması sıklıkla el sırtı ve el bileğinin volar yüzünü tutar, artan yaşla daha sık görülür. Atopik el ekzemasının irritan veya alerjik el ekzemasından ayırıcı tanısında patognomonik bir bulgu yoktur (40,41).

Atopik dermatitte göz kapaklarında kaşıntı ile beraber eritem ödem ince skuamlanma ile seyreden göz kapağı ekzeması görülebilir. Kronikleşen kaşıntı ile ilerleyen dönemde likenifikasyon gelişmesi tipiktir (42).

Atopik dermatitte her iki dudak ve kommissürlerde eritem, skuam, fissürlerle seyreden kronik keilitis görülebilir (43).

### v. Deri Bulguları Dışında Diğer Organ Semptomları

Atopik dermatit atopik yürüyüş olarak tanımlanan sürecin bir parçası olup, ilerleyen zamanlarda hastalarda astım ve alerjik rinit gelişebilir. Atopik dermatitli hastaların yaklaşık %40'ında sistemik atopik komorbiditeler olan astım, alerjik rinit ve IgE aracılı gıda alerjileri görülür (20,44). Atopik dermatit astım gelişimi için majör risk faktörleri arasındadır. Üç yaşa kadar atopik dermatitli çocukların %66'sında astım veya alerjik rinitten en az birinin görüldüğü bildirilmiştir. Bunun dışında hastaların hayvan, gıda ve ilaç alerjilerine de yatkın olduğu bildirilmiştir (44,45). Ekzemanın şiddeti atopik komorbiditelerin (astım, alerjik rinit ve gıda alerjisi) prevalansı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur; ekzemaya ek olarak atopik komorbiditesi olan olgularda hastalığın kontrol altına alınması daha güçtür (45,46). Erken başlangıçlı, şiddetli atopik ekzeması olan olgularda gıda alerjisi sıklıkla atopik dermatite eşlik eder. Atopik dermatitli çocukların %35'inde IgE aracılı gıda alerjisi olduğu bildirilmiştir (44).

Atopik dermatitte kronik kaşıntı ve inflamasyon uyku bozukluğu ve psikiyatrik semptomlara yol açar. Depresyon, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, çocuklarda konuşma bozuklukları, başağrıları ve nöbetler gibi birçok nöropsikiyatrik hastalık riski artmıştır (47). Astım, ekzema ve alerjik rinit gibi atopik hastalıkları olan bireylerin depresyon riskinde anlamlı artış saptanmıştır (48). Depresyon ve anksiyete özellikle şiddetli atopik dermatit olgularında sık görülmektedir (49). Şiddetli ekzema ve kadın cinsiyet depresyon ve intihar eğilimi için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (50).

Atopik dermatitli bireylerin vitiligo, alopesi areata, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarına da yatkınlığı artmış bulunmuştur (51,52). Son yıllarda atopik dermatitin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi üzerinde sıklıkla durulsa da yapılan çalışmalarda anlamlı ilişki görülmemiştir (53).

## VI. Tanı

Atopik dermatitte klinik tanı önemlidir; spesifik herhangi bir histolojik bulgu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bugüne kadar birçok farklı grup tarafından çeşitli tanı kriterleri tanımlanmıştır. 1980 yılında *Hanifin ve Rajka* tarafından belirlenen kriterlerin 2003 yılında yapılan revizyonu ile bebeklik, çocukluk ve erişkin dönem atopik dermatit tanısı için klinik pratiğe uygun tanı kriterleri oluşturulmuştur (2) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Atopik dermatit tanı kriterleri (2)

<p><b>Temel Özellikler;</b> Mutlaka olması gerekenler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaşıntı</li> <li>• Ekzema (akut, subakut, kronik): Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılımlar* Kronik veya tekrarlayıcı hikaye</li> <li>• Bebek ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör bölge tutulumu Herhangi bir yaş grubunda fleksural bölgelerde lezyon veya lezyon öyküsü İnguinal ve aksiller bölgenin korunmuş olması</li> </ul>	<p><b>Eşlik eden özellikler;</b> Atopik dermatit tanısını düşündüren fakat non-spesifik olmaları nedeniyle bilimsel çalışmalarda atopik dermatit tanısı için kullanılmayacak özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik vasküler yanıtlar (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş beyazlama yanıtı)</li> <li>• Keratozis pilaris/pitriazis alba/hiperlineer el ayası/iktiyoz</li> <li>• Oküler/periorbital değişiklikler</li> <li>• Diğer bölgesel bulgular (perioral değişiklikler/periauriküler lezyonlar)</li> <li>• Perifoliküler belirginleşme/likenfikasyon/prurigo lezyonları</li> </ul>
<p><b>Önemli özellikler;</b> Çoğu olguda görülen, tanıyı destekleyici bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erken başlangıç yaşı</li> <li>• Atopi (Kişisel veya ailesel öykü)</li> <li>• IgE reaktivitesi</li> <li>• Kserozis</li> </ul>	<p><b>Dışlayıcı özellikler;</b> Tanı öncesi dışlanması gereken durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uyuz</li> <li>• Seboreik dermatit</li> <li>• Kontakt dermatit (alerjik veya iritan)</li> <li>• İktiyozlar</li> <li>• Derinin T hücreli lenfoması</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Fotosensitif dermatozlar</li> <li>• İmmün yetmezlik durumları</li> <li>• Diğer nedenlere bağlı eritrodermalar</li> </ul>

Atopik dermatitin ayırıcı tanısında bulunan diğer hastalıkları dışlamak amacıyla gereğinde deri biyopsisine ve serum IgE düzeyi, potasyum hidroksit incelemesi, yama testi ve çeşitli genetik testlere başvurmak gerekebilir. Atopik dermatit patogenezinde rolü olduğu gösterilmiş birçok farklı sitokin ve kemokinin hastalık tanısında kullanımını destekleyen veri bulunmamaktadır (2).

## VII. Laboratuvar

Atopik dermatitte yüksek serum IgE ve eozinofil değerleri görülmekle beraber patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur. Atopik dermatitte artmış total ve/veya alerjen spesifik serum IgE değerleri en sık gözlenen laboratuvar bulgusudur. Hastaların yaklaşık %20'sinde bu değerler normaldir. Total IgE düzeyleri hastalık şiddeti ile her zaman korelasyon göstermemektedir. IgE değerleri parazitik hastalıklar, bazı kanserler ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda da yükselebilir (2,54).

Başta gıda olmak üzere çeşitli alerjenler orta-şiddetli atopik dermatitli çocukların yaklaşık %30'nda semptomlarda alevlenmeden sorumlu olabilir. Üç yaş altı orta-şiddetli ekzeması olan çocuklar toplumda sık görülen diğer gıda alerjenleri ile beraber yumurta akı ve inek sütü alerjisi açısından deri delme testi veya alerjen-spesifik IgE testlerinden geçirilmelidir. Pozitif sonuçlar besin provokasyon testleri ile doğrulanmalıdır. Üç yaştan büyük çocuklarda gıda alerji testleri önerilmemektedir. Bu hasta grubu akar hassasiyeti ve diğer sık inhalan alerjenlere hassasiyet açısından araştırılabilir (55).

## VIII. Hastalık Şiddet Ölçekleri

Klinik çalışmalarda kullanılmak üzere hazırlanmış çok sayıda atopik dermatit şiddet ölçeği bulunmaktadır. Bunlar arasında Atopik dermatit skorlaması (SCORAD) ve Ekzema Alan ve Şiddet İndeksi (EASI) indekslerinin yapılan çalışmalarda istatistiksel açıdan geçerliliği gösterilmiştir (56).

SCORAD indeksi hastalığın yaygınlığı, şiddeti ve neden olduğu subjektif yakınmalar göz önüne alınarak hesaplanır. Yaygınlık (A) 9'lar kuralına göre hesaplanması, şiddet (B) eritem, ödem, kaşımanın etkileri, sulantı, likenifikasyon ve kuruluğun her bi-

rinin 0-3 arasında skorlanması ve subjektif yakınma kaşıntı ve uyku bozukluğunun 0-10 arasında puanlanmasından sonra  $A/5+7B/2+C$  formülüne göre hesaplanır. Maksimum skor 103'tür (57).EASI skoru hesaplanırken hekimin değerlendirdiği hastalık yaygınlığı ve şiddeti göz önüne alınır. SCORAD indeksinden farklı olarak subjektif yakınmalar ve kuruluk, sulantı bulguları değerlendirmeye katılmaz (58).

## IX. Komplikasyonlar

Atopik dermatitte görülen deri bariyer bozukluğu, immünolojik bozukluklar, düşük antimikrobiyal peptid seviyeleri ve uzun süreli topikal steroid kullanımı bu hastalarda ciddi deri enfeksiyonları oluşmasına zemin hazırlar (Tablo 3). Normal kişilerde keratinositlerden üretilen antimikrobiyal etkili b-defensin 2 (HBD-2) ve bir katelisin olan LL-37 proteinlerinin seviyeleri atopik dermatitte azalmış bulunmuştur. Bu nedenle bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Özellikle *S.Aureus*'la gelişen deri enfeksiyonlarının prevalansı belirgin olarak yüksektir. Klinik olarak bakteriyel ve viral enfeksiyonlar şiddetli atopik dermatit olgularında daha sık görülür ve ani başlangıçlıdır. Fungal enfeksiyonlar ise sinsi başlangıçlıdır (36,59).

Lezyonlardaki yüksek *S.Aureus* kolonizasyonu nedeniyle impetigo çok sıktır. Streptokoklara bağlı impetigo da sık görülür (36). Stafilokoklar lezyonların impetijinizasyonuna neden olur. Her bölge etkilenebilmekle beraber yüz özellikle de perioral alan tutulumu tipiktir. Yeni gelişen ve hızla yayılan sulantı ve sarımsı krutlar gözlenir (5).

En ciddi enfeksiyöz komplikasyon olan ekzema herpetikum ekzema zemininde gelişen dissemine herpes simpleks virüs enfeksiyonu olarak tanımlanır. Şiddetli ekzeması olan olgularda ani başlayan ve 1-2 hafta içinde hızla yayılan monomorfik veziküller ve erozyonlar gözlenir. Yüz, boyun bazen ise ekstremitelerde yerleşen grupe veziküller ve yaygın krutlu plaklarla seyredir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, şiddetli ve dissemine olgularda ise menenjit ve ensefalit gelişebilir. Deri bulgularına çoğunlukla ateş, halsizlik, lenfadenopati ve kan tablosunda len-

fopeni eşlik eder. Tzanck yayma tanısı desteklemek için kullanılabilir (36,60).

Deri rengi göbekli papüllerle seyreden molluskum kontagiozum atopik dermatitli çocuklarda sık gelişen bir diğer viral enfeksiyondur. En sık fleksüral bölgelerde yerleşmekle beraber otoinokülasyonla kolaylıkla yayıldığından her yerde görülebilir (36).

Tedaviye yanıtız lezyonlarda veya giderek periferik genişleme gösteren lezyonlarda yüzeysel mantar enfeksiyonları akla gelmelidir. Tinea pedis ve tinea fas-yale görülebilir (36).

Blefarit, keratokonjunktivit, keratokonus, üveit, katarakt ve retinal ayrışma ve oküler herpes simpleks atopik dermatitin oküler komplikasyonlarıdır. Oküler komplikasyonların insidansı %25 ila %50 arasında bildirilmiştir. Kronik alerjik konjunktivit başlığı altında mevsimsel alerjik konjunktivit, pereniyal alerjik konjunktivit, vernal keratokonjunktivit, atopik keratokonjunktivit, atopik blefarokonjunktivit ve dev papiller konjunktivit bulunur. Mevsimsel ve pereniyal alerjik konjunktivit en sık karşılaşılan alerjik göz hastalıklarıdır. Genellikle bilateral olarak

şiddetli kaşıntı, yanma, sulanma ve eritem gözlenir. Kornea tutulumu ve kalıcı görme kaybı çok nadirdir. Vernal keratokonjunktivit ve atopik keratokonjunktivit daha ciddi hastalıklar olup kornea tutulumu ile seyrederek ve görme kaybı yapabilir. Vernal keratokonjunktivit, sıklıkla prepubertal dönemde atopik çocuklarda ilkbaharda görülen bir hastalıktır. Şiddetli kaşıntı ile seyrederek, kornea tutulumu olduğunda fotofobi, yabancı cisim hissi ve sulanma görülür. Atopik keratokonjunktivit 20'li yaşlar civarında başlangıç gösteren vernal keratokonjunktivite benzer semptomlara yol açan bir durumdur. Bu hastalarda vernal keratokonjunktivitten farklı olarak göz kapağı ve periorbital deri tutulumu daha belirgindir. Hastaların %5 ila %35'inde katarakt gelişimi bildirilmiştir (42,61).

Şiddetli olgularda eritrodermi ve büyüme gelişme geriliği görülebilir (6,7).

## X. Prognoz

Atopik dermatit kronik seyirli bir hastalıktır ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bununla birlikte bir kısım hastalarda erken yaşta başlayan atopik dermatitin yaşın ilerlemesi ile remisyona girdiği de gözlemlenmiştir. Çocukluk çağındaki atopik dermatitlilerin %10-30'u ileri yaşlarda hastalığa sahip olmaktadır (62). Uygun tedavi ve takip edilen hastalarda remisyon oranlarının daha fazla olduğu iddia edilmiştir. Ayrıca hafif orta şiddetli hastaların remisyon oranlarının da şiddetli hastalık geçirenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir diğer prognostik faktör de hastanede yatma ihtiyacı duyan hastalarda remisyon oranlarının daha düşük olduğu yönündedir (63). Atopik dermatit'li hastalarda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Hastalarda ciddi bir tablo olan ve yaygın bir herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonu olan ekzema herpetikum %3'e varan oranda görülür. Çocuk ve erişkin atopik dermatitlilerde molluskum kontagiosum enfeksiyonlarına da eğilim artmıştır. Baş ve boyun bölgesinde dermatit görülen hastalarda *Malassezia sympodialis* mantarının kolonizasyonunun artmış olduğu ve bu mantara karşı hastalarda alerjik duyarlanma geliştiği bildirilmektedir (64,65). AD ve lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların irdelendiği yakın zamanda yapılan bir metaanalizde ciddi AD hasta-

**Tablo 3.** Atopik dermatitte komplikasyonlar

<b>Enfektif</b>
• Bakteriyel enfeksiyonlar
• Viral enfeksiyonlar
<b>Oküler</b>
• Keratokonjunktivit
• Blefarit
• Katarakt
• Üveit
• Keratokonus
• Retinal ayrışma
<b>Diğer</b>
• Büyüme gelişme geriliği
• Eritrodermi

larında lenfoma riskinin bir miktar artmış olduğu görülmüştür. Erişkin tip atopik dermatitlerde genelde hafif ataklarla ve remisyonlarla giden hafif bir klinik, hafif semptomlar ve bazen şiddetli ataklarla giden bir seyir ya da sürekli şiddetli semptomların izlendiği bir seyir izlenebilir (66).

## XI. Risk Faktörleri

Atopik dermatit gelişim riski anne karnında başlamaktadır. Annenin diyetinde inek sütü, yumurta, ortamda ev tozu akarları maruziyetinin hamilelik ve emzirme döneminde risk oluşturduğu konusu halen tartışmalıdır. Bebeklik döneminde anne sütünün koruyucu olabileceği yönünde yayınların varlığına karşın uzun süreli emzirme ile AD sıklığının arttığı gibi çelişkili sonuçlar da vardır. 2006'da yapılan Cochrane derlemesinde, yapılan çalışmaların gebelikte inek sütü, yumurta, fıstık gibi besinlerin bebekte atopik hastalık riskini arttırmadığı vurgulanmıştır. Buna rağmen American Academy of Pediatrics (AAP) laktasyon döneminde diyet önermekte, gebelikte yerfıstığı, ceviz, yumurta, inek sütü, balığın riski artırdığını belirtmektedir (64,65,67). Yapılan iki çalışmada emzirme döneminde süt, yumurta, balık gibi gıdaları almayan annenin bebeğinde AD riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Fakat Cochrane derlemesi, laktasyon döneminde antijenden korunmanın emziren bebeklerde atopik dermatiti önlediğinin kesin kanıtları olmadığını belirtmiştir. Altı aydan önce atopik dermatit gelişme riski yüksek olan bebeklerin diyetinde; alerji potansiyeli yüksek olan balık, yumurta, fıstık, inek sütü ile beslenmenin riski arttırdığını belirtmişlerdir. Ancak 6 aydan sonrasında yapılan diyetin korunmada etkinliğine dair yeterli kanıt yoktur. Alerjenlerden korunmak duyarlı bireylerde tavsiye edilse de gebelikte alerjiden korunmak önleyici olmayabilir çünkü bebekte spesifik Th2 hücreleri doğumdan sonra gelişebilmektedir. Gebelikte antioksidan, lif ve mineralden zengin beslenmenin alerjik rinit gelişimini azalttığı vurgulanmış, bununla birlikte Ca, F, Mg'un atopi riskini azalttığı gösterilmiştir. B-karotenin atopi riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Sigara deney hayvanlarında sensitizasyonu arttırmıştır (64,65).

