



Astım Allerji immünoloji



Asthma Allergy Immunology

www.aai.org.tr

Cilt / Volume: 16, Ek Sayı / Supplement: 2, Ekim / October, 2018

ATOPIK DERMATİT TANI VE TEDAVİSİNE YAKLAŞIM: ULUSAL REHBER 2018

ve

ÜRTİKER TANI VE TEDAVİSİ GÜNCEL DURUM RAPORU

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ATOPIC
DERMATITIS: NATIONAL GUIDELINE 2018

and

URTICARIA DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
POSITION PAPER

Ek Sayı Editörü

Prof. Dr. Koray HARMANCI

Ek Sayı Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Pınar UYSAL, Doç. Dr. Mustafa ARGİ





Astım Allerji İmmünoloji Asthma Allergy Immunology

Yayın Türü / Publication Type

Yaygın Süreli Yayın / Extensive Periodical

Yayın Şekli / Publication Period

Yılda üç sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık) / Is published three times per year (April, August, December)

Yayın Dili / Publication Language

Türkçe-İngilizce / Turkish-English

Sahibi / Owner

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği adına /
On the behalf of the Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology
Prof. Dr. Bülent Enis Şekerel

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager

Prof. Dr. Ömer Kalaycı

ISSN: 1308-9234

Yayın İdare Adresi / Management Contact

Mustafa Kemal Mah. 2124 . Sok. No: 16/3-4 Çankaya/Ankara, Türkiye
Telefon: (0 312) 219 66 31 Faks: (0312) 219 66 57 E-posta: sekreter@aid.org.tr

Yayın Hizmetleri / Publication Services

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara, Türkiye
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Baskı / Print

Sonsöz Gazetecilik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar Sanayi Sitesi 35. Cadde No: 56 İvedik, Ankara, Türkiye
Tel: (0312) 394 57 71

Bu sayı 1000 adet basılmıştır / This issue is published as 1000 copies

Basım Tarihi: 30.10.2018 / Published on October 30, 2018



Astım Allerji İmmünoloji TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases, Index Copernicus, CINAHL, Türkiye Atıf Dizini ve ISI Web of Science - Emerging Sources Citation Index tarafından indekslenmektedir.

Asthma Allergy Immunology is indexed in Turkish Medical Index of TUBITAK/ULAKBİM, EBSCOhost Research Databases, Index Copernicus, CINAHL, Turkey Citation Index and ISI Web of Science - Emerging Sources Citation Index.

Bu dergideki yazıların dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, redaksiyonu, dizimi, Türkçe, İngilizce özetlerinin ve kaynakların kontrolü ve düzeltilmesi, derginin yayıma hazır hale getirilmesi BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San.Tic. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Review of the articles in the journal to make sure they conform to publishing standards, redaction, typesetting, the review of English abstract and sources, getting the journal ready for publication and finally the publishing process has been the responsibility of BULUŞ Design and Printing Services Company.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence)
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).
The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).



ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.



Editör / Editor	Fazıl Orhan
Yardımcı Editörler / Associate Editors	Ersoy Civelek Özlem Keskin Mustafa Güleç Ümit Murat Şahiner Uğur Muşabak Ahmet Oğuzhan Özen
İngilizce Danışmanı / English Consultant	Özge Yılmaz
Biyoistatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant	Ahmet Uğur Demir
Düzeltili / Redaction	Aytaç Yıldızeli, Aydın Yuluğ
İntihal Değerlendirme / Plagiarism Report	Hüseyin Körpeoğlu

Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

N. Franklin Adkinson, USA	Knut Brockow, Germany	Oliver Pfaar, Germany	Ingrid Terreehorst, Netherland
Cezmi Akdiş, Switzerland	Josefina Cernades, Portugal	Werner Pichler, Switzerland	Axel Trautmann, Germany
Mübeccel Akdiş, Switzerland	Raymond Coleman, Israel	Todor Popov, Bulgaria	Kürşad Türksen, USA
Cem Akin, USA	Pascal Demoly, France	Johannes Ring, Germany	Becky Vonakis, USA
Şefik Alkan, USA	Anthony Frew, England	Sergio Romagnani, Italy	Leman Yel, USA
Oral Alpan, USA	Robert Hamilton, USA	Antonino Romano, Italy	Ulrich Wahn, Germany
Jean Baptiste Watelet, Belgium	Marek Kowalski, Poland	Sarbit Saini, USA	Catharina Woessner, USA
Bruce Bochner, USA	Susan MacDonald, USA	John Schroeder, USA	Tao Zeng, USA
Jean Bousquet, France	Joanna Makowska, Poland	Andrzej Szczeklik, Poland	
Philippe Jean Bousquet, France	Alberto Papi, Italy	Pramuan Tapchaisri, Thailand	

Danışma Kurulu / Editorial Advisory Board

Öznur Abadoğlu	Bahattin Çolakoğlu	Özkan Karaman	Nuran Salman
Tunç Akkoç	Elif Dağlı	Mehmet Kılıç	Özden Sanal
Ahmet Aksoy	Murat Dal	Şebnem Kılıç	Recep Sancak
Ayşe Aktaş	Esen Demir	Gülay Kınıklı	Nihat Sapan
Aynur Akyol	Yavuz Selim Demirel	Cengiz Kırmaz	Aytül Sin
Derya Ufuk Altıntaş	Sadık Demirsoy	Nural Kiper	Mecit Süerdem
Suna Asilsoy	Günnur Deniz	Can Naci Kocabaş	Osman Şener
Recep Aydılek	Figen Doğu	Kadir Koçak	Fulya Tahan
Metin Aydoğan	A. Berna Dursun	Ali Kokuludağ	Zeynep Tamay
Arzu Babayiğit	Nurşen Düzgün	Emel Kurt	Remziye Tanaç
Nerin Bahçeciler Önder	Dane Ediger	Ali Kutlu	Oktay Taşkaplan
Arzu Bakırtaş	Emel Ekşioğlu Demiralp	Semanur Kuyucu	İshak Tekin
Ali Baki	Münevver Erдің	Dilşad Mungan	Ender Terzioğlu
Sevim Bavbek	Levent Erkan	Yonca Nuhoğlu	İlhan Tezcan
Hasan Bayram	Feyza Erkan	Kıvılcım Oğuzülgen	Hüseyin Tutkak
Adem Bıçakçı	Bilun Gemicioğlu	Barbaros Oral	Haluk Türktaş
Ayşen Bingöl	Nihal Mete Gökmen	Nejat Ozangüç	İpek Türktaş
Gülbin Bingöl	Dicle Güç	Duygu Ölmez Erge	Zeynep Seda Uyan
İlknur Bostancı	Okan Gülbahar	Ferda Öner Erkeköl	Nevin Uzuner
Ayşe Boyvat	Mustafa Güleç	Uğur Özçelik	Ebru Yalçın
Bülent Bozkurt	Figen Gülen	Cevdet Özdemir	Işık Yalçın
Vedat Bulut	Nermin Güler	Öner Özdemir	Mehtap Yazıcıoğlu
Demet Can	Seval Güneşer Kendirli	Faruk Özer	Ayşe Yenigün
Sema Canbakan	Koray Harmancı	Fatih Özkaragöz	Özlem Yıldırım
Yakup Canitez	Yavuz Harmanyeli	Ferhan Özşeker	Fusun Yıldız
Reha Cengizlier	Aydan İkinçioğulları	Fadil Öztürk	Mustafa Yılmaz
A. Zafer Çalışkaner	Ömer Kalaycı	Sami Öztürk	Özlem Yılmaz Özbek
Nermin Çapan	Fusun Kalpaklıoğlu	Gülden Paşaoğlu Karakış	Arzu Yorgancıoğlu
Feyzullah Çetinkaya	Mehmet Karaayvaz	Nur Münevver Pınar	Hasan Yüksel
Haluk Çokuğraş	Gül Karakaya	Cansın Saçkesen	Dost Zeyrek

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Executive Board

Necla Akçakaya	Gülfem E. Çelik	Zeynep Mısırlıgil	Betül A. Sin
Suna Büyükoztürk	A. Fuat Kalyoncu	İsmail Reisli	Bülent E. Şekerel
Yıldız Camcioğlu	Emin Kansu	Ayfer Tuncer	

KAŞINTILI CİLT PROBLEMLERİ Mİ ?

ÇÖZÜM: DermaSilk®



İpek böceği mucizesi olan DermaSilk® saf medikal ipeğin *nano - teknoloji* kullanılarak, patentli ve kalıcı özel bir madde ile birleşiminden ortaya çıkmıştır.

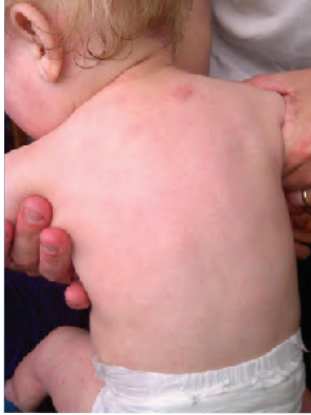
Bu işlem sonucu DermaSilk® cildin doğal bakteri florasını ve mukozayı etkilemeyen bir özellik kazanır.

Egzama ve Kaşıntılar İçin Özel İç Giyim DermaSilk® Özellikleri

- Kaşıntıyı ilk 24 Saat içinde azaltır.
- Benzer ürünlerde kullanılan triklosan, gümüş iyonları vs. gibi antimikrobiyal ajanları içermez.
- DermaSilk® Cilde direk temas halinde mikro organizmalarla etkileşime girer ve çevreye toksik madde sızdırmaz.
- İpek ipliği insan saç yapısındaki Protein lifine çok benzer
- pH seviyesi cilt ile çok uyumludur.
- Vücut ısını dengede tutar, terlemeyi kontrol eder Kızarıklıkları ve yanma hissini azalttığı klinik olarak kanıtlanmıştır.
- Steroid kullanımındaki azalma çalışmalarında kanıtlanmıştır.



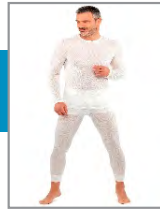
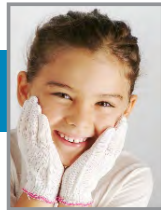
DermaSilk® öncesi



5 gün sonrası

DermaSilk® Etkili Olduğu Hastalıklar :

- Egzama
- Akne
- Mantar
- Emziren annelerde göğüs ucu egzamazı
- Spor aktiviteleri / Aşırı terleme
- Jinekolojik enfeksiyonlar
- Pişik
- Diyabetik ayak
- Vücut kokuları



* DermaSilk® ürünlerinin birçok hastalık ve tedavisinde etkin olduğu **bilimsel olarak kanıtlanmış ve onaylanmıştır.**



Mustafa Mazhar Bey Cd. Ataşer Apt. No: 41/4
34730 Selamçeşme - Kadıköy / İSTANBUL
Tel : (0216) 567 67 06 Fax: (0216) 565 20 10
www.albio-allerji.com



Satışlarımız Sadece İnternet Üzerindendir.

www.dermasilk.com.tr

ÖNSÖZ



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğinin varlık amaçlarının başında hekimlere yol göstermek, bilgi aktarımında zaman alan süreçleri hızlandırmak, tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirmek yer alır. Bu bağlamda rehberler oluşturmak ve onların günlük pratiğe aktarımını sağlamak bir derneğin temel görevlerinden biridir. Uygun hazırlanmış rehberler ise tedavi ve tanı alanındaki gelişmelerin hekimlerin günlük pratiğine doğru, akılcı ve maliyet etkin biçimde aktarımına aracılık ederken sağlık çıktılarına da iyileştirirler.

Elinizde tuttuğunuz bu rehber deri alerjilerinin tanı ve tedavisine katkı sunmak ve uygulamaları güncellemek amacı ile hazırlandı. Derinin alerjik hastalıkları arasında atopik dermatitin ve ürtikerin özel bir konumu vardır. Çünkü hem en sık görülen deri alerjileridirler, her yaşın hastalığıdır, varlıkları yaşam kalitesini ve konforunu ciddi derecede olumsuz etkiler, hem de son yıllarda tedavilerinde çığır açan yenilikler yaşandı veya yaşanıyor. Elinizde tuttuğunuz bu rehber, derneğimizin yıllardır sürdürdü geldiği rehberler oluşturma uygulamalarından biridir. Bu rehberin hekim farkındalığını artırırken daha iyi bir klinik uygulama seviyesine ulaşmayı mümkün kılacağına inanmaktayım.

Bu değerli eser derneğimizin Deri Alerjileri Çalışma Grubu Başkanı Sayın Prof.Dr.Koray Harmancı önderliğinde konusunda uzman bir grup tarafından hazırlandı. Bu yoğun emek gerektiren çalışma için başta çalışma grubu başkanımız olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarımı kutluyorum. Arkadaşlarımın olağanüstü çaba ve özverileri olmasaydı böyle güzel eser gerçekleştiremeyebilirdi. Bu rehberin, hepimizin kendini daha yetkin hissetmesine katkı sağlayacağına inanıyorum. Bu çabanın hedefine ulaşmasında geribildirimlerinizin önemli katkısı olacaktır.

Saygılarımla

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Başkanı

Ekim 2018

EDİTÖRDEN



Deri Allerjileri günlük pratiğimizde önemli bir yer tutmakta olup özellikle atopik dermatit ve ürtiker bu allerjilerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Deri Allerjileri Çalışma Grubu olarak bizler de sizlere öncelikle atopik dermatitle ilgili bir rehber ve peşinden de ürtikerle ilgili güncel durum raporu hazırladık.

Rehberde atopik dermatitin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi, belirti ve bulguları, tanısı ve ayırıcı tanısı, tedavi yaklaşımları, yaşam kalitesi üzerine etkileri ve izlemi ayrıntılı olarak en güncel bilgiler eşliğinde toplam 20 allerji/immünoloji ve dermatoloji uzmanının katılımı ile Deri Allerjileri Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Ürtiker ise dünya genelinde çok sık görülen ve hekimler tarafından kolay tanı konulabilen bir hastalık olmasına rağmen pratik hayattaki yaygın tanısal değerlendirme ve tedavi yöntemleri güncel bilimsel kanıtlara ve uluslararası rehber önerilerine göre önemli farklılıklar taşımaktadır.

Bu durum özellikle kronik forma sahip hastaların yaşam kalitesinin ciddi düzeyde bozulmasına ve önemli düzeyde toplumsal sosyo-ekonomik yüke neden olmaktadır.

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği ile beraber Deri Allerjileri Çalışma Grubu öncülüğünde hazırlanan bu durum raporunun amacı, ülkemiz hekimlerine bilimsel veriler ve uluslararası kabul görmüş rehberler doğrultusunda ürtiker sınıflaması, etiyolojisi, tanısı, tedavisi, izlemi ve doğal seyri hakkında klinik pratikte kullanabilecekleri güncel bilgileri sunmaktır.

Tabloları, şekilleri ve ekleri ile hepimiz için iyi bir kaynak olacağı düşüncesiyle hazırlanan bu rehber ileride bilimin gelişmesi ile mutlak güncel tutulmaya çalışılacaktır.

Emeği geçen tüm hocalarımız adına rehberin hepimize faydalı olacağı inancıyla saygılarımızı sunuyoruz.

Prof. Dr. Koray HARMANCI

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı,

Eskişehir

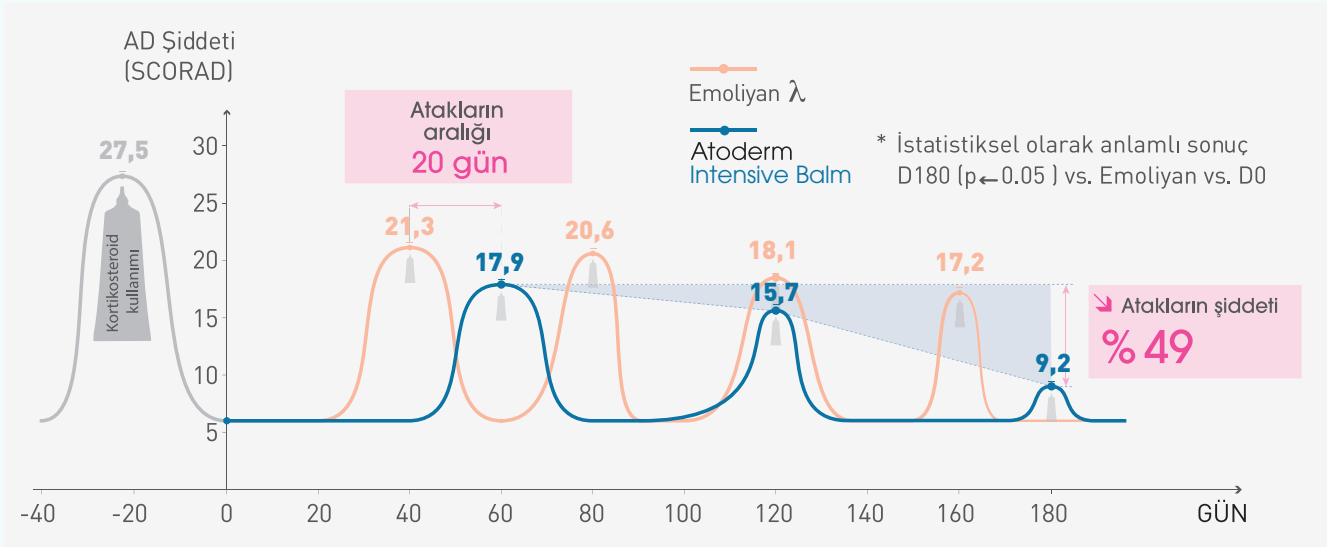
Atoderm Intensive Balm

ÇOK KURU VE ATOPİK CİLDİN CİLT BARIYERİNİ YENİDEN KURMAYA
YARDIMCI BALM



Anti-enflamatuvar	Anti-prürit	Cilt bariyeri onarımı	Filagrin ve seramid sentezi x37	S. Aureus'a karşı etki + mikrobiyom koruması
✓	✓	✓	✓	✓
Çinko Beta-sitosterol	PEA Palmitol Etanol Amid	Çok katmanlı lipit kompleks + gliserin-vazelin	Fitosfingozin	Sucroester™
Skin Barrier Therapy™				
Sağlıklı cilt bariyerini biyolojik ve kalıcı olarak yeniden kurar				

- SCORAD'da azalma: **-%51**
- Atakların şiddetinde azalma: **-%49**
- Remisyon süresini uzatarak hasta konforunu artırır.



E SADECE ECZANELERDE SATILIR.

www.bioderma.com.tr
www.biopuan.com

/biodermatr /biodermaturkiye /biodermaturkiye

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

mustela®

ÇOK KURU CİLT

ÇOK KURU CİLDE ÖZEL DOĞUMDAN İTİBAREN KORUMA

5 ÇOCUKTAN 1'İNDE
ÇOK KURU CİLT GÖZLENİR*

%95 CİLDİ
RAHATLATIR**
MEMNUN KALANLARIN ORANI

YENİ

YÜZ KREMI

ISLAK MENDİL



60 YILI AŞKIN UZMANLIK

TAAHHÜTLERİMİZ

DOĞAL KÖKENLİ
İÇERİKLERE ÖNCELİK VERİLİŞTİR

%0 PARFÜM - PARABEN
FİTALAT - FENOKSİETANOL



ÇEVRE DOSTU

*Watson 2011, Isaac 1998

**Dermatolojik gözlem altında yapılan klinik çalışmadaki gönüllü değerlendirmesi

MUSTELA®, HER ŞEY CİLT İLE BAŞLAR

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

inovasyonlarla sağlık sermayenizi korur

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

HASSAS CİTLERE DAHA İYİ BİR YAŞAM

LIPIKAR BAUME AP+ ve SYNDET AP+

- >Kuruluk ve kaşıntı hissini azaltır.
- >Yaşamın ilk günlerinden itibaren kullanıma uygundur.





Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018

Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: National Guideline 2018

Editör: Prof. Dr. Koray HARMANCI

Editör Yardımcıları: Doç. Dr. Pinar UYSAL, Doç. Dr. Mustafa ARGA

Katkıda Bulunan Yazarlar (Soyadına Göre Alfabetik Sıra İle):

Kurtuluş AKSU¹, Mustafa ARGA², Suna ASILSOY³, Sibelnur AVCIL⁴, Feyzullah ÇETİNKAYA⁵, Ersoy CİVELEK⁶, Ferda Öner ERKEKOL¹, Aslı GELİNCİK⁷, Ülker GÜL⁸, Koray HARMANCI⁹, İlbilge ERTÖY KARAGÖL¹⁰, Can N. KOCABAŞ¹¹, Emel KURT¹², V. Dilşad MUNGAN¹³, Emek KOCATÜRK ÖNCÜ¹⁴, Özlem YILMAZ ÖZBEK¹⁵, Cem Hasan RAZİ¹⁶, Hülya ERCAN SARIÇOBAN¹⁷, Özge UYSAL SOYER¹⁸, Bülent Enis ŞEKEREL¹⁸, Fulya TAHAN¹⁹, Zeynep TAMAY²⁰, Erdem TOPAL²¹, Tuba TUNCEL²², Pinar UYSAL²³, Nevin UZUNER³, İnsu YILMAZ²⁴, Özlem YILMAZ²⁵

- ¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Kliniği, Ankara
University of Health Sciences, Atatürk Chest Disease and Chest Surgery Education and Training Hospital, Department of Allergy, Ankara
- ² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul
- ³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir
Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir
- ⁴ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın
Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric and Adolescent Psychiatry, Aydin
- ⁵ Acıbadem International Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği, İstanbul
Acıbadem International Hospital, Clinic of Pediatric Allergy, Istanbul
- ⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Hastanesi, Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara
University of Health Sciences, Ankara Children's Hematology Oncology Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara
- ⁷ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Immunology and Allergy, Istanbul
- ⁸ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara
University of Health Sciences, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Dermatology, Ankara
- ⁹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Eskişehir
Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Eskisehir
- ¹⁰ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Astım Bilim Dalı, Ankara
Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Asthma, Ankara
- ¹¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Muğla
Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Mugla

- ¹² **Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir**
Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Eskişehir
- ¹³ **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara**
Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Immunology and Allergy, Ankara
- ¹⁴ **Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul**
University of Health Sciences, Okmeydanı Training and Research Hospital, Department of Dermatology, İstanbul
- ¹⁵ **Başkent Üniversitesi, Çocuk Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara**
Baskent University, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara
- ¹⁶ **Acıbadem Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Kliniği, Ankara**
Acibadem Hospital, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara
- ¹⁷ **Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul**
Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, İstanbul
- ¹⁸ **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara**
Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Ankara
- ¹⁹ **Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Kayseri**
Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Kayseri
- ²⁰ **İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul**
İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, İstanbul
- ²¹ **İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Malatya**
Inonu University, Turgut Ozal Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Malatya
- ²² **Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir**
Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, İzmir
- ²³ **Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Aydın**
Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Aydın
- ²⁴ **Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri**
Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Allergy and Immunology, Kayseri
- ²⁵ **Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul**
Koc University Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, İstanbul

İÇİNDEKİLER

1. Giriş.....	9
2. Atopik dermatitin epidemiyolojisi.....	9
3. Atopik dermatit gelişiminde rol oynayan faktörler	10
a. Genetik.....	10
b. Çevre.....	14
4. Atopik dermatitin immünopatogenezi.....	14
Deri bariyer bozukluğu	14
Allerjik immün yanıt	15
Atopik dermatitin immünopatogenezi.....	15
Atopik dermatitte kronik kaşıntı.....	16
Atopik dermatit ve <i>Staphylococcus aureus</i> kolonizasyonu	16
5. Atopik dermatitin kliniği	16
a. Belirti ve bulgular.....	16
b. Klinik fenotipler	17
c. Klinik ağırlığın değerlendirilmesi.....	19
6. Atopik dermatitte tanısal yaklaşım	20
a. Tanı kriterleri.....	20
b. Atopik Dermatitte tanısal algoritma.....	22
c. Laboratuvar.....	22
7. Atopik dermatitin ayırıcı tanısı.....	25
i. Uyuz (skabies, gale)	26
ii. Seboreik Dermatit (SD)	26
iii. Kontakt Dermatit (Temas dermatiti)	27
iv. Psöriazis.....	27
v. Numüler Egzema (Numüler dermatit).....	28
vi. Eritrodermi	28
vii. Dermatitis Herpetiformis	28
viii. Mikozis Fungoides/Sezary Sendromu	28
8. Atopik dermatit tedavisi.....	28
a. Genel tedavi prensipleri	28
b. Atopik dermatitte uzun süreli tedavi ve algoritma	30
c. Topikal tedavi yaklaşımları.....	32
d. Sistemik tedavi yaklaşımları	38
e. Atopik dermatit tedavisinde fototerapi	45
f. Ekstrakorporal fotokemoterapi (Fotoferes).....	47
g. Lökotrien reseptör antagonistleri	48
h. Allerjen immünoterapisi.....	49
i. Çamaşır suyu banyoları.....	49
j. Antimikrobiyal tedavi ve antiseptikler.....	50
k. Islak pansuman (sargı)	50
l. Vitamin D	51

m. Probiyotik ve prebiyotikler	51
n. Biyofonksiyonel tekstil ürünleri	52
o. Alternatif/tamamlayıcı tıp yöntemleri	52
p. Bilişsel davranışçı tedavi	53
9. Ağır/zor atopik dermatit tedavisi	53
Ne zaman sistemik tedaviye geçelim?	53
Sistemik tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi ve uygulanacak sistemik tedavi seçenekleri	54
10. Atopik dermatitte tedaviye uyum ve izlem	55
11. Akut alevlenmelerin tedavisi	57
Topikal Kortikosteroidler (TKS)	57
Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKİ)	58
Topikal antimikrobiyal ve antiseptikler	58
Sistemik kortikosteroidler	58
Islak Pansuman (ıslak sargı)	58
12. Atopik dermatit ile ilişkili non-atopik komorbid hastalıklar	58
i. Enfeksiyon ve kolonizasyon	58
ii. Kronik hastalıklar ile ilişkisi	59
iii. Nöropsikiyatrik bozukluklar	61
iv. Kas-iskelet sistemi bozuklukları	62
13. Atopik dermatitin doğal seyri ve atopik yürüyüş	62
Atopik yürüyüşün seyri	62
Atopik yürüyüşün ilk basamağı: Atopik dermatit	63
Atopik yürüyüşün son basamağı: Astım ve allerjik rinit	63
Atopik yürüyüşte besin allerjisinin rolü	65
Atopik yürüyüş ve atopik dermatitte deri bariyer bozukluğu	65
Atopik yürüyüşte Filagrin mutasyonlarının rolü	66
14. Atopik dermatitte korunma yöntemleri	67
i. Birincil (primer)	67
ii. İkincil (sekonder)	68
iii. Üçüncül (tersiyer)	70
15. Atopik dermatitin yaşam kalitesi üzerine etkisi ve değerlendirme ölçekleri	70
i. Çocuklarda yaşam kalitesi	70
ii. Erişkinlerde yaşam kalitesi	70
iii. Hastaların ailelerinde yaşam kalitesi	70
iv. Yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleri	70
16. Atopik dermatitte sosyo-ekonomik yük	72
i. Semptomların yükü	72
ii. Sosyal yük	73
iii. Ekonomik yük	73

TABLÖLAR

Tablo 1. Atopik dermatitte genetik.....	11
Tablo 2. Atopik dermatit tanısında kullanılan Hanifin ve Rajka Kriterleri	21
Tablo 3. İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (UK Tanı Kriterleri, William's kriterleri)	21
Tablo 4. Atopik dermatit ayırıcı tanısı	26
Tablo 5. Atopik dermatitte tetikleyiciler	29
Tablo 6. Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Niedner sınıflaması)	34
Tablo 7. Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Amerikan Dermatoloji Grubu)	35
Tablo 8. Çocuklarda ağır atopik dermatit tedavisi	55
Tablo 9. Erişkinlerde ağır atopik dermatit tedavisi	55
Tablo 10. Atopik yürüyüş için risk faktörleri	66
Tablo 11. Atopik dermatitte kullanılan yaşam kalite ölçekleri	71
Tablo 12. Atopik dermatitte kullanılan hastalığa özgü anketler	72

ŞEKİLLER

Şekil 1. Epidermal farklılaşmada Filagrinin rolü.....	12
Şekil 2. Atopik dermatitte akut, subakut, kronik lezyonlar ve yardımcı bulgular	17
Şekil 3. Değişik yaş gruplarında atopik dermatitin tipik görüntüsü ve lokalizasyonu	18
Şekil 4. Yaşa göre atopik dermatit fenotipleri.....	20
Şekil 5. Atopik dermatitte tanısal yaklaşım	22
Şekil 6. Atopik dermatitli hastalarda besin yükleme testi için önerilen standart protokol.....	25
Şekil 7. Atopik dermatitte tedavi akış şeması.....	31
Şekil 8. Allerjik hastalıkların yaşa göre zamansal prevalans değişimi (Atopik Yürüyüş)	62
Şekil 9. Atopik yürüyüş ilerleyiş mekanizması ve bu süreçte etkili olan faktörler	66

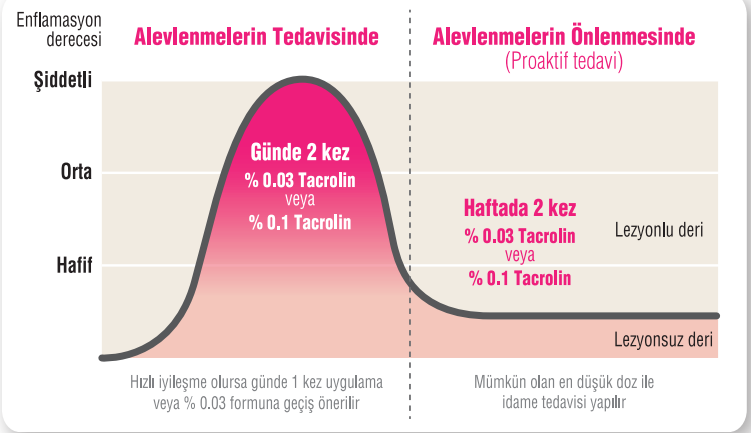
EKLER

Ek 1. SCORAD Endeksi	75
-----------------------------------	----

Sınırların ötesine güçlü bir antienflamatuar ile geçin...



Doz Şeması¹



Ref: 1) Tacrolin %0,03 ve %0,1 Kısa Ürün Bilgisinden şematize edilmiştir.

TACROLİN % 0.1 pomad ve %0,03 pomad **Etkin madde:** Her 1 g TACROLİN %0.1 pomad, 1.0 mg takrolimus ve her 1 g TACROLİN %0.03 pomad, 0.3 mg takrolimusa eşdeğer miktarda takrolimus monohidrat içerir. **Endikasyonları:** TACROLİN %0.1 pomad, yetişkinlerde, adolesanlarda endikedir (16 yaş ve üzeri). TACROLİN %0.03 pomad, yetişkinlerde, adolesanlarda ve 2 yaşından büyük çocuklarda endikedir. **Alevlenme tedavisi:** Topikal kortikosteroidler gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen veya tolere edemeyen yetişkinlerdeki orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir. **İdame tedavisi:** Günde iki kez uygulanan takrolimus pomad ile tedavinin en fazla 6. haftasına kadar ilk yanıt alınmış (tamamen veya çoğunlukla temizlenmiş veya hafifçe etkilenmiş lezyonlar) ve hastalık şiddetlenmesi çok sık olan (örn. yılda 4 veya daha fazla ortaya çıkan) hastalarda alevlenmeyi önlemek ve alevlenmenin olmadığı zaman aralığını uzatmak amacıyla orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde kullanılır. **Kontrendikasyonları:** Genel olarak etkin maddeye, makrolidlere veya bileşiminde bulunan diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir. **Uyarılar ve önlemler:** Doğuştan veya sonradan kazanılmış immün yetmezliği olan hastalarda veya immünoşüpresyona neden olan bir tedavi gören hastalarda TACROLİN kullanılmamalıdır. TACROLİN pomad kullanımı sırasında, derinin güneş ışığına maruz kalması en aza indirilmeli ve solaryumdan, psoralenler ile kombine Ultraviyole B (UVB) veya Ultraviyole A (UVA) tedavisinden Psoralen Ultraviyole A (PUVA) gelen ultraviyole (UV) ışığından sakınılmalıdır. TACROLİN pomad potansiyel olarak malign ya da pre-malign olduğu düşünülen lezyonlar üzerine uygulanmamalıdır. TACROLİN pomad ile tedaviye başlanmadan önce tedavi bölgelerindeki klinik enfeksiyonlar iyileştirilmelidir. TACROLİN tedavisiyle bağlantılı olarak folikülit ve herpes virüs enfeksiyonları (Herpes simplex dermatiti [eczema herpeticum], Herpes simplex [çukuk], Kaposi'nin varicella - benzeri erupsiyonu) riski artabilmektedir. Uzun süreli (örn. birkaç yıllık) tedaviye (muhtemelen enfeksiyonlarla veya deri altı malignitelerle sonuçlanan) lokal immünoşüpresyon potansiyeli bilinmemektedir. Gözlere ve muköz membranlara temas ettirilmemesine dikkat edilmelidir. Takrolimus karaciğerde yağın olarak metabolize edilir ve topikal tedavinin ardından kan konsantrasyonlarının düşük olmasına karşın, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç dikkatle kullanılmalıdır. Netherton Sendromu, lamellar ihtiyozis, yaygın eritroderma veya kütanöz Graft Versus Host Hastalığı gibi genetik epidermal bariyer defektleri olan hastalarda, takrolimus pomad kullanımı tavsiye edilmemektedir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi: C'dir. TACROLİN pomad gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. İnsanlarda yapılan çalışma verileri, sistemik uygulamadan sonra takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Klinik verilerin, takrolimus pomadın sistemik emiliminin düşük olduğunu göstermesine rağmen, TACROLİN pomad ile tedavi sırasında emzirme önerilmez. **Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi:** TACROLİN topikal olarak uygulanır ve bu nedenle araç veya makine kullanma yeteneği üzerine bir etkisinin olması beklenmez. **Yan etkiler / Advers Etkiler:** Çok yaygın gözlenen yanma hissi ve kaşıntı genellikle hafif ila orta şiddettedir ve tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde kaybolma eğiliminde olmuştur. Eritem deri iritasyonuna bağlı yaygın gözlenen bir yan etkidir. Sıcaklık hissi, ağrı, parestezi ve uygulama yerinde döküntü de yaygın gözlenmiştir. Alkolde dayanıksızlık (alkolik bir içki içilmesini takiben yüzde kızarma veya deri iritasyonu) yaygındır. Hastalarda folikülit, akne ve herpes virüs enfeksiyonları riski yüksek olabilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Takrolimus insan derisinde metabolize olmaz, bu da takrolimus metabolizmasını etkileyebilecek perikutan etkileşim potansiyelinin olmadığını gösterir. Sistemik dolaşımdaki takrolimus, hepatik Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla metabolize edilir. Takrolimus pomadın, topikal uygulamasından kaynaklanan sistemik emilimi düşüktür (<1.0 ng/ml) ve CYP3A4 inhibitörü olarak bilinen maddelerle eş zamanlı kullanımından etkilenmesi olası değildir. Ancak, etkileşim olasılığı göz ardı edilemez ve yaygın ve/veya eritrodermik hastalığı olan kişilerde, bilinen CYP3A4 inhibitörlerinin (eritromisin, itrakonazol, ketokonazol ve diltiazem gibi) eş zamanlı sistemik uygulaması dikkatle gerçekleştirilmelidir. 2-11 yaş arasındaki çocuklarda, Neisseria meningitidis'e karşı proteinle konjuge edilmiş aşı ile bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmiştir. Aşıya karşı gelişen hızlı yanıt üzerine, immün hafızanın oluşması üzerine veya humoral ve hücre-aracı bağımsızlık üzerine herhangi bir etki görülmüştür. **Kullanım Şekli ve Dozu:** TACROLİN'in iki farklı dozu bulunmaktadır: TACROLİN %0.03 pomad ve TACROLİN %0.1 Pomad. TACROLİN kısa süreli ve aralıklı uzun tedavide kullanılabilir. Tedavi uzun dönemde devamlı olmalıdır. TACROLİN tedavisine ilk işaretler ve belirtiler görüldüğü zaman başlanmalıdır. Derinin etkilenmiş bölgesi, lezyonlar tamamen veya çoğunlukla temizlenene ya da hafif bir etki görülene kadar TACROLİN ile tedavi edilmelidir. Ancak bundan sonra, hastalar idame tedavisi için uygun olmalıdır (Bkz. İdame tedavisi). Hastalık belirtilerinin nüktetiğine (alevlenme) dair ilk işaret görüldüğünde, tedaviye yeniden başlanmalıdır. Günde iki kez uygulanan takrolimus pomad tedavisine 6. haftaya kadar yanıt veren (tam iyileşme, tama yakın iyileşme veya hafif iyileşme) hastalar idame tedavisi için uygundur. 2 yaşından büyük çocuklar (2-16) TACROLİN %0.03 Pomad kullanmalıdır. TACROLİN pomad kullanımı, daha fazla veri mümkün olana kadar 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. **İdame tedavisi:** Yetişkin hastalar (16 yaş ve üzeri) TACROLİN %0.1 pomad kullanmalıdır. Tedaviye günde iki kez TACROLİN %0.1 ile başlanmalıdır ve tedavi lezyon kaybolana dek sürdürülmelidir. Semptomlar yeniden ortaya çıkarsa günde iki kez TACROLİN %0.1 ile tedaviye tekrar başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu izin verirse, uygulama sıklığının azaltılması ya da daha düşük dozda TACROLİN %0.03 pomada geçilmesi denenmelidir. Genellikle tedavi başlangıcından itibaren bir hafta içerisinde iyileşme gözlenir. Eğer iki haftalık tedaviden sonra iyileşmeye dair herhangi bir işaret gözlenmezse, başka tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 2 yaş ve üzeri çocuklar, daha düşük doz içeren TACROLİN %0.03 Pomad kullanmalıdır. Tedaviye, üç haftaya kadar günde iki kez şekilde başlanmalıdır. Daha sonrasında uygulama sıklığı lezyonlar temizlenene kadar günde bir kereye düşürülmelidir. TACROLİN, alevlenmenin devam etmesini önlemek amacıyla, atopik dermatitten genelde etkilenen bölgeye haftada iki kez günde bir kere (örn. Pazartesi ve Perşembe) olmak üzere uygulanmalıdır. Uygulamalar arasında TACROLİN tedavisinin yapılmadığı 2-3 günlük aralar verilmelidir. Alevlenme belirtileri nüktederse, günde iki kez uygulanan tedaviye yeniden başlanmalıdır (Bkz. Alevlenme tedavisi). **Saklama Koşulları:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ruhsat Sahibi:** Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş. Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok. 34775 No: 12 Ümraniye/İstanbul **Ruhsat No:** 2016/ 230-231 **Ruhsat Tarihi:** 04.04.2016 **Perakende Satış Fiyatı:** Tacrolin %0,03 Pomad 46,07 TL, Tacrolin %0,1 Pomad 50,62 TL. (Mayıs 2018 itibarıyla KDV dahil) Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.farma-tek.com

ÖZ

Atopik dermatit aile hekimi, pediatri ve allerji/immünoloji doktorları tarafından tanınması ve tedavi edilmesi gereken kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği adına hazırlanan ve atopik dermatit tanı ve tedavisi üzerine yayınlanan ilk rehberdir. Rehber, toplam 20 allerji/immünoloji ve dermatoloji uzmanının katılımı ile Deri Allerjileri Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır. Burada, atopik dermatitin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi, belirti ve bulguları, tanısı ve ayırıcı tanısı, tedavi yaklaşımları, yaşam kalitesi üzerine etkileri ve izlemi ayrıntılı olarak en güncel bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, Ulusal Rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that should be recognized and managed by family physicians, pediatricians and allergy/immunology specialists. This is the first national guideline of Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology on diagnosis and management of atopic dermatitis. The guideline is prepared by Skin Allergy Interest Group with incorporation of a total of 20 allergy/immunology and dermatology specialists. Herein, epidemiology, etiology, pathophysiology, symptoms and signs, diagnosis and differential diagnosis, management approaches, impact on quality of life and prognosis are reviewed along with the most current literature in detail.

Key words: Atopic dermatitis, National Guideline, Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

KANITA DAYALI TIPTA KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ**Kanıt Düzeyi**

Ia	Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş meta-analiz kanıtı
Ib	En azından bir randomize kontrollü çalışma kanıtı
IIa	En azından bir randomize olmayan kontrollü çalışma kanıtı
IIb	En azından bir adet yarı deneysel çalışma kanıtı
III	Deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıt (karşılaştırma, korelasyon, vaka kontrol çalışmaları)
IV	Uzman komite raporları veya görüşleri veya saygın otoritelerin klinik deneyimleri, veya her ikisi
LB	Laboratuvar temelli çalışmalardan elde edilen kanıt
NR	Belirtilmemiş

Öneri Düzeyi

A	Direkt olarak Kanıt I'e dayanan öneri
B	Direkt olarak Kanıt II'ye dayanan ya da Kanıt I'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
C	Direkt olarak Kanıt III'e dayanan ya da Kanıt I veya Kanıt II'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
D	Direkt olarak Kanıt IV'e dayanan ya da Kanıt I veya Kanıt II veya Kanıt III'ten çıkarım ve tahmin edilen öneri
NR	Belirtilmemiş

REHBERDE KULLANILAN KISALTMA VE TERİMLER

AD	: Atopik dermatit
AİT	: Allerjen spesifik immünoterapi
APT	: Atopi yama testi
AZA	: Azatiopirin
BDT	: Bileşene dayalı tanı
dbUVB	: Dar bant ultraviyole B
DPT	: Deri prik testi
EBF	: Epidermal bariyer fonksiyonu
EKF	: Ekstrakorporal fotokemoterapi
EK-MFS	: Enterik kaplı mikofenolat sodyum
FDA	: Amerikan Besin ve İlaç Heyeti (Food Allergy and Drug Administration)
FLG	: Filagrin
IFN	: İnterferon
IgE	: İmmüoglobulin E
IL	: İnterlökin
İVİG	: İntravenöz immüoglobulin G
KD	: Kontakt dermatit
LT	: Lökotrien
MMF	: Mikofenolat mofetil
MTX	: Metotreksat
PUVA	: Psöralen ultraviyole A
SCORAD	: Severity Scoring Of Atopic Dermatitis Index
sIgE	: Allerjene özgü (spesifik) immüoglobulin E
SKİT	: Subkutan immünoterapi
SLİT	: Sublingual immünoterapi
SP-A	: Siklosporin A
TARC	: Timus aktivasyon düzenleyici kemokin
TESK	: Transepidermal su kaybı
Th	: Yardımcı T hücre (helper T hücresi)
TKİ	: Topikal kalsinörin inhibitörü
TKS	: Topikal kortikosteroid
TNF	: Tümör nekroze edici faktör
TPMT	: Tiyopürin metil transferaz
Treg	: Düzenleyici T hücresi (T regülatör hücre)
TSLP	: Timik stromal lenfopoietin
UV	: Ultraviyole

1. GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) genel popülasyonun %2-20'sini etkileyen kronik, kaşıntılı, tekrarlayan seyir gösteren enflamatuvar bir deri hastalığı olup, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Karakteristik yaş bağımlı dağılım paternleri ve lezyonların morfolojisi ile birlikte deride eozinofilik/spongiotik bir enflamasyon oluşturur. Daha çok çocukluk çağında görülen bir deri hastalığı olmakla birlikte persistan AD, erişkin başlangıçlı AD ya da tekrarlayan AD şeklinde erişkin dönemde de görülebilmektedir. Genellikle besin allerjisi, astım ve allerjik rinit olmak üzere tip I allerjik hastalıklarla ilişkilidir. Patofizyolojisi karmaşık olan AD genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Atopik dermatitin tanısı, öykü, tipik morfolojik dağılım gösteren deri lezyonları ve eşlik eden bulgulara dayanılarak klinik olarak konur. Atopik dermatitin temel tedavisi, deri bariyer bütünlüğündeki bozulmayı düzeltmek için kullanılan topikal nemlendiriciler ve kapatıcılar ile deride oluşan enflamasyon için kullanılan topikal kortikosteroid (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörlerinden (TKİ) oluşmaktadır. Nemlendiriciler AD bazal tedavisinde kullanılır, alevlenmeleri ve kortikosteroid gereksinimini azaltarak ilaç yan etkilerini azaltır. Topikal kortikosteroidler (TKS) AD'nin anti-enflamatuvar tedavisinde ilk seçenektir. Önceden AD alevlenmelerinde TKS kullanımı, alevlenme düzelince de sadece nemlendirici ile cilt bakımına devam edilmesi önerilmekte idi. Son yıllarda ise aynı vücut bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan AD'lilerde proaktif tedavi kullanımı önerilmektedir. Proaktif tedavide sık relaps olan vücut bölgelerine haftada iki kez TKS ve TKİ uygulaması ile alevlenme ortaya çıkma zamanının uzadığı saptanmıştır. Orta-ağır AD'de topikal tedaviler yetersiz kaldığında sistemik anti-enflamatuvar veya immünsupresif tedaviler kullanılmaktadır. Orta-ağır AD'de yeni onay almış Dupilumab (IL-4 reseptör α antagonisti) ve halen faz çalışmaları devam eden hedefe yönelik yeni tedavi stratejileri umut vericidir.