Sigara ve alkol tüketimi insanlarda respiratuar alerjenlere karşı gelişen IgE düzeyini artırır. Sigara ve

alkol atopik dermatit riskini artıran bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sezeryanla doğan, prematürite ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde atopik hastalık fazla görülmektedir. Probiyotikler barsak florasını değiştirerek antijen emilimini azaltmakta ve AD'de azalan Th1 immün yanıtını desteklemektedir. Hamilelikte ve bebeklik döneminde probiyotik alımı 2-4 yaş arasında AD görülme sıklığını azaltmıştır. Omega-3 ve omega-6 yağları araştırılmıştır ekzema üzerine herhangi bir spesifik etkileri saptanmamıştır. Doğal yaşam ve kimyasal maruziyetinden kaçınmasının atopik dermatit riskini azalttığı konusu tartışmalıdır. Beş yaş altında ve 2,5 yıldan fazla obezite tanısı alan çocuklarda atopik dermatit daha fazla saptanmıştır (64,65,67,68).

## XII. Ayırıcı Tanı

AD'de ayırıcı tanı yaparken hastanın hangi yaş grubunda olduğu çok önemlidir. Çünkü yaş grubuna göre klinik belirtiler farklı olduğu için ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar da oldukça değişir. Bebeklerde seboreik dermatit ilk karıştırılan hastalıktır ve bazen ayırım yapmak imkansızdır (69). Aksiller ve inguinal bölge tutulumu seboreik dermatit lehine olsa da bu ayırımın yapılamadığı durumlarda hastalara infantil dermatit tanısı konulmasını tavsiye eden klinisyenler vardır. Bu yaş grubunda ayrıca Netherton, Omenn, Hiper Ig E, Wiskott-Aldrich sendromu gibi immün-sistem bulguları olan sendromlar ve histiyositoz gibi nadir de olsa görülebilen lenfoproliferatif hastalıklar akılda tutulmalıdır. Çocukluk çağında numuler ekzema hem birlikte olabilmeleri hem de hastalıkla karıştırılması nedeniyle önemlidir. Bu yaş grubunda ayrıca impetigo, skabiyez, piridoksin, niasin, ribofilavin, esansiyel yağ asidi ve biyotin eksikliği, fenilketonuri, akrodermatitis enteropatika gibi nutrisyonel eksiklikler ayırıcı tanıda yer alır. Hem çocuklarda hem erişkinlerde ayırıcı tanıya giren hastalıklara baktığımızda ise; en başta gelen hastalık iritant ve alerjik kontakt dermatitlerdir. Bunun dışında dermatofit enfeksiyonları, iktiyozis vulgaris gibi hastalıklar da hem çocuk hem erişkin hastalarda karıştırılabilir. Sadece erişkinlerde ayırıcı tanıya giren hastalıklar ise Mikozis Fungoides, kserotik ekzema, liken simpleks kronikus, psoriasis gibi hastalıklardır (69-71). Hastalığın tanısı tanı kriterleri ile konulmaktadır ve şüphede kalındığı durumlarda, diğer deri hastalıklarından ayırım yapabilmek için deri biyop-

sisi ve IgE gibi laboratuvar testleri rutin olarak kullanılmamaktadır (64,65). Ancak seçilmiş olgularda bu testler dışında, mikoz taraması, yama testi ve genetik testler yapılabilir. Klinik ve deneysel çalışmaların çoğunda AD'li bireylerde kontakt duyarlanmada azalma olduğu tespit edilmiştir. Ancak dirençli olgularda ilişkili alerjenlerin saptanması ve bunlardan uzak kalınması için deri yama testinin yapılması önerilmektedir. Başta derinin T hücreli lenfoması olmak üzere diğer eritemli-skuamli hastalıklar, Langerhans hücreli histiyositoz, kollajen doku hastalıkları ve eritodermi nedenleri de dışlanmalıdır (64-68).

### XIII. Tedavi

#### i. Non-Farmakolojik Yöntemler

##### a. Eğitim ve Destek

Atopik dermatit yaygın görülen bir hastalıktır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde kötü yönde etkilemektedir. Hem tedavi için gereken sağlık masrafları hem de iş gücü kaybına neden olması yüzünden maliyeti oldukça yüksektir. Kronik seyirli bir hastalık olması ve küratif tedavinin olmaması nedeniyle hastalar uzun süreli tedaviler almakta bu da ayrıca ilaç masraflarına ve bir takım toksisitelere neden olmaktadır (64). Hastalığın tetikleyici faktörleri olması nedeniyle önlenemez özellikleri olduğu da düşünülebilir. Tetikleyiciler farklı hastalar için değişir ve çeşitli gıdalar, aeroalerjenler, tahriş edici maddeler ve kontaktörler, hormonlar, stres, iklim, ev tozu akarı ve *S. Aureus* gibi mikroorganizmalar bunlar arasındadır. Alerjenlerin elimine edilmesi, diyet uygulamaları, derinin bakımı ve korunması ve daha birçok kanıtlanmış ve kanıtlanmamış tartışmalı konuların değerlendirilmesi ve doğru uygulamaların yapılması kritik öneme sahiptir (68). Hastalığın takibinde en uygun şartların sağlanması ve tıbbi tedavi ihtiyacını en aza indirmesi için hastanın ve hasta ailesinin bu konularda iyi bilgiye sahip olması gerekir. Hastalığın strese bağlı tetiklenebileceği, derilerinin normalden kuru olduğu ve nemlendirmenin kritik öneme sahip olduğu, alerjen özellikli kimyasal, yün gibi tetikleyicilerden uzak durulması, giysi seçimi, yatak ve yastık özellikleri, ev tozunun en aza indirgememesinin kritik önemi ve buna benzer birçok konuda bilgilendirme yapılması gerekir. Bunların dışında özellikle çocuk-

larda diyet, mama seçimi, banyo yapmanın yararları ve bunun zararlı olmaması için ideal banyo ve sonrası uygulanması gerekenler gibi birçok konuda hasta ve ailesi bilgilendirilmeli, bu bilgilere kolay ulaşabilecekleri güvenilir kaynaklara ulaşım yolları gösterilmelidir. Bu konuda destek programları ve hastalık dernekleri iyi birer başvuru yerleri olabileceği gibi, hastalık için hazırlanan hasta bilgilendirme broşürleri ve benzeri eğitim enstrümanları yardımcı olabilir (64,65,68).

#### b. Deri Bariyer Onarımı

Atopik dermatitli hastaların derilerinin en önemli farklılığı kuru olmasıdır. Bu kurulukla birlikte epidermin bariyer fonksiyonu bozuktur. Bariyer fonksiyonunun bozukluğu alerjenlerin ve iritanların girişini kolaylaştırır ve kuruluk kaşıntıyı artırır (72,73). Bu nedenle tedavinin temelinde derinin nemlendirilmesi ve bariyer fonksiyonlarının güçlendirilmesi gelir. Nemlendiricilerin düzenli olarak günlük kullanımı her hastaya önerilmelidir. Hafif semptomlu hastalarda sadece nemlendiriciler yeterli iken orta ve şiddetli hastalarda da tedaviye ek olarak kullanılır. Ataklar, sistemik ve topikal ilaçlarla kontrol altına alındıktan sonra idamede nemlendiriciler ön plana çıkar. Bu sayede başta kortikosteroidler olmak üzere ilaç kullanım süre ve dozunu azaltmamızı sağlayarak olabilecek toksisiteleri önlemiş olur. Nemlendiriciler tek başına kullanıldığında hidrasyonu artırır, kaşıntıyı azaltır. Eritem, fissür, ragat, likenifikasyonu da azaltırlar. Epidermal bariyerin nemlendiricilerle güçlendirilmesinin atopik yürüyüşü engelleyeceği düşünülür ancak bu ispatlanamamıştır (64,65,73). Doğum öncesinde atopik riski yüksek olduğu hesaplanan bebeklerde düzenli nemlendirici kullanımı bu bebeklerde atopik dermatit gelişme şansını azaltmıştır. Bu çalışma nemlendiricilerin AD'de sadece hastalığın semptomlarını azaltıcı etkisi olmadığını aynı zamanda hastalığı önleyici etkilerinin olduğunu göstermiş ve nemlendirici kullanımının önemini vurgulamıştır (74).

Nemlendiricileri yumuşatıcılar, okluzivler, humektanlar olarak başlıca üç grupta toplayabiliriz. Yumuşatıcılar glükol, gliseril stearat, soya sterollerini içerirler ve başlıca etkileri derinin yumuşamasını sağlamaktır. Okluzivler ise vazelin, dimetikon, mineral yağlar bu-



lundururlar ve temel görevleri suyun buharlaşmasını engelleyici bir tabaka oluşturmaktır. Suyun buharlaşmasının önlenmesi de yumuşamayı artırır. Humektanlar gliserol, laktik asit, üre gibi su çeken ve hapseden ajanlardan oluşur (64,73,74). Klasik sınıflama dışında derinin bariyer onarımını arttırmak için epidermin doğal yapısında bulunan seramid serbest yağ asidi, kolesterol bulunduran ürünler de vardır. Her ne kadar epidermal onarım için avantajları olsa da bu nemlendiricilerin klasik nemlendiricilere üstünlüğü kanıtlanamamıştır (75). Aslında hangi atopik dermatitli hasta için hangi tip nemlendiricinin ideal olduğunu gösteren çalışma ve veri yoktur. Günümüzde en iyi nemlendirici özelliği alerjen olmamasıdır. Nemlendiricilerin kullanım öncesi test edilmesi pek alışılmamış bir yöntem olmadığı için; kokusuz, koruyucu oranı az, duyarlılık oluşturma riski az olan nemlendiriciler idealdir ve bunlar tercih edilmelidir. Her hasta için ideal nemlendirici farklıdır ve ancak kullanımdan sonra tam ideal olup olmadığı anlaşılabilir. Kullanım kolaylığı ve kozmetik rahatsızlıklar da nemlendirici seçiminde önemli olabilir. Hastaya çeşitli seçenekler sunmak ve memnun kalınanla devam etmek en iyisidir. İki yaşın altındakilerde propilen glikol, çocuklarda üre içeren nemlendiriciler tercih edilmemelidir. Nemlendiricilerin çeşidi kadar uygulama tekniği de önemlidir. Eğer mümkünse banyo sonrası ve ihtiyaca göre günde 1-3 kez kullanımı önerilmektedir. İlaç içerikli topikal steroidlerle birlikte kullanımı dilüsyon problemlerine ve etkisizliğe neden olabileceği için önerilmektedir (64,65,67,68).

## ii. Topikal Tedavi

### a. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS) 50 yılı aşkın süredir atopik dermatit tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

**Etki mekanizması:** Topikal steroidlerin antijen işleme mekanizmalarını bozarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskıladığı ileri sürülmektedir (76-78).

**Kullanım şekli:** Atopik dermatit tedavisinde topikal steroidler akut alevlenme döneminde sabah akşam olmak üzere günde iki kez uygulanır. İnfla-

masyon gerilediğinde veya remisyon sağlandığında sıklık günde bir kereye inebilir. Günde bir kere ile iki kere uygulamaları arasında etkinlik farkı olmadığını gösteren birçok randomize kontrollü çalışma ve sistemik derleme bulunmaktadır (79). Akut dönem gerilediğinde günde bir kere uygulama ile yan etki sıklığı azaltılabilir. Tedavi dozu azaltılırken uygulama dozu yavaşça azaltılmalı veya aralıklı uygulamaya (proaktif tedavi) geçilmelidir. Akut dönemde 3-6 gün boyunca orta-yüksek güçte steroidler idamede ise düşük güçte steroidler tercih edilir. Atopik dermatitte topikal steroid kullanım prensipleri (Şekil 1)'de özetlenmiştir (65).

Bebek ve çocuklarda seçim yaparken yetişkine göre bir alt güçte topikal steroid seçilir (Tablo 4). Ancak istenilen yanıt sağlanamazsa dikkatli bir izleme bir üst güce geçilebilir. Bazı ülkelerde sadece hidrokortizon asetat ve butirat bir yaş altı çocuklarda kullanılabilen steroidler olarak onaylıdır. Mometazon furoat ve flutikazon propionat ise ancak 2 yaş ve üzeri kullanılabilir. Diğer topikal tedaviler 12 yaş üstünde uygulanabilmektedir. İlaç emiliminin yüksek olduğu yüz, boyun bölgesinde yan etkiler daha hızlı gelişebileceğinden orta-düşük güçte topikal steroidler tercih edilmelidir (65).

Topikal steroid kullanımına ait steroid fobisinden dolayı ilaca uyum azalmaktadır ve beklenen etki sağlanamayabilir. Dolayısıyla aileler tedavi ve doğru topikal steroid kullanımı konusunda eğitilmelidir.

**Etkinlik:** Farmakolojik olmayan yöntemler yetersiz kaldığında kullanımları endikedir. Nemlendiricilerle birlikte kullanıldığında çok iyi yanıtlar verir. Deri kuruluğu nedeniyle pomad formunda kullanılırlar ancak eksudatif lezyonlarda diğer formları tercih edilebilir. Topikal steroidlerin kullanımı deride Staphylokokkus aureus kolonizasyonunu da azaltır (80).

**Yan etkiler:** Özellikle yüksek güçte topikal steroidlerin uzun dönem kullanımı ile deri atrofisi, peteşi, stria, telenjiektazi, renk değişikliği, akneiform döküntüler, lokal enfeksiyonlar gibi iyi bilinen yan etkiler ortaya çıkabileceği gibi tedavinin ani kesilmesi ile alevlenme veya tedaviye rağmen taşiflaksi denilen etkinlik kaybı gelişebilir (65).

Topikal steroidler gebelik ve laktasyonda güvenlidir ancak yaygın deri alanına kullanımının fetal büyüme üzerine olumsuz etkisi olabileceği akılda tutulmalıdır. Emzirme döneminde emzirmeden hemen önce göğüs bölgesine steroid sürülmemeli ve varsa temizlenmelidir.

**Topikal antimikrobiyallerle kombinasyon:** Topikal steroidlere antimikrobiyallerin eklenmesinin monoterapiye üstün olabileceğine dair veri bulunmamaktadır (65). Bu yüzden AD kliniğinde monoterapi olarak topikal steroidler yeterlidir. Etkilenen alanda enfeksiyon varlığında ise enfeksiyon tedavi prensiplerine uyulmalıdır.

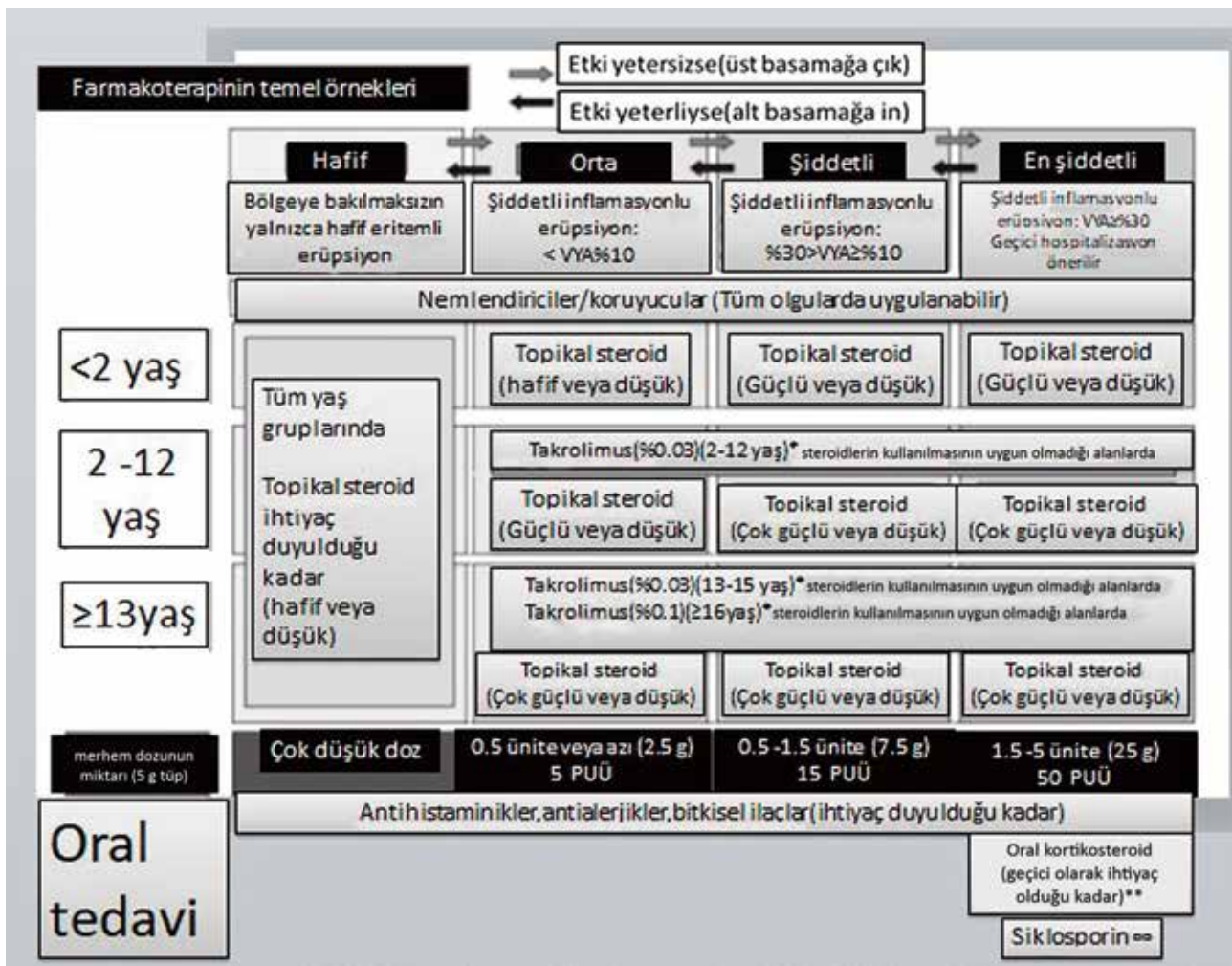
### b. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ), takrolimus ve pimekrolimus (Tablo 5)(76,77) yetişkinler ve 2 ya-

şından büyük çocuklarda AD'in hem akut alevlenmelerinde hem de idame tedavisinde etkili olduğu gösterilen anti-inflamatuvar etkili, steroidden kurtarıcı ajanlardır (76,77).

**Etki mekanizması:** TKİ, anti-inflamatuvar etkilerini kalsinörin bağımlı-T hücreleri aktivasyonunu, dolayısıyla proinflamatuvar sitokinler ve mediatörlerin üretimini baskılayarak gösterirler. Antipruritik etkileri ise mast hücre degranülasyonunu inhibe etmelerine bağlıdır (82). Dolayısıyla deri atrofisi gibi yan etkilerinin olmaması nedeniyle hassas veya ince deri bölgelerinde TKİ kullanımı TKS kullanımına üstündür (76,77).

**Kullanım Şekli:** Takrolimus merhemini veya pimekrolimus kremin günde iki kez uygulanması, inflamasyonların tedavisinde ve kaşıntının



**Şekil 1.** Topikal steroidlerin atopik dermatitte uygulama yöntemi.\*\* Bu ilaç, uzman hekimlerle konsülte ederek uygulanmalıdır.∞16 yaş ve üzeri en şiddetli semptomları olan hastalarda 3 ay içinde kesilecek şekilde endikedir. \*Bu ilaç ürün uygulama talimatlarına göre uygulanmalıdır(81).

**Tablo 4.** Döküntünün şiddetine göre topikal steroid kullanımı (65)

Şiddet	Döküntü kliniği	Topikal steroid seçimi
<b>Şiddetli</b>	Şiddetli ödem, infiltrasyon veya eritem ile likenifikasyon	Güçlü veya çok güçlü
<b>Orta</b>	Çok sayıda papül, kepek, kabuk, vezikül, erozyon, ekskoriasyon ve kaşıntılı nodüller	Güçlü veya orta
<b>Hafif</b>	Orta derecede eritem, kepek, az sayıda papül ve ekskoriasyon	Orta, zayıf
<b>Çok hafif</b>	Kaşıntı, kepek ve hafif eritem	Topikal steroid dışı nemlendirici gibi ajanlar
	Kuruluk, inflamasyon yok	

**Öneriler**

Topikal steroidler etkinlik ve güvenlik profili göz önüne alınarak önerilmelidir

Günde bir veya bazı durumlarda iki kere uygulanması yeterlidir ancak uzun süreli devamlı kullanımı önerilmez

Steroidlerde güç seçiminde hastanın yaşı, lezyonun yaygınlığı ve şiddetli gözönüne alınmalıdır

Baş-boyun, kıvrım yerleri ve genital bölge gibi yan etki açısından problemlili alanlarda ve bebeklerde dikkatli izlem yapılmalı ve okluzyondan kaçınılmalıdır

Remisyon sağlandığında haftada iki gün idame tedavisi ile devam edilir.

giderilmesinde etkilidir. TKİ uygulamalarında TKS'den farklı olan kısıtlamalar da vardır. Takrolimus merhem eroziv veya ülseratif yüzeylere uygulanamaz ve ilaç etkinliği sınırlıdır (77,83). Takrolimus merhem banyodan hemen sonra günde tek sefer uygulanması ve sonrasında aşırı UV maruziyetinden sakınılması önerilmektedir. Takrolimus merhem günde maksimum iki kez, 12 saat aralarla uygulanması önerilir (81).

**Etkinlik:** Rekürrens gözlenen deriye günde bir-iki kez veya haftada bir- üç kez TKİ uygulanmasının AD'de relapsları azalttığı gösterilmiştir (76,77). Japon ve Amerikan rehberleri % 0,03 veya % 0,1'lik takrolimusun çocuklarda benzer etkinlik ve güvenlik profilleri gösterdiğini, % 0,1'lik formun ise yetişkinlerde daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Orta güçte steroidlerin anti-inflamatuar potansı % 0.1 takrolimus merhem ile benzer bulunmuş olup, %1.0 pimekrolimus kremden ise daha yüksektir (65,79).

TKİ, yeterli güvenlik çalışması olmadığından iki yaş altında, gebe ve emziren kadınlarda önerilmemektedir (65).

**Yan etkiler:** TKİ'nin en sık görülen lokalize yan etkileri genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkan yanma, batma ve kaşıntıdır. Hastaların tedaviyi erken bırakmalarını önlemek için bu potansiyel yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir (76,77). Japon ve Amerika rehberleri, TKİ kullanımından bağımsız olarak, AD şiddeti ile artmış lenfoma riski arasında bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. EADV ekzema grubu ise, TKİ ile lenfoma, diğer tip malignansiler ve fotokarsinogeninin ilişkisiz olduğunu, ancak sistemik kalsinörin inhibitörleri ile artan fotokarsinogenite göz önüne alınarak TKİ ile birlikte güneş koruması uygulanabileceğini belirtmişlerdir (78). FDA (US Food and Drug Administration) 2011 yılında, mevcut verilerle takrolimus merhem T-hücreli lenfoma riskini

arttırdığına yönelik yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir (65).

TKİ'nin lokal viral enfeksiyonların (ekzema herpetikum veya ekzema molluskatum) (83,84) prevalansını artırabileceğini belirten yayınlar olmakla birlikte, bilgiler tutarsızdır (76,78). Tedavi sırasında lokal viral enfeksiyon gelişirse tedaviye ara verilmelidir.

TKİ kullanımı sırasında, yaş sınırlamalarının dikate alınması önerilir. Şiddetli yüz ve yanak ekzeması olan bebek ve yenidoğanlarda bireysel olarak TKİ tercih edilebilir. Bu durumda, ebeveynleri endikasyon dışı kullanım ve etki-yan etki profili açısından bilgilendirmek önemlidir (80).

Amerikan rehberi, topikal uygulama sonrası sistemik absorpsiyon miktarı gözardı edilebilecek kadar az olduğundan rutin kan takrolimus kontrolü önermemektedir (76). Ancak başka bir rehberde, ilacın kan konsantrasyonunda artışını önlemek, ilaç güvenliğini korumak adına %0.1'lik formun erişkinlerde üst sınırı 5 g olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde çocuklarda, %0.03'lük merhem için üst sınır, 2-5 yaş (vücut ağırlığı <20 kg) için 1 g, 6-12 yaş (vücut ağırlığı, 20-50 kg) için 2-4 g, 13 yaş ve üzeri

(vücut ağırlığı  $\geq 50$  kg) için 5 g olarak belirlenmiştir (65).

### c. Topikal Antimikrobiyal ve Antiseptikler

AD'li hastaların deri mikrobiyomunda yapılan çalışmalarda (85), *S. Aureus* gen kopyalarında artış, mikrobiyal çeşitlilikte de azalma olduğu gösterilmiştir. Bu da yüksek *S. Aureus* kolonizasyonu olan hastalarda TKS ve antimikrobiyal kombinasyonlarının etkili olabileceği görüşünü ön plana çıkarmıştır (78). Sızıntı, püstül ve fissürlerin izlendiği bakteriyel impetiginizasyon kliniği gösteren akut AD alevlenmelerinde topikal antiseptikler özellikle önerilmektedir (78).

Rekürren deri enfeksiyonu geçiren hastalarda proaktif antimikrobik çamaşır suyu banyoları (0.005% sodyum hipoklorit ile haftada 2 kez) kullanılabilir (76,77). Bu hasta gruplarında çamaşır suyu banyoları ile birlikte intranazal mupirosin uygulaması da yapılabilir (76). Kronik ekzemada TKS, TKİ'ye yanıt yoksa ve/veya süperenfeksiyon varlığında antimikrobiyal terapi (topikal antiseptik) eklenmesi düşünülebilir (84). Topikal antiseptik olarak klorheksidin, oktenidin, 0.3% kristal viyole, dilüe potasyum permanganat banyoları (tam bir küvete 1%

#### Öneriler

TKİ topikal tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin uygulanmadığı AD hastalarında akut ve kronik tedavide birinci basamak seçenektir.

TKİ'ler, glukokortikoidlerin istenmeyen yan etkilerinin olmaması nedeniyle "problemlili bölgeler" (yüz, intertriginöz bölgeler, genital bölge, bebeklerde saçlı deri) de birinci basamak tedavi olarak önerilir.

TKİ hastalığın nükslerinin önlenmesi için idame tedavisinde kullanılabilir.

Tablo 5. TKİ formülasyonları (76,77)

Orta-ağır AD'de takrolimus merhemi için formülasyonlar:

- 2-15 yaşındaki hastalar için % 0.03 formülasyon
- $\geq 16$  yaşın üzerindeki hastalar için % 0.1 formülasyon

Pimekrolimus % 1 krem,  $\geq 2$  yaşından büyük, hafif ila orta dereceli AD'li hastalar için endikedir

KMnO<sub>4</sub> stok solüsyonundan 100 ml) da uygulanmakla birlikte, etkinlikleri için yeterli kanıt düzeyleri bulunmamaktadır (78).

Son yıllarda gümüş nitrat veya bir kuarterner amonyum bileşiği ile kaplanmış antimikrobiyal kıyafetlerin etkinliği tartışılmaktadır. Kronik AD'li hastalarda antimikrobiyal iç çamaşırı (örn, gümüş nitrat içeren) kullanımı düşünülebilir (80).

Birnie ve ark. tarafından yayınlanan bir meta-analizde ise AD ilişkili deri semptomlarını rahatlatmada antimikrobiyal veya antifungal içeren topikal kortikosteroidli preparatların, içermeyenlere bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (86). Genel görüş, topikal antibiyotiklerin (fusidik asit dahil) uzun süre kullanılmamasından yanadır (78,80).

Klinik olarak baş-boyun-omuz dermatititisi olgularında antifungal tedavi düşünülmelidir. Bu durum özellikle *Malassezia* türleri ile enfeksiyona yatkınlığı olan hastalarda önerilmektedir (80).

#### Öneriler

Püstül ve fissürlerin izlendiği bakteriyel impetiginizasyon kliniği gösteren akut AD alevlenmelerinde topikal antiseptikler özellikle önerilmektedir.

Topikal antibiyotikler uzun süreli kullanılmamalıdır.

Klinik olarak baş-boyun-omuz dermatititisi olgularında antifungal tedavi düşünülmelidir.

Antiseptik banyoların etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

#### d. Topikal Antihistaminikler

Topikal antihistaminikler, absorpsiyon riski ve fotoallerjik kontakt dermatit gelişim riski nedeniyle AD tedavisinde önerilmemektedir (76).

#### e. Diğer Topikal Ajanlar

##### 1) Kömür Katranı

Topikal kömür katranı, AD tedavisinde en eski terapilerden biri olmasına karşın tedavi etkinliğini gösteren kontrollü-randomize çalışmaların yokluğundan dolayı gözden düşmüştür (76,77). Kanıtlar tu-

tarsız olmasına karşın saçlı deri tutulumu veya likenifikasyonu olan AD'lerde kömür katranını öneren yayınlar mevcuttur (77,78,80).

**Etki mekanizması:** Kömür katranı, aril hidrokarbon reseptörü (AHR) aktivasyonu ve STAT6 defosforilasyonu ile filagrin ekspresyonunu yenileyebilir ve deri bariyer proteinlerinin Th2-aracılı azalmasını önleyebilir böylece AD lezyonlarında spongiyoz, apopitoz ve CCL-26 ekspresyonunu azaltır (87).

#### Öneriler

Katranın kozmetik toleransının zorluğundan dolayı sadece likenifikasyonun izlendiği seçilmiş olgularda kullanılabilir.

Katranın bebeklerde kullanımı tartışmalıdır.

#### 2) Topikal Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Çeşitli yeni PDE4 inhibitörleri hafif- orta AD tedavisi klinik denemelerinde araştırılmaktadır.

Etki mekanizması: Krizaborol merhem, %2 borbazlı, benzoksaborol PDE4 inhibitörüdür. AD'li hastalarda hastalık şiddetini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bileşikteki bor kimyası, cAMP'deki fosfatı taklit eder. Böylece PDE4 inhibisyonu ve hücrel inflamasyonun zayıflatılması hedeflenir (88). Moleküler olarak küçük yapıda olması, lipofilik bileşik oluşu, eşsiz fizyokimyasal özellikleri ile krizaborol dermise penetre olabilir ve inflamasyon bölgesinde etki edebilir. Ancak sistemik dolaşıma absorpsiyonu sırasında inaktif metabolitleri olan AN7603 ve AN8323'e dönüşür (89,90). Krizaborolun IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-5 ve IL-10 gibi Th2 orijinli sitokinler üzerine inhibitör etkisi de vardır (91).

**Etkinlik:** Krizaborol merhem, hafif- orta AD tedavisinde tüm çalışmalarda iyi bir etkinlik profili oluşturmuştur. AD-301 ve -302 çalışmaları 2 öncü, birbirinin aynısı olarak tasarlanmış, Faz 3 klinik çalışmaları öncelikle krizaborol merhem %2'nin 28 gün boyunca her atopik lezyona günde 2 kez uygulanması ile etkinliğini araştırmıştır. Tedavi başarısına kontrol grubundan (plasebo ile tedavi edilen hastalar) önce ulaşmış ve krizaborol tedavisi alan hasta-

**Yan etki:** Sızıntılı, erken lezyonların varlığında zayıf tedavi yanıtı nedeniyle UV tedavisi önerilmez(78). Ayrıca fototerapi öncesinde olası alevlenmeleri önlemek için TKS ve emolyentlerin kullanımı tavsiye edilir (78).