2. ATOPİK DERMATİTİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Derinin kronik kaşıntılı enflamatuvar bir hastalığı olan atopik dermatit (AD) özellikle çocukluk çağında sık karşılaşılan bir hastalıktır. Bebeklik döneminde besin allerjisi ile birlikte ilk gelişen allerjik hastalıklardandır. Hastalığın görülme sıklığı özellikle bebeklik döneminde yüksek olmakla birlikte, yaş ile azalmaktadır. Atopik dermatit doğal seyri ile ilişkili olarak şikayetlerde

bazen artma, bazen azalma hatta iyileşme dönemleri görülmektedir (1, 2).

Sıklık çalışmalarında toplum tabanlı anket yöntemleri, ankete ek olarak fizik muayenenin yapıldığı araştırmalar ve hastanelere başvuran hastalardaki AD sıklığının belirlenmesi gibi farklı yöntemler kullanılabilir. Araştırmalarda ISAAC (*International Study of Allergy Asthma in Childhood*) ve Birleşik Krallık kriterleri gibi anketler kullanılabilir (1, 2). Prevalans çalışmalarında genellikle yaşam boyu hastalık ve son 12 aydaki hastalık sıklığı ayrı ayrı sorulmaktadır. Atopik dermatit sıklık çalışmaları çalışmanın yapıldığı yer, hastaların yaş aralığı ve hastalığın iyileşme veya alevlenme döneminde olup olmaması, kullanılan anketin tipi ve fizik muayene yapılıp yapılmaması gibi pek çok değişkenden etkilenebilir.

İngilizce literatürde ülkemizde okul öncesi dönemde AD prevalansı konusunda yapılmış toplum tabanlı çalışma bulunmamaktadır. Genellikle deri şikayetleri nedeniyle hastanelere başvuran 0-16 yaş aralığındaki hastalarda AD sıklığı konusunda yapılmış çalışmalar vardır.

Hollanda, İspanya, Honduras ve El Salvador'da bir yaştaki çocuklarda yapılan AD prevalans çalışmasında en düşük sıklık Valencia, İspanya'da %10.6; en yüksek sıklık San Pedro Sula, Honduras'da %28.2 bulunmuştur. Genel ortalamaya bakıldığında Avrupa'da prevalans %14.2, Orta Amerika'da prevalans %18.2 bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (3). İtalya'da üç, dört ve beş yaşlarındaki 1402 çocukta ISAAC yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada yaşam boyu prevalans %20.9 saptanmıştır. Cinsiyetler arasında önemli bir fark bulunmamıştır (4). İsveç'te beş ve altı yaş grubu çocuklarda yapılan bir çalışmada yaşam boyu AD sıklığı yaklaşık %35, aktif AD sıklığı %16 olarak gösterilmiştir (5). Güney Kore'de ISAAC yöntemiyle yapılan okul öncesi çocuklarda sıklık %18.2, okul çağındaki çocuklarda sıklık %13.4 bulunmuştur (6). Yüzden fazla ülkede 245 merkez ve yaklaşık 1.200.000 çocuğun dahil edildiği ISAAC çalışmalarında AD sıklığı bazı ülkelerde %0.3 gibi düşük bir sıklıkta saptanırken, bazı ülkelerde %20.5 bulunmuş ve iki değer arasında 60 kat gibi fark gözlenmiştir (7). Bu durum çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanabileceği gibi, anketlerin algılanma farklılığı da neden olabilir. Benzer şekilde, ISAAC yöntemi kullanılarak yaklaşık yedi yıl ara ile yapılan prevalans çalışmalarında AD sıklığında az sayıdaki ülkede azalma görülürken hem 6-7 yaş grubunda hem de 13-14 yaş grubunda 40'a varan ülkede artış saptanmıştır (7).

Danimarka'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada 13-14 yaşında iken anket uygulanan 1271 adölesandan 306'sında AD saptanmıştır. Yaklaşık 15 yıl sonra aynı gruptan 869 kişiye ulaşılarak aynı yöntemle AD sıklığı araştırılmış ve bu grupta başlangıçta AD öyküsü olmayan 682 kişinin 91'inde AD geliştiği gözlenmiştir (8).

Sekiz ülkede 18-65 yaş grubunda yaklaşık 95.000 erişkinde yapılan çalışmada AD sıklığı %2.1-4.9 arasında bulunmuştur. Bu çalışmada AD öyküsü verenlerden ağır olanların sıklığı %5-15 arasında değişmektedir (9).

Ülkemizde ISAAC faz II protokolleri uygulanarak ortalama 10 yaş grubu çocuklarda beş farklı şehirde (Ankara, Antalya, Van, Trabzon ve Manisa) yapılan çok merkezli çalışmada yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklığı sırayla %17.1 ve %8.1, doktor tanılı egzema sıklığı %2.6 ve fizik muayenede fleksural dermatit sıklığı %3.6 bulunmuştur. Yaşam boyu ve son bir yıl AD sıklıkları şehirler arasında farklılık göstermiştir (10).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Aydın ilinde 6-7 yaş grubu çocuklarda yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklığı sırayla %9.6 ve 7.8, doktor tanılı egzema sıklığı %2.9, 13-14 yaş grubu çocuklarda yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklıkları sırayla %12.0 ve %7.4 saptanmıştır (11). Erzurum ilinde 495 çocukta son 12 aydaki AD sıklığı %11.5 ve doktor tanılı AD sıklığı %3.6 olarak rapor edilmiştir (12). Malatya ilinde 480 çocukta yaşam boyu ve son 12 aydaki AD sıklığı sırayla %7.5 ve %6.5 bulunmuştur (13).

Dermatoloji kliniklerine başvuran 0-16 yaş arası çocuklardaki AD sıklığı %4.9-13.1 arasında gösterilmiştir. Aynı yöntem ile erişkin yaş grubu hastalardaki AD sıklığı %15.6 ve %21.3 bulunmuştur.

Atopik dermatit sıklığındaki değişimi gözlemek amacıyla Adana ilinde 1994, 2004 ve 2014 yıllarında ISAAC yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada çocuklarda AD sıklığı sırayla %5.0, %9.9 ve %7.0 saptanmıştır. Her üç sonuç da istatistiksel olarak birbirinden farklıdır (14).

Sonuç olarak, çocukluk çağında anket yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda yaşam boyu ve son 12 aydaki AD sıklığının sırayla %10-20 ve %5-10 arasında değiştiği, çocuklarda doktor tanılı AD ve fizik muayenede AD sıklığının %5'ten az olduğu, kliniklerde yapılan AD sıklık çalışmalarında sonucun %5-20 arasında değiştiği, erişkinlerde sıklığın %5'ten az olduğu söylenebilir.

Ülkemizde özellikle okul öncesi ve erişkin çağda yapılacak toplum tabanlı prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

3. ATOPIK DERMATİT GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

Atopik dermatit genetik yatkınlık, immün disregülasyon, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan bir hastalıktır (15-17). Giderek artan genetik çalışmalar, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, doğal ve adaptif immün yanıt, düzenleyici T hücre (Treg), vitamin D (Vit D), sinir büyüme faktörü (NGF) ve interlökin (IL)-1 ailesi sinyal yollarındaki genetik bozuklukların karmaşık etkileşimlerinin AD patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (18). Endüstriyel gelişimle birlikte yaşam tarzındaki değişiklikler, artmış çevre kirliliği ve sigara dumanı maruziyeti gibi çevresel faktörlerin AD sıklığında artışa sebep olduğu düşünülmektedir (19, 20) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Ancak bu faktörlerin AD patogenezindeki rolleri halen tam olarak açıklanamamıştır (18).

a. Genetik

Günümüze kadar yapılan genetik çalışmalarda, AD gelişiminde hem epidermal bariyeri hem de immün sistem yanıtını etkileyen pek çok genetik yatkınlık gösterilmiştir (18) (**Tablo 1**).

Epidermal Bariyer Bozukluğu İle İlişkili Genetik Yatkınlıklar

Epidermal bariyeri oluşturan epidermin en üst tabakası stratum korneum (SK) konak ile çevresel faktörler arasındaki ilk savunma mekanizmasıdır. Bu tabaka keratinositlerin farklılaşma sürecinde ortaya çıkan moleküllerin ve hücrenin kendisinin karmaşık organizasyonu ile oluşmaktadır. Bu tabakayı oluşturan matriks, korneodesmozomlar ve sıkı bağlantı (*tight junction*-(TJ)) noktaları, mikroorganizmaların ve allerjenlerin vücuda girişini önleyen, aynı zamanda derinin su kaybını da engelleyen etkin fiziksel ve fonksiyonel bir bariyer oluşturur (21, 22). Epidermal farklılaşmada anahtar görev üstlenen Filagrin [*Filament-aggregating protein*, (FLG)] proteinini kodlayan genin fonksiyon kaybettirici mutasyonlarının (*loss-of-function mutations*) neden olduğu epidermal bariyer bozukluğunun AD gelişiminde rol oynadığı, farklı etnik gruplarda gösterilmiştir (22).

Tablo 1. Atopik dermatitte genetik*

	Gen ve lokusu	Açıklama
Epidermal bariyer		
	FLG	FLG fonksiyon kaybettirici mutasyonların AD ile kuvvetli ilişkisi 30'dan fazla çalışmada gösterilmiştir. FLG protein eksikliği EBF bozukluğuna ve allerjen duyarlanmasına yol açar.
	SPINK5	Serin proteazların (KLKs) aktivitesinde artışa neden olur. Bu aktivite artışı korneodesmozomların yapı proteinlerini ve lipid bariyeri oluşumunda rol alan enzimleri parçalayarak epidermal bariyer geçirgenliği artırır.
	SPRR3	SPRR3 artışı ile sonuçlanan mutasyon varlığında, lamellar cisimciklerdeki lipidlerin organizasyonu bozulur.
	TMEM79	Lamellar cisimciklerin sekresyonunu düzenleyen matrin protein sentezini kodlar.
	CLDN1	Sıkı bağlantı noktası protein olan klaudin-1 kodlar. Atopik dermatitli hastaların epidermislerinde klaudin-1 ve klaudin-23 üretimi belirgin düzeyde azalır.
Doğal immün sistem		
PPRs	TLRs	TLR 2'deki A-16934T ve R753Q polimorfizimleri ağır AD, TKR 4'teki A-896G mutasyonu ağır ve komplike AD ve TLR 9'daki C-123T polimorfizmi intrinsik AD ile ilişkili bulunmuştur.
	NLRs	AD'li hastalarda NLR geninde bazı polimorfizmler (CARD4, CARD12, CARD15, NALP1, NALP12, NOD1) saptanmıştır.
AMPs	DEFB1	B-defensin-1 genindeki bazı SNP'ler AD ile ilişkili bulunmuştur, bazıları hastalık şiddeti, hipereozinofili ve spesifik IgE düzeyleri ile ilgilidir.
IL-1 ailesi sitokinleri	2q12, IL-18	Doğal immün yanıtta anahtar rolünde olan IL-1 ailesi sitokinleri (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33) AD patogenezinin katkı sağlar. IL-1 ailesi sitokin reseptörlerini ve IL-18'i kodlayan 2q12 lokusunun GWAS çalışmalarında AD ile ilişkisi saptanmıştır.
TSLP ve TSLPR	TSLP, IL-7RA	TSLP dendritik hücre aracılı Th2 tip inflamatuvar yanıtta kritik rol oynar. TSLP ve IL-7RA varyasyonları AD ile ilişkili bulunmuştur.
Vitamin D yolağı	CYP27A1, CYP2R1, VDR, 20q13	Vitamin D deri immünitesinde önemli rol oynar. CYP27A1, CYP2R1, VDR, CYP24A1 varyantları AD ile ilişkili bulunmuştur.
Adaptif immün sistem		
Th2 tip immün yanıt	IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA, IL-13RA, STAT6	IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA ve IL-13RA polimorfizmlerinin AD gelişimine yatkınlığı etkilediği gösterilmiştir.
	FCERIA	IL-4 ve IL-13 aracılı immün yanıtta anahtar yazılım faktörü STAT6'yı kodlayan gendeki varyasyonların allerjik hastalıklarla ilişkisi bulunmuştur.
Th1 tip immün yanıt	IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2	IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2 nin genetik varyasyonlar AD ve egzema herpetikumla ilişkilidir.
Treg hücre	11q13'deki LRRC32	LRRC32 Treg hücre aktivasyonunda özgüdür ve GWAS çalışmasında AD ile ilişkili bulunmuştur.
Diğer sitokinler	IL-2, IL-2RA, IL-6R, IL-9, IL-9R, IL-10	IL-2, IL-6, IL-9, IL-10 ve reseptör varyasyonları AD'li hastalarda belirlenmiştir.

AD: Atopik dermatit, **FLG:** Filagrin, **KLKs:** Kallikreinler, **Th:** Yardımcı T hücre, **TLR:** Toll-like reseptör, **SNP:** Tek nükleotid polimorfizmi, **IL:** İnterlökin, **GWAS:** Genom boyu ilişkilendirme çalışması, **IFN:** İnterferon, **CYP:** Sitokrom P450 enzimi, **TSLP:** Timik stromal lenfoprotein.

*18. kaynaktan alınmıştır.

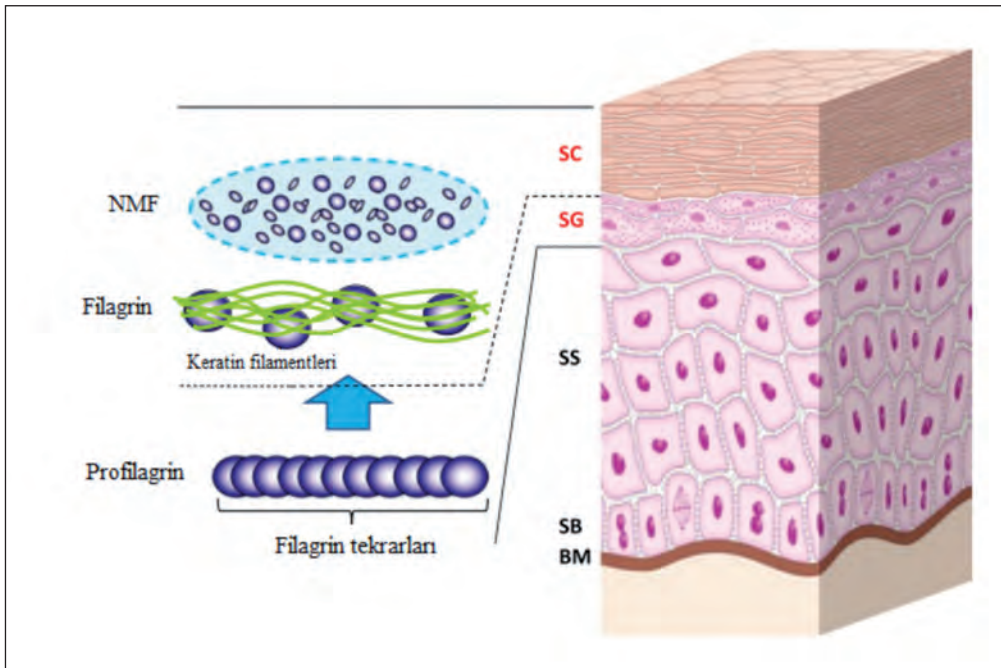
Filagrin ile beraber epidermal farklılaşmada rol oynayan 70'ten fazla protein, epidermal farklılaşma kompleksi (EDC) olarak isimlendirilen kromozom 1q21'deki gen lokusu tarafından sentezlenmektedir (18).

Filagrin Gen Mutasyonları

Filagrin SK'un esas yapısal proteinidir. İlk olarak epidermin granüler tabakasının (SG) üst kısmındaki keratinositlerde öncül protein proFilagrin (pro-FLG) şeklinde sentezlenir ve SG'daki keratinositlerin keratohyalin granüllerinin ana maddesini oluşturur. Pro-FLG; büyük, histidinden zengin, 10-12 FLG tekrarıyla oluşan bir fosfoproteindir. Epidermal farklılaşma sürecinde üst granüler tabakadaki keratinositler bir dizi enzimin (plazminojen aktivatörü, DNAaz, RNAaz, proteaz, esteraz ve asit hidrolaz gibi) rol aldığı reaksiyonlar sonucu organellerini kaybederek yassı hücrelere dönüşüp birbirleri ile sıkıca bağlanarak SK'ı oluştururlar. Bu süreçte pro-FLG defosforile olarak FLG monomerlerine dönüşür. Stratum korneumun üst katmanlarında FLG kaspaz 14 ve diğer proteazların etkisiyle transüronik asit ve pirolidin karboksilik aside parçalanır (23, 24). Ortaya çıkan bu organik asit yıkım ürünleri oldukça hidroscopik olan ve SK'un hidrasyonunda temel rol oynayan doğal nemlendirici faktörün (*natural moisturizing factor* (NMF)) yapısına katılır (**Şekil 1**) ve epidermin asidik pH'sının devamlılığını sağlar (25).

Filagrin gen mutasyonuna sahip AD'li (AD_{FLG}) hastalarda, FLG gen mutasyonları ile SK'daki IL-1 düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur ve keratinositlerden yüksek düzeyde IL-1 üretimi deri enflamasyonuna yol açmaktadır. Filagrin gen mutasyonuna sahip olmayan AD'li ($AD_{NON-FLG}$) hastalara göre AD_{FLG} hastalarda sağlam deri SK'unda IL-1 sitokin ailesi (IL-1 α , IL-1 β , IL-18) ve IL-1 reseptör antagonist düzeyleri yüksek bulunmuştur (26, 27). Filagrin düzeyinde ve onun asidik yıkım ürünlerindeki azalma ile pH ve serin proteaz aktivitesinin artışının AD'teki enflamasyonun ilk sitokin kaskadını başlattığı düşünülür (18) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Bu mutasyonlara sahip bireylerde AD gelişme riski 3.1-4.7 kat artmıştır (28, 29) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Bununla birlikte AD_{FLG} hastalarda $AD_{NON-FLG}$ hastalara göre AD kliniğinin daha erken başladığı, ağır ve persistan seyrettiği, astım gelişme riski ve egzema herpetikum (EH) gibi komplikasyonların görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (30-32) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Filagrin genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar dışında, pro-FLG molekülü içindeki FLG tekrar sayısı da AD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Pro-FLG içindeki her bir tekrar sayısındaki artış AD gelişme riskini 0.88 kat azaltırken, İrlanda'lı hastalarda yapılan çalışmada 10 FLG tekrar yapısına sahip olmak fonksiyon kaybettirici mutasyondan bağımsız AD gelişme riskini



Şekil 1. Epidermal farklılaşmada Filagrinin rolü*

SC: Stratum korneum,
SG: Stratum granulozum,
SS: Stratum spinozum,
SB: Stratum bazale,
BM: Bazal membran,
NMF: Doğal Nemlendirici Faktör
*25. kaynaktan alınmıştır.

1.67 kat artırmaktadır (33). Kuzey Avrupa toplumlarında AD'li hastalar arasında FLG mutasyon sıklığı oldukça yüksek iken, Güney Avrupa ve diğer etnik bölgelerde FLG gen mutasyon sıklığının düşük olması epidermal bariyer fonksiyonu bozukluğuna yol açabilecek diğer genetik yatkınlıkların belirlenebilmesi için çalışmaları hızlandırmıştır (34, 35).

Kazal-Tip Serin Proteaz İnhibitör Gen Mutasyonları

Kazal-tip serin proteaz inhibitör (SPINK5) geni diğer serin proteaz inhibitör genleriyle birlikte kromozom 5q31'de bulunur ve SPINK5 geni, epitel ve mukozalarda fonksiyon gören bir lenfoepitelyal kazal-tip tripsin inhibitör tip 1 (LEKT1) isimli serin proteaz inhibitörünü kodlar. LEKT1, kallikrein (KLK) gibi serin proteazların aktivitesini inhibe ederek epidermal farklılaşma ve bariyer oluşumunda rol alır (36). SPINK5 mutasyonları özellikle Doğu Asya topluluklarında AD ile ilişkili olup, fonksiyon kaybettirici mutasyonları sonucunda ortaya çıkan aşırı KLK aktivitesi, epidermal lipid bariyer oluşumunda rol oynayan lipid dönüştürücü enzimleri (β -glukoserebrosidaz, asidik sfingomyelinaz, steroid sülfataz gibi) inhibe eder, korneodesmozomları oluşturan yapısal proteinlerin parçalanmasına neden olur (37).

Epidermal Bariyerle İlişkili Diğer Gen Mutasyonları

Filagrin-2 (FLG-2), EDC geni tarafından sentezlenen FLG benzeri epidermal farklılaşmada rol alan bir proteindir. FLG genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonların nadir görüldüğü Afrika kökenli AD'li çocuklarda sık bulunduğu ve AD kliniğinin persistan seyrettiği gösterilmiştir (38).

SPRR3, kornifiye hücre zarı oluşumunda rol alan öncül bir proteindir ve normal deride hiç bulunmaz. Santral uçta oluşan ekstra 24 bp bozukluğunu, çerçeve içi (*in-frame*) delesyonlarını ve insersiyonlarını içeren SPRR3'deki birçok mutasyon tipi AD ile ilişkili bulunmuştur. SPRR3 mutasyonu olan bireylerde artan SPRR3 üretimi kornifiye hücre zarı iskeletinin bozulmasına ve EBF kaybına neden olur (39).

Yakın dönemde AD_{NON-FLG} hastalarda matrin proteinini kodlayan TMEM79 geninde nonsense ve missense mutasyonların varlığı AD'li bazı İrlanda'lı hastalarda gösterilmiştir (19). Granüler keratinositlerin sitoplazmasında yer alan matrin trans-golgi ağında yer alır. Miktarındaki azalma lameller granül içeriğinin (proteaz, anti-proteaz, lameller lipidler) salgılanmasını engeller ve epidermal lipid tabaksının bozulmasına neden olur (40).

Yapılan çalışmalarda TJ noktalarındaki bozuklukların AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klaudin-1 (*claudin-1*, CLDN-1) ve 23 TJ proteinlerinin sentezinde azalma ile epidermisin biyoelektrik bariyer fonksiyonunda belirgin bozulma olur. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada tek nükleotid polimorfizmini taşıyan CLDN-1 haplotipinin AD ile ilişkili olduğu saptanmıştır (41).

İmmün Yanıt ve Enflamasyon İle İlişkili Genetik Yatkınlıklar

Atopik dermatit patogeneğinde epidermal bariyer fonksiyon (EBF) bozukluğunun yanında deri enflamasyonu ve sistemik olarak artan allerjik yardımcı T hücre (Th)₂ ve Th₁₇/Th₂₂ hücre yanıtı da önemli rol oynamaktadır. Bu immünolojik olaylar ile ilgili gen varyantları AD'deki immün yanıt ve anormal enflamasyona katkıda bulunur (42, 43). Patern tanıyıcı reseptörler (PRPs), mikroorganizmanın patojen ilişkili moleküler paternlerini (PAMPs) tanıyarak konakçıyı mikrobiyal patojenlerden korur. Antimikrobiyal peptitler ise (AMPs) konakçı derisindeki patojenlerin temizlenmesinde rol alır. Toll-like reseptörler (TLRs) ve *nucleotide-binding oligomerization domain-like* reseptörlerdeki (NLRs) mutasyonlar ile AD arasında ilişki saptanmıştır. Ağır AD'li hastaların TLR2 gen polimorfizmlerine sahip olduğu gösterilmiş olup bu mutasyonlar AD'li hastalarda birçok sitokin üretimini ve TLR2 ekspresyonunu bozmaktadır (44, 45).

İnterlökin-1 ailesi sitokinleri doğal immün yanıtta ve AD patogeneğinde anahtar rol oynar. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (*Genome-wide association study*, GWAS) IL-1 ailesi reseptörlerini kodlayan 2q12 lokusu AD'ye yatkınlık bölgesi olarak tanımlanmıştır (46).

Timik stromal lenfopoetin (TSLP), etkilerini IL-7R α ve TSLP reseptörleri üzerinden gösterir. Atopik dermatitli hastaların lezyonlu bölgelerinde TSLP düzeyinde artış ve AD ile TSLP arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (22). TSLP geninde ve IL-7R α genindeki (rs12516866, rs2289276) SNP'nin AD gelişimiyle ilişkilidir. Ayrıca, bu haplotipteki TSLP genetik varyantları AD'li hastalarda artmış EH riskini artırmaktadır (47, 48).

Th2 immün yanıtta rol oynayan sitokinler, ve yüksek afiniteli IgE reseptörünün α -zincirini (FCER1A) kodlayan gen mutasyonları ve AD ilişkisine yönelik bilgiler **Tablo-1**'de verilmiştir.

b. Çevre

Çevresel faktörler genetik dizide değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe sebep olabilir. Bu da DNA metilasyonu, histon kuyruklarının modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lar üzerinden oluşur. Epigenetik de DNA'da meydana bu değişikliklerin hastalıklardaki rolünü inceler. Epidermal bariyerin ve immün sistemin epigenetik düzenlenmesindeki bozukluklar AD gelişiminde genetiğe katkı sağlar (49).

Perinatal dönem immün toleransın başladığı, immün maturasyonun tamamlandığı bir evredir ve bu dönemdeki çevresel faktörler (artan çevre kirliliği, sigara maruziyeti, mikrobiyaya, beslenme gibi) nedeniyle epigenetik düzenlemedeki bozulma allerjik hastalık gelişimine yol açabilir. Treg hücreleri erken dönem immün yanıtın belirlenmesinde önemli olup bu hücrelerin fonksiyonları için *forkhead box transcription factor 3* (FOXP-3) proteini gerekir ve bu proteinin üretimi DNA metilasyonu ile düzenlenir. Prenatal dönemde maternal allerji, maternal sitokin üretimi, sigara maruziyeti kord kanında FOXP-3 lokusunda metilasyonu etkileyebilir (50).

Astım ve AD gelişiminde TSLP önemli olup akut ve kronik AD'li hastaların keratinositlerinde TSLP üretimi artar. TSLP gen düzenleyici bölgesinde DNA demetilasyonu AD'li hasta epidermisinde TSLP artışına neden olur (34). Prenatal sigara maruziyetinin kord kanında TSLP gen demetilasyonuna yol açarak AD gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir (20).

MikroRNA'lar (miRNA) kısa, tek zincirli RNA molekülleridir. Diğer işlevlerinin yanı sıra, lenfoid hücre serilerinin gelişiminde miRNA aracılı gen ekspresyonunun kontrolü önemli bir düzenleyicidir. Atopik dermatitli hastaların derilerinde bazı miRNA (miR-21, miR-146, miR-223) düzeyleri artar. Annenin prenatal sigara maruziyeti ile yüksek miRNA-223, düşük Treg sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Doğumda düşük Treg sayısına sahip çocuklarda hayatlarının ilk üç yılında AD gelişimine yatkın olduğu belirlenmiştir (51, 52).

Sonuç olarak, epidermal bariyer, doğal ve adaptif immün yanıt fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilecek genetik faktörler AD gelişiminde rol alır. Artan epigenetik çalışmaya patogeneze gen-çevre etkileşiminin rolünü açıklamaya yardımcı olacaktır.

4. ATOPİK DERMATİTİN İMMÜNOPATOGENEZİ

Atopik dermatit (AD) derinin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. İmmün sistemin aktivasyonu, periferik kandaki T hücrelerinin deride selektif yerleşimi ve efektör işlevleri, keratinosit apoptozisin indüklenmesi, IgE ve eozinofili AD'de görülen allerjik enflamasyonun genel hatlarını oluşturur. Atopik dermatitte deri bariyer bozukluğu zemininde, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen immünolojik yanıtta bozukluğun ve kaşıntının hastalığın gelişimine, ilerlemesine ve kronikleşmesine neden olduğu bilinmektedir.

Deri Bariyer Bozukluğu

Deri travma, ultraviyole, radyasyon, ısı, mikroorganizmalar ile iritan, allerjen ve toksin gibi dış etkenlerden vücudumuzu koruyan önemli bir immünolojik organdır. Atopik dermatitte her ne kadar deri bariyer bütünlüğünün enflamasyona ikincil olarak etkilendiği düşünülse de hastalığın patogenezinde deri bariyer fonksiyon bozukluğu önemli yer tutar (21). Sağlıklı deride β -defensin ve katherisinler doğal anti-mikrobiyal peptitler olarak bakteriyel, viral ve fungal patojenlere karşı doğal immün yanıtta rol alır (53). Genetik, immünolojik ve kaşıntı ile oluşan mekanik faktörlerin etkisiyle oluşan deri bariyer hasarı, derideki antijen sunan hücrelerin allerjenler, bakteri ve virüs benzeri mikroorganizmalar ve diğer çevresel uyaran ve iritanlarla temasını kolaylaştırır.

Deri, epidermis, dermis ve hipodermis olarak adlandırılan başlıca üç tabakadan oluşur. Epidermisi, en dışında stratum korneum olmak üzere, stratum granulozum, stratum spinozum ve stratum bazaleden meydana gelen dört tabaka oluşturur. Damar yatağı olmayan epidermisin büyük kısmını nükleusunu kaybetmiş, keratinize olmuş hücreler (keratinositler) oluşturmaktadır (54). Sıkı bağlantılar-*tight junctions* (TJ) ise hücrelerarası bağlantıları sağlayan, hücrelerarası geçirgenliği, bu bağlamda su, iyon ve çözünen maddelerin transportunu düzenleyen önemli difüzyon bariyerleri olarak görev alır. Bu bağlantılarda okludin, klaudin ve adezyon molekülleri gibi transmembran proteinleri bulunur (55). *Filament-aggregation protein* kelimelerinin baş harflerinden oluşan Filagrin (FLG) ise keratin filamentlerini birleştiren proteinlerdir. Filagrin, stratum korneum bariyerinin oluşturulmasında önemli bir proteindir. Atopik dermatit hastalarında görülen FLG mutasyonları pro-filagrinde FLG monomerlerinin oluşmasını engellemektedir. Bunun

sonucunda, düşük FLG ekspresyonu transepidermal su kaybını artırmakta ve çevresel antijenlerin epidermisten immün sisteme girmelerini kolaylaştırmaktadır (56, 57). Atopik dermatitte stratum korneum fonksiyonlarında izlenen bozukluk, ya azalan stratum korneum lipidleri nedeniyle ya da yapısal FLG proteininin kazanılmış veya genetik bozuklukları ile açıklanmaktadır (58, 59). Ayrıca, AD'lilerin derilerinde sfingomyelinaz aktivitesinin azalması nedeniyle stratum korneumu oluşturan seramid yapının bozulduğu da gözlemlenmektedir (60). Atopik dermatitte deri mikrobiyotasının bozulması da deri bariyer fonksiyonlarının etkilenerek AD gelişiminde, özellikle *Staphylococcus aureus* (S. aureus) benzeri patojenlerin kolonizasyonunda önemli rol oynar (21).

Allerjik İmmün Yanıt

Atopik dermatitin immünopatogenezini anlamak için allerjik immün yanıtı iyi anlamak gerekir. Atopik dermatit tanısı alanların büyük kısmında diğer allerjik hastalıkların görülme sıklığı artar ve birçoğunun aile bireylerinde atopi görülür (61, 62). Genel hatlarıyla, allerjenle temas sonrasında bölgesel lenf nodlarına göç eden antijen sunan hücreler bu süreçte allerjeni işleyerek küçük peptitlere çevirip MHC-II yüzey molekülleriyle antijen parçacıklarını T lenfositlerine sunar. Atopik bireylerde allerjenin türü, miktarı, karşılama süresi ve yolu ile mikroçevrenin de etkisiyle naif T hücreleri Th2 yönünde farklılaşmaktadır. Ayrıca, başlıca IL-4 olmak üzere IL-5, IL-9, IL-13 gibi Th2 tipi sitokinlerin üretimi indüklenir ve Th2 tipi immün yanıtı eğilim görülür (63). Interlökin-4, IL-13 birlikteliğinde B lenfositlerinde allerjene spesifik IgE (sIgE) antikor üretimini başlatır. Allerjene sIgEantikorlarının mast hücreleri ve bazofiller üzerlerindeki FcεR1 reseptörlerine bağlanması sonrasında bazofil ve mast hücreleri aktive olarak degranüle olur, başta histamin ve proteazlar olmak üzere çeşitli biyojenik mediatörlerin salınır, lökotrien ve diğer sitokinlerin de sentezi gerçekleşir. Böylece, Th2 aracılı mekanizma allerjik immün yanıtın erken döneminde görülen klinik bulguların ortaya çıkmasına sebep olur. Bu süreçte, önemli bir Th2 tip sitokin olan IL-5, hem B lenfositlerinin gelişimi üzerine etki ederken, hem de eozinofiller için aktivatör, kemoatraktan ve yaşam süresini artırıcı etki gösterir (64). Bunlarla birlikte, eozinofil, nötrofil, bazofil, T lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ve bu hücrelerce salgılanan ürünler de süregelen uyarı ile kronik allerjik immün yanıt sürecini oluşturmaktadır (65, 66).

Atopik Dermatitin İmmünopatogenezini

Atopik dermatitin immünopatogenezinde epitel hücreleri, epidermal keratinositler, antijen sunan dendritik hücreler (Langerhans hücreleri ve enflamatuvar dendritik epidermal hücreler (İDEH)), lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller, doğal (innate) lenfoid hücreler (ILC) ile fibrositler etkileşim içerisinde. Atopik dermatitte hücre infiltrasyonunda ağırlıklı olarak CD4⁺ T lenfositleri ile bir miktar CD8⁺ T lenfositleri de bulunmaktadır. Bu hücreleri aeroallerjenler, besin allerjenleri, otoantijenler ve süperantijenler aktive ederek indüklemekte, özellikle ortamda bulunan deriye özgün kemokinlerin etkisiyle enflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Özellikle, mast hücreleri ve bazofillerin aktifleşerek degranüle olmasıyla histamin, prostaglandin, lökotrien, proteaz gibi mediatörler ile IL-6, IL-8, IL-31 ve TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yeniden sentezi gerçekleşir. Hasarlı deri epitel hücrelerince salgılanan timik stromal lenfopoietin (TSLP) de bu süreçte Th2 tip immün yanıtı daha da pekiştirir (67). Süregelen allerjen teması Langerhans hücreleri ve keratinositlerden enflamatuvar sitokinler olan IL-12 ve IL-18'i salgılatırken, salınan çeşitli kemokinler de makrofaj, bazofil, eozinofil ve nötrofillerle T hücrelerinin enflamasyon alanında toplanmasına neden olur. Atopik dermatitli hastaların lezyonlarında Langerhans hücreleri ve enflamatuvar dendritik epidermal hücreler bulunmaktadır (53). Langerhans hücreleri Th2 tipte immün yanıtı indükleyerek akut fazda görülen reaksiyonlara neden olup, aynı zamanda İDEH'lere kemotaktik sinyaller göndermektedir. Enflamatuvar dendritik epidermal hücreler pro-enflamatuvar sitokin ve kemokinleri salgılayarak Th2 tipteki immün yanıtın Th1 tipe polarizasyonuna neden olmaktadır. Atopik dermatit infiltrasyonunda bulunan T hücreleri genellikle CD45RO⁺ olup, kutanöz lenfosit ile ilintili antijen-cutaneous lymphocyte antijen (CLA) eksprese ederler. Atopik dermatitli hastaların periferik kan örneklerinde gösterilen CLA⁺ T hücrelerinin varlığı sistemik bir T hücre aktivasyonun sürdüğünü göstermektedir (68). Atopik dermatitli deriden izole edilen CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ile periferik kandan elde edilen CLA⁺CD45RO⁺ T hücreleri artmış miktarlarda IL-5 ve IL-13 salgılayarak eozinofil göçü ve IgE üretimini artırır (69).

Her ne kadar AD immünopatogenezinin çeşitli basamaklarında Th1, Th2, Th17 ve Th22 tipte immün yanıtlar rol oynasa da, başlangıç akut dönemde özellikle Th2 tip immün yanıt baskın görülür. Sonrasında

Th1, Th2, Th17 ve Th22 immün yanıtların etkisiyle kronikleşme oluşur. Derideki Langerhans hücrelerince ve keratinositler tarafından salgılanan enflamatuvar sitokinlerden IL-12 ve IL-18 ve kemokinler makrofaj, bazofil, eozinofil, nötrofil ve T hücrelerinin enflamatuvar bölgeye birikmesine ve Th1 immün yanıtın aktivasyonuna neden olur. Th1 hücrelerince salınan interferon gamma (IFN- γ) keratinosit apoptozunu indükleyerek lezyonel egzemanın oluşumundan sorumludur (70). Öte yandan, Th22 hücreleri de derinin kalınlaşmasını ve derideki yeniden yapılanmayı (remodeling) indükler (71, 72). Atopik dermatitli hastalarda CLA⁺ T hücrelerinin IL-31 üretimini artırdığı görülmüştür. Interlökin-31, CCL1, CCL17 ve CCL22 kemokinlerini indükler (73). Son dönemde tanımlanan, T ve B hücre reseptörü barındırmayan doğal lenfoid hücrelerinden ILC2'lerin özellikle IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini indükleyerek allerjik immün yanıtı artırdığı anlaşılmıştır (74). Major doku uygunluk kompleksi proteinleri II (MHC-II) eksprese eden ILC2 hücreleri, allerjen peptitlerinin T hücrelerine sunumunu da artırır. Deri kaynaklı ILC2 hücrelerinin CD1a eksprese ederek endojen antijenleri T hücrelerine etkin bir biçimde sunduğu, özellikle AD'lilerde TSLP'nin CD1a ekspresyonun artırdığı gözlemlenmiştir (75). Öte yandan, AD'li hastalarda doğal immünitinin önemli elemanlarından olan doğal öldürücü hücre sayılarının azaldığı, fonksiyonel TNF- α ve IFN- γ yanıtlarının azaldığı gözlemlenmiştir (76).

Atopik Dermatitte Kronik Kaşıntı

Atopik dermatitte kronik kaşıntı en önemli klinik bulgulardan olup hastalığın seyri ve hastanın hayat kalitesini doğrudan etkiler. Atopik dermatitte kaşıntının oluşum mekanizmalarında özellikle histamin 1 reseptörünün ve histaminden bağımsız mekanizmaların rol aldığı anlaşılmıştır. Kutanöz sinir lifleri, geçici reseptör potansiyeli (TRP) A1, proteinaz ile aktive olan reseptörler çeşitli mediatörler aracılığıyla histaminden bağımsız olarak da kaşıntıyı tetikler.

Timik stromal lenfopoietin ve IL-31 de AD'li hastalarda kaşıntıyı indükleyen faktörler arasında bulunmaktadır (77-79). Timik stromal lenfopoietin, IL-17 benzeri bir sitokin olup başlıca keratinositler olmak üzere epitel hücrelerince üretilir. Th2 yönünde polarizasyona sebep olarak AD'nin gelişiminde rol oynar. Özellikle kaşıntı sonrası mekanik olarak oluşturulan hasar keratinositlerden TSLP salınımını başlatarak dendritik hücrelerin antijenleri sunmak üzere

bölgesel lenf nodlarına yönelmesine neden olmaktadır. Timik stromal lenfopoietin ile indüklenen dendritik hücreler OX40L ligandını eksprese ederek naif CD4⁺ T hücrelerinin IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α üretimine neden olur (67). Kaşıntının önlenmesi özellikle derinin bariyer fonksiyonunun daha da bozulmasının önüne geçmektedir. İnterlökin-1 ailesinin bir üyesi olan IL-33 de mast hücreleri, Th2 lenfositler ve tip 2-doğal lenfoid hücrelerde eksprese olan ST2'nin ligandı olup birçok allerjik hastalıkta olduğu gibi AD'de de kaşıntı mekanizmasında rol almaktadır (80).

Atopik Dermatit ve *Staphylococcus aureus* Kolonizasyonu

Antimikrobiyal peptitlerin azalması, epidermal bariyerin disfonksiyonu ve deri mikrobiyotasının bozulması AD'de görülen mikrobiyal kolonizasyon ve enflamasyonda önemli rol oynar (81). *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu AD lezyonlarında sıklıkla birlikte görülmektedir. *Staphylococcus aureus*, AD'de semptomların şiddetinin artmasından sorumlu birçok ürünün ekspresyonundan sorumludur. δ -toksin mast hücrelerinin uyarırken, α -toksin keratinosit hasarından sorumludur. *Staphylococcus aureus* süperantijeni B hücrelerinin çoğalması ve sitokin üretimini etkilerken pro-enflamatuvar lipoproteinlerin salınımını da gerçekleştirir. Proteaz aktivitesi de epidermal bariyer disfonksiyonuna neden olur (82).

5. ATOPIK DERMATİTİN KLİNİĞİ

a. Belirti ve Bulgular

Atopik dermatit tipik olarak bebeklik döneminde başlar. Yoğun kaşıntı ve egzematöz deri lezyonları en önemli klinik bulgulardır ve hastalık akut, subakut, kronik seyirli olabilir.