### Öneriler

Topikal tedavilere dirençli kronik fazdaki AD'nin tedavisinde fototerapi önerilmektedir.

Akut alevlenmelerde etkili olan UVA1 dışında fototerapi daha çok kronik, likenifiye AD olgularında önerilmektedir.

## iv. Sistemik Ajanlar

### a. Sistemik Antihistaminikler

Kontrollü çalışmalarda antihistaminiklerin atopik dermatit şiddet skorlarına katkı sağladıkları ve kaşıntıyı belirgin olarak azalttıklarını gösteren bir veri yoktur (98-101). Bu nedenle AD yönetiminde, sedatif veya non-sedatif antihistaminikler ile uzun süreli tedavinin yeri yoktur. Öte yandan, ürtiker, alerjik rinit veya konjunktivit gibi AD ile ilişkili ek tabloları olan hastalarda non-sedatif antihistaminler tedaviye katkı verebilir (77,102,103). Akut AD ataklarında kaşıntıyı hedefleyen kısa süreli adjuvan tedaviler için hasta özelliklerine göre karar verilmelidir.

Şiddetli kaşıntı nedeniyle uyku bozukluğu olan hastalarda, hidrokizim gibi sedatif antihistaminlerin kısa süreli sporadik kullanımı uygun olabilirse de, uyku kalitesini etkiledikleri akılda tutulmalıdır. Özellikle çocuklarda uzun süreli kullanım önerilmez (78,104).

### Öneriler

Oral H1 antihistaminiklerin uzun süreli kullanımının AD yönetimine katkı sağladığına dair veri yoktur.

Şiddetli AD ataklarının yönetiminde hasta özelliklerine göre kısa süreli kullanım uygun olabilir.

### b. Sistemik Antimikrobiyaller

Derinin doğal bağışıklık sistemindeki genetik ve çevresel defektler ile lokal antimikrobiyal savunma mekanizmalarındaki eksikliklerin AD hastalarında

*S.Aureus* başta olmak üzere birçok patojenin kolonizasyonuna yol açtığı iyi bilinmektedir. Bu sıklıkla *S.Aureus* için, orta şiddette ve şiddetli AD hastalarında %90'lara varmaktadır (105).

AD yönetiminde sistemik antimikrobiyal tedavinin rutin olarak kullanılması önerilmez. Klinik bulgularla net, aktif bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar için ise uygun oral antimikrobiyal tedavi, AD tedavisine katkı sağlar (106).

Klinik işaretleri destekleyecek mikroskopik incelemeler yapılmalı ve kültürler alınmalıdır. Bakteriyel tarafta *S.Aureus* ve Beta-hemolitik streptokoklar, viral tarafta herpes simpleks ve fungal tarafta *malassezia* süperenfeksiyonları ilk sırada anılması gerekenlerdir. Özellikle kıvrım yerlerinde yoğun, parlak kırmızı eritem eşliğinde AD atağı yaşayan çocuklarda streptokoksik bir enfeksiyonun araştırılması gerekir(78). Yine, baş, boyun ve omuzlarda yaşanan dirençli ekzemalarda *malassezia* enfeksiyonları için inceleme ve ardından oral veya topikal antifungal tedavi gerekli olabilir (107).

AD hastalarında sıklığı artmış ve yayılma riski daha yüksek olan herpes enfeksiyonlarında, bu yayılım gerçekleşmişse (ekzema herpetikum) sistemik antivirallerin kullanımı gereklidir. Ekzema koksakium veya ekzema vaksinatum tabloları konusunda da uyanık olunmalıdır (104,108).

### Öneriler

AD tedavisinde sistemik antibiyotik tedavisi, yalnızca klinik bulgular net olarak bakteriyel süperenfeksiyonu gösteriyorsa önerilmelidir.

Baş, boyun veya omuzlardaki dirençli ekzemalar, *Malassezia* süperenfeksiyonu ve antifungal tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Herpes enfeksiyonları, ekzema herpetikum tablosu ve sistemik antiviral tedavi açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

## c. İmmünmodulator Ajanlar

### 1) Siklosporin

Yaygın ve şiddetli AD'i olan çocuk, adölesan ve erişkin hastalarda sistemik tedavinin birinci sıra seçen-

larda büyük oranda IGA (global şiddet araştırma değerlendirilmesi) skorlarının gerilemesi ile sonuçlanmıştır. Her iki çalışma da, pruritus, eritem, e ksüda, eksorasyon, endurasyon/papül ve likenifi kasyon da dahil olmak üzere AD belirtileri ve semp tomlarında azalma temelinde hastalık şiddetinde düzelme olduğunu ortaya koymuştur (90).

**Yan etki:** Hafif- orta AD olgularının çoğunda göz lenen acil yan etkiler (TEAEs) ve uygulama bölgesi reaksiyonları (ağrı, dermatit) açısından olumlu gü venlik profili oluşturmuştur. Bu reaksiyonların te davi grubunda görülme insidansı kontrol grubunda görülme insidansından yüksektir ancak yan etkiler kısa sürelidir. Ek olarak, vital bulgularda, elektro kardiyogramlarda ve laboratuvar değerlerinde her hangi bir tedavi grubunda klinik olarak belirgin farklılık gözlenmemiştir. Rapor edilen yan etkiler AD'nin alevlenmesi (%3.1), uygulama bölgesinde ağrı (%2.3), uygulama bölgesinde enfeksiyon (%1) dur (90).

Krizaborol merhem %2 olumlu güvenlik profili ile tutarlı olarak terapötik fayda sağlamıştır ve FDA'ye 2016 yılında ilaç başvurusunda bulunulmuştur (92).

### 3)Islak Sargı Uygulaması

Dirençli AD tedavisinde ıslak sargı uygulaması ya rarlı olabilir (76,77,93). Akut, sızıntılı ve eroziv le zyonlarda sızıntı durana kadarki sürede öncelikle ıslak sargı uygulamaları önerilir. Bununla birlikte ıslak sar gının uzun süre kullanımı sonucu gelişebilecek foli külit, deri maserasyonu ve sekonder enfeksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (78).

### 4)Polidokanol

Anestetik ve antipruritik etkisi vardır. Nadir görülen kontakt alerji dışında sistemik yan etki bildirilme miştir. Kontrollü çalışmalar olmadığı için AD'de an tipruritik etki için desteleyici olarak kullanılabilir (80).

### 5)Tanninler

Etkileri astranjan özelliklerinden gelir. Kontrollü ç a lışmalar olmadığı için AD'de antipruritik etki için destekleyici olarak kullanılabilir (80).

### 6)Çinko

Çinko içeren topikal ajanların astranjan, anti-infla matuar ve serinletici etkisi olmakla birlikte AD'de etkinliğini gösteren kontrollü çalışma yoktur (80).

### 7)Topikal Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

AD'nin ekzematöz lezyonlarında non-steroidal an tiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) etkinliğini gösteren yayın yoktur. NSAİİ'lar, Avrupa ve Amerika AD te davi rehberlerinde de yer almamaktadır (87).

### iii. Fototerapi

Foto(kemo)terapi, ciddi kısa-dönem yan etkiler ol maksızın, 6 aya varan remisyon süreleriyle, AD has talarında deri lezyonlarını, kaşıntıyı ve uykusuzluğu iyileştirmek için iyi bir terapötik seçenektir (94).

**Etki mekanizması:** Langerhans hücrelerinin anti jen sunucu fonksiyonunun baskılanması, antimik robial peptitlerin uyarılması, T lenfositlerde apopitozun uyarımı (95), *S. Aureus* ve *Malassezia* sp.kolonizasyonunda azalma (96), fototerapi aracılı kalınlaşmış stratum korneumda azalmış antijen su numu gibi çeşitli faktörler fototerapinin AD'de et kilğini açıklayabilir (97).

**Etkinlik:** Düşük risk profili, göreceli etkinliği, kul lanılabilirliği ve hasta konforu göz önüne alınd ığında db-UVB en etkili seçenek olarak vurgulan maktadır. Aynı zamanda akut alevlenmeler için UVA1, kronik AD için UVB ve sadece şiddetli yaygın AD olanlarda PUVA önerilir (76,77). Amerikan rehberi kronik hastalıkta idamede fototerapinin kul lanılabileceğini belirtmiştir.

S2k AD Rehberi ise, 18 yaş üstü akut dönemdeki AD hastalarında, adjuvan olarak fototerapinin (UVA-1, db-UVB, geniş bant-UVB, balneofotote rapı) önerilebileceğini belirtmiştir. Aynı rehberde ≥12 yaş çocuklarda da fototerapinin düşünülebi leceği belirtilmiştir (81).TKİ ile birlikte fototerapi kul lanımının hala tartışmalı olduğu akıld tutulmalıdır (78).

¼'üne kadar düşürülmesi gerekliliğidir. Azatiyoprin artmış karsinogenez riski nedeniyle fototerapi ile kombine edilmemelidir (109). Gebelikte sınırlı endikasyonlarda doz azaltımı ile çok dikkatle kullanılabilir (78).

#### Öneriler

Yaygın ve şiddetli AD tedavisinde siklosporin ve azatiyoprinin ardından üçüncü seçenek metotreksattır.

Optimal dozu erişkinlerde 7.5-25 mg/hafta, çocuklarda 0.2-0.7 mg/kg/hafta aralığındadır. Yavaş etki başlangıcına sahiptir, 8-12 hafta içinde en yüksek etkinliğe ulaşır.

Gastrointestinal yan etkiler, hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi hasta takibinde önde gelen parametreleridir.

### 3) Metotreksat

Metotreksat, yaygın ve şiddetli AD tedavisinde siklosporin ve azatiyoprinin ardından üçüncü sıra seçenek olarak değerlendirilebilir. İki randomize kontrollü olmak üzere sınırlı sayıda çalışmada erişkin ve çocuk hastalarda etkinliği gösterilmişse de, uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri yetersizdir (121-124). AD için lisanslı bir tedavi olmamakla birlikte, çocuklarda da kullanılabilir (78,122). Folik asit antagonisti olan metotreksat, pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek immüsupresif etki gösterir (104).

Etkisi yavaş başlayıp 8-12 haftada en yüksek etkinliğe ulaşır. Optimal doz aralığı erişkinlerde 7.5-25 mg/hafta, çocuklarda 0.2-0.7 mg/kg/hafta şeklin-

#### Öneriler

Yaygın ve şiddetli AD yönetiminde, siklosporin etkisiz veya kontrendike ise azatiyoprin seçilebilir.

Optimal dozu 1-3 mg/kg/g olmakla birlikte TMPT enzim aktivitesine göre daha düşük dozlarda kullanım da gerekebilir. Enzim aktivitesi bakılamıyorsa, 50 mg/g gibi düşük dozlarda başlangıç seçilir, doz 1-2 hafta içinde artırılır. Yavaş etki başlangıcına sahiptir, 8-12 hafta içinde en yüksek etkinliğe ulaşır.

Myelosupresyon ve karaciğer enzim düzeyleri, takibin önemli parametrelerindedir.

dedir. Oral veya subkutan kullanımı mümkündür (78,102).

Sıklıkla iyi tolere edilen ilacın takibinde hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi, pulmoner toksisite, gastrointestinal yan etkiler ön plandaki parametrelerdir. Bu yan etki risklerini azaltmak için folik asit desteği önerilmelidir. Gebelikte kontrendikedir (78,106).

### 4) Mikofenolat Mofetil / Mikofenolat Sodyum

Mikofenolat mofetil (MMF) veya Mikofenolat sodyum (MPS), özellikle erişkin yaygın ve şiddetli AD tedavisinde, fototerapi ve diğer sistemik tedavilere yanıtız hastalarda değerlendirilebilecek bir seçenektir. Kontrollü tek çalışmada MPS, uzun dönem idame tedavisinde siklosporine benzer etkinlikte bulunmuştur (125). Ek olarak sınırlı sayıda kontrolsüz çalışma ve olgu serileri de etkinliği desteklemektedir (126,127). İnozin monofosfat dehidrojenazı inhibe ederek pürin sentezini bozar, B ve T lenfositleri selektif olarak etkiler (102).

Erişkinlerde, MMF 2 gr/g, MPS 1440 mg/g optimal dozuna kadar kullanılabilir. Etki başlangıcı siklosporine göre daha yavaştır (78). Çocuklarda seçilmiş olgularda kullanılabilir. Dozu 30-50 mg/kg/g olarak seçilebilir (128).

İmmüsupresif bir ilaç olarak yan etki profili daha ılımlıdır. En sık bildirilenler bulantı, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler ve hematolojik bozukluklardır. Gebelerde kullanımı kontrendikedir (78).

#### Öneriler

Mikofenolat mofetil (MMF) veya Mikofenolat sodyum (MPS), özellikle erişkin yaygın ve şiddetli AD tedavisinde, fototerapi ve diğer sistemik tedavilere yanıtız hastalarda değerlendirilebilecek bir seçenektir.

### 5) İnterferon-γ

Yaygın ve şiddetli AD yönetiminde, fototerapi ve diğer sistemik tedavilere yanıtız hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak interferon-γ (IFN-γ) değerlendirilebilir. Ancak, oldukça sınırlı sayıda, görece eski sayılabilecek kontrollü çalışmanın so-



neği immünsupresif bir ilaç olan siklosporindir. Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, interlökin-2 dahil proinflamatuvar sitokinler üzerinden güçlü bir şekilde T lenfositleri baskılar<sup>12</sup>. Siklosporinin AD erişkin hastalarında 20 yılı bulan onaylı kullanımı mevcuttur. Hastalık şiddet skorlarını düşürdüğü, yaşam kalitesini arttırdığı çeşitli randomize kontrollü çalışmalar ve metanalizlerde gösterilmiştir (109-115).

Başlangıç dozu olarak hastalığın şiddetine göre 2.5-5 mg/kg/g aralığında bir doz seçilebilir. İkiye bölünmüş olarak verilen tedavi, hastalık kontrolü sağlandıktan sonra - sıklıkla 6 hafta - iki haftada bir, 0.5-1 mg/kg/g azaltılacak şekilde idame ettirilir. Tedavi öncesinde genel muayene yanında, kan basıncının kontrolü, özellikle nefrolojik testlerin yapılarak bazal kreatinin düzeylerinin not edilmesi önemlidir (109).

Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda optimal tedavi süresi 3-6 ay olarak düşünülmelidir. Aralıklı yinelenen 3-4 aylık tedaviler ile, hastalık kontrolünün iyi bir şekilde sağlandığı bilinmektedir (11). Verilecek aralar, hastanın şiddet değerlendirmesi ve diğer özelliklere göre belirlenebilir. İlaç iyi tolere eden ve tedavi öncesi şiddetli hastalık öyküsü uzun olan hastalarda, tedavi süresi, görece düşük idame dozlarıyla aralıksız maksimum 1-2 yıla kadar uzatılabilir (116). Ancak kesintisiz tedavi ile özellikle yüksek

dozlarda oluşabilecek yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır.

Terapötik indeksi dar bir ilaç olan siklosporinin rutin izleminde, kan basıncının yakın kontrolü, kan testlerinde kreatinin, karaciğer enzimleri ve lipid düzeyleri önemli parametrelerdir. Ayrıca immünsupresyon nedeniyle infeksiyonlar ve malinite artışı ile, diğer kayda değer yan etkiler olan gingival hiperplazi ve hipertrikoz gibi hususlar da dikkatle izlenmelidir (104,109).

Siklosporin, artmış karsinogenez riski nedeniyle fototerapi ile kombine edilmemelidir. Siklosporin altında canlı aşı uygulaması önerilmez. Uygun zaman, tedavi kesilmesinden iki hafta sonradır. En erken yeniden başlangıç ise 4-6 hafta sonra olabilir (106,109).

## 2) Azatiyoprin

Yaygın ve şiddetli AD tedavisinde siklosporinin etkisiz veya kontrendike olduğu durumlarda, azatiyoprin ikinci sıra seçenek olarak değerlendirilebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmişse de, uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır (117,118). Henüz AD için lisanslı bir tedavi olmamakla birlikte, çocuklarda da kullanılabilir (119,120). Bir pürin analogu olan azatiyoprin, DNA sentezini inhibe ederek, inflamatuvar durumlarda yüksek proliferasyon gösteren hem B, hem de T lenfositleri baskılar (102).