Akut AD'de deri lezyonları; kaşıntılı eritematöz papüller, ödem, küçük veziküller, erozyonlar şeklinde olup sızıntı ve kabuklaşma olur. Subakut fazda, ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaşma (likenfikasyon) ve ekzorsiyasyonlar vardır. Kronik fazda ise eritem minimaldir ve likenifikasyon belirgindir (**Şekil 2**). Deri bulgularının dağılımı hastanın yaşına ve aktivite derecesine göre değişir (**Şekil 3**). Atopik dermatitte deri kuruluğu hayatın ilk günlerinden itibaren görülür. Yaygın deri kuruluğu, erken başlangıç yaşı ve atopi AD'nin genel bulgularındandır (83-85).

b. Klinik Fenotipler

Yaş ile İlişkili Klinik Özellikler

Atopik dermatit kliniği hastanın yaşına göre dört gruba ayrılır (86).

i. Bebeklik Dönemi Atopik Dermatiti (3 ay-2 yaş):

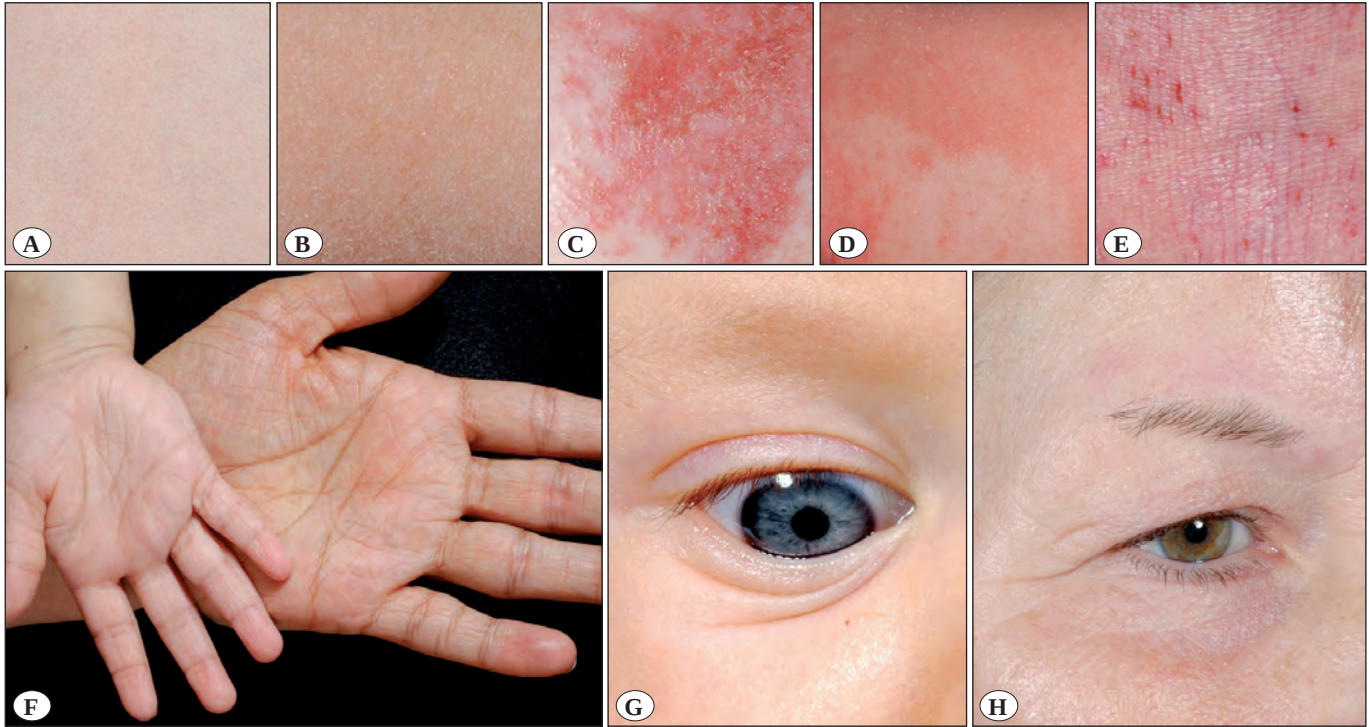
İlk lezyonlar hayatın ikinci ayında başlar. Yanaklarda papüler ve papüloveziküler döküntüler görülür. Bu döküntüler sızıntılı ve kabuklu büyük plaklar haline dönüşür. Saçlı deri, boyun, ekstremitelerin ekstansör yüzeyi ve gövde tutulabilir. Bez bölgesi tutulmaz. Hastalığın başlangıç döneminde tanı koymak zor olabilir ancak birkaç hafta içinde tipik lokalizasyonda egzematöz döküntü görülür. Kaşıntı hayatın ilk birkaç haftası dışında olmazsa olmaz bir bulgudur.

ii. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti (2-12 yaş):

Akut egzematöz lezyonlar devam etmek ile beraber, kronik lezyonlar ve likenifikasyon daha ön plandadır. Döküntüler daha çok ekstremiteler fleksör alanları (fleksural egzema) ve baş bölgesinde ve ağız çevresindedir. Hastalığın numuler tipinde el ve bileklerde sızıntı ve kabuklanma içeren numuler plaklar görülür. Deri kuruluğu daha belirginleşir.

iii. Ergen ve Erişkinlerde Atopik Dermatit (12-60 yaş):

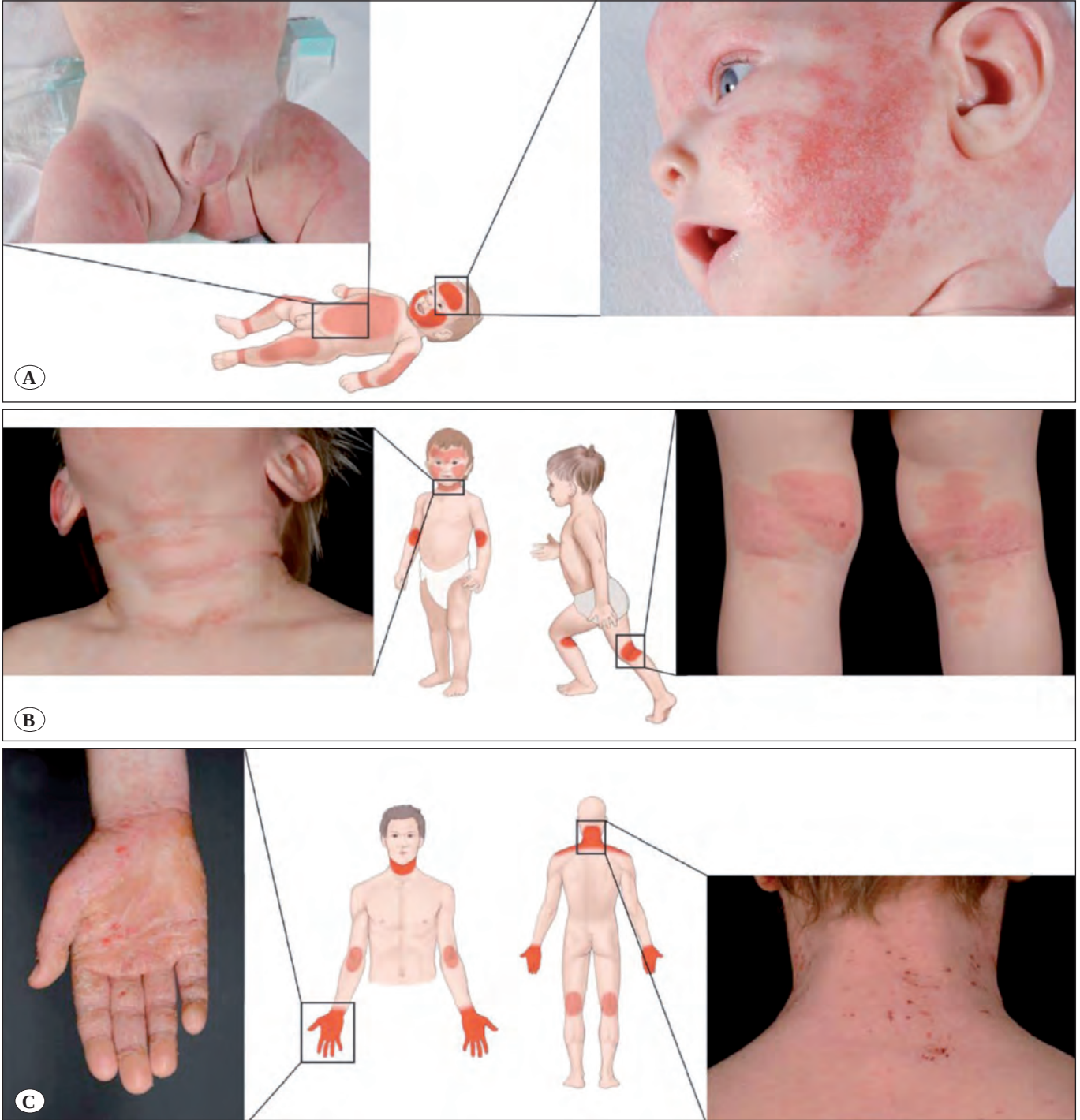
Bu dönemde döküntüler baş, boyun ve ekstremiteler fleksör alanlarındadır. Erişkinlerde eller de etkilenebilir (kronik el dermatiti). Kadınlarda göz çevresi de sıklıkla etkilenir.



Şekil 2. Atopik dermatitte akut, subakut, kronik lezyonlar ve yardımcı bulgular*

A) Sağlıklı deri, B) Lezyonsuz, C) Akut, D) Subakut, ve E) Atopik dermatitte kronik lezyonlu deri, F-H) İlişkili atopik bulgular B) Deri kuruluğu. C) Akut lezyon-yaygın eritematöz döküntü, D) Subakut lezyonlar-Kırmızı, kuru ve pullu, E) Kronik lezyonlar-Likenifikasyon, F) Spesifik olmayan klinik özellikler: el ve ayaklarda çizgilenmede artış (Çoğunlukla Filagrin mutasyonu olanlarda ya da iktiyozis vulgariste), G) Dennie-Morgan çizgileri alt göz kapağı altında tek ya da iki deri katlantısı. H) Herthoge işareti-kaşların dış kısmının olmaması ya da zayıf olması.

*Kaynak 83'ten alınmıştır.



Şekil 3. Değişik yaş gruplarında atopik dermatitin tipik görüntüsü ve lokalizasyonu*

A) Erken çocukluk döneminde yanaklarda, ekstremitte ekstansör yüzeylerinde olur. Bez bölgesi tutulmaz.

B) İki yaşından itibaren ekstremitte fleksör kısımlarında görülmeye başlar.

C) Ergenlerde ve erişkinlerde el bileği ve ayak bileğinde, ekstremitte fleksör alanlarında, baş ve boyun, gövde üst kısmı, omuzlarda likenifiye ve kaşıntılı plaklar şeklinde görülür. Erişkinlerde kronik el egzeması veya prurigo benzeri lezyonlar görülebilir.

*Kaynak 93'ten alınmıştır

iv. Yaşlılarda Atopik Dermatit (>60 yaş):

Atopik dermatitin bu klinik fenotipi çoğunlukla ihmal edilir. Oldukça kaşıntılı yaygın egzematöz lezyonlarla karakterizedir. Fleksural alanlar tutulmayabilir. Ayırıcı tanıda dikkatli olunması gerekir. Atopik dermatit ile karışabilecek diğer hastalıklar (allerjik kontakt dermatit ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi) dışlanmalıdır.

Başlangıç Yaşına Göre Sınıflama

Atopik dermatitte hastalığın doğal seyrine göre başka bir sınıflama yapılabilir. Geçmiş yıllarda AD'nin çocukluk çağı hastalığı olduğu ve 10 yaş civarında %50 olasılıkla remisyona girdiği düşünüldü. Ancak, son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın hayatın ileri dönemlerine kadar devam edebileceğini göstermektedir (86).

Hastalık **başlangıç yaşına göre** altı klinik fenotipe ayrılır (Şekil 4):

i. Çok Erken Başlangıçlı Olanlar (3 ay-2yaş):

Atopik dermatitlilerin %60-80'ini bu grup oluşturur. Önemli bir kısmı iki yaşından önce tam remisyona girer. Geri kalanı yaklaşık %40'ı oluşturur, ileri yaşlarda devam eder ve atopik yürüyüş için yüksek risk altındadır.

ii. Erken Başlangıçlı Olanlar (2-6 yaş):

Başka bir klinik fenotiptir. Bu hastalar kronik hastalık için yüksek risk altındadırlar.

iii. Çocukluk Çağı Başlangıçlı Olanlar (6-14 yaş):

Yaklaşık %10 gibi küçük bir gruptur. Hastalığın seyri tam bilinmemektedir.

iv. Ergenlik Çağı Başlangıçlı Olanlar (14-18 yaş):

Yaklaşık <%10 luk bir gruptur. Hastalığın seyri tam olarak bilinmemektedir.

v. Erişkin Çağı Başlangıçlı Olanlar (20-60 yaş):

Yaklaşık %20'sini oluşturur. Başlama yaşı 20-40 gibi kabul edilse de 70 yaşına kadar uzayabilmektedir. Bu grup genellikle total IgE'leri normal olan, çok küçük bir kısmında duyarlılık saptanan hafif klinik fenotipteki kadınlardır. Bu dönemde döküntüler baş, boyun ve ekstremiteler fleksör alanlarındadır. Egzematöz döküntüler likenifiye ve eksudatif olabilir. Bu tipik bulgular dışında

lokalizasyon ve morfolojik olarak atipik vakalar da olabilir. Numuler ve prurigo benzeri döküntüler görülebilir. Erişkinlerde eller (kronik el dermatiti), kadınlarda göz çevresi sıklıkla etkilenir (86-88).

Erişkinlerde görülen AD'lerin bir kısmı çocukluk çağına başlayıp devam eden vakalardır. Bir kısmı da erişkin dönemde ortaya çıkar. İklim değişiklikleri AD'nin geç başlamasında bir sebep olabilir. Nemli bölgede doğan çocukların subklinik AD'si olabilir ve erişkin dönemde havası daha kuru olan bir bölgeye yerleştiklerinde AD bulguları belirginleşebilir (86-88).

vi. Çok Geç Başlangıçlı Olanlar (> 60 yaş)

Yakın zamanda tanımlanmıştır. Geçmişte AD'si olan ve uzun bir süre remisyonda kalıp yakınmaları ileri yaşta tekrar başlayanlardır. Bunlar sıklıkla daha ağır hastalardır ve total IgE düzeyleri yüksektir. Hastalık için bu yaş grubunda tanı kriterleri net değildir.

c. Klinik Ağırlığın Değerlendirilmesi

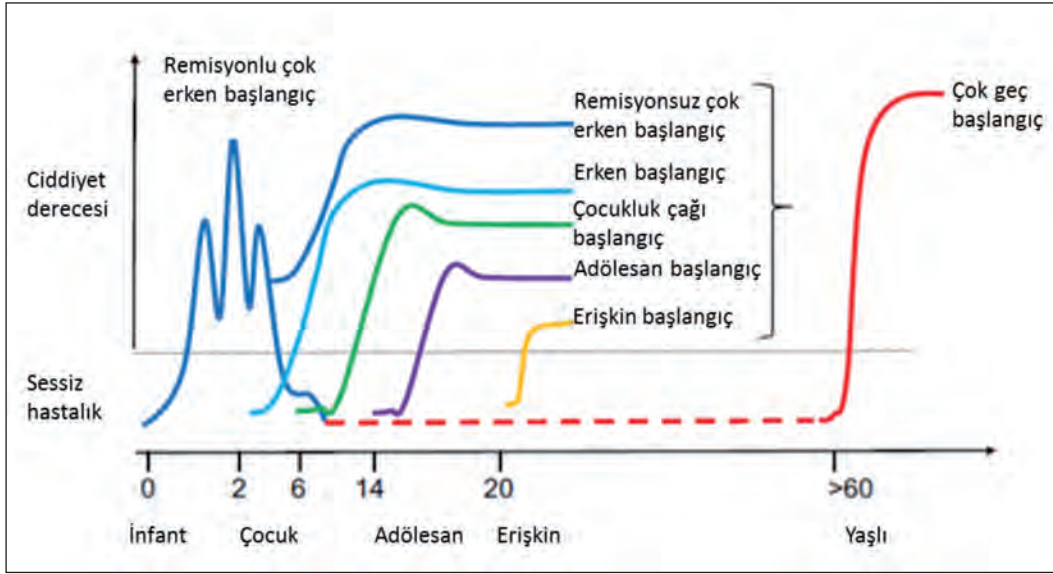
Atopik dermatitte çok hafiften çok ağır dereceye kadar geniş bir ağırlık aralığı vardır. SCORAD "Atopik dermatit ağırlık ölçeği" (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index*), ve EASI "Egzema alanı ve ağırlık indeksi" (*Eczema Area and Severity Index*), skorlama sistemlerine göre hafif, orta ve ağır olarak ayrılır (86).

Çocuklarda hastalığın şiddetini ve yaygınlığını gösteren bazı testler kullanılmaktadır. Bu testlerden en iyi bilinenler SCORAD, POEM, EASI, TIS, SASSAD, ve IGA'dır.

SCORAD: "Atopik dermatit ağırlık ölçeği" (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index*), yaygın kullanılan, güvenilir ve iyi uyarlanmış bir testtir. Değerlendirmede, nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır (**Ek: 1**).

A. Lezyonların yayılımının derecelendirilmesi 9'lar kuralına göre yapılmalıdır. Vücut ön ve arka yüze bölündükten sonra her bir yüzey 9'un katlarına bölünür. Eller ve genital bölgeye birer puan verilir. Böylece lezyonların vücutta tuttuğu alan yüzde olarak hesaplanabilir.

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem 2. Ödem/papulasyon 3. Sulanma/kabuklanma 4. Ekskoriasyon 5. Likenifikasyon 6. Kuruluktur. Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok;



Şekil 4. Yaşa göre atopik dermatit fenotipleri*

*Kaynak 86'dan alınmıştır.

1=hafif;2=orta;3=ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü deri lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan iki veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

C. Hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Yedi yaşından büyük çocuklar son üç gün/geceki şikayetlerinin ağırlığına göre 0-10 arasında bir değerlendirme yapar.

Sonuçta tüm sayısal veri $A/5+7B/2+C$ ile hesaplanır. Skor <25 ise AD hafif; ≥25 ve ≤50 ise orta; >50 ise ağırdır (89).

POEM: "Hasta odaklı egzema ölçeği" (*Patient-Oriented Dermatitis Measure*), hasta ve yakınları tarafından ifade edilen belirtilerin değerlendirildiği bir testtir, bu nedenle güvenilirliği tartışmalıdır.

EASI: "Egzema alanı ve ağırlık indeksi" (*Eczema Area and Severity Index*), semptomların doktor tarafından değerlendirildiği, uygulaması kolay ve SCORAD gibi iyi uyarlanmış bir testtir. Temelde dört vücut bölgesinde (baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar) dört kriter (kızarıklık, kalınlaşma, kaşıntı izleri ve ödem) değerlendirilir.

TIS: "Tree Item Severity", atopik dermatitin ağırlığını değerlendiren en basit skorlama yöntemidir. Bu testte, AD'ye ait kızarıklık, şişlik ve yüzeyel deri lezyonu değerlendirilir. Ancak, vücut yüzey alanı değerlendirilememektedir (84).

SASSAD: "Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis", AD aktivitesinin belirlenmesi ve takibi için basit ve etkili bir skorlamadır. Altı bölgede altı bulguya bakılır. Baş-boyun, gövde, eller, ayaklar, kollar, bacaklar altı bölgeyi oluşturur. Eritem, eksudasyon, ekskoriyasyon, kuruluk, çatlama, likenifikasyon değerlendirilir. Her biri 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ağır) olarak derecelendirilir. Maksimum skor 108'dir (90).

IGA: "The Investigators' Global Assessment", hastalığın ağırlık derecesi ile ilgili genel ve hızlı bir değerlendirme sağlar. Sıfır ile beş arasında puanlama yapılır. Sıfır (yok), 1 (neredeyse yok, belli belirsiz eritem, ancak farkedilen papülasyon), 2 (hafif, hafif eritem, hafif papülasyon), 3 (orta, orta eritem, orta papülasyon), 4 (ağır, ağır eritem, ağır papülasyon), 5 (çok ağır, çok ağır eritem, çok ağır papülasyon, sızıntı ve çatlama) (91, 92).

6. ATOPIK DERMATİTTE TANISAL YAKLAŞIM

a. Tanı Kriterleri

Atopik dermatit en sık üç ile altı ay arasında başlar ve hastaların %60'ı ilk bir yaşında %90'ı ise beş yaşından önce tanı alır (93, 94). Hastalık genellikle erişkin döneme doğru düzelmekle birlikte %10-30 hastada düzelme gözlenmez. Hastaların küçük bir grubunda ilk lezyonlar erişkin dönemde başlar (95).

Atopik dermatitin tanısı, öykü, tipik morfolojik dağılım gösteren deri lezyonlarına dayanılarak klinik olarak konur.

i. Hanifin-Rajka Kriterleri

Taniya yardımcı olabilmek için çeşitli gruplar tarafından bazı kriterler tanımlanmıştır. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka kriterleridir. Dört majör ve 23 minör kriterden oluşur. Tanı için majör kriterlerden üçü ve minör kriterlerden üçünün olması gerekmektedir (**Tablo 2**). Ancak, klinik araştırmaların çoğunda bu klinik bulguların tümünü kullanmak zor olmaktadır. Ayrıca, kriterlerin bir kısmının AD için özgül olmasına rağmen nadir görüldüğü saptanmıştır (96). Bu nedenle bazı araştırma grupları bu kriterlerde değişiklikler önermiştir. Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından yayınlanan uzlaşma raporunda, tüm yaş gruplarına uygulanabilecek Hanifin ve

Rajka yeni kriterleri oluşturulmuştur (97). Bu kriterler için doğrulama çalışmaları olmasa da çalışma grubu tarafından bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde AD tanısı için çok uygun olduğu ileri sürülmektedir.

ii. İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (UK Tanı Kriterleri, William's kriterleri)

İkinci öne çıkan kriterler İngiliz çalışma grubunun önerisi olan UK tanı kriterleridir (98) (**Tablo 3**). UK tanı kriterleri bir temel bulgu ve beş majör kriterden oluşmakta ve herhangi bir laboratuvar testi içermemektedir. Farklı çalışmalarda ve farklı popülasyonlarda Hanifin-Rajka ve UK tanı kriterleri kullanılmış ve her ikisinin de doğruluğu ve uygulanabilirliği gösterilmiştir (99-101).

Tablo 2. Atopik dermatit tanısında kullanılan Hanifin - Rajka Kriterleri

Majör kriterler	
1. Kaşıntı	
2. Tipik morfoloji ve dağılım gösteren deri lezyonları (ergen ve erişkinlerde fleksural, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümlerde ve yüzde tutulum)	
3. Kronik, yineleyen dermatit	
4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü	
Minör Bulgular	
1. Kserozis	13. Anterior subkapsüler katarakt
2. İktiyozis/palmar hiperlineareite/keratozis pilaris	14. Orbital koyulaşma
3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite	15. Yüzde solukluk ya da eritem
4. Artmış serum IgE	16. Pitriyazis alba
5. Erken başlangıç yaşı	17. Ön boyun kıvrımları
6. Deri enfeksiyonlarına eğilim	18. Terlemeye bağlı kaşıntı
7. Özgül olmayan el ve ayak dermatitlerine eğilim	19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans
8. Meme başı egzeması	20. Perifoliküler belirginleşme
9. Keilitis	21. Besin intoleransı
10. Yineleyen konjunktivit	22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları	23. Beyaz dermografizm
12. Keratokonus	

Tablo 3. İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (UK Tanı Kriterleri, William's kriterleri)

Mutlaka olması gereken kriter
Deride kaşıntılı dermatoz varlığı (veya küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesi gerekmektedir)
Diğer kriterler
1. Fleksural tutulum varlığı (popliteal fossa, antekubital bölge, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması)
2. Kişisel astım veya saman nezlesi öyküsü (dört yaşından küçük çocuklarda birinci derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü)
3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son bir yılda)
4. Görünür fleksural egzema (dört yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması)
5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (dört yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır)

Atopik dermatit tanısı klinik kriterlere dayanarak yapılmalıdır. Bazı durumlarda cilt biyopsi örnekleri veya diğer testler (serum immünoglobulin E, potasyum hidroksit preparatı, yama testi ve/veya genetik test gibi) ayırıcı tanı için yardımcı olabilir (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

b. Atopik Dermatitte Tanısal Algoritma

Atopik dermatitli hastaların tanısal yaklaşımında kullanılabilecek bir algoritma **Şekil 5**'te gösterilmiştir.

c. Laboratuvar

Atopik dermatitin tanısında ve tetikleyici allerjenlerin saptanmasında kullanılabilecek tek bir özgül in-vivo ya da in-vitro test bulunmamaktadır. Ancak, çevresel allerjenler (aeroallerjenler, besin ve kontakt allerjenler) AD fizyopatolojisinde ve klinik bulguların ortaya çıkmasında ya da tetiklenmesinde rol oynamaktadır (102). Allerjik duyarlılık ve AD arasındaki ilişki bilinmesine rağmen, besin ve çevresel allerjilerin hastalıktaki rolü tartışmalıdır. Besin allerjilerinin çocuklarda AD'yi tetikleme riski erişkinlere göre daha sıktır. Beş yaşından küçük orta/ağır AD'li çocuklar, uygun tedaviye yanıt vermiyorsa, klinik olarak özgül bir besin maddesi ile uyumlu erken ya da geç ortaya çıkan reaksiyon öyküsü var ise süt, yumurta,

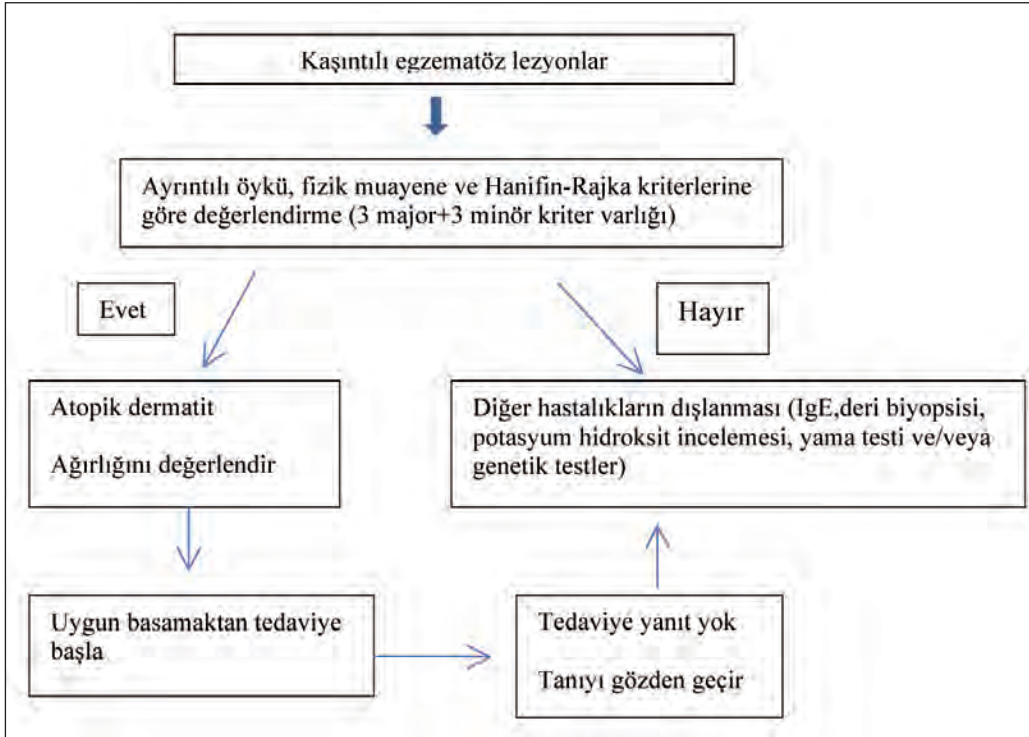
yerfıstığı, buğday ve soya ile ülkemizde sık görülen kuruyemiş ve mercimek gibi besinlere allerji varlığının değerlendirilmesi önerilmektedir (103, 104) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

i. İn-vitro Tanısal Testler

Allerjene Özgül İmmünoglobulin E Düzeyi

İmmünoglobulin E kaynaklı allerjilerin tanısında ve AD'li hastalarda allerji varlığını öngörmeye yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak testin negatif olması allerji varlığının dışlamasında yararlı iken testin pozitif prediktivite değeri oldukça düşüktür (104). Sistemik reaksiyon riski oluşturmaması, hastanın ilaç alımından etkilenmemesi testin önemli avantajlarıdır. Ayrıca, yaygın deri reaksiyonu nedeniyle deri testlerinin yapılamadığı durumlarda uygulanabilir.

Çalışmalarda Tip I kaynaklı besin allerjilerinin değerlendirilmesinde en çok allerjiden sorumlu besinler olan süt, yumurta, soya, balık, fıstık, buğday için bazı eşik sınırlar belirlenmiş ise de bu değerlerin AD'deki lezyonların oluşumundan sorumlu olabileceği gösterilememiştir. Besin sIgE'nin AD'deki egzematöz reaksiyonlarda pozitif prediktivite değeri %33 saptanmıştır (105).



Şekil 5. Atopik dermatitte tanısal yaklaşım

Bileşene Dayalı Tanı Testleri (BDT-*Component resolved diagnosis*)

Spesifik IgE testleri ile allerjenin içindeki tüm proteinlere karşı gelişmiş IgE antikorları ölçülürken, bileşene dayalı tanı (BDT) ile saflaştırılmış doğal ya da rekombinant allerjenler kullanılarak allerjik duyarlanmanın moleküler düzeyde belirlenmesi sağlanır. Teknolojideki gelişmeye paralel olarak son yıllarda temel bazı allerjenlerinin epitopları belirlenmiş ve sIgE'nin allerjene bağlanma noktaları saptanmıştır. Bu gelişmeler sonucunda BDT ile, allerji tanısı ve hastalığın prognozunu belirlenmesinde doğruluk oranını artmıştır. Bileşene dayalı tanı testlerinin gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı duyarlanmadan ayırt edebildiği iddia edilmektedir. Böylece birincil sorumlu allerjeni ve bu allerjene bağlı reaksiyon gelişme olasılığını belirler. Diğer önemli katkısı, allerjenin alınması ile gelişebilecek şiddetli sistemik ya da hafif lokal reaksiyonları ön görebileceği düşünülmektedir. Bu durumda, tanısal besin yükleme testine ihtiyacı azalır.

Değişik besinler ısı ve sindirime duyarlı ya da dayanıklı allerjenik moleküller içerirler. Molekülün stabilitesi ve hastanın klinik öyküsü sistemik ya da lokal reaksiyon riskini değerlendirmede yardımcı olur. Labil allerjenler oral semptom gibi lokal reaksiyonlar ile ilişkilidir ve pişirilmiş besinler bu hastalarda genellikle tolere edilir. Buna karşılık stabil allerjenler lokal reaksiyonlara ek olarak şiddetli anafaksi gibi sistemik reaksiyonları tetiklerler. Bir grup protein örneğin fıstıkta Ara h2 ve fındıkta Cor A9 şiddetli allerjik reaksiyon ile ilişkili iken diğer allerjenler klinik oluşturmadan sadece duyarlanmaya neden olur (106). Yumurta beyazının bileşenlerine özgü IgE ölçümü yumurta allerjisinin klinik seyri konusunda fikir verir. Yumurta akındaki dominant allerjen olan ovomucoid sIgE persistan yumurta akı allerjisi ile ilişkilendirilmiştir. Ovalbumin yumurta akında en yüksek miktarda bulunan protein olup ısıya duyarlıdır. Bu nedenle, sadece ovalbumin sIgE'si pozitif olan hastalar pişirilmiş yumurtayı tolere edebilirler (107). Sütteki majör allerjen kazeindir. Isıyla denatüre olan whey proteinlerinin aksine sütteki kazein ısıya dayanıklıdır ve yüksek ısıya rağmen allerjenisitesini korur. Bu nedenle süt allerjisi tanısında yararı yüksektir. Bileşene dayalı tanı testleri kullanılarak kişiye özgü tedavi ve daha etkin immünoterapi uygulanmaları yapılabilir.

Son yıllarda, allerjenik epitoplara karşı IgE için kullanılan mikroarray yöntemler ile yüzden fazla allerji bileşeni aynı anda çok az miktarda serum ile

ölçülebilmektedir. Böylece kişinin duyarlılık profili ve çapraz reaksiyonları daha detaylı gösterilebilmektedir.

Atopik dermatitli hastalarda BDT yönteminin kullanıldığı bir başka alan da deride kolonize olan etkenlere karşı IgE antikorlarının varlığının gösterilmesidir. Bu hastalarda deride *Stafilokok* spp. ve mantar enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artmıştır. Stafilkoksik ekzotoksinler süperantijen rolü oynayarak derideki hasarı artırmakta ve T hücrelerine allerjen sunumunu da kolaylaştırmaktadır. Mikroarray yöntemle Stafilkoksik ekzotoksinlere karşı gelişen IgE ölçülerek tedavide başarı elde edilebilir. Özellikle kıvrım yerlerinde kolonize olan *Malassezia sympodialis*'e ait mangan süperoksit dismutaza (MnSOD) karşı IgE varlığının gösterilmesi de IgE kaynaklı otoreaktivite açısından uyarıcı rol oynayabilir (108- 111).

Bileşene dayalı tanı testleri ile diğer testlerde olduğu gibi (deri prik testi, sIgE) allerjene duyarlılık olduğu gösterilir ancak duyarlılık klinik reaksiyonu göstermez. Bu nedenle, BDT ile elde edilen sonuçlar klinik bulgular ile birlikte dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Biyobelirteçler

Biyobelirteç terimi biyolojik bir sistem ile kimyasal, fiziksel veya biyolojik olabilecek bir çevresel etken arasındaki etkileşimi yansıtan geniş anlamalı bir terimdir. Biyobelirteç için en yaygın kullanılan tanımlamaya göre: normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen özelliğe "biyobelirteç" denir (111).

Bu tanımlamaların temelinde iki tip biyobelirteç vardır. Bunlardan birisi hastaların seçimi veya sınıflandırılmasında kullanılan biyobelirteçlerdir. Bunlar ile tarama, tanı, prognoz, öngörü ve hastalığın farmakodinamiği belirlenebilir. Diğer ise, tedaviye ya da müdahaleye yanıtın izlenmesinde kullanılan parametrelerdir. Bu tip biyobelirteçler ayrıca farmakodinamiyi de içerir.

Atopik dermatit tanısı klinik olarak konmaktadır. En sık kullanılan laboratuvar bulgusu olan Total IgE ve/veya sIgE yüksekliği AD'li hastaların %20'sinde yüksektir. Bazı gruplar IgE düzeyinin yüksekliğine göre AD'yi intrinsek veya ekstrinsek olarak sınıflandırmaktadır. Ancak bu durum tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar deri bariyer defektinin epikutanöz duyarlılığı artırarak IgE

düzeyinde daha sonra yüksekliğe neden olabileceğini desteklemektedir (112). Serum sIgE pozitifliği normal popülasyonda da sıktır. Total IgE düzeyi hastalık şiddeti ile değişmekle birlikte, güvenilir bir gösterge değildir, çünkü şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda normal düzeylerde olabilir ve atopik olmayan durumlarda da (örneğin, parazit enfeksiyonu ve belirli kanserler ve otoimmün hastalıklar) yükselebilir. Doku mast hücrelerinde ve periferik eozinofil sayısı ile hastalığın ağırlığı arasında benzer tutarsız ilişkiler görülmektedir (113).

Yeni T-lenfosit alt kümeleri, en son saptanan sitokin ve kemokinler potansiyel biyobelirteçler olarak denenmektedir. Bunlar arasında CD30, makrofaj kaynaklı kemoatraktan (MDC), IL-12, -16, -18 ve -31 ve timus aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC) yer alır. Bunlardan özellikle serum TARC düzeyi dört prospektif ve 16 kesitsel çalışmada hastalığın ağırlığı ile uyumlu olarak artış göstermiştir. Ancak ağır AD'li küçük bir hasta grubunda ise normal sınırlarda saptanmıştır. Bu durum, farklı bir immünolojik alt grubun varlığını yansıtabilir. Atopik dermatitli hastalarda tek bir biyobelirteçten daha çok birden fazla belirteçin bir arada kullanılması ile klinik ile daha iyi korelasyon sağlanabilir (114). Son yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde hiçbir biyobelirtecin AD tanısının konmasında ve klinik izlemin takibinde güvenilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilememiştir. Çalışmaların çoğunda az sayıda hasta değerlendirilmiştir. Atopik dermatit ile diğer egzematöz ve atopik hastalıkları karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur (113).

Sonuç olarak, AD'li hastalar için, hastalığın tanısı ve/veya ağırlığının değerlendirilmesi için önerilebilecek özgül bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi için rutin olarak IgE düzeylerine bakılması önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

ii. İn-vivo Testler

Deri Prik Testi

Deri prik testi (DPT), IgE aracılı duyarlanmayı gösteren inhalen ve besin allerjisi tanısında uzun yıllardan beri kullanılan kolay, maliyeti düşük, hızlı sonuç veren, tekrarlanabilir bir testtir. Her yaşta hastalara uygulanabilir ancak iki yaş altındaki çocuklarda yanıt oranları düşük olabilir. Pozitif (histamin) ve negatif (salin) kontrol solüsyonları kullanılır. Prik yani delme yöntemi uygulanır. Negatif kontrolün 3 mm ve üzeri ödem olması durumunda

DPT pozitif kabul edilir. Pozitif DPT'nin pozitif prediktif değeri %50'den az iken negatif DPT'nin negatif prediktif değeri %95'tir (114, 115).

Atopik dermatitli hastalarda sütçocukluğu ve erken çocukluk döneminde besin allerjisi giderek azalırken üç yaşından sonra aeroallerjenlere duyarlılıkta artış gözlenmektedir. En sık saptanan aeroallerjenler akar, hayvan tüyü, polen, küf mantarı ve hamam böcekleridir (116). Atopik dermatitli olgularda aeroallerjenlere karşı saptanan DPT pozitifliğinin, yakınma ve klinik bulgularla bağlantısını kurabilmek zordur. Saptanan pozitiflik, eşlik eden solunum yolu allerjisinin nedeni olabilir, ancak AD'nin deri bulgularıyla ilişkili olmayabilir.

Tip I besin allerjisi olan hastalarda, öykü, DPT ve/veya sIgE ölçümleriyle tanı doğrulanabilirken; AD'de besin testleri ile hastalık arasında neden-sonuç ilişkisine ulaşılabilir çok daha karmaşık ve zordur.

Pozitif DPT'de ödem çapı arttıkça testin klinik besin allerjisini gösterme olasılığı artar. Ödem çapı süt için ≥ 8 mm, yumurta için ≥ 7 mm ve fındık için ≥ 6 mm ise DPT'nin tanısal değeri ve besin yükleme testi ile korelasyonun arttığı bildirilmiştir. İki yaş altındaki çocuklarda bu değerler sırasıyla ≥ 6 mm, ≥ 5 mm ve ≥ 4 mm olarak bildirilmiştir (117). Hastalar ve ebeveynler AD alevlenmesinde sıklıkla belirli besinleri suçlamaktadır. Ancak alevlenmeye neden olan diğer faktörlerin varlığı unutulmamalıdır. Bir çalışmada ebeveynler tarafından suçlanan besinlerle yapılan besin yükleme testinde hastaların yalnızca %35-40'ında pozitiflik saptanmıştır (118). Bu da hastaların DPT ve sIgE düzeylerine bakılarak gereksiz yere besin eliminasyon diyeti yapılmaması için besin yükleme testinin önemini desteklemektedir.

Atopik dermatitli hastalarda besin allerjisine tanısal yaklaşım, hastanın ayrıntılı beslenme öyküsü (anne sütü ile besleniyorsa annenin beslenme öyküsü), DPT ve serum besin sIgE düzeyleri gibi allerjen duyarlılık testleri ve pozitif testlerin klinik öneminin değerlendirilmesinden oluşur.

Besin Yükleme Testi

Tanıda altın standart testlerdir. Besin eliminasyon diyeti sırasında düzelen hastalarda düzelmeye diğer faktörlerin de etki edebilme durumundan dolayı tanıyı doğrulamada besin yükleme testi yapılmalıdır. Önerilen, testin çift kör plasebo kontrollü olarak yapılmasıdır.

Oral besin yükleme testleri deneyimli bir ekip tarafından acil müdahale için gerekli ekipmanın olduğu ortamlarda yapılmalıdır (119-121). Oral besin yükleme testi sırasında önerilen standart protokol **Şekil 6**'da gösterilmiştir.

Atopi Yama Testi (*Atopy Patch Test*, APT)

Deri prik testi ve sIgE ile IgE aracılıklı Tip I reaksiyonlar değerlendirilirken APT ile T hücrelerinin rol aldığı geç tip reaksiyonlar değerlendirilmektedir (116). Atopi yama testleri protein yapısındaki allerjenlerin (besin, polen ve ev tozu akarları) epikutanöz uygulaması yolu ile yapılan bir testtir. Oniki mm çaplı alüminyum bölmeler içinde "*Finn chamber*" filtre kağıdına emdirilen allerjenler genellikle hastaların sırtlarına uygulanır. 48 saat sonra kaldırılarak 48. ve 72. saatte görülen reaksiyonlar Avrupa çalışma grubunun (European Task Force on Atopic Dermatitis) önerisine göre değerlendirilir (119). Deri prik testi ile karşılaştırıldığında APT'nin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür (116). Atopi yama testi ile AD de inhalen ve kontakt allerjenlerinin varlığının değerlendirilmesinde pozitif sonuçlar olduğu gösterilmiştir.

Atopi yama testi, besin allerjisinden şüphelenilen AD'li olgularda DPT veya sIgE negatif bulunduğu ve özellikle

de geç tip reaksiyonlardan sorumlu besin maddelerinin saptanması amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, rutin klinik pratikte kullanımı önerilmemektedir. Hastanın yaşına ve öyküsüne göre akar, polen, hayvan tüyleri ve küf mantarlarını içeren aeroallerjenlere duyarlılık DPT ve sIgE ile değerlendirildikten sonra testleri negatif olan hastalarda APT uygulanabilir.

Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji (EAACI);

- Aeroallerjenler ile ilişkili semptomların varlığında DPT ve sIgE negatif ise
- Tetikleyicileri bilinmeyen orta-ağır AD varlığında
- Atopik dermatitli hastalarda klinik önemi olmayan çoklu IgE duyarlanmasında APT yapılmasını önermektedir (119).

Atopi yama testi özellikle atopik olmayan AD'li hastalarda klinik bulguların artmasına neden olan faktörlerin saptanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu testteki en büyük problem standardizasyonunun olmamasıdır (120).

Eliminasyon Diyeti

Allerji değerlendirilmesi sadece öykü ile değil testler ile de şüpheli olarak değerlendirilen besin maddesinin varlığında, klinik uyumu değerlendirmek için 4-6 haftalık diyet eliminasyonu pratik bir yaklaşım olabilir. Ancak, bunun özellikle büyük çocuklarda ve erişkinlerde plasebo etkisi olabileceği, gereksiz eliminasyonların beslenme bozukluklarına ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabileceği unutulmamalıdır (121).

7. ATOPIK DERMATİTİN AYIRICI TANISI

Atopik dermatitin klinik ve histopatolojik bulguları net olarak tanımlanmış bazı hastalıklar ile karşılaştırıldığında (örneğin psöriazis vulgaris); AD'nin lezyon özellikleri hastadan hastaya farklılık taşır ve lezyonların özgül histopatolojik bulguları yoktur. Diğer yandan, AD adında 'atopik' terimi bulunsa da, bazı olgularda atopi yoktur ve yine bazı hastalarda IgE normal sınırlardadır. Sonuç olarak, AD'yi tanımlayacak tek bir objektif özellik, laboratuvar incelemesi ya da histopatolojik özellik bulunmamaktadır. Atopik dermatit tanısının diğer hastalıklar dışlandıktan sonra konulmasının gerekli olduğu unutulmamalıdır. Bu durum Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin AD tanı kriterlerinde de 'tanı koymadan önce dışlanması gereken

Besin Yükleme testinde önce: -Şüpheli gıdanın en az 3 hafta eliminasyonu -Sistemik ilaçları kes -Topikal kortikosteroidi azalt
Egzemayı değerlendir (SCORAD)
Deneyimli ekip tarafından hesaplan doz 3-6 dozda, her doz bir sonrasında iki kat artırılarak 15-30 dakika aralarla iki saat içerisinde verilir
Egzema ağırlığı için en az 16-24 saat süre ile hastayı değerlendir (SCORAD)

Şekil 6. Atopik dermatitli hastalarda besin yükleme testi için önerilen standart protokol

hastalıklar' başlığı ile yer almaktadır. Dışlanması gereken hastalıklar içinde skabies (uyuz), seboreik dermatit, allerjik kontakt dermatit, iktiyoz, kutanöz lenfoma, psöriazis, immün sistemdeki bozukluk gibi hastalıklar bulunmaktadır (97, 123, 124).

Atopik dermatit tanısı koymadan önce hastanın bulguları gözönüne alınarak hastalık diğer karışabilecek hastalıklardan ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanıda hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonun yerleşim yeri, lezyonun özellikleri, hastalığın seyri, eşlik eden klinik ve laboratuvar bulguları önemlidir. Atopik dermatit ayırıcı tanısında dışlanması gereken hastalıklar aşağıda ayrıntıları ile yer almaktadır (Tablo 4) (126).

i. Uyuz (skabies, gale)

Aile hikayesi, gece kaşıntısı, simetrik yerleşimli lezyonlar, tünel (sillon) ve polimorfik lezyonlar gibi bulguları bulunan paraziter bir hastalıktır. Tanı bu bulguların birlikteliği ile konur.

Hastalık dünyanın her yerinde gözlenir. Her iki cinsiyeti eşit tutar. Etken insana zorunlu bir parazit olan *Sarcoptes scabiei var. hominis*'tir. Hastalık insandan insana bulaşarak yayılır, bazen salgınlara neden olur. Birlikte uyuma, cinsel ilişki gibi uzun süreli yakın temas hastalığın bulaşında en

önemli etkindir. Bu nedenle 'aile hikayesi' sorgulanması gereken bir faktördür. Uyuzda en önemli semptom 'gece kaşıntısı'dır. Uyuzda kaşıntı parazit yada dışkısına karşı gelişen immünolojik duyarlanmaya bağlıdır, bulaştan 2-4 hafta sonra başlar (127).

Bulgular özgül olan ve özgül olmayan olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

1. Özgül lezyonlar: Sarkoptun kazdığı tüneller en karakteristik belirtidir. Sıklıkla el parmaklarının yan yüzleri ve bileklerde bulunur. Tüneller (sillon) beyazımsı-gri renkte boyu bir cm civarında S yada kırık çizgi şeklindedir. Atopik dermatitte tünel gözlenmez.

2. Özgül olmayan lezyonlar: Allerjik duyarlılığa bağlı olarak gece kaşıntısı ile birlikte ortaya çıkar. Ana lezyon küçük ürtikaryan papüllerdir. Şiddetli kaşıntı ile ürtikaryan papüllere ekzoriye alanlar, sekonder enfeksiyon bulguları (impetigo, folikülit, fronkül vb), egzematizasyon eşlik eder. Lezyonlar simetrik olarak el bilekleri, ön kol fleksör yüzü, koltuk altı, memeler, karın alt bölümü (kuşak tarzı tutulum), genital bölge, inguinal ve gluteal bölgede gözlenir. Sağlıklı erişkinlerde interskapular alan, yüz ve saçlı deride lezyon gözlenmez. Uyuz bebek ve küçük çocuklarda erişkinlerden farklı olarak palmoplantar yerleşimli vezikül ve büller ile seyredebilir. Bebek ve küçük çocuklarda yüz, saçlı deri ve kulak arkalarında da lezyonlar bulunabilir. Yaşlılarda senil pruri ya da diğer nedenlere bağlı kaşıntı nedeni ile uyuz tanısı gecikebilir. Yaşlılarda da bebeklere benzer olarak saçlı deri tutulumu eşlik edebilir. Özgül olmayan lezyonlar içinde her ne kadar egzematöz lezyonlar bulunsun da, lezyonların AD yerleşim yerlerinde olmaması ve lezyonların polimorfik karakteri nedeni ile AD'den ayrımı kolayca yapılır.

ii. Seboreik Dermatit (SD)

Seboreik dermatit derinin seboreik bölgelerine yerleşen, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, enflamatuvar kaşıntılı bir hastalıktır. Hastalık uzun yıllar aktivasyon ve remisyonlar ile seyreder. Seboreik dermatitte kaşıntı bulunur, ancak hiçbir zaman AD'deki şiddette gözlenmez. Lezyonlarının yerleşim yeri seboreik bölgelerdir: Saçlı deri, kaşlar, burun, yanaklar, sakal, bıyık, kulak arkası ve kulak içi, göğüs ortası, sırt ortası, nadir olarak da koltuk altı ve kasıkta gözlenir. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde SD'nin yüz lezyonları, yanlışlıkla AD ile karıştırılabilir: SD'de lezyonlar yüzün orta hattında, kaşlar tutulduğunda T şeklinde gözlenirken; AD'de bu bölgelerde

Tablo 4. Atopik dermatit ayırıcı tanısı*

Çocuklarda	Erişkinlerde
· Akrodermatitis enteropatika · Agamaglobulinemi · Ataksia telanjektazi · Karboksilaz eksikliği · Dermatitis herpetiformis · Dermatomiyozit · Dermatofitoz · Hartnup sendromu · Hurler sendromu · Hiperimmünoglobulin E sendromu · İktiyoz · Enfeksiyon · Letterer-Siwe hastalığı · Netherton sendromu · Fenilketonüri · Skabies (uyuz) · Seboreik dermatit · Ciddi kombine immün yetmezlik · Wiskott-Aldrich sendromu	· Allerjik kontakt dermatit · Biotin eksikliği · Çöliak hastalığı · Kutanöz T hücreli lenfoma · Dermatitis herpetiformis · Dermatomiyozit · İktiyoz · Enfeksiyon · İrritan kontakt dermatit · Pellegra · Pitriazis rubra pilaris · Psöriazis · Skabies (uyuz) · Seboreik dermatitis · Çinko eksikliği

*Kaynak 125'ten alınmıştır

lezyon gözlenmez. Atopik dermatitte lezyonlar yanaklarda daha belirgindir. Atopik dermatitten farklı olarak, SD lezyonlarında sarımsak eritemli zeminde sarımsı yağlı skuamalar bulunur. Sonuç olarak, lezyonların yerleşim yeri ve özellikleri, AD'den kolayca ayırt edilebilecek bulgulardır. Ancak SD nadir olarak 'eritrodermi' adını verdiğimiz yaygın formda gözlenebilir. Bu durumda gerçekten AD ve diğer eritrodermi yapan hastalıklar ile karıştırılabilir (128).

iii. Kontakt Dermatit (Temas dermatiti)

Çeşitli maddelerin deriye temasına bağlı olarak ortaya çıkan, temas bölgesinde gözlenen egzematöz lezyonlara verilen isimdir. Lezyon hastalığa neden olan madde/allerjen ile temas kesilince iyileşir (129, 130).

Lezyonlar üç farklı özellik ile karşımıza çıkar (129):

- **Akut Dönem:** Bu dönemde tabloya canlı bir eritem, ödem, küçük papüller, veziküller, bazen büller ve sonuçta sulanma hakimdir.
- **Subakut Dönem:** Canlılığı azalmış bir eritem, skuamalar, bazen de krutlar ile karakterize evredir.
- **Kronik Dönem:** Temasın tekrarlaması sonucu; deri kabalaşır, epidermis kalınlaşır, kurur, fissürler oluşur, post-enflamatuvar hiperpigmentasyon gelişir (likenfikasyon).

Kontakt dermatit (KD) oluşum mekanizmasına göre üç gruba ayrılır (129, 130):

1. İrritan KD (İKD):

Kontakt dermatitler içinde en sık gözleneni İKD'dir. Etken olan maddeye karşı duyarlanma gerekmeden; temas eden maddelerin pro-enflamatuvar ve toksik etkilerine bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde temas edilen maddenin dozu ve irritan özelliği önemlidir; doz arttıkça lezyonların ciddiyeti artar. Hastalık oluşumunda duyarlanmaya genetik yatkınlık yoktur; hastalık etken olan maddeye temas eden herkeste gözlenir.

2. Allerjik KD (AKD):

Hastalık geç tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. Genetik yatkınlığı olan bireyin düşük molekül ağırlıklı haptenlere karşı duyarlanması ve duyarlanılan bu molekül ile tekrar temas etmesi gereklidir. Çok küçük

bir miktar madde ile temas lezyonların ortaya çıkmasına yeterlidir. Hastalık herkeste gözlenmez, sadece genetik olarak yatkın kişilerde gözlenir.

3. Fotokontakt dermatit (FKD):

Hastalığın ortaya çıkmasında etken olan maddenin temasının yanı sıra güneş teması gerekir. Lezyonlar yüz, el, ön kol gibi güneş teması olan yerlerde gözlenir. Fotokontakt dermatitler oluşum mekanizmasına göre ikiye ayrılır: İrritan olana 'fototoksik kontakt dermatit' ve geç tip duyarlılık etkense 'fotoallerjik kontakt dermatit' adı verilir (129, 130). Kontakt dermatit ile AD arasındaki farklara kısaca bakılacak olursa: KD'de AD gibi kaşıntılı bir hastalıktır, lezyonlar allerjik ya da irritan maddenin temas ettiği alanlarda ortaya çıkar. Kontakt dermatit sıklıkla elde (%80), daha az sıklıkta yüzde (%10) gözlenir. Ancak herhangi bir deri bölgesinde gözlenen kaşıntılı egzematöz lezyon varlığında ayırıcı tanıda KD akla gelmeli ve şüpheli temas sorgulanmalı/araştırılmalıdır. Az sıklıkta KD jeneralize seyir de gösterebilir. Atopik dermatitte lezyonların morfolojik yapısı KD'ye benzerdir: Akut dönemde sulantılı ve kronik dönemde likenifiye seyir gösterir. Atopik dermatitte KD'den farklı olarak, lezyonların görüldüğü yerde şüpheli temas ilişkisi belirgin ve kuvvetli değildir. Ancak AD'li olgularda da KD'in gözlenebileceği unutulmamalıdır. Kontakt dermatitte lezyonu önlemek için altın standart, etken olan madde ya da allerjenden uzak durmaktır (129, 130).

iv. Psöriazis

Psöriazis, dünya nüfusunun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen kronik seyirli bir hastalıktır. Klasik lezyonu eritemli zeminde sedefi beyaz renkli skuamalar ile karakterizedir; skuamalarının rengi nedeniyle sedef hastalığı adını alır. Hastalığın severek yerleştiği yerler saçlı deri, diz, dirsek ve sakral bölgedir. Vücudun herhangi bir yerinde küçük bir lezyon gibi gözlenebileceği gibi, vücudun çoğunluğunu (eritrodermi) da kaplayabilir. Lezyon yayılımı ve şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Tırnak ve eklem bulguları eşlik edebilir. Kaşıntı bazı hastalarda bulunabilir. Lezyonların sedefi beyaz renkli skuamla kaplı olması, yerleşim yeri farklılığı ile AS'den ayrımı yapılabilir. Ancak, eritrodermik psöriazisi eritrodermik AD'den ayırt etmek zor olabilir. Diaper bölge, koltuk altı, inguinal bölge gibi yerlerde nemden dolayı psöriazis lezyonlarının skuamı gözlenmeyebilir. Bu olgularda psöriazis diğer hastalıklar ile karıştırılabilir (131).

v. Numüler Egzema (Numüler dermatit)

Eritemli zeminde papül ve veziküller ile karakterize oval/para şeklinde plaklar ile karşımıza çıkan kaşıntılı bir hastalıktır. Veziküllerin açılması ile erozyon, sulantı ve krutlanmalar ortaya çıkar. Kronik seyirlidir. Sonbahar ve kış aylarında ataklar halinde görülür. Atopik kişilerde daha sıktır. Sıklıkla genç erişkinlerde ve ileri yaşlarda ortaya çıkar. Lezyonlar genç kadınlarda gövde, eller ve parmaklarda; yaşlı erkeklerde daha çok alt ekstremitelerde gözlenir (132).

vi. Eritrodermi

Vücudun %90'ından fazlasının eritem ve skuam ile kaplı olduğu enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde birçok hastalık/faktör yer alır: Atopik dermatit, psöriazis, seboreik dermatit gibi deri hastalıkları; dahili hastalıklar, maligniteler, ilaçlar, vb. Klinik görünüm etiyopatogeneze ne olursa olsun aynıdır. Bu nedenle çoğu olguda klinik görünüme bakılarak primer hastalık hakkında bilgi sahibi olunamayabilir (133).

vii. Dermatitis Herpetiformis

Kronik seyirli, kaşıntılı, genellikle genç erişkin dönemde başlayan bir hastalıktır. Gluten duyarlılığı vardır. Lezyonlar polimorfik özelliktedir: Makül, papül, vezikül gibi lezyonlar görülür. Kaşıntı nedeni ile ekzorsasyonlar, krut ve sekonder enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Lezyonlar simetrik olarak dizler, dirsekler, ekstremitte ekstansör yüzleri, omuzlar, saçlı deri ve kalçalarda yerleşir. Hastaların %10'unda gastrointestinal sistem tutulumu vardır. Lezyonlu deri biyopsisinde dermal papillalarda nötrofilik mikroapseler ve granüller IgA birikimi gözlenir (134).

viii. Mikoziis Fungoides/Sezary Sendromu

Mikoziis fungoides ve Sezary sendromu, kutanöz T hücreli lenfomaların en sık iki alt tipidir. Mikoziis fungoides, epidermotropik CD4+ T lenfositlerinin monoklonal çoğalmasıyla karakterizedir. Lezyonlar yamadan tümör formuna ilerleyici yavaş bir seyir gösterir. Sezary sendromunda ise; eritrodermi ve generalize lenfadenopati vardır; mikoziis fungoidesten daha ciddi bir hastalıktır. Deride, lenf nodlarında ve periferik kanda serebriform hücreli neoplastik T hücreleri bulunur (135).

ix. Egzematöz lezyon ile seyreden primer immün yetmezlik grubu hastalıklar, Wiskott-Aldrich sendromu, hiper IgE sendromu, Ataksi telenjektazi, X'e bağlı

agamaglobulinemi (Bruton hastalığı), Selektif IgA eksikliği, Selektif IgM eksikliği, Hiper IgM sendromu, Netherton sendromu ve Dubowitz sendromudur (136-139).

x. Beslenme eksikliği hastalıklarının en başında Akrodermatitis Enteropatika gelmektedir. Hastalığın nedeni çinko eksikliğidir. Yenidoğan ve küçük çocuklarda dermatit, ishal ve alopesiden oluşan bir triadı vardır. Deri lezyonları egzematöz karakterdedir; akral bölgelerde ve orifisler çevresinde gözlenir (138, 139).

8. ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİ

a. Genel Tedavi Prensipleri

Atopik dermatit, çocuğun ve ailenin yaşam kalitesini bozan, akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden çocukluk çağıının sık görülen kronik hastalıklarındandır. Yanlış anlama, bilgi eksikliği, tedaviye olan güvensizlik tedavide başarısızlığa ve hastalığın iyi yönetilememesine yol açabilir. Hastaların ailelerine yönelik yapılandırılmış, AD'de uygun deri bakımı, antiseptik önlemler, tetikleyicilerden kaçınma, farmakolojik tedavi ile birlikte psikolojik yaklaşımları kapsayan eğitim programları tedavinin uzun dönemde başarısını artırabilir. Ailelerin tetikleyici faktörleri ve bunlardan korunma yöntemlerini bilmeleri remisyon dönemlerinin uzamasını sağlayabilir.

i. Hasta/Aile Eğitimi ve Yöntemleri

Çoğunlukla sütçocukluğu veya erken çocukluk döneminde başlayan AD'nin, kronik bir hastalık oluşu ve alevlenmelerle seyretmesi nedeni ile çocuğun, ebeveynlerinin ve dolaylı olarak tüm ailenin yaşamını etkileyerek yaşam kalitesini bozabilmektedir. Kronik zeminde olan alevlenmeler çocuk ile ebeveynleri arasındaki bağlanmanın bozulmasına, uyku düzensizliğine, çocuğun arkadaşları ile sağlıklı ilişki kuramamasına, okulda devamsızlığa yol açabilmektedir. Tekrarlayan ataklar ve hastalık hakkında bilgi eksikliği aile ve çocuklarda çaresizlik, suçluluk hissi, tükenmişlik, hayal kırıklığı gibi olumsuz duyguların gelişmesine yol açabilmekte, bu durum tedaviye olan güveni ve uyumu azaltarak tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir. Bu kısır döngüye giren ailelerde hastalığın kontrolü zorlaşmaktadır (140, 141).

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi ebeveynler için hastalık ile ilgili eğitim programı ve psikolojik danışmanlık yapılarak ailelerin desteklenmesi hastalığın seyrini olumlu

yönde etkiler, ailenin kaygı düzeyini azaltarak tedavinin iyileştirilmesine önemli katkıda bulunur (140-144) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

Hasta ve ailesine verilecek eğitim programı AD'nin seyri hakkında bilgi vermeli; uygun deri bakımı, derinin nemlendirilmesi, tetikleyiciler ve allerjenlerden kaçınma, farmakolojik tedavi, topikal tedavi uygulamasında dikkat edilecek noktalar ile alevlenmelerde yapılması gerekenleri içermelidir. Eğitim programı ek olarak beslenme, gelişme ve psikolojik konuları da kapsamalıdır. Bu eğitim, olanaklar çerçevesinde, hasta ve ailesinin poliklinik ziyaretleri sırasında sorumlu hekim ve/veya yardımcı sağlık personeli tarafından verilebilir. Hasta yoğunluğunun fazla olduğu polikliniklerde yeterli eleman varlığında yapılandırılmış bir paket eğitim programı, hasta ve ailelerine poliklinik saatleri dışında haftada 1-2 saat olacak şekilde verilebilir. Aynı amaçla hasta ailelerine yılda bir kez yarım günlük "hasta okulu" eğitim programların uygulanması yararlı olabilir (145, 146).

ii. Tetikleyicilerden Korunma

İrritanlar

Atopik dermatitte irritanlar, allerjenler, mikroplar ve stres akut alevlenmeleri tetikleyen faktörlerdir (**Tablo 5**). Tetikleyicilere karşı alınabilecek önlemler aşağıda belirtilmiştir.

Deriyi tahriş edebilecek veya kurutacak etkenlerden, özellikle sabun ve deterjanlardan kaçınmak gerekir. Yünlü ve deriyi tahriş edici kumaşlardan, sentetik, vücuda yapışan, terleten giysilerden kaçınılmalıdır. Fazla formaldehit içeren giysiler çocukta tahriş ve kaşıntıya neden olabilir, bu yüzden yeni alınan giysiler giyilmeden önce yıkanmalıdır. Çamaşırları yıkarken ağartıcılar ve yumuşatıcılardan kaçınılmalı, deterjan tozlarının giysilerin üzerinde kalmaması için çamaşırların bol su ile durulanmasına dikkat edilmelidir (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**). Nemlendiriciler düzenli kullanıldığında derinin kurumasını önleyerek ve derinin bariyer fonksiyonunu iyileştirerek irritanların ve allerjenlerin deriye girişini önler. Ancak boya, parfüm veya koruyucu içeren nemlendiriciler deride irritasyona neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Çevre ısısının yüksek olması, nemli ortam, ortamdaki ani ısı değişiklikleri çocukta terlemeye ve kaşıntıya neden olur. Oda ısısının 18-22°C arasında tutulması idealdir (147-149) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Allerjenler

Duyarlı çocuklarda besinler, ev tozu, kedi köpek tüyleri, polen gibi aeroallerjenlerle karşılaşma akut alevlenmelere neden olabilir (147-150). Ebeveynlerin bir kısmı bazı besinlerin dokunduğunu düşünerek çocuklarına gereksiz eliminasyon diyetleri yapabilmektedir (151). Bu durum çocuklarda protein ve/veya mikronutrient ve/veya makronutrient eksikliğine yol açabilir, genellikle çocukla birlikte aile bireyleri de diyet yapar. Hekim eliminasyon diyetine karar verirken dikkatli olmalı, tanıdan kesin emin olmalıdır. Allerji prik testleri veya serum sIgE düzeyleri ile besine karşı duyarlılık saptanması eliminasyon için yeterli bir veri değildir; besin eliminasyon diyeti ancak kanıtlanmış besin allerjisinde önerilmelidir (104,150-152) (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**).

Tablo 5. Atopik dermatitte tetikleyiciler

İrritanlar
Sabunlar, deterjanlar
Yünlü, kaba kumaşlar, terlemeye neden olacak sentetik, sıkı, deriye yapışan giysiler
Koruyucu, boya, parfüm içeren nemlendiriciler ve kozmetik ürünleri
Fazla miktarda formaldehit içeren giysiler
Çamaşır ağartıcıları ve yumuşatıcılar
Sıcak ve nemli hava
Çok sıcak su ile banyo
Ani ısı değişiklikleri
Sigara dumanı
Allerjenler
Besinler (yumurta, inek sütü, buğday, soya, kuruyemişler, kabuklu deniz ürünleri, mercimek)
Aeroallerjenler
Ev tozu akarları
Polenler
Küfler
Hayvan epiteli (kedi, köpek)
Mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Malassezia</i>
Stres

Besin alerjisinin tetiklediği AD daha çok küçük çocuklarda görülürken üç yaşından sonra besinlere genellikle tolerans gelişirken aeroallerjenler ön plana geçer (147, 149). Çocuklarda duyarlanmaya en sık neden olan ev içi allerjen ev tozu akarlarıdır. Ev tozu önlemlerinin egzemada etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur, sonuçlar çelişkilidir (153-157). Oda ısısını 18-19 °C, havadaki nemi %40-50 oranında tutmak, evi sık havalandırmak, anti-allerjik filtreleri (HEPA filtreli) olan elektrik süpürgeleri kullanmak, yün ve kuş tüyü yastık, yatak, yorganlardan kaçınmak, yatak, yastık kılıflarını, çarşafları 7-10 günde bir yıkamak, ev akarlarına geçirgen olmayan yatak kılıfları kullanmak, çocuğun gününün büyük bölümünü geçirdiği odalarda toz tutacak perde, boydan boya halı, kütüphane, tüylü oyuncaklar gibi eşyaları bulundurmamak, toz alırken ıslak bez kullanmak ev tozuna karşı alınabilecek önlemler arasındadır (145, 148, 149) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Kedi, köpek epiteline allerji saptandığında ve AD ile ilişkilendirildiğinde hayvanın evden uzaklaştırılması önerilir, hayvan evden uzaklaştırıldıktan sonra bile evdeki allerjen seviyesinin azalması aylar sürebilir. Hayvan evden uzaklaştırılmıyorsa çok etkili olmasa da hayvanın düzenli yıkanması, oturma ve yatak odasında HEPA filtrelerinin kullanılması önerilir (156) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Polen alerjisi olan büyük çocuklarda polen temasının azaltılması için gerekli önlemler alınmalıdır. Nadir de olsa polen alerjisi olan çocukta polen ile çapraz reaksiyon veren besinlerin yenilmesi AD'de alevlenmeye neden olabilir, böyle bir durum tespit edildiğinde sorumlu besinler diyetten çıkarılır (156-159).

Atopik dermatite bazen kontakt dermatit eşlik edebilir. Kontakt dermatite en sık neden olanlar nikel, parfümler, lanolin ve neomisindir. Çocuğun nikel içeren maddelerle, parfüm, lanolin ve neomisin içeren topikal ilaç, kozmetik ve ürünlerle karşılaşmamasını sağlamak kontakt dermatit gelişmesini önleyebilir (145,158).

Mikroorganizmalar

Atopik dermatitli çocukların yaklaşık %90'ında deri *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ile kolonizedir, alevlenmelerde yoğunluğu daha da artar **(Kanıt düzeyi: I)**. Derinin kuruluşu kolonizasyonu kolaylaştırır (160). İyi bir deri bakımı ile derinin hidrasyonunun sağlanması ve derinin bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi kolonizasyonu

azaltır. Derinin uygun pH'sı olan (6 civarında) yumuşak sıvı temizleyicilerle temizlenmesi kurutların, bakteriyel atıkların ve diğer mikroorganizmaların deriden mekanik olarak uzaklaştırılmasını sağlar **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Stres

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da stres AD'de alevlenmelere neden olabilmekte, hastalığın kontrol altına alınmasını güçleştirebilmektedir. Çocuklardaki stres düzeyi doğrudan ebeveynlerin, özellikle de annelerin stres düzeyi ile çoğunlukla bağlantılı olduğundan verilecek psikolojik destek, hastalık hakkında eğitim, tekrarlayan alevlenmeler nedeniyle çocukta ve ebeveynlerde oluşan kaygı ve özgüven eksikliğinin azaltılmasını sağlayabilir (162) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

b. Atopik Dermatitte Uzun Süreli Tedavi ve Algoritma

Atopik dermatit tedavisi birden fazla bileşeni olan uzun süreli bir tedavidir. Bu tedavinin ana başlıklarını tetikleyici faktörlerden uzaklaşma, deri hidrasyonu ve nemlendiriciler, topikal anti-enflamatuvar ilaçlar, anti-prüritik tedavi, anti-bakteriyel önlemler oluşturmaktadır **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Atopik dermatit tedavisi dinamik bir tedavidir, tedavi ailenin koşullarına, uygulanabilirliğine, eğitim düzeyine göre düzenlenmelidir. Tedavinin başarılı olması ve devamlılığının sağlanmasında çocuk ve ailenin eğitimi önemlidir.

Atopik dermatitte temel tedavi en iyi koşullarda deri bakımının sağlanmasıdır. Bariyer fonksiyonu bozuk olan, kuru, aşırı duyarlı ve geçirgen olan derinin hidrasyonu, düzenli olarak nemlendirici/emolyentler ile desteklenmesidir. Öykü, DPT, sIgE ile saptanan kişiye özel allerjenler ve tetikleyicilerinden kaçınma derinin bütünlüğünün korunmasında önemlidir **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

Anti-enflamatuvar tedavide topikal kortikosteroidler (TKS) ilk seçenek ilaçlardır **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Anti-enflamatuvar tedavi akut alevlenmeler sırasında (aktif tedavi) kullanılabileceği gibi sık tekrarlayan alevlenmelerle giden dirençli vakalarda haftada 2-3 gün olacak şekilde idame tedavisi (proaktif) olarak da uygulanabilir. Kullanılacak TKS'in kuvveti (zayıf, orta, güçlü), şekli (losyon, krem, pomad) ve kullanma süresi egzemanın şiddetine, derinin kalınlığına, kullanılacak yüzey alanına, derinin emebilme kapasitesine göre seçilir.

Proaktif tedavide zayıf etkili olanlar, akut alevlenmelerde orta ve güçlü etkili olan TKS'ler seçilir (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

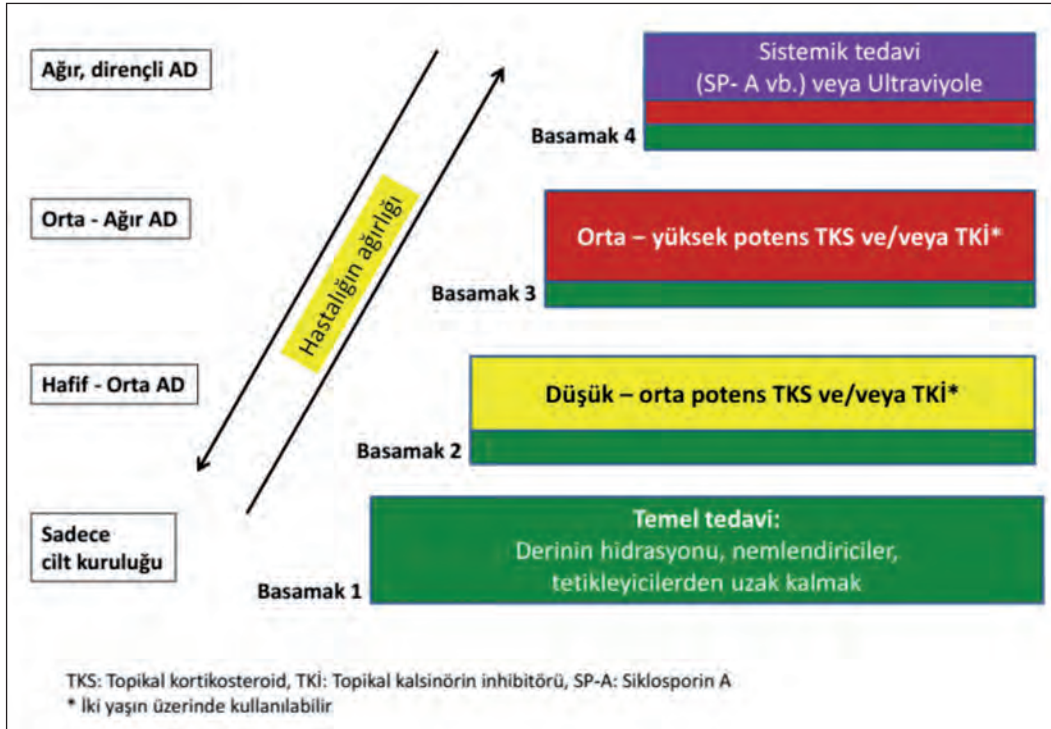
Topikal pimekrolimus ve takrolimus topikal kalsinörin inhibitörleridir (TKİ), ikinci seçenek anti-enflamatuvar ilaçlardır (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Kullanımı iki yaş ve üzeri çocuklarda ruhsatlandırılmıştır. Sadece immün hücrelere etkili olmaları, fibroblastları etkilememeleri ve deride atrofiye neden olmamaları avantaj sağlar. Topikal kortikosteroidlerin yan etkilerinden dolayı tercih edilmediği durumlarda ve derinin ince olduğu yüz, göz kapakları, ağız çevresi, koltuk altı, genital bölge, kasık kıvrımlarında kullanılır. Dezavantajları bazen sürülen bölgede batma, yanma hissine neden olmalarıdır. Topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılırken güneşten kaçınmak gerekir.

Yeni bir topikal anti-enflamatuvar olan crisaborole (%2) bir fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Kullanımı Aralık 2016'da Amerikan Besin ve İlaç Heyeti (FDA) tarafından iki yaş ve üzerinde onaylanmıştır. Hafif ve orta ağırlıklı AD'li hastalarda topikal olarak kullanılmaktadır (163).

Anti-prüritik tedavi olarak enflamasyonun TKS'lerle veya TKİ'ler ile kontrol altına alınması AD tedavisinde etkilidir (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Oral antihistaminler özellikle birinci kuşak sedatif etkili antihistaminler gece kaşıntılarını önlemede kullanılmaktadır (**Öneri düzeyi: D**). Topikal anestetikler, topikal kannabinoid reseptör antagonistleri, topikal kapsaisin de semptomatik olarak kullanılmaktadır (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Hastada kaygı düzeyini azaltmak için nadiren trisiklik antidepresanlar önerilir.

Atopik dermatit alevlenmelerinde sekonder *S. aureus* enfeksiyonu saptandığında veya viral enfeksiyonlarda kısa süreli sistemik antibiyotik veya antiviral ilaçlar kullanılır (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

Allergen spesifik immünoterapi özgül allerjen duyarlılığı saptanan olgularda denenebilir. Tedaviye yanıtızsız veya ciddi atopik dermatit vakalarında fototerapi, sistemik immünosüpresifler, immünomodülatörler kullanılmakta ve yeni biyolojik ilaçlar denenmektedir. Ayrıca D vitamini, uzun zincirli esansiyel yağ asitleri (PUFA), oral prebiyotik ve probiyotikler destekleyici olarak kullanılmaktadır (Şekil 7) (145, 147, 149, 157-159, 164-166).



Şekil 7. Atopik dermatit tedavisi için akış şeması*

*Kaynak 164'ten alınmıştır.

c. Topikal Tedavi Yaklaşımları

i. Deri Bariyer Fonksiyonunun Düzenlenmesi ve Nemlendirme

Atopik dermatitin (AD) en önemli özelliği derinin kuru olmasıdır. Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu deriye allerjen ve irritan penetrasyonunu kolaylaştırarak enflamasyona neden olabilmektedir. Filagrin eksikliği transepidermal su kaybının (TESK) artmasına ve cilt kuruluğuna yol açmaktadır. Bunun yanı sıra stratum korneum hücreler arası lipid eksikliği ve bileşiklerin (kolesterol, esansiyel yağ asitleri, seramidler) arasındaki oranın yetersizliği de TESC'in artmasına ve epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (167). Bu nedenle, derinin nemlendirilmesi ve deri bariyer fonksiyonlarının sağlanması tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Atopik dermatit tedavisinin her basamağında derinin nemlendirilmesi gereklidir. Derinin düzenli olarak her gün nemlendirilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır (168-170) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Klinik çalışmalarda nemlendiricilerin kaşıntı, eritem, likenifikasyon gibi AD belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (169-171). Nemlendiriciler hem enflamasyon hem de hastalık şiddetini azaltmakta kullanılabilirler. Ayrıca, nemlendiriciler hastalık kontrolünde kullanılan anti-enflamatuvar tedavilerin (topikal kortikosteroidler gibi) kullanım süre ve dozunu azaltmamızı sağlar (171). Nemlendiriciler AD bazal tedavisinde kullanılır, alevlenmeleri azaltır, kortikosteroid gereksinimini azaltarak ilaç yan etkisini azaltır (171) (**Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: A**). Ayrıca deri bariyerini düzeltici, sitokin yapımı ve serin proteaz aktivitesini azaltıcı, allerjen ve irritan girişini önleyici etkileri vardır. Bu nedenle, nemlendiriciler hafif AD'de temel birincil tedavi seçeneği iken orta ve ağır hastalıkta tedavinin bir parçası olmalıdır (168-172) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

Nemlendiriciler değişik oranlarda yumuşatıcı (emoliyent), nem tutucu (humektan) ve kapatıcı (okluziv) içermektedir. Yumuşatıcılar; glikol, gliseril stearat, soya sterolu içerir. Derinin lipid bileşenini taklit ederek su içeriğinin artmasını, TESC'in azalmasını, lipid bariyerin etkinliğinin artırılmasını sağlayarak deri bütünlüğünü ve bariyer fonksiyonlarının devamını sağlar (145).

Nem tutucular; gliserol, laktik asit, üre gibi deriye su çeken maddelerdir. Dermisten epidermise ve vücut dışı

ortamdan stratum korneuma olmak üzere iki yolla suyu çekerler. En etkili su tutucu madde gliserindir. Ürenin de güçlü nem tutucu etkinliği vardır. Atopik dermatitli bireylerde %5 üre içerikli nemlendirici TESC'i azaltmış ve deri hidrasyonunu anlamlı şekilde artırmıştır (173).

Kapatıcılar; vazelin, dimetikon ve mineral yağlar içerir. Deri yüzeyinde ve korneositler arasında hidrofobik bir film tabakası oluşturarak buharlaşmayı önlerler. Deriye direkt olarak su eklemelikleri için hafif nemli deriye uygulandıklarında etkileri daha belirginleşir. Klasik sınıflama dışında deri bariyer fonksiyon bozukluğunu azaltmak için epidermiste doğal olarak bulunan lipidleri (palmitoil etanolamid, glisiretinik asit gibi) içeren, ya da 3:1:1 oranında seramid, serbest yağ asidi ve kolesterol içeren yeni nemlendiriciler mevcuttur. Mevcut yeni nemlendiriciler klasik nemlendiriciler ile karşılaştırıldığında etkinlik açısından fark bulunamamıştır (174). Atopik dermatite genetik yatkınlığı olan bebeklerde doğumdan itibaren düzenli nemlendirici kullanımı bu bebeklerde AD gelişme riskini azaltmıştır (174).

Nemlendiriciler krem, merhem, yağ ve losyon formunda olabilmektedir. Hangi formun (hidrofilik ya da lipofilik) kullanılacağı hastanın cilt özelliğine göre değişmektedir. Kış aylarında daha yüksek lipid içerikli nemlendiriciler tercih edilebilir (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Lezyonlu cilt üzerine doğrudan nemlendirici kullanımı kabul edilmeyebilir, böyle durumlarda önce akut alevlenmeyi tedavi etmek gerekir. Nemlendirici yerine hindistan cevizi yağı gibi saf yağ ürünlerinin kullanımı, TESC'i artırarak deriyi kuruttuğu için tavsiye edilmez (175). Nemlendiriciler günde iki kez ve banyodan hemen sonra üç dakika içinde sürülmelidir. Diğer topikal ilaçlarla aynı anda ya da karıştırılarak değil birkaç dakika sonra sürülmelidir.

Nemlendirici seçimi hastanın yaşına, uyumuna, hastalık aktivitesine, ilaç etkinliği, güvenlik verilerine ve tedavi maliyetine göre yapılmalıdır.

İdeal nemlendirici;

- Stratum korneumu hızlı ve yeterince hidrate etmeli
- TESC'i azaltmalı
- Deri lipidlerinin onarımını sağlamalı
- Emilimi, dağılımı ve uygulaması kolay olmalı

- Viskozitesi düşük, akışkan, ekonomik ve uzun etkili olmalı
- Koruyucu madde ve parfüm içermemeli
- İrritan ve allerjen özellikte olmamalıdır

Sonuçta, en iyi nemlendirici hasta uyumunun en iyi olduğu nemlendiricidir.

Nemlendirici çeşidi, kullanma sıklığı ve miktarı ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Nemlendiricilerin birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar çok az sayıdadır ya da çalışmalarda olgu sayısı kısıtlıdır. Geniş popülasyonlu çok merkezli, taşıyıcı kontrollü, çift kör ve birden fazla nemlendiriciyi karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Süt çocukluğu döneminde üre iritasyon ya da böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük konsantrasyonda kullanması önerilmektedir (176). Gliserol üreye göre daha iyi tolere edilebilir (175). Benzoik asit, sorbik asit, laktik asit, üre %20 -40 oranında deride acıma, yanma ve batma hissi yapabilir. Propilen glikol ve salisilik asitli içeren nemlendiriciler iki yaş altındaki çocuklarda hem iritasyon hem de sistemik toksisite yapabileceğinden kullanılmamalıdır. Yerfıstığı ve yulaf unu içeren nemlendiricilerin allerjenik duyarlanma yapabileceği endişesi vardır. Sıklıkla kontakt (temas) dermatite neden olabilen lanolin ve metil-izotiazolinon gibi maddeler içeren nemlendiriciler iki yaş altında kullanılmamalıdır. Allerjen ve haptan içermeyen nemlendiriciler önerilmelidir.

Son yıllarda nemlendiricilere yulaf özlerinden elde edilen saponinler, flavanoidler ve riboflavinler ya da bakteriyel lizatlar (*aquaphilus domina*, *vitreos cillafiliformis*) eklenmiştir. Bu lizatlar hem AD lezyonlarını düzeltmekte hem de derinin mikrobiyotasını etkilemektedir (177, 178). Bu aktif içerikli nemlendiriciler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Öneriler:

- Derinin düzenli olarak her gün nemlendirilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır (168-170) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).
- Nemlendiriciler AD bazal tedavisinde kullanılır, alevlenmeleri azaltır, kortikosteroid gereksinimini azaltarak ilaç yan etkisini azaltır (171) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

- Nemlendiriciler yeterli miktarda ve sıklıkla kullanılmalıdır. Yetişkinlerde haftada 250 gram, çocuklarda haftada 100 gram olarak önerilmektedir (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

ii. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS) AD'nin anti-enflamatuvar tedavisinde ilk seçenektir (179-181) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Etkilerini T lenfosit, monosit ve dendritik hücre ve antijen sunan hücreler ile etkileşime girerek ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak gösterir. İyi cilt bakımı ve düzenli nemlendirici kullanılmasına rağmen AD alevlenmesi olursa tedaviye TKS eklenir. Atopik dermatit tedavisinde TKS'ler akut alevlenmelerde sabah akşam olmak üzere günde iki kez uygulanır. Atopik dermatitin akut ve kronik bulgularında ve kaşıntıda azalmaya neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (180, 181). Topikal kortikosteroidler hem akut alevlenmeleri düzeltmede hem de relapsları önlemede kullanılır.

Topikal kortikosteroidlerin uygulanması

Topikal kortikosteroidlerin uygulanması hastanın yaşı, vücut alanı, uygulanacak bölge, TKS'nin gücü ve içeriğine göre değişiklik gösterir. Topikal kortikosteroidlerin gücü Niedler'e göre zayıftan (grup I) güçlüye (grup IV) doğru sınıflandırılır (**Tablo 6**). Çok güçlü TKS'ler (grup IV) özellikle çocuklarda AD tedavisinde önerilmemektedir. Grup III ve IV TKS'lerin Grup I ve II'ye göre adrenal fonksiyonlarda baskılanma yapma olasılığı daha yüksektir. Ancak lezyonlarda hızlı düzelme sağlarlar (182). Yüz ve özellikle göz kapağı bölgesindeki lezyonlarda zayıf TKS (grup I) kullanılmalıdır. Çocuklar yetişkinlere göre daha zayıf TKS'ler ile (grup I ve II) tedavi edilmelidir (175). Amerikan Dermatoloji Grubu'nun sınıflandırması ise güçlüden (grup I) zayıfa (grup VII) doğru yapılmıştır (**Tablo 7**).

Akut dönemde 3-6 gün boyunca orta-yüksek güçte TKS'ler idamede ise zayıf güçte TKS'ler tercih edilir. Remisyon sağlandığında TKS kullanma sıklığı günde bir kereye azaltılabilir. Günde bir kere ile iki kere uygulamaları arasında etkinlik farkı olmadığını gösteren çalışmalar ve derleme bulunmaktadır (183). Tedavi dozu azaltılırken uygulama dozu yavaşça azaltılmalı veya haftada 2-3 gün uygulamasına (proaktif tedavi) geçilmelidir. Hafif alevlenmelerde haftada iki kez TKS kullanılması (vücut yüzey alanına göre bebeklerde 15 gr/ay, çocuklarda 30 gr/

ay, yetişkinlerde 60-90 gr/ay) nemlendiricilerle birlikte iyi bir bakım sağlar ve bu dozlarda kullanılması sistemik ya da lokal yan etkiye neden olmaz (176). Proaktif tedavi olarak flutikazon ya da metilprednizolon aseponatın haftada iki kez kullanılmasının AD'de relapsları azalttığı gösterilmiştir (184, 185).

Topikal kortikosteroid dozu olarak parmak ucu ünitesi (FTU) kullanılır. Bir yetişkin işaret parmağının distal falanksının boyunu kaplayacak 0.5 cm yarıçaplı tüpten çıkan krem veya pomad miktarı 1 parmak ucu ünitesi olarak tanımlanmış olup, yaklaşık 0.5 gr ilaç karşılığıdır. Yüz ve ense için 2.5 gr, her iki el için 2 gr, bir kol için 3 gr, bir bacak için 4 gr, gövdenin bir yüzü için 7 gr yeterli olmaktadır. Tüm vücudun kapladığı alan 50 FTU ya da 25 gramdır. Bazı ülkelerde sadece hidrokortizon asetat ve hidrokortizon butirat bir yaş altı çocuklarda kullanılabilir. Mometazon furoat ve flutikazon propionat ise iki yaş ve üzerinde kullanılabilir. Diğer güçlü TKS'ler 12 yaş üstünde uygulanabilmektedir. İlaç emiliminin yüksek olduğu yüz ve boyun bölgesinde yan etkiler daha hızlı gelişebileceğinden düşük-orta güçte TKS'ler öncelikle tercih edilmelidir (186). Topikal kortikosteroidler gebelik ve laktasyonda güvenlidir ancak yaygın deri alanında kullanılırsa fetal büyüme üzerine olumsuz etki yapabileceği dikkate alınmalıdır. Emzirme döneminde emzirmeden hemen önce göğüs bölgesine TKS sürülmemelidir.

Egzemanın klinik ağırlığına göre TKS potensi seçilmelidir (**Tablo 6**):

- Hafif (kaşıntı, kepeklenme hafif eritem) varsa zayıf ya da orta güçlü TKS (grup I-II)
- Orta (orta derecede eritem, kepek, az sayıda papül ve ekzoriyasyon) varsa orta ya da güçlü TKS (grup II-III)
- Ağır (şiddetli ödem, infiltrasyon veya eritem ile likenifikasyon ya da çok sayıda papül, kepek, kabuk, vezikül, erozyon, ekzoriyasyon ve kaşıntılı nodüller) varsa güçlü ya da kısa süreli çok güçlü TKS (grup III-IV) kullanılmalıdır.

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri hastanın yaşına, TKS'nin gücüne, kullanım süresine ve uygulanan bölgeye göre değişmektedir. Lokal yan etkiler; özellikle

Tablo 6. Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Niedner sınıflaması)

Sınıf IV (Çok güçlü)	Klobetazol propiyonat Betametazon dipropiyonat Diflukortolon valerat
Sınıf III	Mometazon furoat Diflukortolon valerat Flutikazon propiyonat Betametazon valerat Halometazon monohidrat Halsinonid Fluokortolon
Sınıf II	Fluokortolon Flumetazon pivalat Halsinonid Flusinolol asetonid Prednikarbat Metilprednizolon aseponat Hidrokortizon butirat Klobetazon butirat Triamsinolol asetonid
Sınıf I (Az güçlü)	Klokortolon pivalat Prednizolon Hidrokortizon asetat Hidrokortizon

yüksek güçte TKS'lerin uzun süre kullanımı ile uygulanan bölgede deri atrofisi, telenjektazi, stria, pigmentasyon bozukluğu, akneiform döküntüler, hipertrikozis ve lokal enfeksiyonlardır. Tedaviye tolerans (taşifilaksi) ya da TKS'nin ani kesilmesiyle yeniden alevlenmeler gelişebilir (186).

Özellikle çocuklarda uzun dönem güçlü TKS'lerin kullanımı hipotalamo-pitüiter aksın baskılanması, Cushing sendromu ya da büyüme geriliği gibi sistemik yan etkilere neden olabilmektedir. Yetişkinlerde göz kapağı ya da çevresine uzun süre TKS kullanımı katarakt ve glokom gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Topikal kortikosteroidlerin yüzde uzun süre ve uygunsuz kullanımı rosacea-benzeri perioral dermatite neden olabilir; tablo persistan eritem, yanma ve batma hissi ile karakterizedir (187).

Bu yan etkilerin çoğu uygunsuz kullanım ile ilişkilidir. Ailelerin ve hastaların kortikosteroid kullanma fobisi nedeniyle ilaca uyum azalmaktadır ve sonuçta beklenen etki sağlanamayabilir. Bu nedenle, aileler tedaviye uyum ve doğru TKS kullanımı konusunda eğitilmelidir.

Tablo 7. Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Amerikan Dermatoloji Grubu)

Sınıf	İlaç	Doz formu	Gücü (%)
I. Çok yüksek	Güçlendirilmiş betametazon dipropiyonat	Merhem	0.05
	Klobetazol propionat	Krem, köpük, merhem	0.05
	Diflorazon diasetat	Merhem	0.05
	Halobetazol propionat	Krem, merhem	0.05
II. Yüksek	Amsinonid	Krem, losyon, merhem	0.1
	Güçlendirilmiş betametazon dipropiyonat	Krem	0.05
	Betametazon dipropionat	Krem, köpük, merhem, solüsyon	0.05
	Desoksimetazon	Krem, merhem	0.25
	Desoksimetazon	Jel	0.05
	Diflorazon diasetat	Krem	0.05
	Fluosinonid	Krem, jel, merhem, solüsyon	0.05
	Halsinonid	Krem, merhem	0.1
	Metazon furoat	Merhem	0.1
	Triamsinolon asetonid	Krem, merhem	0.5
	Triamsinolon asetonid	Krem, merhem	0.5
III-IV. Orta	Betametazon valerat	Krem, köpük, losyon, merhem	0.1
	Klokortolon pivalat	Krem	0.1
	Desoksimetazon	Krem	0.05
	Fluosinolon asetonid	Krem, merhem	0.025
	Fluandrenolid	Krem, merhem	0.05
	Flutikazon propiyonat	Krem	0.05
	Flutikazon propiyonat	Merhem	0.005
	Mometazon furoat	Krem	0.1
	Triamsinolon asetonid	Krem, merhem	0.1
V. Düşük-orta	Hidrokortizon butirat	Krem, merhem, solüsyon	0.1
	Hidrokortizon probutat	Krem	0.1
	Hidrokortizon valerat	Krem, merhem	0.2
	Prednikarbat	Krem	0.1
VI. Düşük	Alklometazon dipropiyonat	Krem, merhem	0.05
	Dezonid	Krem, köpük, losyon, merhem	0.05
	Fluosinolon asetonid	Krem, solüsyon	0.01
VII. Çok düşük	Deksametazon	Krem	0.1
	Hidrokortizon	Krem, losyon, merhem, köpük	0.25, 0.5, 1
	Hidrokortizon asetat	Krem, merhem	0.5, 1

*Kaynak 186'dan alınmıştır.