Etki başlangıcı yavaş olup 8-12. haftalarda en yüksek etkinliğe ulaşır. Optimal doz aralığı 1-3 mg/kg/g olmakla birlikte, başlangıç dozu sıklıkla ilk 1-2 hafta 50 mg/g olarak seçilir. Düşük tiopürinmetiltransferaz (TPMT) aktivitesi olan bireylerde myelosupresyon riski yüksektir (78,118). Enzim aktivitesine bakmak riskteki hastayı gösterebilirse de, rutinde bu teste ulaşım yaygın olmadığından, başlangıç dozları düşük seçilerek, zamanla doz artışına gidilir.

Lökopeni, gastrointestinal yan etkiler, karaciğer enzim yükseklikleri, non-melanomatöz deri kanserleri ve lenfoma riskinde artış olası yan etkiler içerisinde ilk akla gelenlerdir (102). İlaç etkileşimleri açısından önemli bir nokta, allopürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri ile kullanımda, geçerli dozun

### Öneriler

Yaygın ve şiddetli AD yönetiminde sistemik tedavinin birinci seçeneği siklosporindir.

Başlangıç dozu hastalığın şiddetine göre 2.5-5 mg/kg/g olarak seçilebilir. Hastalık kontrolünden sonra - sıklıkla 6 hafta - iki haftada bir, 0.5-1 mg/kg/g azaltılacak şekilde idame ettirilir.

Optimal tedavi süresi 3-6 ay olarak önerilir. Ancak, ilacı iyi tolere eden ve tedavi öncesi şiddetli hastalık öyküsü uzun olan hastalarda, mümkün olan en düşük doz ile, bu süre aralıksız olarak 1-2 yıl şeklinde planlanabilir. Kesintisiz tedavide yan etkiler konusunda hasta takibi şarttır.

Kan basıncı kontrolü, nefrolojik parametreler ve kan lipid düzeyleri, takibin önemli parametreleridir.

nuçları çelişkilidir (129-132). Başarılı sonuç bildiren görece yeni sayılabilecek bir çalışma ise kontrolsüzdür (133). IFN- $\gamma$ , doğal öldürücü hücre proliferasyonunu ve makrofaj oksidasyonunu arttırarak, doğal ve edinsel bağışıklık sisteminde etkili olan bir TH1 sitokindir (102).

Farklı doz şemaları ile yapılmış çalışmalar nedeniyle klasik bir doz şeması yoktur. Baş ağrısı, ateş ve kas ağrıları en sık yan etkiler olarak bildirilmiştir (106). Yüksek maliyet, düşük sayılabilecek etkinlik verisi ve yan etkiler ile sistemik tedaviler arasında son seçenekler arasında yer alması bile tartışmalıdır (104,106).

#### Öneriler

IFN- $\gamma$ , yaygın ve şiddetli AD yönetiminde, fototerapi ve diğer sistemik tedavilere yanıtız hastalarda değerlendirilebilecek son seçeneklerdendir.

### 6) Sistemik Steroidler

İmmüsupresif tedavilerin ilk akla gelenlerinden kortikosteroidlerin AD hastalarında siklosporine benzer etki gösterdiğini bildiren tek kontrollü çalışmayı yaygın klinik dermatoloji deneyimleri desteklemektedir (134). Ancak iyi bilinen önemli yan etkileri, kar-zarar dengesi gözetildiğinde, uzun dönem kullanımını önerilmez kılmaktadır. Diğer tedavilere dirençli erişkin AD hastalarında şiddetli akut ataklarda kısa süreli kullanım açısından değerlendirilebilir (78,106).

Metilprednizolon, 0.5 mg/kg/g başlangıç dozu ile, hastalığın şiddetine göre, 1 haftalık kısa atak tedavisi şeklinde veya azaltım şemasıyla maksimum 1 aya kadar sürebilecek şekilde seçilebilir. Uygun doz azaltımı yapılmayan kullanımlarda relaps/rebound

#### Öneriler

Sistemik steroidler yaygın ve şiddetli erişkin AD hastalarında akut ataklarda kısa süreli tedavi olarak değerlendirilebilir. Çocuk hastalarda çok daha dikkatle kullanılmalıdır.

Metilprednizolon, başlangıç dozu 0.5 mg/kg/g olacak şekilde kullanılır. Gerekli hastalarda doz azaltımına uyararak sonlandırılır.

AD tedavisinde uzun süreli tedavi olarak önerilmez.

riski yüksektir (78,106,134). Seçilmiş şiddetli olgularda diğer sistemik tedavilere geçiş amacıyla bir köprü rolü üstlenebilir (102).Yaygın ve şiddetli ataklar yaşayan çocuk hastalarda erişkinlere göre çok daha dikkatle, kısa süreliğine bir seçenek olabilir. AD tedavisinde uzun süreli tedavi olarak önerilmez (106).

### d. Biyolojik Ajanlar

#### 1) Omalizumab

Omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE'ye Fc fragmanının Ce3 bölgesinden bağlanan rekombinan h umanize IgG1 monoklonal bir antikordur. Dolaşımdaki serbest IgE'lere bağlanarak bunların mast hücre yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli FcER-IgE kompleksine çarpaz bağlanmasını ve degranüle olmasını engeller. Ayrıca serbest dolaşımdaki IgE düzeyini azaltarak mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptör miktarını azaltır, dolayısıyla o hücrelerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını baskılar (135). Omalizumab alerjik astım ve kronik ürtikerde kullanımı endike olan bir ilaçtır. Atopik dermatitteki kullanımı ise endikasyon dışı olup literatürde rapor edilen hasta sayısı kısıtlıdır ve etkinlik sonuçları çelişkilidir. Literatüre bakıldığında hastaya ve ilacın kullanımına bağlı bazı özelliklerin ilacın etkinliğini belirleyen faktörler olabileceği üzerinde durulmaktadır (136,137). Bu özellikler;

#### Hastaya Bağlı Özellikler

**Yaş:** Çocuklardaki etkinlik erişkinlere göre daha yüksektir. Bunun nedeni AD'in çocukluktan erişkinliğe doğru geçerken doğal bir süreç izlemesi ve bu süreçte de çeşitli farklılaşmalar göstermesi olabilir (138).

**Serum IgE düzeyi:** Başlangıç serum IgE düzeyi çok yüksek olan hastalarda etkisizlik ya da etki kısıtlılığı daha sık görülmektedir. Bunun nedeni, kullanılan ilaç dozunun dolaşımdaki serbest IgE düzeyini azaltmaya yetmiyor olması olabilir. Bu nedenle bu grup hastalara daha yüksek doz omalizumab verilmesinin uygun olabileceği üzerinde durulmaktadır (139). Ancak bunun aksine yüksek IgE düzeyine sahip olup tedaviye çok iyi yanıt veren

olgular da mevcuttur. Bu durum AD'de omalizumabın IgE'den bağımsız olarak diğer bazı immün düzenleyici fonksiyonlar da göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Hatta bu mekanizmalar Ig E aracılı mekanizmanın daha önünde yer alabilir (140).

**Deri bariyer bozuklukları:** Omalizumab filagrin mutasyonu olmayan ve açlık serum gliserofosfolipid, fosfatidilkolin, sfingomyelin gibi lipid metabolit profillerinde bozukluk olmayan hastalarda daha etkilidir. Yani bu ilaç asıl olarak deri bariyer bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan AD'de değil immün disregülasyon nedeniyle ortaya çıkanda daha etkili gibi durmaktadır. Tedavi öncesinde lipitlerin metabolik profillerinin değerlendirilmesi uygun omalizumab hastasının belirlenmesi için yol gösterici olabilir (141).

### İlaçla İlgili Özellikler

**İlaç dozu:** Değişik olgularda Omalizumab 150- 600 mg/ 2 haftada 1 gibi bir doz aralığında uygulanmıştır. Bu olguların bazılarında yüksek dozda etkinliğin daha iyi olduğu bildirilmiş ve bunun, ilacın serum serbest IgE düzeyini düşürme miktarı ile ilgili olduğu üzerinde durulmuştur (138). Ancak diğer bazı çalışmalarda 150 mg/15 günde 1 gibi düşük omalizumab dozunun AD tedavisi için yeterli olduğu gösterilmiştir. Bunun da ilacın asıl etki mekanizmasının immün regülasyon olduğuna dair önemli bir kanıt olduğu, hatta bu hastalarda serum serbest IgE düzeyini düşürmek gibi bir hedef olmaması gerektiği üzerinde durulmuştur (142). Bunu destekler şekilde bazı çalışmalarda omalizumab tedavisi ile total serum IgE düzeyi ciddi anlamda baskılanmış olmasına rağmen klinik etkinlik gösterilememiştir. Klinik etkinliği gösteren asıl belirtecin azalmış IgE düzeyi değil, azalmış serum IgE/IgG ve IgE/IgG mRNA oranı olabileceği üzerinde durulmaktadır (140).

**Tedavi süresi:** AD'de omalizumabın etkinliğini belirleyen faktörlerden birisi de tedavi süresi gibi durmaktadır. Genel olarak 3 aydan önce tedavi etkinliğini değerlendirmek mümkün değildir. Süre ilerledikçe tedavi başarısı artmaktadır. Hatta bazı çalışmalarda asıl etkinliğin 7-10 ay gibi daha uzun bir süre sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak omalizumabın bağladığı IgE'lerinin serumdan eliminasyon süresinin çok uzaması ve

yeterli eliminasyon sağlanmadan da ilacın etkinliğinin tam olarak ortaya çıkmaması olarak gösterilmiştir (143).

AD'de omalizumabın diğer bazı ajanlarla birlikte kullanımıyla ilgili az sayıda olgu sunumları da vardır. Bu kombinasyonların hem etkinliği artırdığı hem de ilaç dozlarını azalttığı düşünülmektedir. Bunlardan birisi ivig ile kombinasyondur. Düşük doz omalizumab (150-300 mg) ve çok düşük doz ivig (10 gr /hafta) kombinasyonu dirençli AD'de etkili bulunmuştur (144). Diğer bir kombinasyon ise Omalizumabın ekstrakorporeal fotoferez ile kombinasyonudur. Dirençli bir AD hastasında ekstrakorporeal fotoferez sonrası uygulanan omalizumab ile etkin bir sonuç elde edilmiştir(145). Kombinasyon tedavilerinin uygulandığı olgu sayısının çok az olması nedeniyle bu tedaviler ancak çok dirençli, şiddetli olgularda kullanılabilir.

Omalizumabın AD'de kullanımı güvenlidir. Bu hastalarda kullanımına bağlı olarak kayda değer bir yan etki bildirilmemiştir (146).

Omalizumab AD'de kullanılan standart tedavilerden birisi olmamakla birlikte bir grup hastada etkin bir tedavi yöntemi olabilir. İleri çalışmalarla ilacın kullanılabileceği hasta alt tipinin ve ilacın kullanım dozunun belirlenmesine ihtiyaç vardır.

### Öneriler

Omalizumab'ın AD kullanımı endikasyon dışı olup literatürde rapor edilen hasta sayısı kısıtlıdır ve etkinlik sonuçları çelişkilidir.

AD hastalarında Omalizumab 150- 600 mg/ 2 haftada 1 gibi bir doz aralığında uygulanmıştır.

Tedavi etkinliğini 3 aydan önce değerlendirmek mümkün değildir. Süre ilerledikçe tedavi başarısı artmaktadır.

Omalizumabın AD'de kullanımı güvenlidir. Bu hastalarda kullanımına bağlı olarak ciddi bir yan etki bildirilmemiştir.

### 2) Dupilumab

Dupilumab, IL-4 ve IL-13 reseptörlerinde ortak bir yapı olarak bulunan IL4 reseptörü alfa subünitesine bağlanarak onu bloke eden insan kaynaklı monok-

lonal bir antikordur. Bu yapının inhibe edilmesi IL-4 ve IL-13 aracılı sinyalizasyonların ikisinin birden bloke edilmesine, dolayısıyla AD patogenezinde önemli yer tutan Th2 inflamatuvar yanıtın baskılanmasına yol açar (147).

Dupilumabın AD'de kullanımı ile ilgili faz 1, 2 ve 3 çalışmalar yapılmış olup, Mart 2017 tarihinde FDA tarafından "topikal tedavilerin başarısız olduğu ya da kullanımının önerilmediği orta ve şiddetli erişkin AD'de" kullanılmak üzere onaylanmıştır (148). İlacın çocuklarda kullanımı ile ilgili bir çalışma ya da veri yoktur. Bu nedenle çocukluk dönemi AD'de kullanılmaz.

**Etkinlik:** Dupilumab AD'de doz bağımlı olarak hem deri bulguları ve semptomlarını, hem bunların şiddetini ve morbiditesini hem de genel sağlıkla ilgili yaşam kalite indeksini düzeltir. Hastalığın en önemli ve mağduriyet yaratan bulgusu olan kaşıntı 12 haftalık tedavi sonrasında %55.7 oranında azalmış, kaşıntı NRS (pruritus numeric rating scale) ve 5D kaşıntı skalasında belirgin düzelme tespit edilmiştir. Kaşıntının baskılanması yaşam kalitesindeki artışın başlıca nedenidir. Buna ek olarak dupilumab uygulanan hastalarda EASI (Eczema Area and Severity Index), SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), IGA (Investigator's Global Assessment), PRO (patient-reported outcomes) uyku düzeni, depresyon, anksiyete ve yaşam kalite indeksinde belirgin düzelme tespit edilmiştir (149,150).

Dupilumab'ın EASI'inde %74+/- 3.6 düzelme sağladığı, EASI-50'a %82,5- 85 hastada; EASI-75'a %60-62 hastada; ve EASI-90'a ise %36 hastada ulaşıldığı gösterilmiştir (149,151).

IGA skorunda ise %38-40 oranında kabul edilebilir bir iyileşme tespit edilmiştir (152). Etkinlik açısından bakıldığında birebir karşılaştırmalı çalışma olmamasına rağmen dupilumab siklosporinden daha etkin durmaktadır (153).

**Doz ve uygulanım:** Yapılan çalışmalarda etkinlik açısından 300 mg/hafta, 300 mg/2 hafta, 200 mg/2 hafta, 300 mg/ay ve 100 mg/ay karşılaştırıldığında etkinliğin dozla birlikte arttığı tespit edilmiştir. En etkin dozlar 300 mg/hafta ve 300 mg/2 hafta ol-

ması ve bu ikisi arasında da anlamlı bir fark olmaması nedeniyle kullanım dozu olarak 300 mg/2 hafta belirlenmiştir ve FDA tarafından da onaylanan doz budur (150).

Erişkinlerde ilk doz 600 mg olacak şekilde uygulanır, tekrarlayan dozlar 300 mg/ 2 hafta şeklinde devam eder. Uygulama subkutan enjeksiyon şeklinde yapılır. Uygulama şekli öğretildiğinde hastaların kendisinin de evde uygulayabileceği bir tedavidir. Unutulan bir doz olursa bu doz ilk 7 gün içinde protokolü bozmadan uygulanabilir. Ancak 1 haftadan fazla süre geçti ise o doz atlanıp 14. gündeki normal doz zamanı beklenir (148).

Dupilumab topikal tedavilerle bir arada ya da tek başına kullanılabilir. Birlikte kullanımda topikal kal-sinörin inhibitörleri yalnızca sorunlu bölgelere uygulanacak şekilde kısıtlı tutulmalıdır. Topikal kortikosteroidlerle kombine edildiğinde ilacın etkinliği artmaktadır (148,154).

**Yan etkiler:** Dupilumab güvenli bir ilaçtır. Ortaya çıkan yan etkiler hafif ya da orta şiddette olup genel olarak yan etki açısından plaseboda farklı değildir. En sık görülen yan etkiler nazofaranjit, hastalığın alevlenmesi, baş ağrısı, enjeksiyon reaksiyonları, konjunktivit, blefarit, oral herpes enfeksiyonu, keratit, göz kaşıntısı, diğer herpes simpleks virüs enfeksiyonları ve kuru göz şeklindedir (148,155). Hastalığın alevlenmesi ve deri enfeksiyonları gibi ciddi yan etkiler plaseboda dupilumaba göre daha sık görülmüştür (149).

Konjunktivit ve keratit çoğu olguda tedaviyi kesince ya da tedavi altında iken düzelmektedir. Dupilumab ile ortaya çıkan konjunktivit enfeksiyöz ya da nedeni bilinmeyen bir konjunktivit olup alerjik konjunktivit gibi durmamaktadır. Sık görülmez, hatta bazı çalışmalarda sıklığı %0,5'in bile altında bulunmuştur (148,156,157).