Topikal kortikosteroid ile proaktif tedavi uygulamaları

Önceden AD alevlenmelerinde TKS kullanımı, alevlenme düzelince de sadece nemlendirici ile cilt bakımına devam edilmesi önerilmekteydi. Son yıllarda ise aynı vücut bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan AD'lilerde proaktif tedavi kullanımı önerilmektedir (188) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Proaktif tedavide sık relaps olan vücut bölgelerine haftada iki kez TKS uygulaması ile alevlenme ortaya çıkma zamanının uzadığı saptanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda AD kontrol altına alındıktan sonra haftada iki kez orta güçte TKS'nin (flutikazon propionat ya da metilprednizolon asepton) 16-20 hafta kullanımının alevlenmeleri azalttığı ve ilk alevlenmenin ortaya çıkma süresini geciktirdiği gözlenmiştir (185, 189).

Proaktif tedavide aralıklı TKS kullanımı ile deri atrofi saptanmamıştır. Bir çalışmada viral ve solunum yolu enfeksiyonların arttığı rapor edilmiştir (185, 189). İki çalışmada TKS'in 16 haftalık kullanımında adrenal baskılanma görülmemiştir. Topikal kortikosteroidlerin 44 hafta proaktif kullanımında iki hastada ACTH uyarı testi bozuk saptanmıştır (188, 190). Proaktif TKS kullanımının 44 haftadan daha uzun kullanılmasının risk fayda oranı ise bilinmemektedir. Topikal kalsinörin inhibitörlerine geçiş zamanlaması tam aydınlatılmamıştır.

Proaktif tedavi yaklaşımın hangi hastalara uygulanması gerektiğinin belirlenmesi önemlidir. Bazı çalışmalarda hastalık şiddetine göre orta ve ağır AD'de proaktif tedavi önerilmektedir. Ancak birçok ölçekte aynı vücut bölgesinde persistan lezyonu olan ya da orta ve daha fazla miktarda vücut yüzey alanı üzerinde uzun aralıklı (nadir) alevlenmeleri olan hastalarda kullanımı henüz netleşmediği için farklı klinik tablolarda yaklaşım protokollerine gereksinim vardır.

Doz azaltma stratejilerinde daha az etkili TKS'ye geçmek ya da uygulama sıklığını azaltmak denenebilir. Steroidlerin yan etkilerinden kaçınmak için en etkili yol akut alevlenmelerde TKS'yi düzenli kullanmaktır (176).

Öneriler:

- Topikal kortikosteroidler (TKS) AD'nin anti-enflamatuvar tedavisinde ilk seçenektir (179-181) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

- Proaktif tedavide TKS'ler haftada iki kez 20 haftaya kadar güvenle kullanılabilir (184, 185) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

iii. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörü (TKİ) olarak takrolimus ve pimekrolimus AD tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda her iki TKİ'nin kısa ve uzun süreli kullanımında taşıyıcılara üstünlüğü gösterilmiştir (191, 192). Pimekrolimus krem 2001 yılından beri iki yaş üstünde hafif ve orta AD tedavisinde kullanılmaktadır. Takrolimus 2000 yılından itibaren %0.03 lük pomadı iki yaş üstünde, takrolimusun %0.1 lik pomadı 15 yaş üstünde orta-ağır AD tedavisinde önerilmektedir (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Proaktif tedavi olarak çocuk ve yetişkinlerde takrolimusun haftada iki kez kullanımı yaşam kalitesini artırır, alevlenmeleri azaltır (193, 194) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

Topikal kalsinörin inhibitörleri anti-enflamatuvar etkilerini kalsinörin bağımlı-T hücresi aktivasyonunu inhibe ederek, pro-enflamatuvar sitokinler ve mediatörlerin üretimini baskılayarak gösterir. Deride *S. aureus* kolonizasyonunu azaltırlar. Mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek kaşıntıyı azaltırlar (195). Topikal kortikosteroidler gibi deri atrofi yapmadıkları için hassas veya ince deri bölgelerinde TKİ'lerin kullanımı uygundur (196).

Randomize kontrollü çalışmalarda takrolimus %0.1 pomadı orta güçteki (grup II TKS) hidrokortizon butirat %0.1 pomad ile benzer bulunmuştur. Takrolimus %0.03 pomadı hidrokortizon butirat %0.1 pomad kadar etkili bulunmamıştır ancak zayıf güçteki (grup I TKS) hidrokortizon asetat %0.1 pomaddan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yetişkin AD'lilerde gövde ve ekstremiteler için takrolimusun %0.1'lik formunun uzun süreli tedavisi TKS'ler kadar etkili bulunmuştur. Yüz ve ense bölgesinde ise TKS'lerden daha etkili görünmektedir (197,198).

Topikal kalsinörin inhibitörlerin uygulaması

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin günde iki kez uygulanması lezyonların ve kaşıntının giderilmesinde etkilidir. Takrolimus merhem eroziv ya da ülseratif yüzeylere uygulanamaz ve bu bölgelerde ilacın etkinliği sınırlıdır (196). Topikal kalsinörin inhibitörleri, yeterli güvenlik çalışması olmadığından iki yaş altında, gebe ve emziren kadınlarda önerilmemektedir (176).

Takrolimus ve pimekrolimusun deriden sistemik absorpsiyonu çok düşük olduğu için rutin uygulamada kanda düzey ölçümü önerilmemektedir (113). Ancak, başka bir rehberde, ilacın kan konsantrasyonunda artışını önlemek, ilaç güvenliğini korumak için erişkinlerde %0.1'lik formun üst sınırı 5 gr olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde çocuklarda, %0.03'lük merhem için üst sınır 2-5 yaş (vücut ağırlığı <20 kg) için 1 gr, 6-12 yaş (vücut ağırlığı, 20-50 kg) için 2-4 gr, 13 yaş ve üzeri (vücut ağırlığı ≥50 kg) için 5 gr olarak belirlenmiştir (186).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin TKS'lere tercih edilebileceği klinik durumlar:

- Topikal kortikosteroidlere direnç
- Hassas bölgelerde egzema varlığı (yüz, anogenital, cilt kıvrımları)
- Kortikosteroidle bağlı ciltte atrofi
- Uzun süreli kesintisiz TKS kullanımı

Sıklıkla TKS'ler alevlenmenin kontrolü için öncelikle tercih edilir. Sonrasında, TKİ kullanımı ile alevlenmelerin tekrarlanması önlenmeye çalışılır ve TKS'lere bağlı yan etkilerin azaltılması sağlanır (113) (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**).

Topikal kalsinörin inhibitörlerin yan etkileri

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin en sık görülen lokal yan etkileri genellikle tedavinin ilk günlerde ortaya çıkan yanma, batma ve kaşıntıdır. Bu bulgular pomad sürüldükten beş dakika içinde başlar, bir saat kadar sürebilir, birkaç gün sonra da geçer. Hastaların bu lokal yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi tedaviyi erken bırakmalarını önlemek için gereklidir. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin egzema herpetikum ya da egzema molluskum prevalansını artırabileceğini belirten yayınlar olmakla birlikte ilişki saptanmayan yayınlar da vardır (175, 200). Tedavi sırasında hasta lokal viral enfeksiyon gelişirse tedaviye ara verilmelidir.

İkibin altı yılında FDA oral ve intravenöz takrolimusun transplantasyon hastalarında kullanımı sonrasında sistemik immün sistemin baskılanması sonucunda malignensi riskinin arttığını belirtmiştir. Hayvan çalışmalarında pimekrolimusun 30 kat fazla kullanımı ile malignensi gelişiminin arttığı rapor edilince FDA malignensi uyarısı vermiştir. Daha sonra, 2011 yılında

FDA mevcut bulgularla takrolimus merhem T-hücreli lenfoma riskini artırdığına yönelik yeterli kanıt olmadığını belirtmiş olmasına rağmen mevcut uyarı kaldırılmamıştır. Avrupa Egzema Grubu ise, TKİ ile lenfoma, diğer tip malignensiler ve fotokarsinogenitenin ilişkisinin olmadığını belirtmiş olmasına rağmen sistemik kalsinörin inhibitörleri ile artan fotokarsinogenite riski nedeniyle TKİ ile birlikte güneş koruyucularının kullanılmasını önermiştir (176).

Topikal kalsinörin inhibitörleri ile proaktif tedavi uygulamaları

Topikal takrolimusun çocuklarda %0.03, yetişkinlerde %0.1'lik formunun haftada iki-üç kez etkilenen bölgelere 40-52 hafta süre ile uygulanması durumunda benzer yararlı etki gösterilmiştir. Atopik dermatitin alevlenme sayısı azalmış, topikal anti-enflamatuvar kullanım süresi taşıyıcıya göre azalmıştır (113, 198) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

Orta AD'de takrolimus ile proaktif tedavinin maliyet etkinliği gösterilmiştir. Ancak TKİ'lerinin birinci basamak AD tedavisinde maliyet etkinliği kesin olarak gösterilmemiştir (199). Bununla birlikte orta-ağır AD'li çocuklarda takrolimusun %0.03'lük formu ile haftada iki kez tedavi edilmesi alevlenme sayısını ve maliyeti azaltmıştır (199, 200).

Uzun dönemde (12 ay) günlük TKİ kullanımı alevlenme riskini azaltmıştır. Ancak aralıklı TKİ kullanımı ile karşılaştırılmamıştır. Sürekli TKİ kullanımında malignite uyarısı olması nedeniyle uzun dönemde riskleri engellemek için aralıklı kullanım daha akıllıca olacaktır. Aralıklı kullanımda en uygun ara süresi tam olarak bilinmese de çalışmalarda haftada iki kez, üç kez, ardışık iki gün uygulamaları vardır. Ayrıca TKİ bazı çalışmalarda günde bir kez bazı çalışmalarda günde iki kez uygulanmıştır (113, 145).

Proaktif TKİ kullanımında yan etki olarak en belirgin bulgu uygulanan bölgedeki yanma ve batma hissidir. Bir çalışmada, deri enfeksiyonları ve nazofarenjit görülse de bu bulgular taşıyıcıda da olmuştur (201, 202).

Proaktif TKS ya da TKİ'lerin kullanımı AD alevlenmelerini önlemede etkin görünmektedir, ancak kullanımla ilgili yanıtlanmamış sorular vardır. Topikal kortikosteroidlerle TKİ'lerin proaktif tedavide karşılaştıran çalışma olmadığı için hangisinin daha etkin olduğu

bilinmemektedir. Meta-analizlerde relapsları önlemede topikal flutikazonun takrolimus'a göre üstün olduğu rapor edilmiştir (188).

Topikal kortikosteroidler ve TKİ'lerin aynı anda aynı bölgede kullanımı yararlı görülmemektedir. Ağır AD'li çocuklarda flutikazon ile kombine edilen pimекrolimus %1'lik kremin etki ve güvenlik profili flutikazon kullananlar ile benzer bulunmuştur (201).

Yüz gibi hassas vücut bölgelerinin TKİ ile diğer etkilenen bölgelerin TKS ile tedavi edilmesi yararlı ve düşük maliyetli olabilir (113).

iv. Topikal Fosfodiesteraz (PDE4) İnhibitörü (Crisaborol)

Crisaborol merhem, %2 bor-bazlı, benzoksaborol fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Bu bileşik siklik AMP'deki fosfatı taklit eder ve PDE4 inhibisyonu yaparak hücrel enflamasyonu azaltır. Bileşen moleküler olarak küçük yapıda ve lipofilik özellikte olması nedeniyle dermise penetre olarak enflamasyon bölgesinde etki edebilir. Crisaborol ayrıca Th2 kaynaklı sitokinleri de baskılamaktadır (202).

Topikal selektif PDE4 inhibitörü crisaborol ABD'de iki yaş ve üzeri hafif-orta AD'lilerin tedavisinde yakın zamanda onay almıştır. Avrupa ve Türkiye'de henüz kullanıma girmemiştir. Klinik çalışmalarda crisaborolün 28 gün boyunca günde iki kez lezyon üstüne uygulanmasının taşıyıcıdan daha etkili olduğu ve AD belirtisi (kaşıntı, eritem, eksüda, eksorasyon, endurasyon/papül ve likenifikasyon) ve semptomlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (203).

Crisaborol merhem uygulaması ile ilk gün uygulama yerinde ağrı (yanma, batma hissi) sıklıkla olmakta ve semptomlar bir gün içinde geçmektedir. Deride atrofi ve telenjektazi görülmemiştir. Kısa (28 gün) ve uzun (52 hafta) dönem kullanımında güvenli olduğu gösterilmiştir (204, 205).

Diğer topikal PED4 inhibitörleri ile (roflumilast, OPA-15406, E6005, Benvitimod) çalışmalar devam etmektedir.

v. Antihistaminikler

Topikal doksepin bazı olgularda kısa sürede kaşıntıda azalma sağlasa da hastalığın kontrolü ve şiddetini azaltmada etkili değildir. Yan etki olarak sedasyon, lokal yanma batma hissi ve allerjik kontakt dermatite neden olabilir (206).

Atopik dermatitte topikal difenhidramin ile kontrollü çalışma yoktur. Geniş alanda ya da oral difenhidraminle birlikte kullanımı sistemik toksisite yapabilir ve özellikle çocuklarda psikoza (deliryum, halüsinasyon) yol açabilir (207). Topikal antihistaminikler, absorpsiyon riski ve fotoallerjik kontakt dermatit gelişim riski nedeniyle AD tedavisinde önerilmemektedir (113) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

vi. Araştırma aşamasındaki diğer topikal tedaviler

JAK inhibitörleri (Tofacitinib)

Tofacitinib janus kinaz inhibitördür. İnterlökin-4, IL-13 ve IL-31 inhibisyonu yaparak enflamasyonu azaltmaktadır. İlacın faz IIa çalışmaları devam etmektedir. Atopik dermatitte 18-60 yaş arasında günde iki kez dört hafta süreyle kullanıldığında taşıyıcıdan üstün bulunmuş, yan etki olarak nazofarenjit, baş ağrısı, kontakt dermatit, BUN yükselmesi görülmüştür (208). Daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Henüz Avrupa ve Türkiye'de lisanslı değildir.

Kemoattractan reseptör-homolog molekül Th2 hücre üzerinde (CRTH2) antagonisti (Q301):

CRTH2 Th2 lenfositlerde prostaglandin D2 reseptörlerinden salınarak kemotaksi ve Th2 aktivasyonunu sağlar. Topikal CRTH2 antagonisti AD'deki Th2 yanıtını azaltmaktadır. İlacın faz 2 çalışmaları halen devam etmektedir (209).

d. Sistemik Tedavi Yaklaşımları

i. İmmünosupresif Tedaviler

Atopik dermatit genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20'si ağır bir tablo ile karşımıza çıkar (89). Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir.

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda immünosupresif tedaviler denenebilir (28) (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**). Oral kortikosteroidler (**Öneri düzeyi: D**), siklosporin (**Kanıt düzeyi: IIb, Öneri düzeyi: B**), azatioprin (**Öneri düzeyi: D**), mikofenolat mofetil (MMF) (**Öneri düzeyi: D**), metotreksat (MTX) (**Öneri düzeyi: D**), IFN- γ (**Öneri düzeyi: D**) ve alitretinoin (**Öneri düzeyi: D**) tedaviye yanıtız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (210-212).

Sistemik Kortikosteroidler

Kortikosteroidler etkilerini hücre içi reseptörlerine bağlanarak enflamatuvar yolda yer alan birçok gende translokasyona yol açarak gösterirler. Sistemik kortikosteroidler, çok kısa sürede hızlı bir etkinlik sağlar. Atopik dermatit tedavisinde anti-enflamatuvar etkilerinden dolayı kullanılırlar. Fakat, yüksek bir risk/fayda oranına sahiptirler (159).

Sistemik kortikosteroidler hem erişkin hem de pediatrik hasta grubunda geniş anti-enflamatuvar etkilerinden dolayı orta-ağır AD için FDA tarafından onaylanmış bir tedavi olmasına rağmen birçok rehber tarafından AD idame tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (104, 113, 145, 213) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Uzun süreli kullanımda ortaya çıkan yan etkilerden dolayı ağır akut alevlenmeler için saklanmalıdır. Daha çok akut atak dönemlerinde kısa süreli (bir haftaya kadar) tedavi şekilleri tercih edilir (89) (**Öneri düzeyi: D**).

Çocuklarda da pratikte sistemik steroidler sık kullanıma rağmen ağır AD tedavisinde sistemik steroid kullanımını destekleyen kanıtlar azdır. Çocuklarda uzun süreli kullanımı yan etkileri nedeniyle de önerilmemektedir (89) (**Öneri düzeyi: D**).

Ağır akut alevlenmeler için klasik seçenek metilprednizolon olabilir. Bir veya iki hafta boyunca en fazla 0,5 mg/kg/gün uygulanan SKS'ler bir ay sürecinde giderek azalan dozlar ile kesilebilir. Doz azaltımı yapılmaksızın SKS ile yapılan kısa süreli tedaviler hastalığın relaps/rebound oranlarında artışa yol açabilir (214) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Fakat, azalan dozlarda uygulansa bile kortikosteroid kullanımının sonlandırılmasından sonra alevlenme görülebileceği unutulmamalıdır (213, 215). Sistemik kortikosteroidler ağır alevlenmelerde topikal tedavinin etkisini artırırken veya başka bir steroid dışı sistemik tedaviye geçiş yaparken de kısa süreli olarak kullanılabilirler (176, 215) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı görülen yan etkiler hipotalamohipofizer aksın baskılanması, hiperglisemi, osteoporoz, avasküler nekroz, hipertansiyon, katarakt, glokom ve immün sistem değişiklikleridir.

Sistemik Antihistaminikler

Atopik dermatitte kaşıntı (pruritus) tedavisi için hem birinci hem de ikinci kuşak antihistaminlerin genel

kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Atopik dermatit hastalarında sistemik antihistaminler, eğer TKS ve nemlendiricilerle standart tedaviye yanıt vermeyen kaşıntı varsa endikedir (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Şiddetli kaşıntı nedeniyle uyku bozukluğu olan hastalarda, hidrokizin gibi sedatif antihistaminiklerin kısa süreli kullanımı uygun olabilir (102, 184). Çocukluk çağında sedatif antihistaminiklerin uzun süreli kullanımı uyku kalitesini etkileyebilir, bu nedenle önerilmez (**Öneri düzeyi: D**).

Sistemik Kalsinörin İnhibitörleri (Siklosporin A)

Siklosporin A (SP-A)

Siklosporin etkisini kalsinörinlerdeki fosfataz aktivitesini inhibe ederek gösterir. Bu yolla T hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılar. Atopik dermatitli çocuklarda siklosporin A'nın sirküle eden CLA+ (kütanöz lenfosit antijeni) T hücrelerini azalttığı gösterilmiştir (216).

Çocuklarda AD'in sistemik tedavisinde steroid dışındaki diğer ilaçların FDA onayı yoktur. Fakat Avrupa'da Siklosporin A çocuklarda ve erişkinlerde ağır AD'de birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (159) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Biyolojik ilaçlar dışındaki sistemik tedavi uygulamaları içerisinde ağır AD'de en etkili tedavi olarak SP-A önerilmektedir (159, 176, 215) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Sabah ve akşam dozlarına bölünmüş olarak 3-5 mg/kg/gün şeklinde kullanılır. Doz genellikle altı hafta sonra idame fazında 2,5-3 mg/kg'a kadar azaltılabilir. Siklosporin A birçok ülkede erişkinlerde AD'nin sistemik tedavisi için onaylanmış biyolojik olmayan tek ilaçtır (159) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Onaylanmış olmamakla birlikte çocuklar veya gebelerde de kullanılabilir (176) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Tedavi süresi genellikle üç aydan bir yıla kadar değişmektedir. Bazı hastalar çok daha düşük dozda uygulanan SP-A tedavisini daha uzun süreler çok iyi tolere edebilmektedir (217). Fakat, genel görüş yan etki riski nedeni ile, bir yıldan daha uzun süre SP-A'nın kullanılmaması yönündedir (215) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Tedavi sırasında hastalar potansiyel yan etkiler (nefrotoksisite, hipertansiyon, enfeksiyon, tremor, hipertrikoz, baş ağrısı, gingival hiperplazi, cilt kanseri ve lenfoma riskinde artış) açısından yakından izlenmelidir. Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. Optimal

dozda, SP-A ile tedaviye dört hafta içinde klinik yanıt alınması beklenir, fakat bu süre 1-2 hafta kadar daha erken bir sürede de görülebilir (215).

Ağır AD'de diğer immünsupresiflere göre siklosporinlerin kullanımını destekleyen çok sayıda kanıt mevcuttur. Siklosporin A ile tedavi edilen şiddetli AD'li, 27 çocuğu içeren vaka serisinde hastaların çoğunda yaşam kalitesinde ve hastalık skorlarında belirgin düzelme saptanmış, ilaç iyi tolere edilmiş, bazı çocuklarda baş ağrısı ve karın ağrısı bildirilmiştir (218). Küçük randomize kontrollü başka bir çalışmada SP-A tedavisinin intravenöz immünoglobulin G (İVİG) tedavisinden daha etkili olduğu bulunmuştur (219). Yapılan bir meta-analizde iki aylık siklosporin tedavisinden sonra semptom skorlarında % 50 azalma saptanmış ve etki erişkin ve çocuklarda benzer bulunmuştur (220). Yapılan klinik çalışmalarda SP-A, ağır AD'li çocuklarda sistemik glukokortikoidler kadar etkilidir. Eritem yoğunluğunda ve tutulan vücut yüzey alanında azalma sağlar, topikal steroid ihtiyacını azaltır ve uyku düzeninde iyileşmeye neden olur. Tedavinin süresi ilacın etkinliğe göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Siklosporin kullanımında etkili en düşük dozda uzun süreli (en fazla iki yıl) tedavi önerilir(159, 164) (**Öneri düzeyi: D**). Siklosporin A kullanımının en sınırlayıcı özelliği ilaç kesildikten kısa bir süre sonra (ortalama sekiz hafta) hastalığın yeniden başlamasıdır (159, 164).

Atopik dermatit tedavisinde önerilen doz 2.5-5 mg/kg şeklinde günde ikiye bölünmüş dozdur. Önerilen başlangıç dozu 2.5-3.5 mg/kg gündür. Maksimum doz 5 mg/kg/gündür. Klinik etki görüldükten sonra iki haftada bir 0.5-1 mg/kg doz azaltılması önerilir (159, 164) (**Öneri düzeyi: D**). Siklosporin tedavisinin çocuk hastalarda erişkin hastalardan daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Ağır AD'li hastalarda SP-A en sık yan etkisi gastrointestinal semptomlar ve baş ağrısı uzun dönem etkisi ise böbrek yetmezliği ve kan basıncı yüksekliği olarak rapor edilmiştir (220). Siklosporin kullanan 40 ağır AD'li hastanın bir yıllık izleminde bu yan etkilerin hiçbirisi görülmemiştir (221). Halen uzun dönem güvenlik profili ile ilgili çalışmalar eksiktir. Kan basıncı ve serum kreatin düzeyinde değişiklik çocuklarda çok nadir görülmesine rağmen SP-A tedavisi alan hastalarda tam kan sayımı, tüm metabolik panel, kan basıncı ve serum kreatin düzeyleri takip edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIB, Öneri düzeyi: B**). Fototerapi ile beraber kullanıldığında kutanöz maligniteleri

artırdığı için birlikte kullanımı önerilmemektedir (210) (**Öneri düzeyi: D**).

Özetle, uzun dönem güvenlik ve etkinlikle ilgili çalışmalar az olsa da SP-A ağır AD remisyonunda etkili ve kısa dönem tolere edilebilirliği de iyi bulunmuştur. Çocuk ve adolesan hastalarda refrakter veya ağır AD seyrinde SP-A kullanılabilir (221) (**Kanıt düzeyi: IIB, Öneri düzeyi: B**).

Mikofenolat mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil (MMF) pürin sentezinde anahtar rol oynayan inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin selektif ve nonkompetitif inhibitörüdür. Solid organ transplant profilaksisinde kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda sistemik AD tedavisi olarak etkinliği gösterilmiştir.

Atopik dermatitli erişkinlerde uzun dönem tedavide siklosporine karşı MMF ile yapılmış çalışmalarda MMF'in etkisinin daha geç başladığı fakat remisyonun daha uzun sürdüğü bulunmuştur (222). Yetişkin AD'li hastalarda eğer siklosporin endike veya etkili değil ise 2 gram/gün'e kadar MMF AD tedavisi için kullanılabilir (164) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Henüz kanıtların az olmasına rağmen MMF'in azotiopürinden daha etkili olduğu bildirilmektedir (223).

Mikofenolat mofetilin optimal dozu ve tedavi süresi ile ilgili önerilerde bulunmak için yeterli veri yoktur. Çocuklarda 600-1200 mg/m² günlük doz veya küçük çocuklarda 40-50 mg/kg/gün, adolesanda 30-40 mg/kg/gün tavsiye edilmektedir.

Mikofenolat mofetil ile klinik iyileşme tedaviye başladıktan sonra 3-10 hafta arasında değişmektedir (215). Mikofenolat mofetil 2 g/gün ve EK-MFS 1440 mg/gün SP-A ile karşılaştırıldığında daha yavaş bir etki başlangıcına sahip olmasına rağmen AD'li hastaların idame tedavisinde MMF SP-A kadar etkilidir (224, 225) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

Hafif gastrointestinal yan etkiler ve hematolojik bozukluklar MMF tedavisi sırasında görülebilmekle birlikte genel güvenlik profili oldukça iyi görünmektedir (176). Bulantı, kusma, abdominal kramplar ve hafif baş ağrısı en sık bildirilen yan etkilerdir (210). Bu durum da MMF'yi ağır AD'li hastalarda, onaysız fakat klinik olarak yararlı bir tedavi seçeneği haline getirmektedir (226, 227).

Mikofenolat mofetil çocuklarda da kullanılabilir (228) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen 14 hastayı içeren bir pediatrik vaka serisinde, yanıtların oldukça iyi olduğu ve minimal yan etki olduğu bildirilmiştir (228). Başka bir vaka serisinde ise, daha önce azotiopürin tedavisine iyi yanıt vermeyen ve MMF ile tedavi edilen çocukların üçte ikisinde belirgin düzelme görülmüştür (228). Erken çalışmalarda azotiopürin ile karşılaştırıldığında eşit ya da daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Fakat MMF'in kullanımı ile ilgili kanıtlar azotiopürinden daha azdır.

Gebelerde ise hem MMF hem de EK-MFS teratojeniktir. Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon kullanmalıdırlar (174) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Azotiopürin

Ağır AD tedavisinde önerilen diğer bir immün baskılayıcı bir ilaçtır. Azatioprin (AZA) metabolizması sırasında oluşan aktif 6-tioguanin T ve B lenfositlerine özel affiniteye sahip olup DNA ve RNA sentezini ve onarım mekanizmalarını inhibe ederek immüsupresyona yol açar. Azatioprinin AD tedavisinde etkinliği ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda %26-37 oranında etkili olduğu belirtilmiştir. Atopik dermatit tedavisinde şiddetli hastalarda SP-A tedavisi etkili değil veya kontrendike ise kullanımı önerilir (162) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

Çalışmalar AD tedavisinde AZA tedavisine yanıtın geç gelişebileceğini göstermektedir. Bazı hastalar sadece 12 haftalık tedaviden sonra iyileşme göstermektedir. Bu nedenle tedavi yanıtını değerlendirmek için ciddi bir yan etki gelişmedikçe en az 12 haftalık bir tedavi dönemini tamamlamak gerekir (223) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Azatioprinin AD tedavisindeki etkinliğinin geç başlaması nedeni ile genellikle klinik kullanımda çok fazla tercih edilmemektedir (223) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Erişkinlerde 1-2 hafta boyunca 50 mg/gün başlangıç dozu önerilir. Tedavi dozu 1-4 mg/kg/gün şeklindedir. Yan etkilerden dolayı doz genellikle en fazla 2-3 mg/kg/güne çıkarılabilir.

Azatioprin yan etkileri arasında en sık bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal semptomlar görülmektedir

(şişkinlik, anoreksiya, ishal, hepatit, pankreatit, kemik iliği supresyonu, artmış enfeksiyon ve malignite riski yer alır. Azatioprin metabolizmasını sağlayan enzimlerden biri de TPMT (tiyoprin metil transferaz) enzimidir. İlaça bağlı gelişebilecek yan etkilerden kaçınmak için tedavi öncesi TPMT enzim seviyesine bakılması önerilir (164, 224) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Düşük TPMT aktivitesi, AZA'nın artmış miyelotoksitesitesi ile ilişkilidir. Tiyopürin-metiltransferaz aktivite tarama testleri, tedaviye başlamadan önce risk altındaki hastaları belirleyebilir (226). Düşük bulunan hastalara AZA başlanmamalıdır (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**).

Azatioprin ağır AD'li çocuklarda da kullanılabilir (223, 226) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D**). Çocuklarda son dönemde yapılan bir çalışmada 200 çocuk AZA ile tedavi edilmiş ölümcül bir yan etki saptanmamış. Viral cilt enfeksiyonları, bulantı ve kusma gibi hafif yan etkiler ve karaciğer fonksiyonlarında hafif yükselme saptanmıştır (229). Tedavi başlanan hastalar ise lökosit sayısı ve karaciğer işlevleri açısından yakından takip edilmelidir. Genellikle SP-A'nın kullanılmadığı olgularda tercih edilebilir.

Gebe kadınlarda ise AZA kâr/zarar oranını değerlendirerek elde edilecek yararın daha fazla olacağı düşünülen olgularda sınırlı bir şekilde kullanılmalıdır (176) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Metotreksat (MTX)

Metotreksat (MTX) dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezini engeller. T hücre fonksiyonlarını baskılar. Genellikle onkolojik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılır. Pek çok çalışmada çocuklarda psöriasis tedavisinde etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiştir.

Oral ve subkütanöz uygulama biçiminde kullanılabilen bu ilaç tüm dünyada uzun yıllar kullanılmakta ve genellikle iyi tolere edilmektedir. Fakat kemik iliği baskılanması, pulmoner fibroz, deri kanseri ve lenfoma riski gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (176). Atopik dermatit tedavisinde MTX AZA'ya eşit derecede etkili bulunmuştur (227) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Genellikle önerilen kullanım dozu 0.2-0.7 mg/kg/hafta şeklindedir. Önerilen terapötik dozlar yetişkinlerde haftada bir kez 7.5-25 mg arasındadır (215). Atopik dermatitli çocuklar MTX 10-20 mg/m²/hafta ile tedavi edilebilirler

(176). Metotreksatın maksimum etkisinin ortalama 10 hafta içerisinde görülmesi beklenir, 12-16 haftadan sonra doz artırımı yapılsa bile gözlenen etki minimum olacaktır. On haftaya kadar etkinlik göstermeyen MTX tedavisi sonlandırılmalıdır (215) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Düşük dozda başlanır. Etkili en düşük doza kadar titre edilir.

Metotreksat tedavisinin görülen en sık yan etkileri bulantı, iştahsızlık, halsizlik, alopesi ve stomatit gelişimidir. Nadir görülen diğer ciddi yan etkiler ise kemik iliği süpresyonu, hepatotoksiste, renal yetmezlik ve interstisyel pnömonidir. Günlük bölünmüş dozların tek doza göre gastrointestinal etkileri ve ilave folik asitin de tüm yan etkileri azalttığı gösterilmiştir.

Hepatotoksik ve teratojenik olması nedeni ile çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon kullanmalıdırlar (176) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). İlaç yan etkisini azaltmak için her MTX döngüsünü bir folik asit idamesi takip etmelidir (176) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Alitretinoin

Alitretinoin, anti-enflamatuvar ve anti-proliferatif etkilere sahiptir. Bir çalışmada 1032 kronik el egzeması ve aynı zamanda altı AD hastasını içeren küçük bir vaka serisinde ilacın etkili olduğu gösterilmiştir (229, 230) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**). Rehberlerde de TKS'ye yanıt vermeyen erişkin atopik el egzeması olan hastalarda alitretinoinin kullanımı önerilmektedir (231).

Apremilast

Apremilast, psöriazis tedavisi için Avrupa'da onay almış bir fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörüdür. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, apremilast üç ve altı aylık tedavi sonrası hastaların yaşam kalitesi ile birlikte kaşıntı yakınmalarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (232) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Erişkinlerde yapılan bir faz 2 çalışmasında ise orta-ağır AD'de anlamlı bir iyileşmeye yol açmamıştır (233). Fakat, bir başka fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan Crisaborole merhem'in (%2), 28 günlük tedaviden sonra hafif ve orta derece AD olan çocuklarda ve erişkinlerde hastalığın ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**). Apremilast, iki veya daha büyük yaştaki hafif-orta şiddette AD hastalarında kullanmak üzere Aralık 2016'da FDA tarafından onaylanmıştır (199, 215).

İntravenöz İmmüoglobulin (İVİG)

İntravenöz immüoglobulinler immünomodülatör ajanlardır. Ağır, tedaviye dirençli AD'li erişkin ve çocuklarda İVİG uygulanmıştır. Fakat bu klinik çalışmalarda yüksek bir etkinlik veya hızlı bir başlangıç belirtisi gösterilememiştir (234, 235) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**). Ağır AD'li hastalarda İVİG tedavisinin kullanımı ile ilgili çok sınırlı veriler olması nedeni ile bu aşamada kullanımı önerilmemektedir (215) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**). İntravenöz immüoglobulin sadece çocuklarda şiddetli, tedaviye dirençli AD'de son tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (176) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

İmmüoadsorpsiyon (İA)

Son yıllarda, immüoadsorpsiyon (İA), yüksek serum total IgE düzeyi olan ağır AD'li hastalarda alternatif anti-IgE tedavisi olarak geliştirilmiştir (236-242). Birçok mevcut adsorbe tipinin aktif prensibi, farklı immüoglobulinlerin hastanın dolaşımından spesifik olmayan şekilde çıkarılmasıdır (242). Fakat bir IgE-spesifik adsorbe kolonu daha yakın zamanda kullanılabilir hale gelmiştir (240, 241, 243, 244). Atopik dermatitte İA'nın potansiyel hedefi otoreaktif IgE'lerdir ve IgE otoantikörlerini tetikleyen 140'dan fazla otoantikör bildirilmiştir (245). Bunlardan bazıları, hücre zarına ve hücre kültürü ortamında insan keratinositlerinin hücre içi yapılarına bağlanmaktadır (159). İmmüoglobulin E otoantikörleri, ya otoantijenler için özgül (Homs 1-5, antinükleer antikörler, DSF70 ve p80-coilin) ya da kendi antijenleri (manganez süperoksit dismutaz, tioredoksin, profilin, asidik ribozomal P2 proteini) ile olan yüksek yapısal benzerlikleri nedeni ile çevresel allerjenlerle çapraz reaksiyon vererek etkinlik gösterebilirler (246). Klinik kanıtlar, İA'nın yüksek serum total IgE seviyeleri olan ağır AD'li hastalar için etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (236) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**).

ii. İmmünomodülatör Tedaviler (Biyolojik ilaçlar)

Atopik dermatitte gelişen enflamasyon, deriyi infiltre eden hücreler ve bunlardan salınan sitokin, kemokin ve immüoglobulinler gibi ürünler tarafından düzenlenmektedir. Bu hücreleri, mediyatörleri veya bunların reseptörlerini hedeflemek, mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Atopik dermatitin immünopatogenezine dair yapılan son dönemdeki çalışmalar, özellikle Th2 sitokinlerinin rolünün daha

iyi anlaşılması, orta-ağır AD'nin tedavisi için biyolojik tedaviler gibi hedefe yönelik ilaçların kullanımına olanak sağlayan yeni bir dönemin başlamasına yol açmıştır (247). Alefasept, efalizumab, rituksimab, mepolizumab, tokilizumab gibi bazı biyolojik tedaviler ağır AD tedavisinde çalışılmış fakat ya istenmeyen yan etkileri ya da uzun dönem etkinliklerinin gösterilememesi veya etkilerinin çok düşük olması nedeni ile rutin klinik pratikte kullanıma girmemişlerdir (248, 249, 250-255).

Dupilumab

Dupilumab, IL-4 reseptörünün ortak alfa alt birimine bağlanan ve böylece IL-4 ve IL-13 sinyal transdüksiyonunu inhibe eden insan monoklonal IgG4 antikordur. Bu yolla IL-4 ve IL-13 sinyallerini önleyerek Th2 enflamasyonunu önler. Atopik dermatitli hastaların semptom ve bulgularında hızlı ve belirgin bir iyileşmeye neden olmaktadır (256). Topikal tedaviler ile yeterince kontrol altına alınamayan orta-ağır AD'li erişkinlerin tedavisi için Mart 2017'de FDA tarafından onay almıştır.

Dupilumab ile yapılan çalışmalarda doza bağımlı olarak dört haftada ortaya çıkan klinik düzelme ile beraber deri biyopsilerinde sitokin gen transkripsiyonunda azalma gösterilmiştir (257, 258) (**Kanıt düzeyi: 1b**). Dupilumabın kaşıntıyı azaltıcı etkisi iki haftada bir uygulanan 200 ve 300 mg dozlarda 16. haftada doruk düzeye erişmektedir (259). Dört haftada bir 100 mg uygulama ile etki görülmemektedir (259). Üçyüz mg dozda haftada bir uygulama ile iki haftada bir uygulamalar arasında etkinlik açısından fark görülmemektedir.

Atopik dermatit tedavisi için FDA onaylı olmayan geleneksel sistemik tedavilerin güvenlik profilleri göz önünde bulundurulduğunda, Dupilumabın erişkinlerde kontrol sağlanamayan orta-ağır AD'de birinci basamak sistemik tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (215) (**Kanıt düzeyi: 1a, Öneri düzeyi: A**). Dupilumabın AD üzerindeki klinik etkisi doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır (260) (**Kanıt düzeyi: 1b**). Faz 3 çalışmalarda Dupilumabın etkisi bir yıl devam etmekte ve önemli bir yan etkisi görülmemektedir (261, 262) (**Kanıt düzeyi: 1b**). Yan etkiler plasebo ile benzerlik göstermektedir (**Kanıt düzeyi: 1b**). Dupiluma berişkin AD tedavisinde katkı sağlayabilir (**Kanıt düzeyi: 1a, Öneri düzeyi: A**)

Bununla birlikte, Dupilumabın atopik yürüyüşü yavaşlatmada ya da önlemede güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç

vardır (263). Ayrıca çocuklarda Dupilumab kullanımı, yapılacak faz 3 çalışmaların güvenlik ve etkinlik sonuçlarına bağlı olacaktır (215).

Nemolizumab

Interlökin-31 ve IL-31 reseptörü Th2 enflamasyonda ortaya çıkan kaşıntının önemli bir mediyatörüdür. Nemolizumab IL-31 reseptör antikordur. IL-31 antagonizmasının etkisi bir randomize kontrollü faz 2 çalışmada araştırılmıştır. Dört haftada bir 12 hafta boyunca uygulanan değişik dozların (0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2 mg/kg) hastalarda doza bağımlı olarak kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir (264). Pratik uygulamada kullanımını önermek için veriler henüz yeterli değildir.

Omalizumab (Anti-IgE)

İmmünoglobulin E'ye karşı geliştirilmiş antikordur. Bir çalışmada Omalizumab (Anti-IgE) tedavisi ile bazı AD'li hastaların SCORAD düzeylerinde anlamlı bir düzelme sağlandığı gösterilirken (265), bir başka randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada AD bulguları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (266). Literatürde tartışmalı sonuçlar olmakla birlikte, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen ya da zayıf yanıt veren AD hastalarında Omalizumabın serbest IgE'yi bağlayarak klinik etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir.

Son yayınlanan bir meta-analizde altı randomize kontrollü iki gözlemsel çalışma değerlendirmeye alınmış, ve toplam 125 AD'li hastaya Omalizumab uygulanmıştır. Bunlardan, altı gözlemsel çalışmada, Omalizumab ile SCORAD indeksinde % 31±19 azalma saptanmıştır (267).

Bu tedavinin etkileri bazal serum total IgE düzeylerine bağlı gibi görünmektedir. Total IgE değeri 700 kU/L altında olan AD'li hastalar bu değerin üstünde total IgE'ye sahip AD'li hastalarla karşılaştırıldığında, Omalizumab tedavisi ile düşük IgE sahip olan hasta grubunda daha az klinik yanıt elde edilmiştir. Bu gözlem, 13 çalışmadan 103 AD hastasının değerlendirildiği sistematik bir derleme ve meta-analiz raporuna dayanmaktadır. Genel olarak bu hastaların %43'ünde Omalizumab tedavisi ile çok iyi bir klinik yanıt elde edildiği, %27'sinde iyi sonuçlar alındığı, fakat % 30'unun kliniğinde bir değişme olmadığı veya kötüleştiği raporlanmıştır (268) (**Kanıt düzeyi: 1a, Öneri düzeyi: B**). Bazı hastalarda görülen kısıtlı klinik etkinliğin, Omalizumab tarafından yetersiz IgE nötralizasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Atopik dermatit

için önerilen doz tablosu 150-1200 mg/ay arasında değişmektedir (268, 269).

Lebrikizumab

Lebrikizumab solübl IL-13'ü hedefleyen bir monoklonal antikordur. Lebrikizumabın AD'li hastalarda etkinlik ve güvenilirliğini araştırarak sadece bir randomize kontrollü faz 2 çalışma yayımlanmıştır (270). Bu çalışmada 209 hastada topikal steroide ek olarak kullanılan lebrikizumab dört haftada bir 125 mg dozda uygulandığında 12. haftada klinik bulgulara önemli düzelme görülmüş ve hastalar tarafından ilaç iyi tolere edilmiştir (**Kanıt düzeyi: 1b**). Kullanımı konusunda ileri çalışmalara gerek vardır.

Tralokinumab

Interlökin-13'ü bloke eden monoklonal antikordur. Faz I çalışması ile güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (271). Atopik dermatitte umut vaat ettiği belirtilmesine rağmen kullanımını destekleyecek klinik çalışma yoktur.

Rituksimab

Anti CD20 molekülü olan Rituksimabın AD'de etkinliğini araştırarak geniş çaplı araştırma yoktur. Üç hastanın değerlendirildiği bir seride ilacın klinik bulgulara faydası olmadığı gözlenmiştir (272) olmasına rağmen, altı hastalık bir seride ise semptomlarda düzelme sağladığı belirtilmiştir (248). Rituksimabın AD'de kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur.

İnfliksimab

Tümör nekroz faktörü (TNF) bağlayan antikordur. Atopik dermatitte etkinliğini araştırarak dokuz olgu içeren bir tek çalışmada (249) klinik bulgulara düzelme görüldüğü belirtilmiştir. Bunun dışında AD'de kullanımını destekleyen çalışma yoktur. Buna karşın yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde Th1-aracılı enflamatuvar hastalıklarda kullanılan anti-TNF'in hastalarda egzemaya neden olduğu belirtilmiştir (273). Bu nedenle, AD tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Ustekinumab

IL-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan p40 sub ünitesini bloke eden bir antikordur. Ustekinumabın AD'li hastalardaki etkinlik ve güvenilirliğini araştırarak yakın

tarihli bir araştırmada, ikisinin randomize kontrollü araştırma olduğu toplam 10 çalışmayı içeren 107 hasta sonucu incelenmiş ve hastaların %54.2'sinde önemli yan etki görülmeden AD'nin klinik bulgularında düzelme görüldüğü belirtilmiştir (274). Ustekinumab tedavide önerilebilir (**Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: B**).

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri

JAK-STAT sinyal yolu enflamatuvar sitokinlerin salınımı için gereklidir. JAK inhibitörleri sitokin salınımını azaltarak allerjik hastalıklarda etkili olabilir. Sağlıklı ve AD'li hastalarda güvenlik, tolerabilite ve farmakokinetiğini araştırarak bir Faz 1 çalışma yapılmıştır. İlacın yedi gün kullanımı sonrası değerlendirmede hastalığın ağırlık skorlarında azalma sağladığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir (275). Romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir JAK inhibitörü olan Tofacitinib'in oral formu AD'li altı hastada kullanılmış hastalığın ağırlık skorlarında %66 düzelme görüldüğü belirtilmiştir (276). JAK 1 ve JAK 2 inhibitörü olan Baricininin AD'li hastalarda yapılan faz 2 çalışması sonucunda semptomlarda düzelme sağladığı, plasebo ile kıyaslandığında yan etkilerin farklı olmadığı belirtilmiştir (277). Bu ilaçların AD'de kullanımı ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

PDE4 inhibitörleri (Apremilast)

Siklik nükleotidlerin inaktivasyonu ve hidrolizinde sorumlu enzim ailesidir. PDE4 cAMP'nin metabolizmasını düzenleyen en önemli enzimdir. Oral formu olan Apremilast psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Oniki hafta süre ile günde iki kez kullanılan 30 mg ve 40 mg Apremilastın orta ve ağır AD'li hastalarda plaseboya göre egzema ağırlık skorlarında %26-32 arasında düzelme sağladığını belirten bir kontrollü çalışma vardır (clinicaltrials.govNCT02087943). Kullanımını desteklemek için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mepolizumab

Allerjik enflamasyonda önemli bir sitokin olan IL-5'i inhibe eden antikordur. Atopik dermatitte yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hem atopi yama testi üzerine, hem de klinik bulgulara etkisi gösterilemediğinden kullanımı önerilmemektedir (250, 278) (**Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: A**).

e. Atopik Dermatit Tedavisinde Fototerapi

Fototerapi ultraviyole (UV) ışınlarının tedavide kullanımına verilen bir isimdir. Ultraviyole B dalga boyları 280-320 nm aralığındadır ve tedavide iki şekilde uygulanır: Genişbant UVB (290-320 nm) ve darbant UVB (311-313 nm). Ultraviyole A ise sıklıkla topikal veya sistemik fotoduyarlandırıcı (en sık psöralen) kullanılarak uygulanır ve PUVA olarak adlandırılır. Son yıllarda UVA'nın daha sınırlı dalga boylarını içeren UVA1 (340-400 nm) de tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Atopik dermatitte kullanılan fototerapi yöntemleri kullanılan ışığın türüne göre farklı isimler ile adlandırılır: Dar bant UVB (dbUVB), geniş bant UVB, UVA, UVA1, oral ve banyo PUVA, 308 nm monokromatik ekzimer ışık ve UVA ile UVB birleşiminin oluştuğu UVAB'dir (280-400 nm). Ayrıca evde kullanım için üretilmiş fototerapi cihazları da vardır. Fototerapi cihazları içinde en sık kullanılanı dbUVB'dir. Bunu PUVA ve UVA1 tedavisi takip eder (176, 279, 280).

Hasta seçimi: Atopik dermatitte tedavinin ilk basamağında çevresel önlemlerin alınması, nemlendirici, kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörlerinin topikal uygulanması bulunur. Bu tedavi seçenekleri yeterli olmadığında, fototerapi ikinci basamak tedavi seçeneğidir ve oldukça etkindir. Fototerapi tek başına veya kortikosteroid gibi ilaçlarla birlikte de uygulanabilir. Fototerapi diğer bir tanımlama ile orta ve ciddi AD'de ikinci basamak tedavi seçeneğidir (176, 279).

Fototerapi, kabinde tek başına durabilecek ve tedavi komutlarına uyabilecek yaşta olan (altı veya sekiz yaş üstü) çocuklar ve erişkinler için uygulanabilir (279, 280). Fototerapi için özel fototerapi kabinlerine/cihazlarına ihtiyaç vardır. Hastaların kendisinin veya çocuk hastalarda ebeveynlerinin tedavi amacı ile haftanın üç günü sağlık kuruluşuna gelebilecek zamanı ayırmaları gerekmektedir (176, 279, 280).

Kanıt değeri: Bugüne kadar, bir ışık formunun diğerlerinden üstün bulunamaması nedeniyle, AD tedavisinde fototerapi kullanımı ile ilgili bir rehber bulunmamaktadır. En güvenilir protokoller ve doz önerileri Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) psoriasis rehberleri içinde standardize edilmiştir. Yetişkin ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar (dbUVB için sekiz yaş) için fototerapi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**). Ev fototerapisinin de yararlı olabileceği belirtilmektedir (280) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Etki mekanizması: Moleküler immünoloji ve fotobiyolojideki son gelişmeler, fototerapinin etkinliğinin çok faktörlü olduğunu göstermektedir. Birincisi, UV radyasyonu deri üzerindeki enflamatuar hücrelerde, sitokin üretimini değiştirerek, lezyonu oluşturan T hücrelerinde apoptozisi indükler ve Langerhans hücrelerinin antijen-sunma fonksiyonunu inhibe eder, böylece pozitif immünoşüpresif etki gösterir. Ayrıca, UV radyasyonu stratum korneumun kalınlaşmasını indükler dış antijenlerin deriye girişini engeller ve deride egzemayı sınırlandırır. Son olarak, UV radyasyonunun antibakteriyel etkisi ile *S. aureus* ve *Pityrosporum orbiculare* kolonizasyonu önlenir veya azaltılabilir. Özellikle, dar bant-UVB ışık demetinin süperantijen üretimini azaltması ve antimikrobiyal peptitlerin mRNA seviyelerini değiştirdiği kanıtlanmıştır (280).

Tedavi öncesinde hastanın değerlendirilmesi: Fototerapi birçok yan etkileri bulunan bir tedavidir. Bu nedenle hasta fototerapi tedavisinden önce değerlendirilmeli ve bilgilendirilmelidir. Fototerapi lupus eritematozus gibi UV duyarlılığı ile seyreden bazı hastalıkların alevlenmesine neden olabilir. Ayrıca, tedavi sırasında derinin UV'ye hassasiyetini artırabilecek faktörlerden uzak durulmalıdır. Örneğin, tedavi günlerinde tıraş losyonu, kolonya, parfüm veya kokulu kozmetikler kullanılmamalıdır. Bazı sistemik ilaçların UV'ye hassasiyeti artırması nedeni ile hastanın başka bir nedenle sistemik ilaç kullanımının olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastanın tedavi günlerinde güneşe maruz kalmamasına özen göstermesi öğütlenmelidir. Özellikle deri ve diğer dokuları UV'ye duyarlı hale getiren psöralen ile kombine UVA (PUVA) uygulamalarında psöralen organizmadan atılana kadar güneşe çıkılmamalıdır. Göz kapağı ve çevresinde lezyon yoksa, tedavi sırasında gözler UV'den koruyucu gözlükler ile korunmalıdır. Ultraviyole katarakt ve göz çevresi derisinde malignite gelişimine neden olabilir. Göz çevresinde lezyon yok ise; tedavi sırasında kabinde koruyucu gözlük kullanılarak gözler korunmalıdır. Benzer şekilde, PUVA tedavisi uygulanıyorsa psöralen organizmadan atılana kadar kadar çok ciddi bir şekilde güneşe karşı gözlük kullanılmalıdır. Gözkapağında lezyon varsa, tedavi kabininde hastaya gözlerini kapalı tutması anlatılmalıdır. Fototerapi uygulanan kişiler, tedavi dışında günlük yaşamlarında vücutlarını olabildiğince giysi, şapka ve şemsiye ile korumalıdır. Tedavi süresince güneş banyosu ve solaryum gibi ek UV temasından sakınılmalıdır. Lezyonların dağılımına göre hastalık bulgusu olmayan

(yüz gibi)deri bölgeleri kumaş parçaları ile korunabilir. Eğer yüz ve/veya boyunda lezyon varsa, hastalıklı bölgeler açıkta olacak şekilde saçlar tedavi öncesi toplanmalıdır (176, 279-283)(**Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: A**).

Hasta tedavi öncesinde ve seanslar arasında çıplak olarak muayene edilmeli; skar dokusu, şüpheli nevüs vb. lezyonlar belirlenmeli ve bu alanlar tedavi sırasında kapatılmalıdır. Tedavi sırasında kadın hastaların meme başları kapatılmalıdır. Erkeklerde genital bölgenin uzun süre UV ışığına maruz bırakılması genital kanser insidansını artırabilir. Fototerapi sırasında erkek hastaların genital bölgeleri alüminyum folyo ve iç çamaşırı ile korunması gerekir. Sık uçuk çıkarma öyküsü olanlar tedavi öncesi dudaklarına güneşten koruyucu kullanmalıdırlar. Hastalar tedavi sırasında ya da tedavi aralarında ortaya çıkan değişikliklerden hemen doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır (279-283) (**Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: A**).

Tedavi öncesi değerlendirmede eğer hasta akut alevlenme döneminde ise ve sulantılı lezyonlar gözleniyorsa; fototerapiye başlamadan önce birkaç gün süre ile nemlendirici, topikal kortikosteroid veya gerekli olması durumunda topikal antibiyotik gibi yatıştırıcı tedaviler almalıdır (176).

Atopik dermatitli olgularda deri kurudur. Fototerapi deriyi daha da kurutur. Bu nedenle fototerapi uygulanan kişilerde derinin nemlendirilmesi önem taşır (176, 280).

Onam formu: Yukarıda anlatılan tüm konuları içeren ve tedavinin olası yan etkilerini de belirten hazırlanmış bir onam formu; (dbUVB, PUVA vb.) tedavi öncesinde hastaya ya da velisine detaylı bilgi verilerek imzalatılmalıdır.

Dar bant UVB (dbUVB)

Dar bant UVB tedavisi, AD'de en sık kullanılan fototerapi türüdür. Dar bant UVB tedavisinin PUVA ve geniş bant UVB fototerapisine kıyasla yan etkisi daha azdır. Dar bant UVB tedavisi sıklıkla haftada üç kez (pazartesi, çarşamba, cuma) uygulanır. Uygulama deri tipine göre belirlenen sabit bir dozla veya yapılabiliyorsa minimal eritem dozunun %50'si ile başlanır. Psoriazisten farklı olarak AD hastaları %10 doz artışlarını daha iyi tolere etmektedir. Dar bant UVB'nin etkisi tedavinin hemen başlarında gözlenmez. Bu nedenle, hastalarda topikal kortikosteroid kullanımına devam edilmelidir. Hastada iyilik halinin artması, topikal kortikosteroid kullanımının

azalması fototerapinin etkili olduğunun göstergesidir. Hastalar genellikle 20-25 seans tedaviden sonra yeniden değerlendirilmelidir (176, 279-283) (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**).

Atopik dermatitli çocuklar için ortalama tedavi seans sayısı 24 (3-46) olarak bildirilmiştir. Tedavi bitiminde hastaların %68'inde lezyonların iyileştiği belirtilmiştir (282). Darne ve ark. (283), orta ve şiddetli AD'li çocuklarda dbUVB'nin klinik olarak etkili olduğunu; yaşam kalitesini artırdığını ve etkinin tedaviden altı ay sonraya kadar devam ettiğini bildirmiştir. Singapur'da 2004-2008 yılları arası tedaviye dirençli yaygın deri tutulumlu AD'li çocuk olguların retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada 15 hastanın dbUVB tedavisi aldığı ve %66'sının semptomlarının düzeldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi süresinin 3-30 ay (ortalama 11 ay) olduğu, ortalama seans sayısının da 60 (12-104) olduğu vurgulanmıştır. Dokuz hastaya UVA ve dbUVB kombine tedavisi uygulanmış, olguların %55'inde iyileşme gözlenmiş, ortalama tedavi seans sayısı 22 (10-44) olarak belirtilmiştir. İki hastaya UVA ve geniş bant UVB tedavisi kombine uygulanmış; her ikisinde de lezyonlarda aktivasyon olduğu için uygulama kesilmiştir (284, 285).

Dar bant UVB (dbUVB) tedavisi ile topikal/sistemik tedavi kombinasyonları

Dar bant UVB ile birlikte nemlendirici ve topikal steroid kullanımı sıklıkla yapılan bir uygulamadır. Atopik dermatitte gözlenen deri kuruluğunu fototerapi de arttıracığı için, hastalara mutlaka nemlendirici kullanılması önerilmelidir. Deri kanseri riskini artırdığı kesinlik kazanmasa da, dbUVB ile topikal kalsinörin inhibitörlerinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (286). Bir çalışmada yedi hastaya önce iki ay siklosporin tedavisi, 2-4 hafta ara verilerek 2-3 ay dbUVB tedavisi uygulanmıştır. Yazarlar bu ardışık tedavinin başarılı olduğunu göstermişlerdir (287).

PUVA

Pérez-Ferriols ve ark. (288) yaptıkları sistematik derlemede, AD'de PUVA kullanımı ile ilgili kanıt düzeyinin düşük olduğu ve çocuklarda PUVA kullanımı ile ilgili verilerin kısıtlı olduğu belirtilmiştir (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Uetsu ve Horio (289) diğer tedavilere dirençli ağır AD'li 113 hastaya haftada üç gün PUVA tedavisi uygulamış; dördüncü hafta sonunda %51 ve sekizinci hafta sonunda %80 iyilik haline ulaştığını

belirtmişlerdir. PUVA tedavisinin kesilmesini gerektiren herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. PUVA tedavisi ayrıca hastaların yaşam kaliteleri üzerinde düzeltici etki yapmıştır. Tzaneva ve ark. (290) PUVA tedavisinin orta doz UVA1'e kıyasla daha kısa sürede başlayan ve daha uzun süre devam eden iyilik hali yarattığını bildirmişlerdir. Tominaga ve ark. (291) PUVA tedavisinin AD'deki epidermal sinir yoğunluğunu azalttığını tesbit etmişlerdir.

Ultraviyole A1 (UVA1)

Son yıllarda UVA1 fototerapisi birçok deri hastalığında uygulanmaya başlamıştır. Ancak, AD ile ilgili yayın sayısı kısıtlıdır (**Kanıt düzeyi: IV**). Bazı araştırmacılar yüksek, bazıları da orta doz UVA1 fototerapisi kullanmışlardır.

Abeck ve ark. (292), akut AD alevlenmesi olan 32 hastaya haftada beş gün, üç hafta (toplam 15 uygulama) orta doz (50 J/cm²) UVA1 tedavisi uyguladıklarında SCORAD skorunda önemli bir azalma gözlemişlerdir. Tedavi kesiminden bir ay sonra iyilik halinin devam ettiği; ancak üç aylık süreçte AD alevlenmelerinin olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar akut ataklı AD'li olgularda UVA1 fototerapisinin nonsteroidal bir tedavi etkeni olduğundan bahsetmişlerdir. Attili ve ark. (293) 2017 yılında yayımlanan retrospektif çalışmasında 1996 ile 2008 yılları arasında UVA1 tedavisi alan 269 dermatolojik hastalığı olan hastanın 53'ünün diğer tedavilere dirençli AD olduğu; bu AD'li olguların %53'ünün UVA1 tedavisinden yarar gördüğünü belirtmişlerdir. Bu yazıda yazarlar UVA1'in yüksek eritemal hassasiyete neden olduğunu, bu neden ile UVA1 dozunu yüksek tutamadıklarını vurgulamışlardır. Yan etki olarak hiperpigmentasyon, tedavi kesimine gerek oluşturmamayan eritem, deride kuruluk, kaşıntı bildirilmiştir. Hiçbir hastada malignansi gözlenmemiştir (293). Tzaneva ve ark. (294), ağır yaygın AD'li olgulara düşük ve orta doz UVA1 tedavisi uygulayarak karşılaştırmalı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada yüksek doz UVA1'in, orta doza kıyasla az da olsa SCORAD skorunda iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Relapslar dört hafta sonra ortaya çıkmıştır. Her iki grupta hastalığın nüksetme zamanı ve ağırlığı benzer bulunmuştur (294). Garritsen ve ark. ise (295), 2014 yılında yaptıkları sistematik derlemede AD'de yüksek doz UVA1 uygulaması ile orta doz UVA1 uygulaması arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar AD tedavisinde UVA1 ve dbUVB tedavilerinin diğer fototerapi yöntemlerine kıyasla daha tercih edilebilir yöntemler olduğunu vurgulamışlardır (295) (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**).

f. Ekstrakorporeal Fotokemoterapi (Fotoferez)

Ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKF) diğer klasik AD tedavilerine yanıt vermeyen özellikle ağır AD için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi hematologlar tarafından özel bir cihaz ile hastanede uygulanır. Ekstrakorporeal fotokemoterapi, lökoferez ile fototerapiyi kombine eden immünomodülatör bir tedavidir. Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücreleri UVA ile ışınlanır. İşlem özel bir cihaz ile vücudun dışında gerçekleşir, bu nedenle yöntem EKF adı verilmiştir (296, 297).

Ekstrakorporeal fotokemoterapinin teknik olarak uygulama aşamaları (296, 297):

- Damar yolu sağlanması (periferik intravenöz yol veya santral venöz kateter)
- Hastalara ara verilmeksizin uygulanan lökoferez işlemi ile lökositten zengin periferik bir kanın (*buffy-coat*) elde edilmesi
- Elde edilen bu *buffy-coat*'nin aferez cihazı tarafından otomatik steril kapalı sistemde plazma, serum fizyolojik vemetoksalen (8-MOP) ile karıştırılması
- Hazırlanan bu karışımın UVA ışını ile çevrelenmiş steril bir aferez cihazında bulunan özel odacıktan geçirilmesi (Yaklaşık üç saatlik bir işlem süresi, 2 J/cm²lik bir ışınlama sağlanır)
- Fotoferez işlemi tamamlanan *buffy-coat*'un hastaya aynı damar yolundan geri verilmesi

Ekstrakorporeal foto kemoterapinin kontrendike olduğu durumlar (296-303):

- Psöralene allerjik reaksiyon öyküsü
- Renal yetmezlik (Serum kreatinin >1,5 mg/dl)
- Yaşam beklentisi 6 aydan az olan hastalar
- Gebelik ve laktasyon
- Işığa duyarlılık
- Lupus eritematozus, porfiriya, kseroderma, epidermo-displazia verrusiformis, albinizm
- Lens yokluğu

Ekstrakorporeal fotokemoterapinin etki mekanizması

Ekstrakorporeal fotokemoterapinin etki mekanizması halen net değildir. Atopik dermatitte EKF'nin yararının hücresel profilin Th2'den Th1'e kaydırılması, klonal T hücre supressör yanıtı oluşturma ya da antijenle uyarılan hücrelerin ortadan kaldırılması olduğuna inanılmaktadır. Literatürde ağır ve tedaviye dirençli AD olgularında EKF'nin etkinliğini değerlendiren olgu serileri ve az sayıda çalışma vardır (298-303) (**Kanıt düzeyi: IV**).

Ekstrakorporeal fotokemoterapi ile ilgili ilk yayında üç ağır AD'li olguda EKF ile belirgin klinik iyileşme bildirilmiştir (298). Bir diğer çalışmada siklosporin ve fototerapiye dirençli üç AD'li olguda iki haftalık aralarla toplam on seans tedavi sonrası klinik iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca ECP ve total IgE düzeylerinde de azalma bildirilmiştir (299). Radenhausen ve ark. (300), tedaviye dirençli 35 AD'li olgu ile yaptıkları bir çalışmada; tedavi öncesi ve sonrası kıyaslamasında SCORAD indeksi, serumdaki ECP, sE-selektin ve sIL-2R düzeyleri arasında iyileşme yönünde istatistiksel fark gözlendiğini bildirmişler ($p < 0.05$). Tedavi bu çalışmada iki hafta ara ile 6-10 kür şeklinde uygulanmıştır (300). Sand ve ark. (301), tedaviye dirençli yedi AD'li olguda haftada iki uygulamanın 12 ile 20 hafta uygulandığı çalışmalarında, SCORAD indeksi ve yaşam kalitesinde düzelme gözlenmiştir ($p < 0.05$). Wolf ve ark. (302), ağır, tedaviye dirençli AD'li hastalarda EKF'in küçük ama anlamlı bir terapötik etkisini gözlemişlerdir. Sonuç olarak, yayınların toplu değerlendirilmesinde tedaviye dirençli ağır AD'de, iki haftada ya da ayda bir uygulama ile ortalama 10 EKF uygulamasının yararlı olacağını vurgulamaktadır.

Koppelhus ve ark. (303), ağır AD'li hastalarda siklosporin A (3 mg/kg/gün) ve EKF (ayda iki kez art arda iki gün) uygulamasının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında; klinik görünüm, kaşıntı ve serolojik biyobelirteçler yönünden iki tedavinin birbiri ile benzer etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Yazarlar, EKF'in şiddetli AD'li hastalarda sadece tedaviye dirençli olgularda değil, geleneksel immünsupresan etkenlere alternatif bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir (303).

Ekstrakorporeal fotokemoterapinin çoğu çalışmada güvenilir olduğu belirtilmiştir. Oral psöralen alımında gözlenen baş ağrısı ve bulantı EKF'de daha azdır. Nadiren ateş, kas ağrısı, hipotansiyon, vazovagal senkop, deri

hastalıklarında alevlenme, enjeksiyon yeri enfeksiyonu, ve çok nadiren de septisemi gözlenebilir. Ekstrakorporeal fotokemoterapi uygulanan olgular yanık, aktinik dejenerasyon, fotoyaşlanma, non-melanoma deri kanseri, katarakt oluşumu gibi komplikasyonlar açısından takip edilmelidir (296-303).

g. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler lenfosit, bazofil, mast hücresi ve eozinofiller tarafından yapılan pro-enflamatuvar mediatörlerdir. Lökotrienler araşidonik asitten 5-lipooksijenaz yoluyla oluşur, sülfür bağı içerenler (sisteinil lökotrienler: lökotrien (LT)C₄, LTD₄, LTE₄) ve sülfür bağı içermeyenler (LTB₄) olarak iki gruba ayrılır (304). Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında AD'li hastaların derilerinde LTC₄ düzeyinin, idrarlarında da LTC₄ ve LTD₄ metaboliti olan LTE₄ miktarının arttığı gösterilmiştir (305, 306). Tüm bu bulgular, lökotrien yolağının AD patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (**Kanıt düzeyi: III**).

Montelukast (1998) ve zafirlukast (1996) sisteinil-lökotrien-1 reseptör antagonisti olarak astım ve allerjik rinit tedavisinde kullanılmak üzere onay alan ilaçlardır (307). Bugüne kadar randomize olmayan çalışmaların birçoğunda montelukast AD tedavisinde yararlı gibi gözükmektedir (308-312). Ancak, çalışmalarda örneklem sayılarının kısıtlı olmasından dolayı sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Randomize-kontrollü çalışma sonuçlarına bakıldığında ise çalışmaya katılan hastaların çoğunlukla orta-ağır düzeyde AD hastası oldukları görülmektedir. Montelukast ile taşıyıcı (plasebo) alan gruplar arasında tedavi etkinliği açısından belirgin fark görülmemiştir (313-320) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Çalışmalarda değerlendirme ölçütlerinin bir kısmının objektif kriterler olmaması, metod farklılıkları, hastaların eşzamanlı olarak antihistaminik, topikal kortikosteroid ile nemlendirici kullanmaları ve çalışmaların kısıtlı sayıda hasta ile yapılması çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Sonuçta, in-vitro ve in-vivo birçok çalışma lökotrienlerin AD patogenezinde önemli bir rolünün olduğunu göstermesine rağmen, montelukastın AD klinik bulgularını iyileştirmesi üzerine olumlu etkisi kısıtlıdır. Günümüzde, montelukastın AD tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (315-320) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

h. Allerjen İmmünoterapisi (AİT)

Allerjen immünoterapisi (AİT), hastanın klinik olarak duyarlı olduğu allerjene karşı immünolojik olarak duyarsızlaştırma yöntemidir. Allerjen immünoterapisi, standart allerjen ekstraktlarının düşük dozlardan başlanarak aralıklarla artan dozlarda hastaya uygulanmasıdır. Doğal yollar ile allerjen ile karşılaşma sonrası ortaya çıkacak olan IgE aracılı allerjik semptomların immün tolerans oluşturularak önlenmesi, ilaç kullanımının azaltılması, yeni gelişebilecek duyarlanma ve allerji hastalıklarının gidişatının değiştirilmesi amaçlanır. Böylece, AİT ile allerjene karşı son organ duyarlılığında azalma, humoral ve hücrel yanıtta immünolojik değişiklikler olur (320-323) (**Kanıt düzeyi: I**).

Halen AİT'in dünyadaki en yaygın uygulama yöntemleri subkutan immünoterapi (SKİT) ve sublingual immünoterapi (SLİT) dir. Ancak, SLİT'in son yıllarda yaygınlaşmasına rağmen etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Her iki tedavi yöntemi astım, allerjik rinit ve allerjik konjunktivite yaygın olarak kullanılmakta iken, venom immünoterapisinde sadece SKİT kullanılmaktadır (321-323) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Günümüzde, AİT'in AD tedavisindeki etkinliği ve AD'nin önlenmesindeki yeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Subkutan allerjen immünoterapinin AD hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlaması 1970'li yılların sonuna dayanmaktadır. Randomize kontrollü birçok çalışma ev akarı ve nadiren polen duyarlılığı olan AD'li hastalarda yapılmış olup, çalışmaların bir kısmında başarılı sonuçların elde edildiği görülmektedir (324-326) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

Taşıyıcı (plasebo) kontrollü randomize ve gözlemsel 10 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, AİT AD tedavisinde başarılı gibi görünse de öneri açısından kanıt düzeyi düşük bulunmuştur (327) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Bae ve ark. (328) tarafından 2013 yılında yapılan meta-analizde altısı SKİT, ikisi SLİT olmak üzere 385 hastayı içeren sekiz çalışma değerlendirilmiştir. Çalışmaların başarı ölçütleri klinik düzelme ve SCORAD indeksleridir. Ev tozu akarı için yapılan SKİT uzun dönemli tedavide ağır AD (SCORAD indeksi ≥ 50) olan hastalar için etkili bulunmuştur. Ancak, tüm hastalar değerlendirmeye alındığında AİT AD tedavisi için orta-düzeyde kanıt sağlamıştır. Bu sonuç, çalışmalardaki

heterojenite ve randomize kontrollü çalışmaların az sayıda olmasına dayanmaktadır (328) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Yirminci yüzyılın sonlarından itibaren SLİT'in AD tedavisindeki etkinliği araştırılmaya başlanmış, ancak sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar SLİT'in AD'nin klinik seyrini değiştirmede gösterirken diğerleri yararlı olduğunu belirtmektedir (266, 329, 330). Benzer şekilde SLİT tedavisinin hafif-orta AD tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar varken, sadece ağır olgularda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (**Kanıt düzeyi: Ib**). Cochrane sistematik derlemesinde, 12 çalışma ve 733 hasta değerlendirilmiş; altı çalışma SKİT, dört çalışma SLİT, bir çalışma oral ve bir çalışma intradermal AİT ile ilişkili bulunmuştur. Bu derlemede, SLİT tedavisinin AD tedavisinde önerilebilmesi için yeterli kanıtın bulunmadığı belirtilmiştir (331) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Aeroallerjen duyarlanması saptanan AD'li hastaların tedavisinde küçük kontrollü çalışma sonuçlarına dayanarak AİT'in yararlı olabileceği düşünülmektedir (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Günümüzde, sadece standart tedaviler ile kontrol altına alınamayan AD'li hastalarda eşlik eden aeroallerjen duyarlılığı, aeroallerjene temas ile AD'nin alevlenmesi ve duyarlılığının deri prik testi veya sIgE düzeyleri ile kanıtlanması durumunda hastayı takip eden doktorun kararı ile AİT başlanabilir (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Diğer taraftan, atopik yürüyüşün seyri ile AD olan çocuklarda ilerleyen yıllarda aeroallerjen duyarlılığı, astım ve allerjik rinit gelişebilmektedir. Allerjen immünoterapisinin yeni duyarlanma ve gelişebilecek allerjik solunum yolu hastalıklarının önlenmesinde koruyucu olabileceği gösterilememiştir. Günümüzde, AD ve diğer allerjik hastalıkların önlenmesi için AİT uygulaması önerilmemektedir (332) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: B**). Benzer şekilde, tüm yaş gruplarında erken atopik hastalığı olanlarda diğer allerjik hastalıkların gelişmesinin önlenmesinde AİT önerilmemektedir (bu konuda çalışma bulunmamaktadır) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

i. Çamaşır Suyu Banyoları

Atopik dermatitte epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ile immün tanımanın ve antimikrobiyal peptitlerin yapımında azalma olması cilt enfeksiyonlarına

yatkınlığına yol açmaktadır. Deride enfeksiyon olmadan bile *S. aureus* kolonizasyonunda artış olması süperantijenlerde artmaya neden olur. *Staphylococcus aureus*'un toksinleri ekzojen proteaz inhibitörleri olarak hareket ederek epidermal bariyere daha fazla hasar verir ve alevlenmeleri tetikler. Bu nedenle yüksek *S. aureus* kolonizasyonu olan hastalarda antimikrobiyal tedavilerin kullanılmasının etkili olabileceği görüşü ön plana çıkmıştır (176). Atopik dermatitte deri bariyer bütünlüğü bozulduğu için *S.aureus*'a ek olarak *Molluskum contagiosum*, *Herpes simplex*, mantarve *Malassezia furfur*'a yatkınlık olmaktadır (333).

Staphylococcus aureus enfeksiyonu veya kolonizasyonu olan orta-ağır AD'li hastaların tedavisi için antiseptik olarak sıklıkla çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, NaOCl) içeren banyolar kullanılmaktadır. Çamaşır suyu banyoları ucuz, kolay uygulanabilen, ulaşılabilir alternatif antiseptik tedavi olarak kabul görmektedir (334). Mekanizmaları tam olarak bilinmese de, çamaşır suyu içeren banyoların antimikrobiyal/antibiofilm, anti-enflamatuvar ve anti-pruritik etkilerinin olduğu ve özellikle de bakteriyel kolonizasyonun engellenmesinde yarar sağladıkları gösterilmiştir (335-338). Diğer taraftan, stratum korneumun hidrasyonu, transepidermal su kaybının azaltılması, epidermal pH'nın dengelenmesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Çamaşır suyu banyolarının önemli bir yan etkiye sahip olduğu ve antibiyotik direnç gelişimine neden olduğu gösterilememiştir (337, 338).

Çamaşır suyu banyosu olarak %0.005 konsantrasyonda sodyum hipoklorit (NaOCl) içeren banyolar güvenli bulunmuştur (337). Uygulama, 150 litrelik küvete 125 mL (yarım kupa) %6'lık ev tipi çamaşır suyu karıştırıldıktan sonra hastanın suyun içine 'batırılıp bekletilmesi' şeklinde yapılmalıdır. Genel yaklaşım, orta-ağır AD'li ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalara haftada iki veya üç kez, beş ile on dakika süre ile banyo uygulanması yönündedir (113, 337-339) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**).

Atopik dermatit tedavisinde çamaşır suyu içeren banyo ve topikal sodyum hipoklorit (NaOCl) uygulamasının etkinliğini araştıran bir meta-analizde beş randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, dördü çocuk hastalarda, biri çocuk ve erişkin orta-ağır AD'li hastalarda yapılmıştır. Dört çalışmada çamaşır suyu içeren banyo uygulanan hastalarda AD'nin ağırlığı azalmıştır. Benzer şekilde, birçok uluslararası rehberde de, çamaşır suyu banyolarının epidermal *S.aureus* kolonizasyonunu

baskıladığı ve sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlediği belirtilmektedir (113, 145, 159, 340, 341) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada AD şiddetini azaltmada sodyum hipoklorit banyolarının su banyolardan üstün olmadığı ancak TKS ve topikal antibiyotik kullanımında azalma sağladığı gösterilmiş çamaşır suyu içeren banyoların sadece su ile yapılan banyolara göre daha etkili olduğu konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (339, 341) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

j. Anti-mikrobiyal Tedavi ve Antiseptikler

Antiseptikler AD'li hastalarda topikal antibiyotiklere alternatif tedavilerdir (319). Antiseptikler klorheksidin, oktenidin, kristal viyole %0.3'lük, dilüe edilmiş potasyum permanganat triklosandır. Antiseptikler ile bakteriyel direnç, hipersensitivite ve allerjik reaksiyon gelişimi antibiyotiklere göre daha nadirdir (334).

Randomize kontrollü çalışmaların incelendiği meta-analizde topikal antibiyotik, antiseptik, antibakteriyel sabun ve banyo katkı maddelerinin AD tedavisinde yararlı etki sağlamadığı rapor edilmiştir (342). Topikal kortikosteroid ve antimikrobiyal içeren krem kombinasyonları tek başına TKS kullanılmasına göre deride *S. aureus* kolonizasyonunu azaltmasına karşın AD alevlenmesinde düzelme ya da hastalık şiddetinde azalma yapmamıştır (343-345). Bu nedenle, topikal antimikrobiyallerin AD tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir (113) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Ancak, bakteriyel impetigo kliniği gösteren akut AD alevlenmelerinde kısa süreli topikal antimikrobiyal ilaçların kullanımı önerilmektedir (176).

Benzer şekilde, antimikrobial olarak topikal katran uygulamasının yararını gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmadığı için kullanımları önerilmemektedir (145, 340-348) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

k. Islak Pansuman (Sargı) Tedavisi

Islak pansuman orta ve ağır AD alevlenmelerinde kullanılması önerilen bir tedavi şeklidir (113, 176, 349) (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**). Islak pansuman derinin temizlenmesi, nemlendirilmesi, lezyonlar üzerine TKS uygulanması ve bu bölgelerin önce ıslak ve ardından kuru gazlı bez ile kapatılmasından oluşmaktadır. Bazen, topikal tedavi verilmeden de uygulanabilir. Islak pansuman topikal ilacın deriye penetrasyonunu kolaylaştırır, derinin su kaybını önler, kaşıntıya karşı fiziksel bir bariyer

oluşturur. Akut, sızıntılı ve eroziv lezyonlarda sızıntı geçene kadar öncelikle ıslak pansuman uygulamaları önerilir.

Hastanın tolere edebileceği kadar birkaç saat ile 24 saat arasında tutulabilir (349). Islak pansuman tedavisinde 7-14 günlük tedaviler güvenlidir. Bununla birlikte ıslak pansumanın uzun süre kullanımında orta-güçlü TKS kullanımı ile gelişebilecek follikülit, deri hasarı ve sekonder enfeksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (113, 176).

Islak pansuman ile birlikte orta-güçlü sınıftaki TKS kullanımı emilimi artıracığı için adrenal aksın baskılanmasına neden olabilir. İki çalışmada güçlü TKS'lerin günde tek doz uygulanması ya da %5-10 dilue edilerek kullanılmasının adrenal aksın baskılanma riskini azalttığını gösterilmiştir (350, 351). Topikal kortikosteroidleri dilue etmek yerine zayıf-orta güçteki TKS'ler de tercih edilebilir.

I. Vitamin D

Antimikrobiyal peptitlerden *human cathelicidin LL-37*, *human β -defensin 2* ve 3 seviyeleri AD'li hastalarda düşük bulunmuştur. *Human cathelicidin LL-37* ekspresyonunun 1-25 dihidroksi vitamin D (D3) tarafından indüklendiğinin gözlemlenmesinden sonra, D vitamininin AD'deki rolü üzerinde düşünölmeye başlanılmıştır.

Serum vitamin D düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar vardır. Çalışmalarda, AD hastalarında vitamin D replasmanı yapmanın hastalık aktivite skoruna etkisi ise değişkendir. Kış aylarında AD'nin kötüleşme öyküsü olan 107 çocuk, günlük 1000 IU D vitamini veya plasebo ile bir ay süre ile tedavi altına alınmış, klinik olarak gözükten egzema alanı ve AD ağırlık indeksinin (EASI) azaldığı görölmüş. Çalışmanın sonunda, ortalama EASI düşüş skorunun D vitamini alan grupta 6.5, plasebo grubunda 3.3 olduğu tespit edilmiştir (348, 352). Daha iyi dizayn edilen çalışmalarda AD olgularında vitamin D verilmesinin faydalı bir etkisi bulunamamıştır (353-355). Sonuç olarak, oral yol ile D vitamini tavsiye etmek için yeterli bir kanıt olmamakla beraber; vitamin D düzeyinde eksiklik bulunması durumunda replasmanı önerilir (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

m. Probiyotik ve Prebiyotikler

Probiyotikler mikrobiyotayı etkileyebilecek yeterli miktarda canlı mikroorganizma içerir. Karışık bakteri kültürleri içeren probiyotiklerin AD tedavisinde etkili

olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da yapılan meta-analizlerde çalışmalar arasındaki farklılıklardan dolayı yeterli kanıt düzeyine ulaşamamaktadır.

Atopik dermatitli 741 küçük çocuğun (sütçocuğu, infant) değeriendirildiği sekiz çalışmayı içeren bir meta-analizde *Lactobacillus spp.* içeren ürünlerin orta-ağır AD'den korunma sağladığı gösterilmiştir [-5.76 kat (-9.21 ile -2.30 arasında)] (356).

Bir başka meta-analizde çocuk ve erişkin hastaların alındığı 13 çalışma değeriendirildiğinde probiyotik kullanan grupta SCORAD düzeylerindeki düşmenin daha fazla olduğu (ortalama fark [MD], -3.07; 95% [CI], -6.12 dan -0.03; $P < 0.001$) gösterilmiştir. Bu değeri bir yaşı altındaki çocuklarda -1.03 (95%CI, -7.05 ile 4.99) ve 1-18 yaş arası çocuklarda -4.50 (95%CI, -7.45 ile -1.54; $P < 0.001$) bulunmuştur (357). Aynı meta-analizde *Lactobacillus rhamnosus* GG (MD, 3.29; 95%CI, -0.30 ile 6.88; $P = 0.07$) ve *Lactobacillus plantarum* (MD, -0.70; 95%CI, -2.30 to 0.90; $P = 0.39$) ile SCORAD düzeylerinde belirgin düşme saptanmamış iken, *Lactobacillus fermentum* (MD, -11.42; 95%CI, -13.81 ile -9.04), *Lactobacillus salivarius* (MD, -7.21; 95%CI, -9.63 ile -4.78), ve her ikisinin karışımından oluşan ürün ile (MD, -3.52; 95%CI, -5.61 to -1.44) SCORAD düzeylerinde belirgin düşme görölmüştür. Bu sonuçlara rağmen yazarlar tarafından çalışmaların heterojen özelliği nedeni ile daha geniş katılımlı çalışmaların yapılması önerilmiştir (357). Sonuç olarak, probiyotiklerin AD'li hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Atopik dermatitten korunmada probiyotiklerin etkisini araştıran iki sistematik derleme ve meta-analiz bulunmaktadır (358, 359). Bunlardan ilkinde, 13 çalışmada 'yüksek allerji riski' olan çocuklara, üç çalışmada da 'genel' toplumdaki toplam 3495 çocuğa prenatal veya postnatal dönemlerde probiyotik verilmiş. Gebeliğin son haftalarında ve hayatın ilk üç ayında probiyotik alan çocuklarda, probiyotikler AD'den korunmada yararlı bulunmuştur (OR = 0.64, 95% CI 0.56-0.74, $P < 0.001$) (358). Ancak, bu meta-analizde çalışmaların bilimsel kalitesi ve çalışmalar arasındaki heterojenite değeriendirmeye alınmamıştır (358). İkinci meta-analizde gebelik döneminde başlayarak hayatın ilk altı ayında probiyotik kullanımı AD sıklığını %26 (%13 - %33) oranında azaltmaktadır (359). Bu meta-analizde de çalışmalar ve kullanılan ürünler arasında heterojenite olduğundan bahsedilmiştir (359). Sonuçlar sinbiyotikler için de benzer bulunmuştur (360). Sonuçta,

prenatal ve postnatal dönemlerde probiyotik ve hatta sinbiyotik kullanımı AD gelişimi önlemekte gibi gözükse de yararlı bir bakteri türünün seçimi ve tedavi için bu ürünlerin kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

n. Biyofonksiyonel Tekstil Ürünleri

Atopik dermatitli hastalarda, irritasyonu azaltması ve nemlendiricilerin emilmesini kolaylaştırması nedeniyle yün ve sentetik tekstil ürünleri yerine ipek ve pamuk ürünlerin tercih edildiği bilinmektedir (361). Biyofonksiyonel tekstil ürünleri ise nanoteknolojik yöntemler ile üretilmiş, AD'nin de aralarında bulunduğu deri hastalıklarında tedaviye yardımcı olarak kullanılan özel amaçlı ürünlerdir (362). Bunların bir kısmı özel yapıda liflerden oluşan kumaşlar iken diğerlerinde kumaşın yapısına antimikrobiyal ve/veya antioksidan özellikteki maddeler eklenmektedir. Gerek kumaşın ana yapısı gerekse bu yapıya eklenen maddelere göre etkileri de birbirinden farklı pek çok ürün geliştirilmiştir. Normal kumaş yapısına antimikrobiyal eklenerek yapılan ürünlerin çalışmalarda en sık kullanılan madde gümüştür. Gümüşün antimikrobiyal etki ile *S.aureus* kolonizasyonunu, enflamasyonu ve alevlenmeleri azalttığı düşünülmektedir (363). Gümüş kaplı naylon ve naylon-polyamid karışımı tekstil ürünleri ile yapılan çalışmaların meta-analizinde bu ürünlerin kullanılması ile AD ağırlığı ve kaşıntının azaldığı ancak hayat kalitesinde, kortikosteroid ilaç gereksiniminde belirgin bir farklılık olmadığı ve gümüşün güvenli bulunduğu bildirilmiştir (363-365) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Doğal yapısında bulunan iritan özellikteki serisin maddesinin uzaklaştırıldığı ve antimikrobiyal maddelerin (AEGIS/AEM 5772/5) eklendiği ipek giysilerin kullanıldığı çalışmaların meta-analizinde, AD şiddetinde ve semptomlarda azalma gösterilmiştir (365-367) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). İçerdiği doymamış yağ asitleri ile deri bariyerinin güçlendirilmesi amacıyla boraj yağı kaplanmış pamuk tekstil ürünleri ile AD'li hastalarda kaşıntı ve eritemde azalma görülmüştür (368). Etilen vinil alkol lifleri (EVOH) ile üretilen tekstil ürünleri, anyon kaplı tekstil ürünleri ve özel işlem görmemiş ipeğin kullanıldığı çalışmalarda da AD ağırlığında azalma saptanmıştır (154, 369, 370). Özellikle antimikrobiyal kaplı ipek ürünler ve gümüş kaplı ürünlerin semptomlar ve hastalık şiddeti üzerine etkili olabileceği ancak bu konudaki çalışmaların sayıca azlığı ve az sayıda hastayla yapılmış olması da göz önüne alındığında, bu ürünlerin günlük uygulamada kullanımı

konusunda kanıtların halen yetersiz olduğu görülmektedir (365) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

o. Alternatif/Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri

Modern tıp tarafından kabul edilmeyen veya tıbbi tedaviye ek olarak uygulanan tedavi yaklaşımları tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları olarak kabul edilmektedir (371). Atopik dermatit tedavisinde kullanımı hakkında bilimsel çalışmalar yapılmış uygulamaların başında Çin tıbbi bitkileri gelmektedir. Meyan kökü, *Rhizoma atracylodes*, *Angelicae sinensis* (çin melek otu) kökü, *Rhizoma atracylodes macrocephalae*, *Cortex dictamni*, *Wolfiporia Extensa*, *Rehmanniae* (canavar otu) kökü gibi bir kısmı ülkemizde bilinmeyen bitkiler AD tedavisinde denenmiştir. Atopik dermatitli hastalarda bu bitkilerin oral ve/veya topikal kullanıldığı 2608 katılımcı ile yürütülen 28 çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde, bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmasına karşın, bu bitkilerin AD tedavisinde yararı ile ilgili yeterli kanıt bulunamamıştır. Aynı zamanda yan etkilerinin de olabildiği nedeniyle AD tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir (372) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Balneoterapi, mineral içerikleri, pH ve sıcaklık dereceleri birbirinden farklı suları kapsayan doğal mineral/termal sularla banyo anlamına gelmektedir. Hayvan modellerinde enflamatuvar sitokinleri ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (373). Atopik dermatitli hastalarda alevlenme esnasında semptomları ve *S.aureus* kolonizasyonu azalttığı, enfeksiyon tedavisinde yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (374, 375) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Homeopatide yüksek g-linoleik asit içeriğine sahip olan boraj (hodan) yağı ve çuha çiçeği (*evening primrose*) yağının AD'li hastalara oral olarak verilmesi ile yapılan çalışmaların sonuçlarının incelendiği bir meta-analize göre bu yağların AD tedavisinde faydaları gösterilememiştir ve bazı yan etkilerinin olması nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir (376) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Homeopatinin AD'li hastalarda tedavide etkinliği gösterilememiştir ve kullanımı önerilmemektedir (377) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Akupunkturun kaşıntı üzerine etkisi olduğuna dair çalışma sonuçları mevcut olmasına rağmen AD tedavisinde kullanımında yararını kanıtlayacak veriler yoktur (378, 379) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Medikal hipnoz

ile tedaviye dirençli, ağır AD'li çocuk ve erişkinlerde kaşıntıda, uyku bozukluğunda ve steroid gereksiniminde azalma gösterilmiştir (380) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Biofeedback ve hipnoterapinin, AD'de etkili olduğunu söylemek için yeterli veri bulunmamaktadır (381) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AD'li hastalarda etkisi gösterilmiş olsun veya olmasın alternatif tıp uygulamalarına sıklıkla başvurdıkları gösterilmiştir (382, 383). Bu uygulamaların bir kısmının potansiyel yan etkileri göz önüne alındığında hem tıbbi hem de alternatif tedaviler konusunda iyi bir hekim hasta diyalogunun sağlanması önerilmektedir (384) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

p. Bilişsel Davranışçı Tedavi (BDT)

Sağlığımız doğrudan ya da dolaylı olarak duygularımız, düşüncelerimiz ya da yaşantılarımızdan etkilenir. Psiko-terapi, yapılandırılmış sözel iletişime dayalı olarak yanlış davranış örüntülerini değiştirmeyi amaçlar. Davranış terapileri, öğrenme ilkelerinin davranış bozukluklarının analiz ve tedavilerine sistematik bir biçimde uygulanışdır (385). Bilişsel yaklaşımlar ise olay düşünce-duygu-davranış arasındaki mental süreçleri inceler. Bilişsel yaklaşımlara göre kişinin uyumunu bozan davranışları, bilişsel çarpıtmalara ve düşünce hatalarına yol açan düşünceleri nedeniyle ortaya çıkar. Terapilerde, uyum bozucu davranışları oluşturan düşünceler (otomatik düşünce) saptanır ve bunların yerine farklı düşünceler bulunarak olumsuz duygu ortadan kaldırılmaya çalışılır. Davranışçı ve bilişsel davranışçı terapi tekniklerinin psikodermatolojik hastalıklarda etkili olduğu gösterilmiştir (386, 387).