Herpes virüs enfeksiyonları her çalışmada tespit edilmemiştir. Tespit edilen çalışmalarda ise meydana gelen herpes simpleks virüs enfeksiyonlarının tamamı hafif ya da orta şiddettedir ve herpes labialis şeklinde görülür (149).

**Tablo 5.** Güncel kılavuzların karşılaştırılması

Tedavi	Kılavuzlar				
	Amerika	Avrupa	Japon	Alman	Polonya
<b>İdame Tedavi (Proaktif)</b>	Eichenfield et al. Section 2. 2014)69 (Sidbury et al. Section 3,4. 2014)64	ETFAD/EADV Task Force (Wollenberg et al. 2016)78	(Katayama et al. 2017) (Sacki et al 2016)65	(Werfel T, et al. 2016)80	(Nowicki et al. 2015)167
<b>Proaktif tedavi yaklaşımı</b>	Haftada 1-3 kez önceden etkilenmiş alanlara TKS veya TKİ	Haftada 2 kez önceden etkilenmiş alanlara TKS veya TKİ, beraberinde tüm vücuda nemlendirici	Haftada 1-3 kez önceden etkilenmiş alanlara TKS veya TKİ, beraberinde tüm vücuda nemlendirici	Haftada 2 kez önceden etkilenmiş alanlara TKS veya TKİ, ortalama 3 ay	Belli aralıklarla TKİ kullanımı
<b>TKS</b>	Haftada 1-2 kez önceden etkilenmiş alanlara	Haftada 2 kez önceden etkilenmiş alanlara Sınıf II ve III daha uygum, Sınıf I yeterince etkili değil 3 ay kullanıma ait veri mevcut	Haftada 1-3 kez 6 aya kadar	Haftada 1-2 kez önceden etkilenmiş alanlara Sınıf III'ten düşük etkili	İdamede yeri yok
<b>TKİ</b>	Haftada 2-3 kez önceden etkilenmiş alanlara	Takrolimus daha etkili 1 yıl güvenli klinik kullanımına ait veri mevcut	%0.03 ve %0.1 takrolimus 6 aya kadar	Yaş sınırlandırılmasına uyulması Fototerapi ile kombinasyonu önerilmez, güneş koruyucu ile birlikte önerilir	Önceden etkilenmiş alanlara Takrolimus haftada 2 kez 12 aya kadar, Pimekrolimus günde 1 kez 3 aya kadar, aralıklı ise daha uzun
<b>Fototerapi</b>	İdamede yeri yok	Tartışılmamış	İdamede kullanılabilir	Tartışılmamış	Haftada 1 db-UVB (Son dozla aynı dozda 4 hafta süre ile, sonraki 4 hafta boyunca doz %25 azaltılır 2 haftada bir, daha sonra doz %50 azaltılır ayda 1)PUVA tedavisi de kullanılabilir Nemlendiriciler, TKS ile kombine edilebilir Kalsinörin inhibitörleri ile kombinasyon yapılabilir (ancak dikkatli olunmalı)
<b>Antihistaminikler</b>	İdamede yeri yok	Kaşınıtı gidermede yeterli değil. Sedatifler uyku problemlerine de yardımcı olacağından tercih nedeni ancak idamede yeri yok H4R gibi alternatif reseptörlere karşı blokaj daha faydalı olabilir	H1 reseptörün C sinir fibrillerinde olması nedeniyle kaşınıtı hafiflettiği düşünülüyor. Çoğu kılavuzun aksine tedavide öneriliyor ancak idamede kullanımı yok	Normal tedavide de etkisiz olduğu düşünüldüğünden idamede de önerilmiyor	Birinci jenerasyon sedatif antihistaminikler tercih edilir, eşlik eden alerjik rinit/konjonktivit varsa ikinci jenerasyon tercih edilir ancak idamede yeri yok
<b>Mast hücre stabilizatörleri</b>	Tartışılmamış	Tartışılmamış	Tartışılmamış	Normal tedavide de etkisiz olduğu düşünüldüğünden idamede de önerilmiyor	Tartışılmamış
<b>Çamaşır suyu katkılı banyo</b>	Staph aureus dekolonizasyonu yaptığı için etkili	%5 çamaşır suyu 100 L'ye 100ml, tam dolu küvet	Tartışılmamış	Tartışılmamış	Tartışılmamış
<b>Nemlendiriciler</b>	İdame tedavide kullanım sıklığı ve miktarı yaşlara göre gram olarak önerilmiş, yağlı nemlendiricilerin banyo sonrası nemli deriye uygulaması öneriliyor	Emolyenler, banyo yağları, bariyer kremler önerilir	Hidrofilik yağların banyo sonrası nemli deriye uygulaması öneriliyor. Üre, laktat, kollagen katkıları faydalı denmiş	Yağlı nemlendiriciler kullanılması önerilir Üre ve gliserin katkısı fayda sağlayabilir ancak irritasyon yapabileceğinden dolayı çocuklara üre içeren ürün önerilmez	Günde birden çok kez kullanılmalı, bariyer özelliği olanlar tercih edilir, gliserol katkısı üre ve sodyum kloride göre daha iyi tolere edilir, 2 yaş altına propilen glikol irritasyon yapabilir, yerfistüğü içerenlerin allerji yapabileceğinden kullanılmaması önerilir

**Tablo 5.** Güncel kılavuzların karşılaştırılması (Devamı)

Tedavi	Kılavuzlar				
	Amerika	Avrupa	Japon	Alman	Polonya
<b>Diğer tedaviler</b>	Güvenli ve etkili olduğuna dair bazı kanıtlar var ancak ne zaman, ne kadar, hangi si tercih edilmeli net değil				
<b>Probiyotik/prebiyotik</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	kanıtlar var ancak ne zaman, ne kadar, hangi si tercih edilmeli net değil	Faydalı olduğuna dair yayınlar var denmiş öneri için yorum yok	Lactobacilli mevcut çalışmalarına göre tavsiye edilemez	Tartışılmamış
<b>Yağ asitleri</b>	Balık yağı n-3 yağ asitinden zengindir, n-6 yağ asiti ile yarıdır ve antiinflatuar etkisi var ancak AD'de etkinliği için kanıt az	Tartışılmamış	Kanda n-6/n-3 oranı artarsa önerilir	Herhangir tavsiye için yeterli çalışma yok	Tartışılmamış
<b>Vitamin D</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Tartışılmamış	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok
<b>Eliminasyon diyeti</b>	Tespit edilmiş bir besin alerjisi varsa diyet,  4-6 haftalık diyagnostik bir eliminasyon diyetini ve kontrollü bir meydan okumayı destekliyor	Tespit edilmiş bir besin alerjisi varsa kaçınılmalı yoksa normal diyet	Tespit edilmiş bir besin alerjisi varsa kaçınılmalı yoksa normal diyet	Tespit edilmiş bir besin alerjisi yoksa "özel AD diyeti" yoktur	Tartışılmamış
<b>Spesifik immünoterapi</b>	Genele tavsiye edilmez	Genele tavsiye edilmez  Şiddetli hastalık ve patch testinin pozitif olduğu seçili vakalarda özellikle ev tozu akarları, çimen, polene karşı	Tartışılmamış	Respiratuar alerjik hastalık eşlik ediyorsa ya da tespit edilmiş alerjen varsa önerilir	Respiratuar alerjik hastalık eşlik ediyorsa ya da tespit edilmiş alerjen varsa önerilir
<b>Çin bitkisel tedavisi</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Bir yıl önceki kılavuza göre önerilebilir denmiş (Saeki et al. 2016) bu kılavuzda ciddi yan etkleri olabileceği için bitki tedavileri önerilmemiş	Tartışılmamış	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok
<b>Hodan Yağı</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Genel olarak bitki tedavileri önerilmemiş	Tartışılmamış	Tartışılmamış
<b>Çuha çiçeği yağı</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Genel olarak bitki tedavileri önerilmemiş	Tartışılmamış	Tartışılmamış
<b>Çevresel faktörler</b>	Rutin olarak özel kıyafet, ev tozu akarlarından korunma gibi standart yaklaşıma karşı	Tartışılmamış	Ek yok	Mesleki potansiyel tetikleyici faktörlerin varsa belirlenmesi	Alerjen ve iritanlardan uzak durulması (Sigara dumanı, enfeksiyonlar, yün kıyafet, stress)
<b>Psikolojik yaklaşım</b>	Tartışılmamış	Tartışılmamış	Önerilir	Öneriliyor  Özellikle de tetikleyici olduğu vakalarda	Tartışılmamış

Enjeksiyon reaksiyonları %7 hastada görülür. Görülme sıklığı ve şiddeti kullanılan ilaç dozuna bağlı değildir (149).

Laboratuvar olarak bakıldığında ise karaciğer, böbrek ya da herhangi bir organ toksisitesini düşündürecek bulguya rastlanmamıştır. Tespit edilen tek laboratuvar bozukluğu dupilumab kullanan hastalarda 12. hafta civarında ortaya çıkan hafif bir eosinofilidir (157).

**Etkinliğin başlama hızı:** Dupilumab semptomları hızla kontrol altına alır. İlk 4 hafta içinde semptomlarda ciddi bir düzelmeye meydana gelir. Bu siklosporinden bile daha hızlıdır (153).

**Hastaya bağlı faktörlere göre ilacın etkinliğinin değerlendirilmesi:** Kilolu hastalarda serum dupilumab konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur ancak erişkinlerde vücut ağırlığına göre doz ayarlanması gerekli değildir. Yaşlılar, çocuklar, cinsiyetlerden birisi ya da beraberinde topikal kortikosteroid kullanılması dupilumabın farmakokinetiğini etkilememektedir (152).

Dupilumab AD tedavisinde etkin ve güvenilir bir ilaç olarak yerini almaktadır. Hastalığın çocuklarda daha sık görülmesi nedeniyle bu hastalardaki kullanımı, etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili klinik çalışmalara ivedilikle ihtiyaç vardır (154).

#### Öneriler

Dupilumabın AD'de kullanımı ile ilgili faz 1, 2 ve 3 çalışmaları yapılmış olup, Mart 2017 tarihinde FDA tarafından "topikal tedavilerin başarısız olduğu ya da kullanımının önerilmediği orta ve şiddetli erişkin AD'de" kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Dupilumab güvenli bir ilaçtır. İlacı bağımlı yan etkiler hafif ya da orta şiddette olup genel olarak plasebodan farklı değildir.

### 3) Ustekinumab

Ustekinumab IL- 12/23'ün p40 subünitesini hedefleyen insan kökenli monoklonal bir antikordur. Ustekinumabın AD'de ne şekilde etki ettiği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak IL-23'ün inhibe edilmesi ile yardımcı T17 ve yardımcı T22 hücrelerin bloke edildiği düşünülür. Bu hücrelerin rol oynadığı yollar AD patogeneğinde önemlidir (158).

Ustekinumab dermatolojide yalnızca psoriasisde endike olan bir ajandır ve AD'deki kullanımı endikasyon dışıdır. Bu ajanın AD kullanımı ile ilgili veriler son derece kısıtlıdır ve ilacın hangi hastalarda, hangi dozda ve ne süre ile kullanılacağı henüz bilinmemektedir. Mevcut çalışmalar ve olgu sunumlarında ustekinumab yalnızca diğer tedavilere dirençli ve şiddetli AD hastalarında kullanılmıştır.

**Etkinlik:** Bazı hastalarda hem klinik hem de laboratuvar olarak iyi sonuçlar alınırken, bir kısım hastada laboratuvardaki düzelmeye rağmen klinik olarak yeterli yanıt alınamamıştır. Diğer bir grup hastada da ise hem klinik hem de laboratuvar olarak herhangi bir düzelmeye olmamış hatta hastalık alevlenmiştir (159,160,161). İlacın etki ettiği hastaların hemen tamamında 2. ya da 3. enjeksiyonda kaşıntı ve lezyonlarda ciddi bir düzelmeye gözlenmiştir. Yani ustekinumab AD'de etkinliği kesin olarak öngörülemeden ancak etki ettiği hastalarda hızlı başarı sağlayan bir ajan olarak değerlendirilebilir (161,162).

**Yaş:** Ustekinumab 12 yaş üstü çocuklarda ve erişkin AD'de kullanılmıştır (163). Hastanın yaşının etkinlikte önemi olup olmadığını gösteren bir çalışma mevcut değildir.

**Doz:** Olguların çoğunda doz ayarlaması psoriasisde olduğu gibi hastanın kilosuna göre 45 mg ya da 90 mg olarak uygulanmıştır (164). Ancak bir çalışmada hastanın kilosundan bağımsız olarak 45 mg ve 90 mg dozlar birbiri ile karşılaştırılmış ancak ikisi arasında etkinlik açısından fark gözlenmemiştir (160).

**Uygulama protokolü ve doz aralığı:** Mevcut olgularda tedavi psoriasisde kullanılan protokol örnek alınarak uygulanmıştır. Ancak ilacın etkin bulunduğu olgularda bile 12 haftalık aralık uzun gelmiş ve hastalık genellikle 8. hafta civarında alevlenme göstermiştir. Bu nedenle muhtemelen ustekinumabın AD'deki kullanımında doz aralıklarının daha kısa olması uygun olacaktır (158,163).

**Yan etkiler:** Literatürde rapor edilen olguların hiç birisinde ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir (163,164).

**Öneriler**

Ustekinumab psoriasisde endike olan bir ajandır ve AD'deki kullanımı endikasyon dışıdır. Bu ajanın AD kullanımı ile ilgili veriler son derece kısıtlıdır ve ilacın hangi hastalarda, hangi dozda ve ne süre ile kullanılacağı henüz bilinmemektedir.

**v. Atopik Dermatit İdame Tedavisi**

Atopik dermatitin tekrarlayan kronik bir hastalık olması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle yeni atak gelişiminin engellenmesi ya da remisyon süresinin uzatılması için idame tedavi gündeme gelmektedir. AD'de normal görünümlü deride ve tedavi olmuş deride histopatolojik olarak hiperkeratoz, epidermal hiperplazi, hücreler arası ve endotelial ödem gibi yapısal değişiklikler yanı sıra epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, lezyonal deridekine benzer şekilde dendritik hücre popülasyonu, lokal proinflamatuvar sitokinler, lenfositik infiltrasyon ve RNA ekspresyon profili görülmekte olduğundan lezyon olmayan deri alanlarında da subklinik bir inflamasyon olduğu düşünülmektedir (165). Bu nedenle, AD idame tedavisinde proaktif tedavi yaklaşımı gündeme gelmiştir. Proaktif tedavide genellikle daha önce lezyon oluşmuş bölgelere topikal antiinflamatuvar tedavilerin aralıklı olarak uzun dönem uygulanması ve beraberinde lezyon olmayan deri alanlarını da içerecek şekilde tüm vücudun günlük nemlendirilmesi söz konusudur (165). Aslında AD idame tedavisi iki farklı durum için tanımlanabilmektedir. Buna göre hastalık hafif ya da orta şiddetli olarak ikiye ayrılır. Temel tedavilerle kontrol altına alınan hastalar hafif, alınamayan hastalar orta şiddetli kabul edilir (166). Hafif şiddette AD'in idame tedavisi temel tedavide yer alan uygun deri bakımı ve genel önlemleri içermektedir. Gliserol katkısının üre ve sodyum kloride göre daha iyi tolere edildiği, 2 yaş altına propilen glikolün iritasyon, yarfıstığı içeren nemlendiricilerin alerji, üre içeren ürünlerin çocuklarda iritasyon yapabileceği uyarıları dikkate alınarak kullanılacak nemlendiricilerin yağlı olması, deri bariyerini onarmaya yardımcı katkı maddeleri içermesi ve nemli deriye uygulanması tercih edilmelidir. Staphylococcus aureus kolonizasyonunu azaltması ve bakteriyel direnç neden

olmaması nedeniyle tercih edilebilecek 1ml/L sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) katkılı haftada 2 kez banyo da sıklıkla önerilmektedir (64, 65, 76, 78, 82, 102, 109, 167). Orta-şiddetli atopik dermatit idame tedavisinde önerilen ise ilk belirti görülür görülmez ya da atak yapmaya meyilli normal görünümlü deri alanlarına haftada 2-3 kez topikal kalsinörin inhibitörlerinin ya da antimikrobiyal içermeyen orta güçte topikal kortikosteroidlerin haftada 1-2 kez düzenli uygulanması şeklindedir (166). Yüz bölgesine ise düşük etkili TKS ya da öncelikli olarak TKİ önerilir. Klinik çalışmalarda 16 hafta boyunca haftada 2 kez uygulanan orta güçte kortikosteroid idame tedavisinde yan etki bildirilmemiştir. Literatürde TKİ ile 1 yıl proaktif tedavi ile yan etki görülmediği bildirilmiştir (64,65,76,78,81,102,109,167).