Evers ve ark. (388) yaptığı çalışmada, kaşıntıyla baş etme konusunda uygulanan bilişsel davranışçı terapi sonrasında 12 ayda derideki lezyonlarda iyileşme gözlenmiştir. Kaşınmama konusunda da hastaların öz yeterliliğinde artış ve kullanılan ilaç dozunda azalma saptanmıştır (388) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Sadece standart tıbbi tedavi (kortikosteroid tedavisi) alan erişkin AD hastaları ile standart tıbbi tedavi ve gevşeme, kaşıntı öz kontrolü ve stres yönetimini içeren BDT uygulanan erişkin AD hastalarının karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada bir yıllık takip sonrasında BDT ve standart tıbbi tedavi uygulanan grupta deri lezyonlarının ağırlığı, topikal kortikosteroid kullanımı ve anksiyete düzeyinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (389, 390) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**).

Diğer taraftan, BDT'nin AD'li çocuk ve ergenlerin tedavisinde etkili olduğunu destekleyecek kanıt bulunmamaktadır. Oyun çocukluğunda çocukların bilişsel ve duygusal gelişim özellikleri BDT'nin ergen ve erişkinlere benzer, klasik bir biçimde uygulanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, bu yaş grubunda BDT uygulamalarının gelişim özelliklerine göre uyarlanması gerekmektedir (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

9. AĞIR/ZOR ATOPİK DERMATİT TEDAVİSİ

Atopik dermatitin temel tedavisi, deri bariyer bütünlüğündeki bozulmayı düzeltmek için kullanılan topikal nemlendiriciler ve kapatıcılar ile deride oluşan enflamasyon için kullanılan TKS ve TKİ'den oluşmaktadır. Orta-Ağır AD'de ise topikal tedaviler yetersiz kaldığında sistemik anti-enflamatuvar veya immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Ağır AD'de kullanılan bu konvansiyonel sistemik anti-enflamatuvar tedavilerin etkilerinin her hastada aynı düzeyde olmaması ve istenmeyen olası yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımları sınırlı olmaktadır. Fakat orta-ağır AD'de yeni onay almış Dupilumab (IL-4 reseptör α antagonisti) ve halen faz çalışmaları devam eden hedefe yönelik yeni tedavi stratejileri umut verici gibi gözükmemektedir (83, 176, 215). Rehberin bu bölümünde AD'li olgularda sistemik tedavilere ne zaman geçilmesi gerektiği, sistemik tedavi öncesi hastaların değerlendirilmesi ve sistemik tedavide kullanılan ilaçlar ele alınacaktır.

Ne zaman sistemik tedaviye geçelim?

İyi uygulanan topikal tedaviye direnç nadirdir, bu nedenle sistemik immünsüpresif ve anti-enflamatuvar ilaçlar sadece ağır AD'li hastalara uygulanmalıdır. Hem çocuk hem de erişkinlerde topikal ve/veya ultraviyole (UV) ışın tedavilerinin yetersiz kaldığı durumlarda sistemik anti-enflamatuvar tedaviler seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır (231) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Ayrıca, sistemik anti-enflamatuvar ilaçlar, AD lezyonlarını kontrol etmek için geniş bir vücut bölgesinde güçlü TKS tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, toplam TKS miktarını azaltmak için de kullanılabilir (176) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Sistemik tedavilerin bir başka endikasyonu da SCORAD skorunun 50'nin üzeri olmasıdır ki bu da ağır AD olarak sınıflandırılmaktadır. Doğruluğu kanıtlanmış farklı AD ağırlık skorlama sistemlerine göre ağır AD sınıfına giren hastalarda sistemik tedavi endikasyonu bulunmaktadır (176, 215) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

Atopik dermatitte sistemik tedaviye geçmek için bir önceki tedavi basamağında başarı elde edilemediğinin gösterilmesi gerekmektedir. Standart bir tedavi başarısızlığı tanımı bulunmamakla birlikte, tedavi başarısızlığı dört alt başlık altında değerlendirilmektedir (215).

- Yetersiz klinik iyileşme: Hastalarda tedaviyi takiben az klinik düzelme sağlanmasıdır. Bu durum, tedavinin başarılı olduğu sonucuna varmak için yetersizdir.
- Uzun dönem stabil hastalık kontrol düzeyinin sağlanamaması: Hastalığın şiddeti, süresi veya kortikosteroidler ile kısa süreli tedaviden bağımsız olarak, alevlenmelerin ortaya çıkmasını içerir.
- Klinik rahatlamanın sağlanamaması: AD tedavisini yansıtmada yaşam kalitesi anketi (QOL: *Quality-of-life*) önemli bir değerlendirme yöntemi olduğundan, QOL ölçümlerini artırmadaki başarısızlık tedavi başarısızlığı olarak düşünülmelidir.
- Ciddi yan etkiler: Tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ciddi yan etkiler nedeni ile ilaçların uygulanamaması tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmelidir.

Tedavi direnci ise ilaç tam uyumuna rağmen terapötik maddelere yanıtızsızlık olarak tanımlanmıştır. Tedavi direncinden şüphelenilen hastalarda AD tanısının doğru olup olmadığından emin olmak için hasta yeniden değerlendirilmelidir (215) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Sistemik tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi ve uygulanacak sistemik tedavi seçenekleri:

Sistemik bir tedaviye başlamadan önce, DPT ile AD kontrolünü bozabilecek olası allerjenleri (aeroallerjenler, gıdalar vb.) veya APT ile kontakt dermatit yapabilece potansiyeli olan tetikleyici etmenleri dışlamak önemlidir. Ayrıca, hasta uyumunun değerlendirilmesi ve/veya ilaç direnci varsa AD tanısının tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir (176) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Atopik dermatitte en sık kullanılan biyolojik ilaçlar dışındaki sistemik ilaçlar, sistemik kortikosteroidler (SKS), siklosporin A (SP-A), azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF), enterik kaplı mikofenolat sodyum (EK-MFS) ve metotreksattır (MTX) (231).

Bunlar iki farklı tedavi fazında kullanılabilir:

- Akut şiddetli alevlenmeleri olan hastalar için indüksiyon fazında: SP-A veya kısa süreli bir SKS gibi hızlı başlangıçlı etkisi olan ilaçlara ihtiyaç duyulabilir (176).
- Kronik ağır hastalığı olan hastalar için idame tedavide: AZA, MMF, EK-MFS veya MTX gibi yavaş bir etki başlangıcı olan ilaçlar kullanılabilir (176). Son zamanlarda ise bir biyolojik ilaç olan ve FDA tarafından 2017 yılında onay alan Dupilumab orta-ağır erişkin AD'li olgularda idame tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (175, 391, 392). Ayrıca, uzun bir süredir üzerinde çalışılan Omalizumabtan da fayda gören hastalar olduğu da bilinmektedir.

Atopik dermatit alevlenme ve remisyonlarla giden kronik bir hastalıktır. Bu nedenle, tedavi uzun süreli bir bakış açısıyla planlanmalı ve hastalar gelişebilecek yan etkiler açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Ağır AD'li erişkin ve çocuklardaki tedavi seçenekleri gösterilmiştir (175) (**Tablo 8 ve 9**).

Öneriler:

- Atopik dermatit tedavi başarısızlığının ve tedaviye cevabın belirlenmesinde belirleyici olabilecek objektif kriterlere ihtiyaç bulunmaktadır. Tedavi cevabının veya hastalığın ağırlığının izlenmesi için araştırılan biyobelirteçlerden hiçbiri klinik pratikte kullanılabilmesi için yeterli kanıtla sahip değildir.
- Tedavi başarısızlığı; yetersiz klinik iyileşme, uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanamaması, tedavi altında klinik düzelmenin olmaması ve ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler nedeniyle tedavinin sürdürülememesi olarak tanımlanabilir. Topikal tedavilerde tedavi başarısızlığı için standart bir zaman dilimi yoktur. Başarısızlık şüphesi varsa, hasta ilaç uyumu açısından mutlaka değerlendirilmelidir.
- Biyolojik ilaçlar dışındaki sistemik tedavi yöntemleri içerisinde ağır AD'de en etkili tedavi seçeneğinin SP-A olması önerilmektedir.
- Orta ve ağır AD olan erişkinler için güvenli ve onaylanmış tedavilerin eksikliği göz önüne alındığında, hastalığın topikal tedavi ile kontrol edilmediği durumlarda birinci basamak sistemik tedavi seçeneğinin Dupilumab olması önerilmektedir.

Tablo 8. Çocuklarda ağır atopik dermatit tedavisi

AĞIR: SCORAD > 50 / veya persistan egzema	Hastaneye yatış Sistemik immünosüpresyon: Kısa süreli oral glukokortikosteroidler Siklosporin A Metotreksat Azatioprin Mikofenolat mofetil
Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak her evrede önerilen temel tedaviler	Eğitim programları Nemlendiriciler Banyo yağları Klinikle ilişkili allerjenlerden kaçınılması

Tablo 9. Erişkinlerde ağır atopik dermatit tedavisi

AĞIR: SCORAD > 50 / veya persistan egzema	Hastaneye yatış Sistemik immünosüpresyon: Siklosporin A Kısa süreli oral kortikosteroidler Dupilumab Metotreksat Azatioprin Mikofenolat mofetil PUVA Alitretinoin
Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak her evrede önerilen temel tedaviler	Eğitim programları Nemlendiriciler Banyo yağları Klinikle ilişkili allerjenlerden kaçınılması

10. ATOPİK DERMATİTTE TEDAVİYE UYUM VE İZLEM

Atopik dermatitte uzun süreli tedaviye uyum son derece düşüktür, bu durum tedavi başarısızlığına sebep olmaktadır (394). Tedaviye uyum çok yönlü, çok faktörlü karmaşık bir konudur. Tedaviye uyum başlıca iki ana etken ile sağlanabilir. Birincisi, hastanın hastalığı hakkında bilgi düzeyinin artırılması, ikincisi ise hastaya tedavi uygulama sorumluluğunun kazandırılmasıdır.

Hastanın bireysel özellikleri, sosyokültürel durumu, hızlı şehir yaşamı, yaşı (adolesan), psikolojik durumu, beklentileri, inançları, yan etki korkuları, tedavi merkezine veya sağlık çalışanına duyulan güveni gibi kişisel faktörlerin yanısıra; hastanın daha önce yaşadığı tedavi başarısızlıkları, uygulamaya zaman ayıramaması, ilaçların yanlış kullanılması, tedavilerin hastaya veya yaşına uygun olmaması (nemlendirme gücü, kokusu, yağ oranı vb.), merkeze ulaşılabilirlik ve tedavilerin temin edilebilmesindeki

sıkıntılar gibi birçok faktör AD tedavi başarısını etkilemektedir. Sütçocuklarında ailelerin kaygıları ve unutkanlık, ergenlerde tedaviye direngen davranışlar ve doktora gitmekten utanma/sıkılma, erişkinlerde ise tedavi kullanımının gerekliliği konusundaki çekinceler en başta gelen sorunlardır. Sonuçta, birçok değişken AD'li hastalarda tedavi uyumunu etkilemektedir. Bir meta-analiz çalışmalarda kronik uzun dönemli tedavi uyumunun değerlendirilmesinin güç olduğunu belirtmekte, koruyucu bakım, bilgi, aile tedavisi, psikolojik tedavi, telefon viziti, destekleyici tedavi gibi çeşitli yaklaşımların çalışma sonuçlarını etkilediğini söylemektedir (395).

Hastanın tedaviye uyumunun artırılması için öncelikle yapılması gereken hastanın yaşam tarzına göre tedavisinin düzenlenmesidir. Tedavi planının belirlenmesinde hasta ve/veya hasta yakınlarının koşulları göz önünde bulundurulmalı, doktor tarafından hastaya yeterli zaman ayrılarak hastalığın özellikleri ve tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır.

Hastalığın izleminde ve tedavi başarısının sağlanmasında en etkili yöntem iyi bir hasta-doktor işbirliğidir. Hasta-doktor iletişimde hastanın öncelikli yakınmaları dikkatle dinlemeli, göz teması kurularak yöneltilebilecek sorular yanıtlanmalı, mümkün ise tedavi yaklaşımı uygulamalı olarak anlatılmalıdır. Hastalara tedavinin hedefleri, tedaviden beklentiler, kısıtlamaları ve bu hedeflere ulaşmak için uygulanacak plan hakkında uygun şekilde bilgi verilmesi önerilmektedir. Tedaviyi uygulayacak hekimler tarafından hastalara tedavinin riskleri ve yararları anlaşılır bir şekilde detaylı olarak anlatılmalıdır.

İzlemlerde kaşıntı kontrolünün sağlanması, alevlenmelerin ve komplikasyonların önlenmesi, her hasta için ayrı ayrı etkin ve efektif tedavinin sağlanması esastır. Bu amaç ile, tedavi uyumunda karşılaşılan zorlukların aşılması ve hastanın kaygılarının giderilmesi ancak etkili bir hasta-doktor iletişimi ile sağlanabilir (149, 396). Birçok merkezde, doktorun topikal tedavilerin uygulamasını anlatacak yeterli zamanının olmaması tedavi uyumunu etkileyen önemli bir faktördür. Bu durumunda hemşire desteği veya ek yazılı bilgilendirme notları (yazılı hareket planı) kullanılması önerilir.

Atopik dermatit tedavisine uyumun artırılması için gerekli olan yaklaşımlardan ikincisi hasta ve hasta yakınlarının hastalığın uzun süreli (kronik) seyri, tetikleyici etkenler, çevresel faktörler ile hastalığın etkileşimi, tedavi yöntemleri ve tedaviye uyumun önem hakkında bilgilendirilmesidir. Bir sistematik derlemede ergen ve erişkinlere hastalık hakkında eğitimin verildiği randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde, eğitim alan gruplarda belirgin klinik düzelme, kişisel bakım becerilerinde gelişme, tedavi hakkında bilgi sahibi olma ve iyi hastalık kontrolü sağlandığı görülmüştür (397). Eğitim ile hastanın uzun dönemli AD'li cilt bakımı ve ilaç uygulamalarını yapabilecek becerileri kazanması sağlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın teknik özelliklerinden ziyade hasta ve yakınları ile işbirliğinin sağlandığı 'tedavi eğitimi' yaklaşımını önermektedir (398). Atopik dermatitin karmaşık yapısı hastaya olabildiğince basitleştirilerek anlatılmalıdır. Eğitim esnasında video görselleri, demo uygulamaları ve el broşürlerinin kullanılması eğitimin etkinliğini artırır. En ideal modele göre pediatrist, allerjist, dermatolog ve psikolog/psikiyatrist, diyetisyen ve hemşire işbirliği ile yapılan eğitimlerdir. Böylece, uzman hekimler tarafından hastalığın oluşumu ve seyri, semptomların ve uyku bozukluklarının azaltılması,

lezyonların iyileştirilmesi hakkında hasta ve yakınlarına bilimsel temelli bilgi sağlanırken, diyetisyenler beslenme, hemşireler banyo, masaj, topikal tedavi ve bandaj kullanımı hakkında bilgileri uygulamalı olarak öğretir (399-401). Randomize kontrollü çalışmalarda, tedaviye yönelik hasta eğitimi AD'li çocuklarda ve orta-ağır AD'li erişkinlerde hastalığın ağırlığını azaltırken, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırmaktadır (402) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

Tedavinin bireyselleştirilmesi son derece önemlidir. Hasta için en iyi tedavinin seçilebilmesi en kritik yaklaşımdır. Hastaların yaşam tarzlarına göre tedavi tercihleri seçenek olarak sunulmalı, her bir seçeneğin olumlu ve olumsuz yönleri hasta ile konuşulmalıdır. Hastanın lezyonlarının yeri, tipi ve ağırlığına göre en uygun tedavi yaklaşımı hastaların bireysel özellikleri göz önüne alınarak seçilmelidir. Başlangıçta güvenlik profili yüksek, kolay uygulanabilen ve cildi tahriş etme olasılığı en düşük ürünlerin tercih edilmesi önemlidir. Tedaviye uyumun arttırılabilmesi için seçilen topikal tedavi materyali kozmetik olarak hasta ve yakınları tarafından kabul edilebilmelidir (149). Nemlendiriciler için seçenekler sunulması tedavi uyumunu artırabilir (403). Ayrıca, tedavinin yarattığı ekonomik stres de tedavi uyumunu etkileyen bir diğer faktördür, tedavi seçiminde hastaların sosyo-ekonomik durumlarına göre alternatif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır (404).

Tedavi esnasında gelişebilecek geçici yan etkilerin tedavinin başında anlatılması önemlidir. Topikal tedavi uygulamasında kullanılan aktif bileşikler veya taşıyıcı maddeler enflamasyonlu cilt lezyonlarına uygulandığında kimyasal iritasyon veya hipersensitivite reaksiyonu yapabilir. Nemlendiricilerin içerisinde bulunan thiol, primer amin, alkalen, alkil halidler keratinosit membranlarının yüzey proteinleri ile kovalan bağ yaparak geç tip hipersensitivite reaksiyonlarına neden olur. Hastaların tedaviye uyumunun artırılması için ilaçların yan etkilerinin geçici olduğu, önemli reaksiyon durumunda takip oldukları merkeze randevusuz başvurabilecekleri belirtilmelidir (403).

Kortikosteroid korkusu yani ‘kortikofobi’ AD tedavisindeki başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir (405). Kortikofobi, yetersiz ve etkisiz TKS kullanıma neden olur, AD’nin kontrolünü kısıtlar ve tedavi uyumunu bozar (149). Bir çalışmada, kortikosteroid korkusunun hasta ve ailelerin %36’sında tedavi uyumsuzluğuna neden

olduğu gösterilmiştir (424). Topikal kortikosteroidlerin (TKS) yan etkilerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, yeni TKS'lerin güvenliğinin son derece iyi olduğu gösterilmiştir (407). Topikal kortikosteroidlerin AD için ilk tercih tedavi seçeneği olduğu ve nadiren gelişebilecek iyatrojenik risklere göre yararının çok daha fazla görüldüğü hastalara ve ailelerine anlatılmalıdır. Topikal kortikosteroidler ile gelişen hafif lokal yan etkilerin (örn. cilt atrofisine bağlı parlaklık, deride incelleme, vb.) geçici olabileceği hastalara anlatılmalıdır (408).

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) TKS'lere alternatif ikinci basamak tedavilerdir. Sütçocukluğu döneminden itibaren yüz dahil tüm vücuda kullanılabilir. Ancak, egzemanın akut fazında kullanıldığında uyuşma, batma ve/veya kaşıntı hissine neden olabilir. Bu yan etkiler ilk beş dakika içinde başlar ve bir saat sürebilir. Birkaç gün içinde azalarak geriler. Nadiren lezyonlar ağırlaşabilir. Akut enflamasyonlu cilt üzerine uygulandığında yan etkilere takrolimus pomada, pimekrolimus kreme göre daha sık rastlanır (409-411). Geçici yan etkilerin azaltılması amacı ile eşzamanlı TKS kullanılabilir.

Diğer taraftan, yüksek doz oral TKİ kullanımının organ transplantasyonu yapılan hastalarda transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklara neden olabilmesi, lenfoma ve ultraviyole ışık ile artan non-melanoma cilt kanserine neden olabileceği riski ilaç kullanımını kısıtlayan diğer nedenlerdir. Her ne kadar TKİ için 'kara kutu' uyarısı olsa da bugüne kadar AD'li hastalarda topikal TKİ uygulaması ile gösterilmiş ciddi bir yan etki olmadığı hastalara anlatılmalıdır (411-413).

Sık doktor randevuları ile hasta motivasyonunun sağlanması diğer önemli konulardan biridir. Hastalığın kontrol düzeyinin değerlendirilmesi için hastaların kullandıkları ilaçların takibi hastanın tedaviye uyumunu artırmaktadır (414). İdeal olan hastanın her kontrolde aynı doktor tarafından değerlendirilmesi ve hastalığın ağırlığının objektif kriterlere göre (SCORAD veya EASI gibi) skorlanarak kaydedilmesidir (312).

Hastaların topikal tedavi kullanım ihtiyaçlarının zaman içinde değişken olması nedeni ile tedaviye uyumun doktor tarafından değerlendirilmesi için ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Bugüne kadar, izlemde en etkili bulunan yöntem hasta beyanları ve ilaç ağırlığının değerlendirilmesine göre elektronik ilaç monitorizasyon cihazları (MEMS Cap) veya elektronik

günlük kullanılmasıdır (415). Pratikte, okul çocukları için yapışkanlı panoların kullanılması çocuklarda uyumu artırmaktadır. Ergenlerde ise 'ergenlere özgü sözler' ile diğer ergenlerin de 'benzer tedaviler kullandığından söz edilmesi' onların tedaviye isteğini artırabilir. Ayrıca, tedavilerinin sorumluluk ve kontrolünün ailelerinden ziyade ergenlerin kendilerine verilmesi tedavi uyumunun sağlanması için daha etkili olacaktır (404). Unutkanlığın önlenmesi için de çeşitli yöntemler ile ilaçların günlük alışkanlıkların bir parçası haline getirilmesi önerilebilir (örn. ilacı diş fırçasının yanına koymak gibi).

Hastalığın aktivasyon dönemlerinde yapılması gereken uygulamaların 'Yazılı Eylem Planı' şeklinde hastanın eline verilmesi tedaviye uyumu artırmaktadır. Yazılı eylem planında tedavi hastanın ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmeli, hastalığın aktif döneminde yapılması gerekenler sadeleştirilerek birkaç basamakta özetlenmelidir.

Ayrıca, hasta paylaşım grupları ile cilt bakım panellerinin oluşturulması gibi grup aktiviteleri diğer alternatif yöntemlerdir. Tüm bu çabalara rağmen, tedavi uyumu sağlanamayan hastaların kısa süre ile hastaneye yatırılması ve tedavinin gözlem altında uygulanması düşünülebilir (403).

11. AKUT ALEVLENMELERİN TEDAVİSİ

Topikal Kortikosteroidler (TKS)

Topikal kortikosteroidler özellikle akut fazda AD'de kullanılan önemli anti-enflamatuvar ilaçlardır (**Öneri düzeyi: D**). Atopik dermatitte gelişmiş bir risk-yarar oranına sahip TKS önerilmektedir (**Öneri düzeyi: D**). Etkili topikal terapi üç temel prensibe dayanır: yeterli güç, yeterli doz ve uygulama (176). Topikal kortikosteroidlerde formülasyon seçimi, tedavi edici ilacın etkinliği üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Deri kuruluğu nedeniyle merhem formunda kullanılırlar, ancak eksüdatif lezyonlarda diğer formları tercih edilebilir.

Topikal kortikosteroidler, nemlendiricilerle birlikte kullanıldığında iyi yanıt verir. Özellikle merhem kullanırken, topikal tedavi her zaman nemlendirilmiş cilt üzerine uygulanmalıdır.

Proaktif tedavi daha önce yoğun bir şekilde tedavi edilmiş cilde, uzun dönemde topikal tedavi uygulamasını içerir. Bu tedavide, potansi düşük topikal ilaçlar, haftada

iki gün uygulanır. Proaktif tedavi, uzun süreli izlemde haftada iki kez uygulama ile relapsların azaltılmasına yardımcı olabilir (188) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**).

Topikal kortikosteroidlerin kullanımı deride *S. aureus* kolonizasyonunu da azaltır (416). Özellikle etkinliği yüksek TKS'lerin uzun dönem kullanımı ile deride atrofi, peteşi, stria, telenjektazi, renk değişikliği, akneiform döküntüler, lokal enfeksiyonlar gibi iyi bilinen yan etkileri ortaya çıkabileceği gibi tedavinin aniden kesilmesi ile alevlenme veya tedaviye rağmen taşıflaksi denilen etkinlik kaybı da gelişebilir (186).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKİ)

Topikal kalsinörin inhibitörleri, takrolimus ve pimekrolimus iki yaşından büyük çocuklarda AD'nin akut alevlenmelerinde etkili olduğu gösterilen anti-enflamatuvar etkili, kortikosteroidden kurtarıcı ilaçlardır (113, 196). Fakat, akut ataklarda TKİ yerine, TKS ilk planda tercih edilmelidir (**Öneri düzeyi: D**).

Kalsinörin inhibitörleri özellikle hassas cilt bölgelerinde (yüz, intertriginöz bölgeler, anogenital bölge) endikedir (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Haftada iki kez takrolimus ile yapılan proaktif tedavi relapsları azaltabilir (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Topikal kalsinörin inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda etkili güneşe karşı koruma önerilmelidir (**Öneri düzeyi: D**).

Topikal Antimikrobiyal ve Antiseptikler

Topikal antibiyotiklerin uzun süreli uygulanması, direnç ve duyarlılıkların artma riskinden dolayı önerilmez (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: D**). Ancak, bakteriyel süperenfeksiyonun klinik bulguları olan varsa sızıntı, püstül ve fissürlerin izlendiği bakteriyel impetigo kliniği gösteren akut AD alevlenmelerinde ve klinik tablo tedaviye dirençliyse, antiseptikler düşünülebilir (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**). Sefalosporin gibi kısa süreli bir sistemik antibiyotik, *S. aureus* ile klinik olarak enfekte olan AD hastalarında düşünülebilir (**Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B**).

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler yaygın ve ağır AD hastalarında akut ataklarda kısa süreli tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Ancak, iyi bilinen önemli yan etkileri, uzun dönem kullanımını önerilmez kılmaktadır (175). Oral kortikosteroidlerle kısa süreli tedavi orta

derecede etkilidir. Yaygın ve ağır ataklar yaşayan çocuk hastalarda erişkinlere göre çok daha dikkatle, kısa süreliğine bir tedavi seçeneği olabilir (**Kanıt düzeyi: I**).

Çocuklardaki sistemik kortikosteroid endikasyonu koyarken daha dikkatli davranmak gerekmektedir (**Öneri düzeyi: D**).

Islak Pansuman (Islak Sargı)

Akut, sızıntılı ve eroziv lezyonları olan çocuk hastalar bazen standart topikal tedaviye tahammül edemezler. Atopik dermatit alevlenmesinde sızıntı duruncaya kadar 'ıslak sargı' ile tedavi edilmelidir. Islak sargı uygulamaları akut AD tedavisinde ve tedaviye uyumun sağlanmasında son derece etkilidir. Islak sargıların seyreltilmiş kortikosteroidlerle 14 güne kadar (genellikle üç güne kadar) uygulanması, güvenli bir atak tedavi yöntemi gibi gözükmemektedir. Seyreltilmiş topikal kortikosteroidler, akut AD'de kısa süreli periyotlar için ıslak sargı uygulamaları ile kullanılabilir ve kortikosteroidlerin etkinliğini artırır (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Ancak, yöntem henüz standardize edilememiştir.

12. ATOPIK DERMATİT İLE İLİŞKİLİ NON-ATOPIK KOMORBİD HASTALIKLAR

Atopik dermatit ile astım, allerjik rinit ve gıda allerjisi gibi diğer atopik hastalıklar arasında ilişki bulunduğu klinik araştırmalar ile ortaya konulmuştur (421). Bunun ötesinde ise yakın zamanda yapılmış araştırmalar AD'nin bazı non-atopik durumlar ile de ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bölümde AD'nin enfeksiyon ve kolonizasyonlar, obezite, hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet, nöropsikiyatrik bozukluklar ve kas-iskelet sistemi bozuklukları ile ilişkisi gözden geçirilecektir.

i. Enfeksiyon ve Kolonizasyon

AD'li hastalarda alevlenmeler esnasında enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilmektedir. Balma-Mena ve ark. (422) 2011 yılında yayınladığı AD'li 200 çocuğun dahil edildiği kesitsel bir çalışmada olguların deri ve burun sürüntülerinde %61.5 oranında *S. aureus* kolonizasyonu saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada AD'nin ağırlık derecesinin kolonizasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (422). Brezilya'da yürütülmüş farklı bir çalışmada da AD'li hastaların %73.6'sında *S. aureus* kolonizasyonu saptanmış, hastaların %60.4'ünde nazal sürüntü, %48.4'ünde deri sürüntüsü ve %35.2'sinde hem nazal hem deri sürüntüsü

kültürlerinde üreme tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada kültür pozitifliği AD'nin ağırlık derecesi ile ilişkili bulunmuştur (423). Atopik dermatitte sık görülen bir diğer bakteriyel patojen de grup A streptokoktur. Atopik dermatitli çocuklarda yapılmış retrospektif bir çalışmada %16 oranında grup A streptokok enfeksiyonu saptanmış ve bu hastalarda bakteriyemi ve selülit oranının *S. aureus* enfeksiyonuna oranla daha sık olduğu bildirilmiştir. Grup A streptokok enfeksiyonunun ateş, yüz ve göz çevresi tutulumu ve hastane yatışı ile de ilişkili olduğu görülmüştür (424). Atopik dermatit molluscum contagiosum ve egzema herpetikum gibi deri enfeksiyonları ile de ilişkili bulunmuştur (425-427). Atopik dermatitli hastalarda epidermal lipidlerin ekspresyonunda azalma ve kaşımaya bağlı deri bütünlüğünde bozulma nedeniyle oluşan deri bariyer fonksiyon bozukluğu, antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunda azalma, *S. aureus* kolonizasyonu ve topikal ya da sistemik kortikosteroid kullanımı gibi faktörler deri enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır (422, 423, 428, 429).

Ancak bunun ötesinde son yıllarda yapılan çalışmalarda AD ile deri dışı enfeksiyonlar arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Silverberg ve ark.(430) 2013 yılında yayınladıkları 0-17 yaş arası 91.642 çocuğun değerlendirildiği çalışmada egzema prevalansı %12.97 bulunmuş ve egzeması olan çocuklarda olmayanlara göre daha fazla tekrarlayıcı kulak enfeksiyonu görüldüğü saptanmıştır (%10.4 karşın %6.0, $P<0.0001$). Aynı çalışmada egzema ile diş problemleri arasında da bir ilişkinin olduğu ortaya konmuştur (430). Çocuklarda AD olması streptokokal boğaz enfeksiyonu, streptokokal boğaz enfeksiyonu dışındaki boğaz ağrısı, soğuk algınlığı, influenza enfeksiyonu/pnömoni, sinüs enfeksiyonları, tekrarlayıcı kulak enfeksiyonları, suçiçeği, üriner sistem enfeksiyonlarının da daha sık görülmesine yol açmaktadır. Atopik dermatit ve diğer atopik hastalığı olanlarda siğil olma olasılığı da daha yüksektir (431). Erişkin çalışmalarında da AD, influenza enfeksiyonu/pnömoni, streptokokal boğaz enfeksiyonu, soğuk algınlığı, sinüzit, gastroenterit, suçiçeği, immün problemler ve 24 saatten uzun süren ateş ile ilişkili bulunmuştur (432). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada da hastaneye yatan hastalarda ciddi enfeksiyon prevalansının AD olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür [%95 güven aralığı]: %42.1 [41.6–42.6] karşın %25.4 [25.2–25.6]; $P = .0002$). Bu çalışmada çoklu lojistik regresyon modellerinde AD'nin ilişkili bulunduğu enfeksiyonlar egzema herpetikum (düzeltilmiş odds oranı (OR) [%95 güven aralığı (%95CI)]:

67.93 [47.93–96.28]), erizipel (11.15 [9.47–13.1]), selülit (4.53 [4.42–4.64]), aspergillozis (1.51 [1.21–1.88]) ve tüberküloz (1.57 [1.41–1.76]) olmak üzere pulmoner enfeksiyonlar, enfeksiyöz artropati (2.01 [1.84–2.20]), endokardit (1.25 [1.12–1.39]), ensefalit (1.65 [1.40–1.96]) ve metisilin-dirençli *S. aureus* enfeksiyonları (3.29 [3.17–3.42]) olmak üzere ekstraskeletal, multiorgan sistemik enfeksiyonlardır (433). Derideki bariyer bozukluğunun bakteriyel kolonizasyonu artırması ve immün düzenleme mekanizmalarındaki bozukluğunun patojenlerin deriden geçişini kolaylaştırması yoluyla sistemik enfeksiyonların gelişebileceği, yine AD'de sistemik enflamasyonun ve multipl komorbid hastalıkların varlığının da bu konuda önemli olabileceği düşünülmüştür. Atopik dermatitli hastalarda kullanılan sistemik immünosupresif tedavilerin de sistemik enfeksiyon prevalansını artırabileceği öne sürülmüştür (433-435). Atopik dermatitin sistemik enfeksiyonlar ile ilişkisinin aydınlatılabilmesi için bu konuda farklı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ii. Kronik Hastalıklar ile İlişkisi

Atopik dermatitin kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve diyabet ile ilişkisinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005-2006 yıllarında National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (n = 4.970) ve 2010 (n = 27.157) ve 2012 (n = 34.525) yıllarında National Health Interview Survey (NHIS) verileri kullanılarak yapılan toplum bazlı çalışmada AD'li erişkinlerde kardiyovasküler hastalık, kalp krizi ve inme oranları yüksek bulunmuştur (436). Aynı ülkede 2010 ve 2012 yıllarında NHIS verileri kullanılarak 18-85 yaş arasında 34.525 erişkinin incelendiği kohort çalışmasında egzeması olan erişkinlerin daha çok sigara ve alkol tükettiği ve daha sedanter yaşam tarzına sahip oldukları görülmüş ve egzema obezite, hipertansiyon, diyabet ve yüksek kolesterol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (437). Santral obezite ve yüksek kan basıncı ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı 2009 ve 2012 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli vaka kontrol çalışmasına 4-17 yaşlarında aktif orta- ağır dereceli AD olan 132 çocuk hasta ve 143 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada orta-ağır dereceli AD; vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre 97. persantil veya üzerinde olması (lojistik regresyon; OR, 2.64; %95 CI, 1.15-6.06), International Obesity Task Force obezite eşik değerleri (OR, 2.38; %95 CI, 1.06-5.34) ve bel/boy oranının 0.5 veya üzerinde olması (OR, 2.22; %95 CI, 1.10-4.50) ile ilişkili bulunmuştur. Atopik dermatit yaş

cinsiyet ve boya göre kan basıncının yüksek olması ile de ilişkili bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ve bel çevresi persantillerine ve prednizon veya siklosporin kullanımı öyküsüne göre düzeltilmiş çoklu regresyon analizlerinde özellikle sistolik kan basıncının 90. persantil veya üzerinde olması AD ile ilişkili bulunmuştur (OR, 2.06; %95 CI, 1.09-3.90) (438). Erişkinlerde AD ve obezite ilişkisinin araştırıldığı 2012 yılında yayınlanan retrospektif vaka-kontrol çalışmasında da obezite AD ile ilişkili saptanmıştır (439).

Atopik dermatitin obezite ile ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analiz ise 2015 yılında yayınlanmıştır. Toplam 30 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bu meta-analizde Kuzey Amerika ve Asya popülasyonlarında aşırı kilolu/obez olmak ile AD arasında ilişki bulunmuştur. Normal kilolu bireylere göre aşırı kilolu bireyler (Cochrane-Mantel-Haenszel [CMH] OR, 1.27; %95 CI, 1.19-1.36; random effects OR, 1.23; %95 CI, 1.11-1.41), obez bireyler (CMH OR, 1.68; %95 CI, 1.54-1.84; random effects OR, 1.47; %95 CI, 1.21-1.79), ve aşırı kilolu/obez bireyler (CMH OR, 1.42; %95 CI, 1.34-1.50; random effects OR, 1.31; %95 CI, 1.16-1.48) AD için daha yüksek risk taşıdığı görülmüştür. Duyarlılık analizlerinde de yine aşırı kilolu (random effects OR, 1.24; %95 CI, 1.08-1.43), obez (random effects OR, 1.44; %95 CI, 1.12-1.86), ve aşırı kilolu/obez (random effects OR, 1.32; %95 CI, 1.15-1.51) çocuklarda ve obez (random effects OR, 1.56; %95 CI, 1.24-1.95) ve aşırı kilolu/obez (random effects OR, 1.29; %95 CI, 1.05-1.59) erişkinlerde AD için olasılık oranları yüksek bulunmuştur. Çalışmada saptanan bu bulgular Kuzey Amerika ve Asya için anlamlı olmakla beraber Avrupa için anlamlı bulunmamıştır (440).

Tip 2 diyabet ve AD ilişkisini inceleyen Silverberg JI ve Greenland P'nin çalışmaları, erişkinlerde AD varlığı prediyabet, diyabet ve erişkin başlangıçlı diyabet ile ilişkili gösterilmiştir (437). Thyssen JP ve ark.(440) 2011 yılında Danimarkalılar'da yaptıkları kesitsel çalışmada da Filagrin null genotipine sahip olan erişkin AD'li bireylerde diyabet prevalansının artmış olduğunu bulmuşlardır.

Atopik dermatit ile tip2 diyabet, hipertansiyon, inme ve kalp krizi arasındaki ilişkinin incelendiği daha yakın zamanlı çalışmaların sonuçları ise farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan kadınlardan oluşan Nurses' Health Study 2 kohortundaki 78.702 katılımcıdan AD öyküsü olan 7.916 katılımcı ile ölümcül olmayan kalp krizi ve ölümcül olmayan inme öyküsü olan sırasıyla 392 ve 391 bireyin değerlendirilmesiyle AD ve

kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaşa göre düzeltilmiş ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde AD ve kalp krizi arasında ilişkili bulunmamıştır. Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon modelinde AD ile inme arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (OR, 1.38; %95 CI, 1.03-1.85). Ancak bu ilişki hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabete göre düzeltilmiş çoklu regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmiştir. Dolayısıyla çalışmanın sonuçlarına göre AD'nin ölümcül olmayan kalp krizi ve inme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (441).

Bir diğer çalışmada AD ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, kalp krizi ve inme arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada ise 30-74 yaş aralığındaki Kanada'lı bireylerin oluşturduğu *Canadian Partnership for Tomorrow Project* isimli kohortta bulunan 259.119 katılımcıdan AD öyküsü olan 21.379, hipertansiyon öyküsü olan 52.787, tip 2 diyabet öyküsü olan 12.739, kalp krizi öyküsü olan 4.390 ve inme öyküsü olan 2.235 olgunun verileri değerlendirilmiştir. Çoklu regresyon analizlerinde AD ile hipertansiyon (OR, 0.87; %95 CI, 0.83-0.90), tip 2 diyabet (OR, 0.78; %95 CI, 0.71-0.84), kalp krizi (OR, 0.87; %95 CI, 0.75-1.00) ve inme (OR, 0.79; %95 CI, 0.66-0.95) arasındaki olasılık oranı azalmış bulunmuş. Atopik dermatitin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmadığı ortaya konulmuştur (442).

Onaltı çalışmanın alındığı meta-analiz sonucunda AD ile tip2 diyabet, hipertansiyon, inme ve kalp krizi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu meta-analizde AD ile arasında ilişki bulunan tek patoloji anjina pektorisidir (OR, 1.73; %95 CI, 1.27-2.37). Yapılan bu meta-analizin sonucunda bazı toplumlarda AD'li erişkinlerde obezite ve sigara içiciliği gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının yüksek olduğu bilinmekte olmasına karşın AD'nin kardiyometabolik hastalıklar için bağımsız ve klinik olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür (443).

Brunner ve ark. (444) orta-ağır AD'li, psöriyazisli ve sağlıklı kontrol olgularında serum enflamatuvar ve kardiyovasküler risk proteinlerini karşılaştırdıkları çalışmada ateroskleroz (fractalkine/CX3CL1, CCL8, M-CSF, HGF), T-hücre gelişim/aktivasyon (CD40L, IL-7, CCL25, IL-2RB, IL-15RA, CD6) ve anjiyogenez (VEGF-A) belirteçlerinin yalnızca AD'li hastalarda yüksek bulunduğu görülmüştür. Atopik dermatitte kanda enflamatuvar ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin bozulmuş olması AD'nin atopik/allerjik bir patolojinin ötesinde sistemik doğası olduğunu desteklemektedir (444). Thyssen ve ark. (445), yakın

zamanda yayınladıkları retrospektif kohort çalışmasında 10.738 AD'li erişkin hastanın ve 42.952 kontrol olgunun *Charlson comorbidity* indeksi kullanılarak komorbidite varlığı karşılaştırılmış ve indeks AD'li sigara içicilerinde kontrollere oranla yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada sigara içmeyen AD'li hastalar ile kontrollerin indeksi ise benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda majör komorbidite riskinin özellikle ağır hastalığı ve sigara içicisi olan AD'lilerde artmış olduğu görülmüştür (445). Ancak bu konuda ileri çalışmaların yapılmasıyla AD'de görülen sistemik komorbid hastalıkların hastalığın kendi doğası ile mi yoksa yol açtığı risk faktörleriyle mi ilişkili olduğu ortaya konulabilecektir.

iii. Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Atopik dermatit bir takım nörolojik, psikiyatrik ve psikolojik durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Atopik dermatitli hastalar alevlenmeler esnasında deri görünümünden ötürü rahatsızlık duyarak günlük aktivitelerden ve toplum içinde görülmekten kaçınabilmektedirler (446). Atopik dermatitli erişkinlerin yaklaşık %40'ı sosyal ilişkilerinin bozulduğunu bildirmektedirler (447). Ayrıca, çocuklarda ve şiddetli hastalığı olanlarda kendilerine sataşılma, çevredekilerin kendilerine bakması veya bulaşma olmasından çekinmesinden ötürü de hastaların toplumsal ilişkileri bozulabilmektedir (448). Hastalarda AD'e bağlı kaşıntı, uykuda bozulma, deri bakımına harcanan zaman ve çocuk hastalarda deri bakımının yarattığı stres gibi faktörler de hayat kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır (449). Hastalığın tüm bu olumsuz etkileri hastalarda psikolojik strese neden olmakta ve bu da deride kaşıntıya ve deri lezyonlarının alevlenmesine, anksiyeteye ve depresyona neden olarak bir kısır döngü oluşturmaktadır (450, 451).

Atopik dermatit ile ilişkisi bildirilen en sık durumlar depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğudur (453-455). Atopik dermatitli çocuklarda yapılan çalışmalarda hiperaktivite-dikkat eksikliği görülme sıklığının da yüksek olduğu bildirilmiştir. (454, 456-458).

Schmitt ve ark. (457) 20 epidemiyolojik çalışmayı derledikleri çalışmalarında AD ile hiperaktivite-dikkat eksikliği semptomları arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (457). Çok yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada AD'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre hiperaktivite-dikkat eksikliği semptomları anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada AD'nin klinik bulgu ve semptomlarının derecesi ile hiperaktivite-dikkat eksikliği semptomları ile

ilişkili saptanmaz iken antihistamin kullanım öyküsü ile hiperaktivite-dikkat eksikliği semptomları arasında ilişki bulunmuştur (459).

Yaghmaie ve ark.(454) Amerika Birleşik Devletleri'nde 0-17 yaş grubundaki 92.642 çocuğu kapsayan kesitsel çalışmalarında AD varlığı durumunda hiperaktivite-dikkat eksikliği yanısıra depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu ve otizm görülme riskinin anlamlı artmış olduğunu saptamışlardır. Atopik dermatiti olan çocuklarda, AD olmayan çocuklara göre söz konusu patolojiler için düzeltilmiş odds oranı değerleri sırasıyla 1.87; (95% CI, 1.54-2.27), 1.81 (95% CI, 1.33-2.46), 1.77 (95% CI, 1.36-2.29), 1.87 (95% CI, 1.46-2.39) ve 3.04 (95% CI, 2.13-4.34) olarak belirlenmiştir (497). Kore'de 2013 yılında yapılan bir anket çalışmasının sonuçları da AD olan adolesanlarda, olmayanlara kıyasla depresif duygu durumunun (OR, 1.27; %95CI, 1.19-1.36), intihar düşüncesinin (OR, 1.34; %95 CI, 1.24-1.45) ve intihar girişiminin (OR, 1.51; %95 CI, 1.33-1.72) anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermektedir (460).