Güncel tedavi kılavuzlarında nemlendirici, TKS ve TKİ kullanım önerilerinde bazı farklılıklar vardır örneğin Polonya tedavi kılavuzunda TKS idame tedavide önerilmemiştir, TKİ arasında çoğu kılavuz ayırım ya da üstünlükten bahsetmezken, Japon kılavuzu sadece takrolimus önermekte, Avrupa tedavi kılavuzunda da takrolimusun pimekrolimusa göre daha etkili olduğu belirtilmektedir.

İdame tedavide fototerapi kullanılabileceği Japon ve Polonya kılavuzlarında belirtilmiştir. Etkinliği, düşük risk profili, kolay uygulanması nedeniyle darband-UVB tercih edilmektedir. İdame tedavide %95 düzelmenin ardından son dozda haftada 1 kez 4 hafta, 2 haftada bir doz %25 azaltılarak 4 hafta, ya da ayda bir doz %50 azaltılarak uygulanabileceği belirtilmiştir (64,81,167). Fototerapi TKİ hariç diğer tedavilerle kombine edilir, diğer kılavuzlar önermiyorken Polonya kılavuzunda TKİ-fototerapi kombinasyonu yapılabileceği ancak dikkatli olunması gerektiğini belirtmiştir. Güncel tedavi kılavuzlarında proaktif

tedaviler (Tablo5)'de özetlenmiştir (64, 76, 81, 102, 109, 167).

**Öneriler**

İdame tedavide daha çok darband-UVB olmak üzere fototerapi kullanılabilir.



## Öneriler

Atopik dermatitin idame tedavisinde temel tedavide yer alan vücudun günlük nemlendirilmesi ve koruyucu önlemlere dikkat edilmesi gerekir. Nemlendiricilerin yağlı olması ve deri bariyerini onarmaya yardımcı katkı maddeleri içermesi tercih edilir. Çocuklara üre içeren ürünler irritasyon yapabilmemesi nedeniyle tercih edilmemelidir.

Staphylococcus aureus kolonizasyonunu azaltması ve bakteriyel direnç sebepleri olmaması nedeniyle sodyum hipoklorit ile haftada 2 kez banyo faydalı olabilir.

İlk belirti görülür görülmez ya da atak yapmaya meyilli normal görünümlü deri alanlarına takrolimus pomad ya da pimekrolimus krem haftada 2 kez kullanılabilir.

Yüz bölgesine sınıf I TKS ilk belirti görülür görülmez, diğer vücut bölgelerine ise antimikrobiyal içermeyen Sınıf II TKS kullanılabilir ancak öncelikli tercih edilmemelidir.

## vi. Atopik Dermatitte Adjuvant Tedavi

Atopik dermatit epidermal bariyer disfonksiyonu, immün disregülasyon ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalığın kronik seyri, topikal ve sistemik tedavilerin zaman zaman yetersiz kalması ya da yan etkilerinin gelişmesi nedeniyle alternatif ve tamamlayıcı tedavi arayışları gündeme gelmektedir.

### a. Diyet

#### 1) Probiyotikler, Prebiyotikler ve Simbiyotikler

Belli bir konsantrasyonda mikrobiyal dengeyi düzenleyerek faydalı olan canlı mikroorganizmalara probiyotik denir. Probiyotikler insan vücudunda doğal olarak bulunan ya da onlara benzeyen mikroorganizmalardır. Yunanca kelime olan “Pro” “için” demektir, “biotic” ise “bios” yani “yaşam” demektir. Prebiyotik konağa faydalı mikroorganizmaların çoğalması ve aktivitesini seçici olarak arttıran sindirilemez yiyecek içeriğidir. Probiyotikler tek başına alındığında kolondaki doğal florada bulunan faydalı bakterilerin çoğalmasını sağlar. Simbiyotik, probiyotik ve prebiyotik her ikisini de içeren üründür (168,169).

Normal barsak florası sindirime yardımcı olduğu gibi aynı zamanda lokal ve genel bağışıklık sistemini de etkiler. Sağlıklı bir çocukta barsak florasında laktobasiller çoğunlukta iken, alerjiye yatkın çocuklarda Gram (-) bakteriler ve staphylococcus aureus'un arttığı bildirilmiştir. Probiyotiklerle AD hastalarının

barsak florasındaki bu dengeyi yeniden kurmak hedeflenmektedir. Ayrıca, probiyotiklerin Th2'den daha fazla Th1 ağırlıklı lenfositleri indüklediği ve IgE üretimini azalttığı düşünülmektedir (168-170).

Besinlerle veya destek amaçlı alınan probiyotikler bakteri veya mayalardır. Laktik asit bakterileri (*Lactobacilli acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. bulgaricus*) Bifidobakteriler (*Bifidobacterium breve*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*), Mayalar (*Saccaromyces boulardii*) diğer (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium butyricum*, *Lactococcus lactis*)'dir. Oral probiyotiklerin konakçıda patojenik ya da toksik etkiler göstermemesi, bağırsak hücrelerine tutunabilmesi, üreyebilmesi, antibakteriyel ürünler üretebilmesi, mukozal ve sistemik bir immün yanıt yaratabilmesi, geçici olarak kolonize olması, doğal flora yerine geçmeyip mevcut olana eklenmesi istenir. Etki mekanizmaları ise patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak, antimikrobiyal bileşikler üretmek, besin elemanları ve kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmek, sindirimi sağlayan enzimlerin aktivasyonunu sağlamak, amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretimini azaltmak ve bağışıklık sistemini iyileştirmektedir (168-170).

Probiyotikler kapsül, tablet, saşe veya toz şeklinde bulunurlar. Çeşitli fermente besinlerde yoğurt ve sütü içeceklerde olabilirler. En sık kullanılan probiyotik *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacilli reuteri*, *Lactobacilli rhamnosus*, *Lactobacilli*

*acidophilus*'tur. Yan etkileri sınırlıdır. Bunlar arasında bronşit, enfeksiyonlar, barsak iskemisinden bahsedilse de birçok çalışma yan etkilerin plasebodan farklı olmadığını bildirmiştir (168,169).

Probiyotiklerin alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu tartışmalı bir konudur. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri araştırılmıştır. Probiyotiklerin atopik dermatit tedavisinde ve korunmasında yararlı olabileceğini destekleyen çalışmalar ve kanıtlar vardır. Yeni doğanın barsak florası barsak-ilişkili lenfoid dokuların uyarılması ve sağlıklı bir immün sistem gelişimi için gereklidir. Alerjik hastalıkları olan bebeklerin barsak florası daha farklı ve çeşitliliği düşük bulunmuştur. Probiyotik, prebiyotik veya simbiyotiklerle barsak florasına müdahale sonrası immün yanıtın düzenlendiği, alerjik hastalıkların gelişmesinin önleyebileceği ve hastalığın tedavisine katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde farklı bakteriyel ürünlerin karışımı ve *Lactobacillus* türlerinin *Bifidobacterium* türlerine göre AD SCORAD indeksini azaltmada etkili bulunduğu belirtilmiştir (170). 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde 8 haftalık oral probiyotik alımının 1 yaş üzeri çocuklarda AD tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (171). Aynı çalışmada 8 haftadan daha uzun süre probiyotik kullanımının ek fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Probiyotik ve prebiyotik farklı bakterileri içeren karışımlar ya da *Lactobacillus* türleri diğer probiyotik alternatiflerine göre daha etkili bulunmuş. Ancak, araştırmaya dahil edilen randomize kontrollü çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, çalışmalar arasında metodolojik ve biyolojik farklılıklar olması nedeniyle sonuçların fazla iyimser olduğu düşünülmüştür (172). Güncel tedavi kılavuzlarından Amerika64 ve Almanya (109) kılavuzlarında tavsiye edilmesi için yeterli kanıt yok denilmiş, Avrupa kılavuzunda (78) güvenli ve etkili olduğuna dair bazı kanıtların olduğu ancak ne zaman, ne kadar, hangi bakteri/mayanın tercih edilmesinin daha faydalı ola-

### Öneriler

Bugünkü verilere göre çocuklarda AD gelişmesinin önlenmesinde veya AD tedavisinde rutin olarak probiyotik kullanımı önerilemez. Diğer taraftan güvenli ve etkili olduğu yönünde kanıtların da olması nedeniyle seçili vakalarda önerilebilir.

cağının net olmadığı belirtilmiş, Japonya kılavuzunda81 güvenli ve etkili olduğu yönünde bazı kanıtlar olduğu belirtilmiş, Polonya kılavuzunda (167) ise konu tartışılmamıştır (Tablo 5)(64, 76, 78, 81, 102, 109, 167).

## 2) Yağ Asitleri

AD'de delta-6-desaturase aktivitesi düşük bulunmuştur (173). Ekzemalı hastalarda kanda azalmış yağ asiti seviyesi tespit edilmiş olduğundan esansiyel yağ asitlerinin AD patogenezinde rolü olduğu düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda esansiyel n-6 yağ asiti takviyesinin etkinliği gösterilememiştir. Daha sonra, n-6 ile yarışarak antiinflamatuvar özellik gösterdiği düşünülen n-3 yağ asiti gündeme gelmiştir (64, 168, 169, 173). Balık yağı n-3 yağ asitinden zengindir. Kanda n-6/n-3 oranı artarsa n-3 yağ asiti takviyesi önerilmiştir (81). Gama linolenik asit (GLA) bir çeşit esansiyel yağ asitidir ve prostaglandin E1 gibi bazı mediatorlerin prekürsürüdür. GLA ile ilgili bazı çalışmalarda AD'de inflamasyon ve immüniteyi düzelttiği belirtilmekle birlikte bu çalışmalarda GLA için farklı kaynaklar kullanılmıştır; hodan yağı (%23 GLA) ve çuha çiçeği yağı (% 8-10 GLA) (168,169). Bu her iki yağın oral takviyesi Cochrane derlemesinde ekzema için etkisiz olarak değerlendirilmiştir(14). Hodan yağı ve çuha çiçeği yağı güncel kılavuzlarda önerilmemiştir (64, 76, 78, 81, 102, 109, 167).

### Öneriler

Esansiyel yağ asitlerinin AD tedavisinde standart olarak kullanımı önerilemez ancak kanda n-6/n-3 oranı artarsa n-3 yağ asiti takviyesi hasta bazında değerlendirilebilir.

## 3) Çin Bitki Tedavisi

AD'de bitki kökenli tedaviler topikal ya da sistemik olarak uygulanabilmektedir Bunlardan Çin bitki tedavileri (ÇBT) genellikle birden çok bitkinin bir araya getirildiği özel isimli karışımlardır. *Zemaphyte*, *Xiano-Feng-San*, *Hochu-ekki-to* gibi etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiş olanlar yanısıra Japonya'da genel dermatoloji klinikleri tarafından reçete edilen birçok başka ürün de mevcuttur (65,81). 2013 Cochrane derlemesinde 28 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve oral ya

da topikal ÇBT'nin çocuk ya da erişkin AD tedavisinde faydalı olmadığı belirtilmiştir (174,175). ÇBT'nin literatürde belirtilen yan etkileri arasında diyare, transaminazlarda yükselme, hastalık alevlenmesi ve geri dönüşümlü kardiyomyopati gibi yan etkiler yanı sıra fatal hepatik nekroz, nefropati gibi çok ciddi yan etkiler belirtilmiştir (65,81). Diğer taraftan, ÇBT adı altında bitki çiçeği ve bitki çekirdeği yanında bitki olmayan içerikler de olabileceğine dikkat çekilmiştir (175). 2016 yılı Japon kılavuzunda ÇBT tedavisinin dirençli hastalarda diğer tedavilerle kombinasyonu düşünülebilir denmiş olmasına rağmen 2017 Japon kılavuzunda ve Polonya kılavuzlarında tavsiye etmek için yeterli kanıt olmadığı görüşü vardır, Avrupa ve Alman kılavuzlarında ise tartışılmamıştır (Tablo 5) (64, 76, 78, 81, 102, 109,167).

#### Öneriler

Tavsiye etmek için yeterli bir kanıt yoktur.

#### 4) Oral vitamin D

SAD hastalarının serum vitamin D düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar vardır. Çalışmalarda AD hastalarına vitamin D replasmanının hastalık aktivite skoruna etkisi ise değişkendir (168). Güncel kılavuzlarda vitamin D replasmanı önerilmemiştir (Tablo 5) (64, 76, 78, 81, 102, 109, 167).

#### Öneriler

Oral D vitamini tavsiye etmek için yeterli bir kanıt olmamakla beraber eksikliği durumunda replasmanı önerilir.

#### 5) Eliminasyon Diyeti

AD'de besin alerjisi nadir değildir, şüpheli durumlarda besin alerjisi testi yapılmalıdır (65,168). Mevcut kılavuzların çoğu tespit edilmiş bir besin alerjisi yoksa özel bir diyet önermemektedir. Amerika kılavuzunda ise şüpheli bir durum var ve testte pozitiflik yoksa 4-6 haftalık tanısız bir eliminasyon diyetini ve kontrollü bir eliminasyon diyetini desteklemektedir (64, 76, 78, 81, 102, 109, 167).

#### Öneriler

AD'de şüpheli durumda besin alerjisi araştırılmalıdır. Beslenme bozukluğuna sebep olmamak için tespit edilmiş bir besin alerjisi yoksa eliminasyon diyeti önerilmez.

#### b. Çevresel Faktörler

AD'de deri bariyer fonksiyonunun bozuk olduğu bu nedenle alerjenlerin deriden girerek immun sistem aktivasyonu yaptığı, bu durumun da daha sonra saman nezlesi, astım gibi atopik hastalıkların gelişimine yol açtığı düşünülmektedir ve bu durum da atopik yürüyüş olarak bilinmektedir. Dolayısı ile deri inflamasyonu ve bariyer fonksiyonunun, uzun dönem kontrolünün ilerde atopik hastalıkların gelişimini de önleyeceği düşünülmektedir. AD'de derinin nemlendirilmesi temel tedavilerdendir. Yine aynı nedenlerle derinin bariyer fonksiyonunu bozabilecek çevresel faktörlerden uzak durulması gerekir. Bu alerjen ve iritanların başlıcaları sabunlar, deterjanlar, ev tozu ve akarları, formaldehit ve toluen gibi çözücüler, enfeksiyonlar, sigara, yünlü giysiler, ev akarlarıdır. AD hastalarının eşik düzeyi düşük olduğu için bu genel alerjen ve iritanlardan uzak durmaları, nötral pH'lı sabun kullanmaları, giysilerini yumuşak ve pamuklu tercih etmeleri, yeni giysileri tercihan sıvı temizleyicilerle yıkayıp, çok iyi durulandıktan sonra kullanmaları, aşırı sıcak ve aşırı nemden kaçınmaları önerilir. Mesleki potansiyel tetikleyici faktörlerin varsa belirlenmesi de önerilmektedir. Bu önlemlerin yanı sıra hasta bazında bir yaklaşım yapılması önerilmektedir (64, 76, 78, 81, 102, 109, 167).

#### Öneriler

Deri bariyer fonksiyonunu bozabilecek iritanlardan kaçınılması, potansiyel tetikleyicilerin tespiti ve hasta bazında bir yaklaşım önerilir.

#### c. Psikolojik Faktörler

AD saman nezlesi ve astım gibi atopik hastalıklara yatkınlık yaptığı gibi, kronik kaşıntı ve inflamasyon nedeniyle nadir olmayarak uyku problemlerine, depresyona, çocuklukta konuşma bozukluğu ve hi-

peraktivite bozukluğu gibi komorbid mental sağlık sorunlarına da yol açar (47).

AD'deki uyku bozuklukları; uyku kalitesinde düşme, gece uykudan uyanma, gün içinde uykulu olma şeklindedir. Uyku sorunları ile AD şiddeti arasında ilişki tespit edilmiştir. Çocukluk çağı AD'de yaşam kalitesini en çok etkileyen faktörün uyku sorunu olduğu bildirilmiştir. Uyku sorunları yaşayan hastalarda gün içinde yorgunluk, halsizlik ve depresyon gibi bazı mental hastalıklar görülebilir (47,176,177). AD hastalarının üçte birinde depresyonun 1 veya birden fazla semptomu görülür. AD hastalarında depresyonun yanı sıra anksiyete, konsantrasyon bozukluğu bildirilmiş, hatta uyku bozukluğu, depresyon ya da kullanılan antihistaminiklere bağlı incinme, yaralanma ya da kırık görülebilmektedir. Uyku problemleri yaşayan hastalara siklosporin, metotreksat gibi sistemik tedavi alternatiflerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (47, 176, 177). Son kılavuzlardan Alman ve Japon kılavuzlarında AD hastalarına etiolojide mental hastalıkların rol oynadığı olgularda psikiyatrik danışmanlık önerilmiştir (Tablo5) (64, 76, 78, 81, 102, 109, 167).

### Öneriler

Tetikleyici olduğu olgularda komorbid mental hastalıklar açısından psikiyatri konsültasyonu istenmelidir.

Uygun topikal tedaviye rağmen uyku problemleri yaşayan hastalarda sistemik tedavi alternatifleri değerlendirilmelidir.

### Kaynaklar

- Flohr C, Mann J: New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3-16.
- Nutten S: Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 8-16.
- Megna M, Patruno C, Balato A, Napolitano M, Balato N: Adult Atopic Dermatitis: Less Certainty, More Challenges. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 276-277.
- Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K: The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev* 2017; 278: 246-262.
- Bieber T: Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22:125-37.
- Deleuran M, Vestergaard C: Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 2-6.
- Rybojad M: Atopic dermatitis. *Arch Pediatr* 2012;19:882-5.
- Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-1122.
- Silverberg NB, Silverberg JI: Atopic dermatitis: Part I. *Clin Dermatol* 2017; 35: 341-343.
- Brown SJ, McLean WH: One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 751-62.
- Novak N, Leung DY: Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 778-83.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, ve ark. Leung DY: Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 150-5.
- Ong PY: New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2014; 75: 171-175.
- Sidbury R, Khorsand K: Evolving Concepts in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17:42.
- Tauber M, Balica S, Hsu CY, ve ark. Paul CF: Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1272-1274.
- McKee PH, Calonje E, Granter SR: Pathology of the skin. 3.baskı. St Louis, Elsevier Mosby 2005; 171-181.
- Williams HC: Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 522-529.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, ve ark. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-446.
- Cipriani F, Dondi A, Ricci G: Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 630-638.
- Brown SJ: Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. *J Pathol* 2017; 241: 140-145.
- Gupta D: Atopic Dermatitis: A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1269-85.
- Annesi-Maesano I, Moreau D, Caillaud D, ve ark. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir Med* 2007; 101: 1721-1729.
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, ve ark. GINI Study Group; LISA Study Group: Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1331-1337.
- Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, ve ark. ISAAC Phase III Study Group: Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax* 2013; 68: 351-360.
- Yang YW, Tsai CL, Lu CY: Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009; 161: 373-383.

26. Nwaru BI, Craig LC, Allan K, ve ark. Breastfeeding and introduction of complementary foods during infancy in relation to the risk of asthma and atopic diseases up to 10 years. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1263-1273.
27. Cabana MD: The Role of Hydrolyzed Formula in Allergy Prevention. *Ann Nutr Metab* 2017; 70: 38-45.
28. Koutroulis I, Magnelli L, Gaughan J, Weiner E, Kratimenos P: Atopic dermatitis is more severe in children over the age of two who have an increased body mass index. *Acta Paediatr* 2015; 104: 713-717.
29. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M: Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol* 2012; 166: 498-504.
30. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259-1260.
31. Johnston SL, Openshaw PJ: The protective effect of childhood infections. *BMJ* 2001; 322: 376-377.
32. Cramer C, Link E, Horster M, ve ark. LISApus Study Group and the GINIplus Study Group: Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1254-1260.
33. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, ve ark. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 3-21.
34. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW: Clinical Features of Atopic Dermatitis in Adults Are Different according to Onset. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1360-1366.
35. Buggiani G, Ricceri F, Lotti T: Atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2008; 21: 96-100.
36. Kim KH: Clinical pearls from atopic dermatitis and its infectious complications. *Br J Dermatol* 2014; 170: 25-30.
37. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C: Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* 2015; 70: 836-845.
38. Julián-González RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, ve ark. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 580-583.
39. Fölster-Holst R, Kiene P, Brodersen JP, Christophers E: Dermatitis papulosa juvenilis. *Hautarzt* 1996; 47: 129-131.
40. Brans R, Hübner A, Gediga G, John SM: Prevalence of foot eczema and associated occupational and non-occupational factors in patients with hand eczema. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 100-107.
41. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM: Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006; 17: 123-127.
42. Wolf R, Orion E, Tüzün Y: Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol* 2014; 32: 131-140.
43. Samimi M: Cheilitis: Diagnosis and treatment. *Presse Med* 2016; 45: 240-250.
44. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z: The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 67-73.
45. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ: The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 68-73.
46. Silverberg JI, Simpson EL: Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 476-486.
47. Silverberg JI: Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol* 2017; 35: 360-366.
48. Sanna L, Stuart AL, Pasco JA, ve ark. Atopic disorders and depression: findings from a large, population-based study. *J Affect Disord* 2014; 155: 261-265.
49. Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP: Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy* 2017; 72: 783-791.
50. Nicholas MN, Gooderham MJ: Atopic Dermatitis, Depression, and Suicidality. *J Cutan Med Surg* 2017; 21: 237-242.
51. Mohan GC, Silverberg JI: Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 522-528.
52. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, ve ark. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 130-136.
53. Standl M, Tesch F, Baurecht H, ve ark. Association of Atopic Dermatitis with Cardiovascular Risk Factors and Diseases. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1074-1081.
54. Siegfried EC, Hebert AA: Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med* 2015; 4: 884-917.
55. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, ve ark. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Section on Pediatrics; European Academy of Allergy and Clinical Immunology-Clemens von Pirquet Foundation: Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195-209.
56. Schmitt J, Langan S, Deckert S, ve ark. Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative: Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1337-1347.

57. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; 157: 645-658.
58. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-18.
59. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, ve ark. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
60. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B: Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 198-205.
61. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O, ve ark. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 515-517.
62. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, ve ark. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68: 498-506.
63. 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.
64. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1218-1233.
65. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, ve ark. Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association: Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol* 2016; 43: 1117-1145.
66. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C: Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015; 72: 992-1002.
67. Williams HC: Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314.
68. Dai YS: Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 157-66.
69. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338-351.
70. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, ve ark. Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014; 63: 377-398.
71. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387: 1109-1122.
72. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, ve ark. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65: 911-918.
73. Kezic S, Novak N, Jakasa I, ve ark. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci* 2014; 19: 542-556.
74. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, ve ark. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014 134: 818-823.
75. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, ve ark. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2511-2514.
76. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116-132.
77. Luger T, De Raevé L, Gelmetti C, ve ark. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 758-766.
78. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, ve ark. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force: ETFAD/EADV Eczema Task Force 2015 Position Paper on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in Adult and Paediatric Patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729-747.
79. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R: Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 592-597.
80. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, ve ark. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis—Short version. *Allergo J Int* 2016; 25: 82-95.
81. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, ve ark. Japanese Society of Allergology: Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int* 2017; 66: 230-247.
82. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 736-743.
83. Lübke J, Pournaras CC, Saurat JH: Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249-251.
84. Wetzel S, Wollenberg A: Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 4: 73-74.
85. Kong HH, Oh J, Deming C, ve ark. NISC Comparative Sequence Program, Murray PR, Turner ML, Segre JA: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22: 850-859.
86. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD003871.

87. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, ve ark. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2013; 123: 917–927.
88. Zane LT, Chanda S, Jarnagin K, Nelson DB, Spelman L, Gold LS: Crisaborole and its potential role in treating atopic dermatitis: overview of early clinical studies. *Immunotherapy* 2016; 8: 853–66.
89. Jarnagin K, Chanda S, Coronado D, ve ark. Crisaborole topical ointment, 2%: a nonsteroidal, topical, anti-inflammatory phosphodiesterase 4 inhibitor in clinical development for the treatment of atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 390–396.
90. Tom WL, Van Syoc M, Chanda S, Zane LT: Pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of crisaborole topical ointment, 2% in adolescents with atopic dermatitis: an open-label phase 2a study. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 150–159.
91. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, ve ark. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 494–503.
92. Freund YR, Akama T, Alley MR, ve ark. Boron-based phosphodiesterase inhibitors show novel binding of boron to PDE4 bimetal center. *FEBS Lett* 2012; 586: 3410–3414.
93. Ellis C, Luger T, Abeck D, ve ark. ICCAD II Faculty/International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; 148: 3-10.
94. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI: Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014; 170: 501–513.
95. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M: Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1117–1120.
96. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES: The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health* 2008; 67: 254–260.
97. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, ve ark. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2880–2887.
98. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S: Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover designed study. *Allergy* 1994; 49: 22-26.
99. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA: Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994; 73: 117-22.
100. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R: The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122: 545-551.
101. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, ve ark. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002; 205: 40-45.
102. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, ve ark American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-349.
103. Diepgen TL: Early Treatment of the Atopic Child Study G. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 278-86.
104. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M: Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 49-57.
105. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA: Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 14-30.
106. Ring J, Alomar A, Bieber T, ve ark. European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1176-1193.
107. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M: The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125-136.
108. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J: Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667-674.
109. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, ve ark. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 92-106.
110. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, ve ark. What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017; 176: 910-927.
111. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M: Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 606-619.
112. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.

113. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E: Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653-659.
114. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, ve ark. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-58.
115. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, ve ark. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 22-27.
116. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, ve ark. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1621-1627.
117. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA: Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebocontrolled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-330.
118. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ: Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate to- severe atopic eczema: a doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839-846.
119. Murphy LA, Atherton D: A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-303
120. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC: Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 141-145.
121. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MMG, Boos JD, Schmitt J, Spuls PI: A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353-359.
122. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B: Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 351-356.
123. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ: An open-label, doseranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156: 346-351.
124. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, ve ark. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 43-49.
125. Haeck IM, Knol MJ, ten Berge O, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM: Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporine A as long-term treatment in adult patients within severe atopic dermatitis a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1074-11084.
126. Ballester I, Silvestre JF, Pe´rez-Crespo M, Lucas A: Severe adult atopic dermatitis: treatment with mycophenolate mofetil in 8 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 883-887.
127. Murray ML, Cohen JB: Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 23-27.
128. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS: Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 689-694.
129. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, ve ark. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 189-197.
130. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, ve ark. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1033-1040.
131. Reinhold U, Kukel S, Brzoska J, Kreysel HW: Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 58-63.
132. Noh G, Lee K: Successful interferon alpha therapy in atopic dermatitis of Besnier’s prurigo pattern with normal serum IgE and blood eosinophil fraction: randomized case-controlled study. *Cytokine* 2001; 13: 124-128.
133. Panahi Y, Davoudi SM, Madanchi N, Abolhasani E: Recombinant human interferon gamma (Gamma Immunex) in treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Med* 2012; 12: 241-245.
134. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, ve ark. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 661-668.
135. Caruso C, Gaeta F, Valluzzi RL, Romano A: Omalizumab efficacy in a girl with atopic dermatitis. *Allergy* 2010; 65: 278-279.
136. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I: Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 168-170.
137. Andres C, Belloni B, Mempel M, Ring J: Omalizumab for patients with severe and therapy- refractory atopic eczema? *CurrAllergy Astma Rep* 2008; 8: 179-80.
138. Amrol D: Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J* 2010; 103: 554-558.
139. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB: Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530-537.
140. Belloni B, Ziai M, Lim A, ve ark. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223-1225.
141. Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, ve ark. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 2014; 69: 132-135.



142. Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Grohé C: Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res* 2011; 16: 407-410.
143. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK: Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 496-500.
144. Toledo F, Silvestre JF, Munoz C: Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 :1325-1327.
145. Quist SR, Ambach A, Göppner D, ve ark. Long-term Treatment of Severe Recalcitrant Atopic Dermatitis with Omalizumab, an Anti-immunoglobulin E. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 206-208.
146. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ: Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 68-72
147. Kovalenko P, DiCioccio AT, Davis JD: Exploratory Population PK Analysis of Dupilumab, a Fully Human Monoclonal Antibody Against IL-4Ra, in Atopic Dermatitis Patients and Normal Volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol* 2016; 5: 617-624.
148. Choy M: Pharmaceutical Approval Update. *P T.* 2017; 42: 436-437.
149. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate- to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2015; 387: 40-52.
150. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E: Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy* 2015; 7: 1043-1058.
151. No DJ, Amin M, Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ: Atopic dermatitis 2017: where we were 10-15 years ago in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2017; 30: 1-2.
152. Shirley M: Dupilumab: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77: 1115-1121.
153. Tsianakas A, Ständer S: Dupilumab: a milestone in the treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 2015; 387: 4-5.
154. Han Y, Chen Y, Liu X, ve ark. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 888-891.
155. McGregor S, Farhangian M, Feldman SR: Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: A clinical trial review. *Expert Opin. Biol. Ther* 2015; 15: 1-4.
156. Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1090.
157. Kraft M, Worm M: Dupilumab in the treatment of moderate-to- severe atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol* 2017; 13: 301-310.
158. Shroff A, Guttman-Yassky E: Successful use of ustekinumab therapy in refractory severe atopic dermatitis. *JAAD Case Reports* 2015; 1: 25-26.
159. Lis-Swiety A, Skrzypek-Salamon A, Arasiewicz H, Brzezińska-Wcisło L: Atopic dermatitis exacerbated with ustekinumab in a psoriatic patient with childhood history of atopy. *Allergol Int* 2015; 64: 382-383.
160. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, ve ark. Efficacy and Safety of Ustekinumab in Japanese Patients with Severe Atopic Dermatitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *Br J Dermatol* 2017; 177: 419-427.
161. Nic Dhonnche E, Clowry J, Dunphy M, Buckley C, Field S, Paul L: Treatment of severe atopic dermatitis with ustekinumab: a case series of 10 patients. *Br J Dermatol* 2016.
162. Agusti-Mejias A, Messeguer M, García R, Febrer I: Severe Refractory Atopic Dermatitis in an Adolescent Patient Successfully Treated with Ustekinumab. *Ann Dermatol* 2013; 3: 368-370.
163. Wlodek C, Hewitt H, Kennedy CT: Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 625-627.
164. Fernández-Antón Martínez MC, Alfageme Roldán F, Ciudad Blanco C, Suárez Fernández R: Ustekinumab in the Treatment of Severe Atopic Dermatitis: A Preliminary Report of Our Experience With 4 Patients. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 312-313.
165. Tang TS, Bieber T, Williams HC: Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1615-1625.
166. Eichenfield L F, Boguniewicz M, Simpson E, ve ark. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care. *Pediatrics* 2015; 136: 554-65.
167. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, ve ark. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the dermatological section, Polish society of allergology, and the allergology section, Polish society of dermatology. *Postepy Derm Alergol* 2015; 32: 235-249.
168. Schlichte MJ, Vandersall A, Katta R: Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept* 2016; 6: 23-29.
169. Viera BL, Lim NR, LohmanME, Lio PA: Complementary and alternative medicine for atopic dermatitis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 557-581.
170. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY: Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 217-226.
171. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin yYF, Dimaano L, Garcia-Romero MT: Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 236-242.

- 
172. Tang ML, Lodge CJ: Examining the evidence for using synbiotics to treat or prevent atopic dermatitis. *JAMA Pediatr* 2016; 170 :201-203.
173. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphhreys R, Ernst E: Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD004416.
174. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK: Diet in dermatology. Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1039.
175. Gu S, Yang AW, Xue CC, ve ark. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD0088642.
176. Mochizuki H, Schut C, Nattkemper LA, Yosipovitch G: Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments. *Allergolog Int* 2017; 66: 14-21.
177. Schut C, Mollanazar NK, Kupfer J, Gieler U, Yosipovitch G: Psychological interventions in the treatment of chronic itch. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 157-161.