Tayvan'da yapılan 12 yaş ve üzeri 8.208 AD'li adolesan ve erişkin ile yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş kontrol olgunun dahil edildiği çalışmada beş yıllık izlem sonucunda AD'li olgularda majör depresyon (*hazard ratio [HR]*, 6.56; %95CI, 3.64-11.84) ve anksiyete bozukluğu (*HR*, 3.57; %95 CI, 2.55-4.98) gelişme riski artmış bulunmuştur (461). Atopik dermatit ve otizm spektrum bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir sistematik derlemede 18 çalışma değerlendirilmiş ve AD ile otizm spektrum bozuklukları arasında muhtemel bir ilişki bulunmuştur (462).

Atopik dermatitli erişkinlerde yapılan çalışmalar da yine AD ile anksiyete ve depresyon arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir kohort çalışmasında AD olan erişkinlerde olmayanlara kıyasla anksiyete (%42.5 *karşın* %21.3) ve depresyon (%37.2 *karşın* %20.9) prevalansı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (452). Atopik dermatitli erişkinlerde hastalığı olmayan bireylere göre depresyon prevalansının yüksek olduğu (%26.9 *karşın* %13.1; *adjusted OR* (%95 CI): 2.29 (2.02 -2.61) yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan farklı bir kohort çalışması ile de ortaya konulmuştur (463). Dieris-Hirche ve ark.(464) yaptığı anket çalışmasında 62 AD'li erişkin ile 62 sağlıklı birey karşılaştırıldığında AD'li bireylerde intihar düşüncesi oranı %16.1 iken sağlıklı erişkinlerde %1.6 bulunmuştur.

Atopik dermatiti olan çocuk ve erişkinlerde uyku kalitesinde bozulma olduğu bildirilmiştir. AD'li çocuklarda uyku bozukluğunun kaşıntıdan sonra ikinci sırada yaşam kalitesinde bozulmaya yol açan problem olduğu görülmüştür (465). Atopik dermatiti olan 18 yaş ve üzeri 1.098 erişkinin dahil edildiği çok merkezli bir anket çalışmasında atak esnasında yaklaşık 8.4 gece boyunca hastaların uykularında bozulma olduğu bildirilmiştir (446). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve 34.613 erişkinin dahil olduğu bir kesitsel anket çalışmasında AD'nin gün içi yorgunluk (OR, 2.97; %95 CI, 2.65–3.34), gün içi uykululuk (2.66; 2.34–3.01) ve insomni (2.36; 2.11–2.64) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu hastalarda kaşıntı sebebiyle uykuya dalmakta zorluk ve sık uyanmalar normalden kısa uyku süresine; yetersiz uyku etkinliği, aşırı yorgunluk, uykululuk ve muhtemelen de antihistaminik kullanımı da normalden uzun uyku süresine yol açabilmektedir (466). Tayvan'da 2000-2007 yılları arasında yeni tanı almış 120.736 AD'li çocuk ile yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş aynı sayıda AD olmayan çocuğun alındığı bir kohortta AD'nin obstrüktif uyku apnesi riskini artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, kentleşme seviyesi ve komorbiditeler ile düzeltme yapıldığında AD olan çocuklarda obstrüktif uyku apnesi risk oranı 1.86 (%95CI: 1.43-2.42) olarak bulunmuştur (467). Yine Amerika Birleşik Devletlerinde 5.563 erişkinin dahil olduğu kesitsel anket çalışmasında AD'li hastalarda uyku problemlerinin hastalığı olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu ve sosyodemografik ve yaşam stili faktörlerinin kontrol edildiği regresyon analizinde de kısa uyku süresi (*adjusted OR [%95 CI], 1.61 [1.16-2.25]*), uykuya dalmada güçlük (*1.57 [1.10-2.24]*) ve sabahları erken uyanma (*1.86 [1.24-2.78]*) sorunlarının daha fazla olduğu görülmüştür (453).

iv. Kas-İskelet Sistemi Bozuklukları

Haeck IM ve ark.(468) 2009 yılında orta-ağır AD olan 125 erişkinde yaptıkları çalışmada kemik mineral dansitesi ölçülmüş ve 6 (%4.8) hastada osteoporoz, 41 (%32.8) hastada osteopeni saptanmıştır. Bu çalışmadaki kemik mineral dansitesindeki düşüklük topikal ya da sistemik kortikosteroid kullanımından da bağımsız bulunmuştur (468). Van Velsen ve ark.(469) çocuk yaş grubunda 5-16 yaş arası 60 orta-ağır AD'li hastada yaptıkları çalışmada kemik mineral dansitesindeki düşüklük normal popülasyondan farksız bulunmuştur. Ayrıca topikal kortikosteroid, sistemik kortikosteroid ve/veya siklosporin kullanımı ile de ilişki bulunmamıştır.

Tayvan'da 20-49 yaş arası 35.229 AD olan hasta ile yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş kontrol grubunun dahil edildiği yakın zamanlı kohort çalışmasında osteoporoz insidansı; yaş, Charlson komorbidite indeksi, komorbid hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, depresyon) ve sistemik kortikosteroid kullanımı için düzeltme yapıldıktan sonra, AD'li grupta kontrol grubuna göre 4.72 kat artmış bulunmuştur (470).

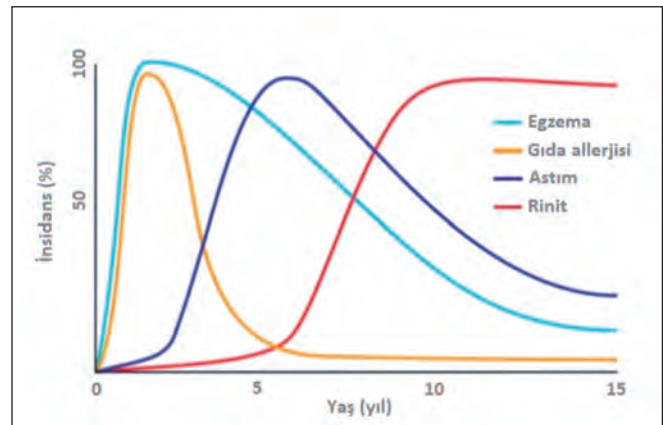
13. ATOPIK DERMATİTİN DOĞAL SEYRİ VE ATOPIK YÜRÜYÜŞ

Atopik dermatit (AD), allerjik rinit ve astım gibi allerjik hastalıklar son on yılda artmaya başlamış olup, toplumun yaklaşık %20'sini etkilemektedir (471). Atopik yürüyüş, atopik hastalıkların bebeklerdeki AD'den ileriki çocukluk yaşlarında allerjik rinit ve astıma ilerleyişini tanımlamak için geliştirilmiş bir tanımdır (Şekil 8) (472).

Atopik Yürüyüşün Seyri

Atopik dermatit, atopik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade eden atopik yürüyüşün (atopik marş, *atopic march*) ilk basamağını oluşturur. Günümüzde besin allerjisi ile birlikte AD atopik yürüyüşün erken basamağını, allerjik rinit ve astım ise geç basamağını oluşturur (473).

Tipik olarak hayatın ilk aylarında AD gelişmekte ve ilk 6-12 ay içinde inek sütü veya yumurta gibi bir besin allerjisi de bu duruma eşlik edebilmektedir (474). Bu tabloyu ev içi allerjenlere (ev akarı, hamamböceği, kedi epiteli vb.) duyarlılık izlemektedir. Hayatın ilk iki yılında özellikle solunum yolu virüsleri ile tetiklenen tekrarlayan hışıltı



Şekil 8. Allerjik hastalıkların yaşa göre zamansal prevalans değişimi (Atopik Yürüyüş)

(hışılta) atakları gelişmektedir (475). Bu yaştan sonra hışılta atakları sıklaşmakta, enfeksiyon dönemleri dışında olmaya başlamakta ve düzenli astım ilaçları ile tedaviye gereksinim göstermektedir ki, bu durumda astım tanısı konmaktadır. Geç çocukluk çağında ev dışı allerjenlere (çim, ağaç poleni vb.) duyarlılık ve allerjik rinokonjunktivit gelişmektedir. Aynı dönemde AD ve besin duyarlılığı düzelmekte ama bazı besinlere karşı (fındık, taze sebze ve meyveler, vb.) çapraz-reaksiyon gelişmekte ve oral allerji semptomlarına neden olmaktadır. Ama birkaç yıllık semptomsuz dönemin ardından egzema ve astım semptomları az sayıda hastada tekrarlamaktadır.

Atopik Yürüyüşün İlk Basamağı: Atopik Dermatit

Uluslararası allerji ve astım çalışmasında (ISAAC), AD prevalansının ülkeler arasında farklılık gösterdiği, sıklığının %0.3-20.5 arasında değiştiği ve yıllar içinde belirgin bir artış gösterdiği belirtilmiştir (476, 477) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Atopik dermatitli çocukların %85'inde hastalık beş yaşından önce başlamakta olup, bu çocukların %45'inde hayatın ilk altı ayında başlamaktadır (93, 478) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Hastaların yarısından azında hastalık yedi yaşından önce düzelmekte, %60'ında da erişkin yaşa kadar devam etmektedir. Atopik dermatitli hastaların %30'unda besin allerjisi (en sık inek sütü ve yumurta) bulunmaktadır (471) (**Kanıt düzeyi: Ia**).

Atopik Yürüyüşün Son Basamağı: Astım ve Allerjik Rinit

Astım

Atopik dermatit, astım gelişimi için majör risk faktörüdür (471) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Atopik dermatitli çocuklarda altı yaşında astım gelişme riski AD olmayan çocuklara göre üç kat yüksektir (479). Atopik dermatitli çocukların yaklaşık %50'sinde adolesan döneme kadar astım gelişmektedir (480). Hayatın ilk üç ayında AD tanısı alan çocukların %69'u beş yaşına kadar aeroallerjenlere karşı duyarlanmaktadır (481) (**Kanıt düzeyi: Ib**). İki ile dört yaş aralığında ve çevresel allerjenlere sIgE pozitifliği olan AD'li hastalar IgE duyarlılığı olmayan AD'li hastalara göre allerjik rinit ve astım gelişimi (atopik yürüyüş) açısından yüksek risk altındadır (482, 483) (**Kanıt düzeyi: Ia**).

Bu durum erken başlangıç ve allerjik duyarlanmanın atopik yürüyüş için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca normal toplumda astım gelişme riski %8 iken,

hafif AD'li hastalarda %20-30 ve ağır AD'li hastalarda %70 olması hastalığın şiddetinin atopik yürüyüş için risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (93, 479, 484) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Atopik dermatitli çocukların 10 yaşına kadar izlendiği bir çalışmada çocukların %14'ünün hiçbir allerjik yakınmasının olmadığı, %47'sinde allerjik rinit, %29'unda astım geliştiği gösterilmiş, AD şiddetinin astım ve allerjik rinit gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (485) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Yapılan bir çalışmada; AD tanısı almış 2270 çocuğun %66'sında üç yaşında astım ve/veya allerjik rinit geliştiği ve bu hastalıkların kötü AD kontrolü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (486) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Ayrıca TUCSON kohortunda hayatın ilk bir yılında AD gelişmesinin persistan hışılta için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (487, 488) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Yapılan prospektif çalışmalarda; AD'li sütçocuklarının %87'sinde yedi yaşında AD'nin düzeldiği fakat bu çocukların %43'ünde astım gelişmiş, erken başlangıçlı egzemanın, inhale allerjenlere IgE aracılı duyarlılık riskini artırdığı ve astım gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (484) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Erken yaşlarda AD ve hışılta birlikteliği olan çocuklarda astım gelişme riski dört kat, allerjik rinit gelişme riski 11 kat artmaktadır (485) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Ayrıca, Melbourne kohortunda ilk iki yaştaki AD'nin sadece erkeklerde astım riskini artırdığı kızlarda ise riski artırmadığı bildirilmiştir (489) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Yapılan yeni bir çalışmada eozinofili varlığı, besin ve aeroallerjen duyarlılığı astım gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiştir (479, 490) (**Kanıt düzeyi: Ib**).

Yapılmış birçok uzun dönem izlem çalışması farklı metodolojik özelliklere sahip olsa da AD ile astım arasındaki güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (263, 473-491) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Bu çalışma sonuçlarına göre AD'li hastaların %25-80'inde astım geliştiği gösterilmiştir (492). “Tucson Children's Respiratory ve Isle of Wight” doğum kohort çalışmaları, sırasıyla bir buçuk ve dört yaşında AD'li olmanın altı yaşında persistan hışılta ve on yaşında astıma sahip olma riskini yaklaşık iki kat artırdığını ortaya koymuştur (sırasıyla, OR: 2.4 [%95 Güven aralığı (GA), 1.3-4.6]; OR: 2.15 [%95 Güven aralığı (GA), 1.24-3.73]) (487, 493). Toplam 13 uzun dönem izlem çalışmasının alındığı meta-analiz, altı yaşına ulaştıklarında her üç AD'li hastanın birinde astım geliştiğini göstermiştir (480) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Bu meta-analizde bulunan dört doğum kohort sonucu birlikte değerlendirildiğinde ise AD gelişen çocuklarda gelişmeyenlere göre astım riski 2.14 kat yüksek bulunmuştur (OR: 2.14 [%95 GA; 1.67-2.75])

(446) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Yedi yaşındaki çocukların dahil edildiği “*Tasmanian Longitudinal Health (TLH)*” çalışması ise AD öyküsüne sahip olmanın çocukluk çağı (OR:1.70 [%95 GA; 1.05-2.75]), adolesan çağı (OR:2.14 [%95 GA; 1.33-3.46]) ve erişkin çağı (OR:1.63 [%95 GA; 1.28-2.09]) astım gelişme riskini artırdığını göstermektedir (494, 495) (**Kanıt düzeyi: Ib**).

Astım ve atopik yürüyüş gelişim riski AD’nin klinik özellikleri ile yakın ilişkilidir (83) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Erken başlangıçlı AD kliniğe sahip olanlarda astım gelişme riski daha yüksektir (263, 491) (**Kanıt düzeyi: Ib**). “*Prevention of Allergy among Children in Trondheim (PACT)*” çalışmasında astım riskinin AD başlangıç yaşı ile ters ilişkili olduğu ve hayatın ilk üç ayında AD kliniği başlayan çocuklarda sonraki dönemde başlayanlara göre altı yaşında astım gelişme riskinin dört kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (482). Von Kobyletzki ve ark. (479) yaptığı çalışmada ise ilk bir yaşta AD’li olmanın astım riskini üç kat artırdığı; bir yaşından sonra AD’li olmanın ise astım riskini artırmadığını göstermişlerdir. Ailesinde astım öyküsü bulunan 373 çocuğu kapsayan çalışmada ise ilk iki yaşta AD’li çocukların yedi yaşına geldiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bronş aşırı duyarlılığına sahip olduğu belirlenmiştir (495). Erken başlangıçlı kliniğe sahip hastalardaki artmış astım riski bu çocuklardaki artmış allerjen duyarlanma riski ile açıklanmaktadır (491) (**Kanıt düzeyi: Ib**). “*Children’s Health and Environmental Research (CHEER)*” isimli popülasyon çalışmasının sonuçları AD’li çocuklardaki artmış astım gelişim riskinin eşlik eden duyarlanma ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bu çalışmada erken başlangıçlı AD’li çocuklarda AD’nin okul çağı döneminde devam ettiği, çocuklarda astım geliştiği ve inhalen allerjen duyarlılığına sahip oldukları ortaya konmuştur (496) (**Kanıt düzeyi: Ib**).

Atopik dermatitte ortaya çıkan ve atopik yürüyüşte temel rol oynayan epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişen erken ve çoklu allerjen duyarlılığı astım gelişimindeki bir diğer önemli risk faktörüdür (263, 473, 491) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Erken başlangıçlı orta-ağır AD’li çocukların altı yaşına kadar olan allerjen duyarlılık özelliklerini inceleyen “*Observatory of Risks Linked with Cutaneous Atopy (ORCA)*” isimli çalışmada, zaman içinde besin duyarlılığının (%58’den %34’e) azaldığı, inhalen allerjen duyarlılığının ise (%17’den %67’ye) arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada altı yaşında inhalen duyarlılığın ortaya çıkmasında erken dönemde çoklu besin

duyarlılığına sahip olmanın en önemli risk faktörü olduğu (OR:3.72 [%95 GA; 1.68-8.30]) ve astımın en sık bu alt grupta geliştiği saptanmıştır (%36, $p<0.01$) (453). “*German Multi-Centre Allergy Study (MAS)*” ve “*Melbourne Atopic Cohort Study (MACS)*” sonuçları da AD’li çocuklarda astım gelişiminde hem erken başlangıçlı kliniğin hem de erken allerjen duyarlılığının birlikte risk faktörü olduğunu destekler (489, 497).

Atopik dermatitin şiddeti de astım gelişme riski ile ilişkilidir (491-495) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Amerikan Ulusal İzlem çalışmasının sonuçları da bu güçlü ilişkiyi desteklemektedir (456). Bu çalışmada hafif-orta AD’li olanların %23.4’ünde, ağır AD’li olanların ise %36.9’unda astım geliştiği ve ağır AD’li olanlarda beş kat daha fazla ağır astım kliniği geliştiği saptanmıştır (456). *German Multi-Centre Allergy Study* başlıklı doğum kohort çalışması da ağır AD’li çocuklarda okul çağına astım gelişim riskini altı kat artırdığını göstermiştir (497). Benzer diğer çalışmalarda da hafif AD’li hastaların %20-30’da; ağır AD’li olanların ise %60-70’inde astım geliştiği gösterilmiştir (491).

Bazı çalışmalar cinsiyetin de AD’de astım gelişimi için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (263, 491) (**Kanıt düzeyi: II**). Yüksek riskli 620 çocuğun dahil edildiği MACS doğum kohort çalışması kız cinsiyetin (OR:0.88 [%95 GA; 0.43-1.77]) aksine erkek cinsiyetin (OR:2.45 [%95 GA; 1.31-4.46]) AD’de astım gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermiştir (489).

Allerjik rinit

Atopik dermatit seyrinde olguların %45-75’inde allerjik rinit gelişir (492-498) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Astımda olduğu gibi atopik yürüyüşün bir geç basamağı olarak özellikle erken başlangıçlı, persistan seyirli ve orta-ağır kliniğe sahip hastalarda allerjik rinit daha sık görülür (263, 491, 492) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Alman doğum kohortu yaşamın erken döneminde (<2 yaş) AD’ye sahip olmanın yedi yaşında mevsimsel allerjik rinit gelişimini yaklaşık 2.5 kat artırdığını göstermiştir (499). İsveç DBH çalışması da AD’nin allerjik rinit riskini benzer oranda artırdığını (OR:2.63 [%95 GA; 1.85-3.73]), bu riskin erken başlangıçlı, persistan ve ağır AD’li hastalarda en yüksek olduğunu göstermiştir (479). Yüksek riskli çocukların dahil edildiği ve yedi yaşına kadar izlemin yapıldığı çalışmada erken başlangıçlı ve persistan AD’ye sahip çocuklarda allerjik rinit gelişme riskinin yaklaşık 3.5 kat arttığı saptanmıştır (OR:3.47 [%95 GA; 1.34-8.99]) (495).

Epidemiyolojik çalışmalar allerjik rinit ve astım arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır (500- 503) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Yapılan çalışmalarda allerjik rinitli hastalarda astım prevalansı %80 gibi oldukça yüksek bulunmuştur (504). Allerjik rinitli hastaların pek çoğunda bronş aşırı duyarlılığı olduğu ve allerjik rinitin astım gelişimi için risk faktörü olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (478, 505) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Astım gelişme riski riniti olmayan hastalarda %2 iken riniti olan hastalarda %18.8'e çıkmaktadır (502).

Atopik Yürüyüşte Besin Allerjisinin Rolü

Son 10 yıl içinde besin allerjisi prevalansı belirgin olarak artmaktadır (506, 507) (**Kanıt düzeyi: Ia**). Özellikle erken başlangıçlı, şiddetli ve persistan AD'li hastaların %35'inde eşlik eden besin allerjisi olup AD için önemli bir tetikleyici görevi görmektedir (508) (**Kanıt düzeyi: Ib**).

Atopik dermatitli hastalarda besin duyarlılığının sıklığı artmıştır (263, 473, 492) (**Kanıt düzeyi: Ia**). ORCA çalışması sonuçlarına göre yumurta, yer fıstığı ve inek sütü AD'li hastalardaki besin duyarlılığının yaklaşık %95'ini oluştururken, diğer benzer çalışmalar ülkeler arasında duyarlılık oranlarının farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (491, 509). *Barn (Children's) Allergy Milieu Stockholm Epidemiology* (BAMSE) isimli İsveç kohort grubunda yumurta (%21); *Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study* isimli Avustralya kohort grubunda yer fıstığı (%45) ve İtalya kohort grubunda inek sütü (%48) duyarlılık görülen en sık besinlerdir (510). Besin duyarlılığı erken başlangıçlı ve ağır kliniğe sahip olan AD'li çocuklarda daha sık bulunmuştur (263, 491). *Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes* (GUSTO) isimli 792 çocuğun dahil edildiği doğum kohort çalışması sonuçları, 18. ayda besin duyarlılığı sahip olma ile ilk altı ayda AD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (OR:46.51 [%95 GA; 3.44-628.81]) (511, 512). Tsakok ve ark. (513) yakın zamanda yaptığı meta-analizde, üç aylıkken AD sahip olanlarda olmayanlara göre besin duyarlılığı sıklığı altı kat fazla saptanmıştır (513) (**Kanıt düzeyi: Ia**).

Artmış besin duyarlılığına paralel olarak besin allerjisinin sıklığı da AD'li hastalarda artış gösterir (513). Özellikle erken başlangıçlı, persistan ve ağır kliniğe sahip hastalarda besin allerjisi gelişme riski daha fazladır (263, 491) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Yüksek riskli çocukların dahil edildiği ve yedi yaşına kadar izlemin yapıldığı çalışmada

erken başlangıçlı AD'li çocuklarda besin allerjisinin görülme riski yaklaşık 13 kat artmaktadır (OR:13.4 [%95 GA; 2.94-61.4]) (495). Ancak besin duyarlılığı gelişen her AD'li hastada besin allerjisi kliniği gözlenmez (473, 492). Tamamı erken başlangıçlı (<12 ay) ve orta-ağır kliniğe sahip AD'li çocukların bulunduğu izlem çalışmasında besin duyarlılığı olguların %57.5'inde saptanmışken, besin allerji sadece %11.7'sinde gelişmiştir (509). Üç aylıktan altı yaşa kadar çocukların izlendiği *Danish Allergy Research Cohort* (DARC) çalışmasında 122 AD'li hastanın %52'sinde besin duyarlılığı gözlenirken, sadece %15'inde besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin allerjisi saptanmıştır (514). Aynı zamanda son dönemde yayınlanan orta-ağır AD'li çocukların dahil edildiği Güney Afrika çalışmasında besin duyarlılığına sahip olanların yaklaşık %44'ünde besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin allerjisi olduğu gösterilmiştir (515).

Atopik Yürüyüş ve Atopik Dermatitte Deri Bariyer Bozukluğu

Atopik dermatitli çocukların bir kısmında hastalık yıllarca devam etmektedir (516). Zaman içinde atopik dermatitin düzelmesi veya diğer allerjik hastalıkların gelişim mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, seyrin çevresel ve genetik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (517).

Derinin bir fiziksel ve kimyasal bariyer olarak fonksiyon görebilmesi için epidermal bariyerin sağlam olması gereklidir. Filagrin (FLG) genindeki mutasyonlar epidermiste veya lipit yapısında değişikliklere yol açarak transepidermal su kaybına ve enflamasyona neden olmaktadır (517-519) (**Kanıt düzeyi: LB**). Transepidermal su kaybı AD'nin şiddeti ile ilişkilidir (520) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Atopik dermatitli hastaların keratinositleri çevresel tetikleyicilere IL-13 ve Timik stromal lenfopoietin (TSLP) de içeren abartılı bir yanıt vermekte ve bu durum Th2 baskın enflamasyona yol açmaktadır (521) (**Kanıt düzeyi: LB**). Interlökin-13, TSLP aracılı mekanizma ile AD'de tetiklenmekte ve atopik yürüyüşe ilerleyiş gerçekleşmektedir (522).

Bütünlüğü bozulmuş epidermal bariyer çevresel allerjenlerin deri yolu ile girişini kolaylaştırmakta ve allerjenlerin antijen sunan hücre veya efektör hücrelerle etkileşmesini kolaylaştırmaktadır. Bu durum sistemik IgE duyarlanmasına ve hastalığın non-atopik durumdan allerjik duruma geçişine yol açmaktadır. Bu durum da AD

ve artmış allerjik astım ve/veya allerjik rinit gelişme riski arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (491, 523). Bu bütünlüğü bozulmuş deri bariyerinin oluşumu ve nedenleri oldukça karmaşık mekanizmalar ile gerçekleşirken, genetik, immünolojik ve özellikle çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluşmaktadır (523). Bugün için atopik yürüyüşün AD'den allerjik astım ve allerjik rinite ilerleyiş mekanizması ve ilgili risk faktörleri **Şekil 9**'da verilmiştir (491) (**Kanıt düzeyi: Ib**).

Atopik Yürüyüşte Filagrin Mutasyonlarının Rolü

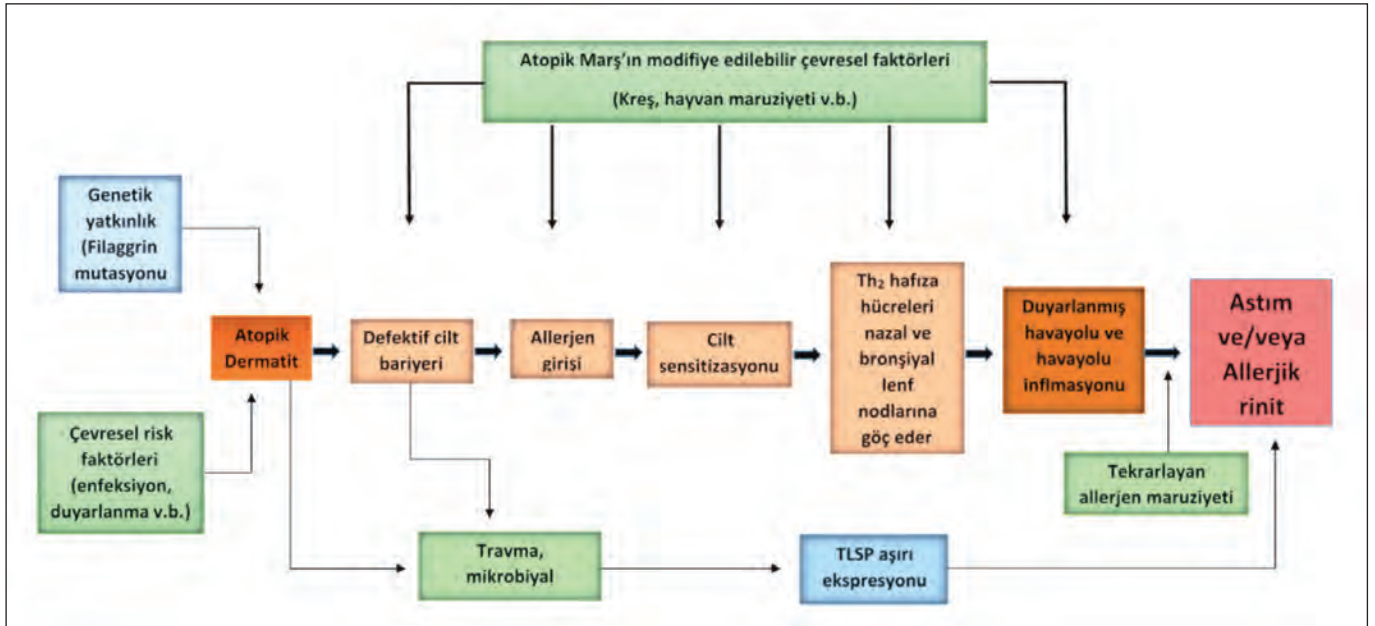
Filagrin gen mutasyonu taşıyan hastaların %60'ında AD gelişmekte ve %40'ında ise gelişmemektedir (524) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Atopik dermatitli hastaların %15-46'sında FLG geninde mutasyon saptanmaktadır (525). Filagrin genindeki mutasyonlar hastalığın kronik ve persistan seyretmesine ve IgE aracılı duyarlanmaya katkıda bulunmaktadır (526) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Atopik dermatitli hastalarda FLG gen mutasyonu bulunması deri bariyer defektlerine ve savunma mekanizmalarının bozulmasına neden olmakta ve bu yolla patojen ve allerjenlerin kolayca deriye penetre olmasına yol açarak Th2 aracılı kronik enflamasyona neden olmaktadır (428). Filagrin mutasyonları ile inhalen ve besin allerjenlerine karşı IgE aracılı duyarlanma, allerjik rinit ve astım gelişimi arasında belirgin ilişki bulunmaktadır (57, 527, 528) (**Kanıt düzeyi:**

Ib). Filagrin gen mutasyonlarının sadece AD'li hastalarda allerjik duyarlanma, allerjik rinit ve astım gelişimi için yatkınlık yaratması FLG'nin AD ve atopik yürüyüş patogenezindeki rolünü kuvvetle desteklemektedir (529) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Atopik dermatitli hastaların FLG gen mutasyonu taşıyan kısmında astım gelişme riskinin yüksek olması astımın deri bariyer fonksiyonları bozulduktan sonra gelişen allerjik duyarlanmaya sekonder olduğunu düşündürmektedir (530, 531) (**Kanıt düzeyi: Ib**).

Atopik yürüyüş denilen bu durum için temel risk faktörleri **Tablo 10**'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Atopik yürüyüş için risk faktörleri

Atopik yürüyüş için risk faktörleri
• Anne ve babada allerjik rinit ve astım öyküsü
• Filagrin gen mutasyonu
• Erken başlangıç
• Ağır atopik dermatit
• Atopik dermatit kontrolünün kötü olması
• Biyolojik atopi belirtileri (inhalen veya besin allerjenlerine sIgE yanıtı)
• Erken atopik dermatit ve hıslıltı birlikteliği



Şekil 9. Atopik yürüyüşün mekanizması ve bu süreçte etkili olan faktörler.
TLSP: Timik stromal lenfopoietin.

Sonuç

Atopik dermatit doğumdan sonra oluşan ilk allerjik hastalıktır. Özellikle ağır AD'li hastalarda besin allerjisi de bu tabloya eşlik etmekte ve tetikleyici rol üstlenmektedir. Bu çocuklardaki bozulmuş deri bariyer bütünlüğü çevresel allerjenlere karşı IgE aracılı duyarlılığa neden olmakta ve yaş ilerledikçe AD iyileşirken allerjik rinit veya astım bu tabloya eklenmektedir.

14. ATOPIK DERMATİTTE KORUNMA YÖNTEMLERİ

Atopik dermatit gelişiminde en önemli risk faktörü ebeveynde atopik hastalık olmasıdır. Ebeveynlerden birisinde atopik hastalık varsa çocukta atopik hastalık gelişme ihtimali %20-30 iken, her ikisinde de varsa çocukta atopik hastalık gelişme ihtimali %40-50'ye çıkmaktadır (532). Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde AD sıklığında son yıllarda belirgin artış olması genetik yatkınlığın dışında çevresel faktörlerin de hastalığın gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir.

Bu bölümde AD'den korunma yöntemlerinden bahsedilecektir.

- **Birincil korunma (primer):** Atopik dermatit bulguları henüz ortaya çıkmamış ancak yatkın olan kişilerde AD gelişiminin engellenmesi birincil korunmayı ifade etmektedir.
- **İkincil korunma (sekonder):** Atopik dermatit tanısı konulmuş bir hastada deri lezyonlarının ortaya çıkmasını bir anlamda alevlenmeleri engellemeyi ifade etmektedir.
- **Üçüncül korunma (tersiyer):** Atopik dermatite bağlı komplikasyonları ve yaşam üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmayı ifade etmektedir.

i. Birincil Korunma (primer)

Atopik dermatitte birincil korunmayla ilgili önlemlerin çoğu halen tartışmalıdır. Bin dokuzyüz seksenli yıllarda gündeme gelen hijyen hipotezinde; hijyen şartlarının iyi olması, aşılama, hayvan epitelleri ile az temas vb., çevresel mikroorganizmalarla karşılaşmayı azalttığı ve bunun sonucunda AD sıklığında artışa neden olduğu düşünülmüyordu. Günümüzde bu ilişkinin bu kadar güçlü olduğu düşünülmemekle birlikte, dış ortamdaki antijenlere tolerans gelişmesine katkı sağlayan ve bağırsak florasındaki değişiklikten etkilenen gastrointestinal

immün sistemin önemli rol aldığı düşünülmektedir. Antibiyotik kullanımı bağırsak florasını bozduğu için AD gelişimine katkı sağlarken, probiyotik kullanımının karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Enfeksiyonlar

Prenatal dönemde annenin iki ve daha fazla enfeksiyon geçirmesi AD sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (533). Postnatal dönemde de düzenli olarak enfeksiyonlara maruz kalmanın AD'nin sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (534, 535) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Yine gastrointestinal endoparazitler Th2 bağımlı immün cevabı güçlü bir şekilde uyarmakta ve büyük miktarda IgE salgılanmasına neden olmaktadır. Bu durumun atopik hastalık gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkaridler (endotoksinler) IL-10 ve TNF- γ salınımını artırmakta ve böylece AD gelişimi azalmaktadır. Bu teoriden yola çıkarak, hayvanlara maruz kalan ve Gr(-) bakterilerin yoğun olduğu kırsal alanda yaşayan bireylerde AD sıklığının neden azalmış olduğu açıklanabilir (534, 535).

Aşılama

Aşılama ile kişinin enfeksiyöz etkenlere maruziyeti azalmakta ve Th2 cevabının ağırlık kazanmasıyla, atopik hastalıkların sıklığının arttığı düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalar durumun tersini göstermektedir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, difteri-tetanoz-boğmaca (DTB) aşısından sonra 12 yaşındaki çocuklarda AD sıklığında bir miktar artış olduğu gösterilmiştir (536). Yine, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısından 3-15 yıl sonra AD sıklığında iki kat artış olduğu rapor edilmiştir (537). Ancak, bu çalışmalar randomize kontrollü çalışmalar değildir. Geçtiğimiz yıl Danimarka'da yapılan oldukça geniş katımlı randomize kontrollü bir çalışmada atopiye eğilimi olan bebeklerde yenidoğan döneminde BCG aşısının yapılmasının AD gelişim oranlarını belirgin azalttığı gösterilmiştir (538). Benzer şekilde Almanya'da yapılan bir başka araştırmada, hayatın ilk bir yılında uygulanan aşılama program ile AD'nin de içinde bulunduğu atopik hastalık sıklığında herhangi artışa neden olmadığı belirlenmiştir (539) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

Bazı çalışmalarda tüberküloz ve BCG aşısı ile atopik hastalık gelişimi arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiş olsa da, Japonya'dan yapılan bir çalışmada tüberkülin

yanıtı güçlü olan 12-13 yaşlarındaki çocuklarda AD gelişme riskinin %50'den daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum Th1 yanıtının baskın olması ve IFN- γ üretimiyle ilişkilendirilmiştir (540) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**).

Antibiyotikler

Yapılan çalışmalar antibiyotik kullanımı ile AD gelişimi arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (536, 541, 542) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Antibiyotik kullanımı bağırsak florasını bozmakta ve bunun sonucunda da intestinal immün sistem hasarlanmakta ve AD gelişme riski artmaktadır.

Probiyotikler

Probiyotiklerle yapılan çalışmalarda probiyotik alımının (*Lactobacillus* spp. türleri), AD gelişimini ve hastalığın şiddetini belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada doğumdan 2-4 hafta önce atopik hastalık öyküsü olan anneye ve doğumdan altı ay sonrasına kadar bebeğe 1×10^{10} koloni *Lactobacillus rhamnosus* verilmesinin AD gelişme riskini %50 azalttığı gösterilmiştir (543, 544) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**).

Beslenme

Atopik hastalıkların gelişimini önlemek için ilk altı ay anne sütüyle beslenme önerilmektedir. Dörtbin seksen dokuz hasta ile yapılmış bir çalışmada, ilk dört ay anne sütüyle beslenmiş olmanın ilk dört yılda egzama gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (545) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Ayrıca atopik hastalık geliştirme açısından risk taşıyan bebeklerin ilk 4-6 ayda ileri derece hidrolize mama (eHF) ile beslenmesi, süt ve süt ürünlerinden kaçınılması ve katı besinlere dördüncü aydan sonra başlanılmasının AD gelişimini önlediği gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Ancak altıncı aydan sonra eHF verilmesi AD gelişimini önlememektedir (546-550) (**Kanıt düzeyi: IIa, Öneri düzeyi: B**).

Şehir Yaşamı

Tayvan'da yapılan bir çalışmada apartmanda doğmuş ve gebeliğini apartman dairesinde geçirmiş annelerden doğan çocuklarda AD sıklığı daha fazla olduğu görülmüştür (551) (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**). Duvar boyaları, zemin cilaları ve yeni mobilyalardan ortama kimyasal maddelerin (pigment, monomer, çözücü,

yüzey aktif maddeler vb.) yayılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu kimyasallardan uçucu organik bileşenler plasentayı geçebilmekte, IL-4 salınımında artışa ve IFN- γ salınımında azalışa neden olmaktadır. Ayrıca yenidoğan bebeklerde deri bariyer fonksiyonlarını bozmakta ve ev tozlarına duyarlı olan kişilerde egzama gelişimine katkı sağlamaktadırlar.

Küf mantarı / rutubet

Nemli ve sıcak ortamlarda (sıcaklık 15-30 derece, nem oranı: %70-80) ev içi çoğalmaları kolaylaşan *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi mantarların atopik hastalıkların gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (**Kanıt düzeyi: IV**).

Sonuç olarak birincil korunma tartışmalı olmakla birlikte AD gelişimini önlemede şu anki bilgiler ışığında aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

Öneriler:

- Bebekler ilk 4-6 ay anne sütü ile beslenmelidir.
- Katı yiyecekler 4-6. aydan sonra başlanmalıdır.

ii. İkincil Korunma (sekonder)

İkincil korunmanın temel yaklaşımı deri bariyer bütünlüğünü sağlamaktır. Özellikle nemlendirme ve deri iritanlarından kaçınmak önemlidir. Bu nedenle hasta ve ailesine nelerden kaçınması gerektiği ve alevlenmeleri azaltmak için hayatlarında ne gibi değişiklikler yapmaları gerektiği konusunda eğitim verilmelidir.

Deri Bariyer Bütünlüğünün Korunması

Atopik dermatit tedavi yaklaşımında; deri bariyer fonksiyonunun yeniden eski haline gelmesi için deride kuruluğa neden olan sabun ve deterjan gibi maddeler ile temastan kaçınılmalıdır. Çünkü sabun ile cildi yıkamak en az 90 dakika süre ile pH'yı artırmakta ve derinin proteaz bağımlı bariyer fonksiyonunu bozmaktadır. Ayrıca korneositlerden pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Yeni elbiseler yüksek oranda formaldehit içeriklerinden dolayı deride irritasyona neden olabilmektedirler. Bu nedenle, yeni alınan elbiseler yıkandıktan sonra giyilmelidir. Hava ve iklim şartları da AD'in alevlenmesinde rol oynayabilmektedir. Hava sıcaklığı 18-22 derece, nem oranı ise %50'den az olmalıdır. Hastaların günde bir kez kısa süre ile banyo yapmaları ve nemlendirici kullanmaları ikincil korunma önlemleridir (186).

Bakteriyel Süperenfeksiyon

Atopik dermatitli hastaların ciltleri gram pozitif *S. aureus* kolonizasyonu açısından duyarlıdır ve hastaların %90'ında kolonizasyon tespit edilebilmektedir. Epidermal bariyerin bozuk olmasından dolayı artmış geçirgenlik, *S. aureus* kolonizasyonuna zemin hazırlamaktadır. Yüzey pH'sının artması, uzun zincirli yağ asitlerinin, seramit metabolitlerinin ve sfingosin düzeyinin azalması *S. aureus* kolonizasyonuna katkı sağlamaktadır. Th2 bağımlı mekanizmalarla açığa çıkan ve antimikrobiyal peptitlerden *human cathelicidin LL-37*, *human β -defensin 2* ve *3* seviyeleri de AD'de düşük bulunmaktadır. *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu sonucu hasarlı olan bariyer fonksiyonu daha da bozulmaktadır. Süperantijen olarak da bilinen *S. aureus* enterotoksini T ve B lenfositleri aktive etmekte, IL-31 üretimini ve dolayısıyla enflamasyonu artırmaktadır (552). Ayrıca süperantijen glukokortikoid reseptörlerini azaltmakta ve tedavide direnç neden olmaktadır.

Yeterli deri bakımı yapılırsa deri bütünlüğü sağlanacak ve *S. aureus* kolonizasyonu önemli ölçüde engellenecektir. Ayrıca, son dönemlerde yeni bir tedavi yöntemi olarak görülen probiotik bakteri *S. epidermidis*'in AD'de yararlı etkilerinden bahsedilmektedir. Probiotik bakteri *S. epidermidis*, *human β -defensin 2* ve *3*'ün üretimini artırmakta ve patojenlerin kolonizasyonunu önlemektedir (553) (**Kanıt düzeyi: IIb**). Fakat, ribonükleaz, RNase 7 ise *S. aureus* kolonizasyonunu engellemektedir. *S. aureus*'un deriye penetrasyonundan sonra iki hafta içinde RNase 7 salgılanmakta ve salınımı IL-1 β ve IFN- γ ile indüklenmektedir (554).

Besin Allerjenlerinin Önemi

Orta ve ağır şiddette AD'li vakaların ancak %30'unda alevlenmelere besin allerjenleri neden olmaktadır. Süt, yumurta, kuruyemişler, balık, buğday ve soya majör besin allerjenleridir. Besinlerin AD'nin alevlenmesindeki rolü; sadece duyarlılığının tespit edilmesi ile değil mutlaka oral besin yükleme testi ile doğrulanmalıdır. Besinlerin AD alevlenmesine neden olduğu doğrulanıyorsa besin diyetten çıkarılmalıdır.

İnhalan Allerjenlerin Rolü

Atopik dermatit alevlenmelerinde tetikleyen etken belirlenemediği zaman, inhalan allerjenler akla gelmelidir. İnhalan allerjenler için sIgE düzeyi bakılması, deri prik ve

yama testlerinin uygulanması gerekmektedir. Özellikle ev tozu akarlarının alevlenmelerde rolünün olabileceği üzerinde durulmaktadır (517, 555) (**Kanıt düzeyi: Ib**). Alevlenmelerin önlenmesi için allerjenlerden kaçınılması korunmanın temelini oluşturmaktadır. Ev tozu akarları ılıman ve nemli ortamlarda çoğalır. Bu nedenle oda nemi %40-50 oranında, sıcaklık da 18-19°C'de olmalıdır. Oda sık sık havalandırılmalı ve özel allerji filtreli süpürge kullanılmalıdır. Kuş tüyü ve yünlü yastıklar anti-allerjik yataklarla değiştirilmelidir. Yorganlar sıkı dokumalı özel örtülerle örtülmelidir. Ev tozları için uygun ortamlar olan halı, perde ve özel döşemeli mobilyalar kaldırılmalıdır (**Öneri düzeyi: A**).

Kaşıntı Kontrolü

Kaşıntı, AD'nin major bulgularından birisidir ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Kaşıntı özellikle geceleri şiddetlenir ve uyku problemlerine de neden olur. Kaşınma ile deride epidermal bariyer daha da bozulmakta vesemptomlar tetiklenmektedir. Bu nedenle kaşıntıyı artıran faktörlerden kaçınılmalıdır. Terleme, cildin kuruluğu, fiziksel aktivite, duygusal stresler, yün veya sentetik giysiler ve sıcak su kaşıntıyı artırabilir. Kaşıntıyı azaltmak için, pamuklu, bir beden büyük ve hava koşullarına uygun elbiseler giyilmelidir. Yünlü ve ipeksi giysilerin cilt ile direk temasından kaçınılmalıdır. Aşırı sıcak ve nemli havalardan kaçınılmalıdır. Yaz dönemlerinde uygun sıcaklık ve nem için kliması olan ortamlar tercih edilmelidir. Fiziksel aktivite için yüzme tercih edilmelidir. Ancak havuzda klorlu su kullanılmışsa yüzmeyen hemen sonra mutlaka duş alınmalıdır.

Stresin Kontrolü

Stres ile AD alevlenmeleri arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Atopik dermatit patogeneğinde Th2 aracılı immün mekanizma rol almaktadır. Stres esnasında salınan hormonlar Th1 hücreleri üzerine immünosupresif etki ettiği ve böylece Th2 hücrelerinin dominant hale geldiği düşünülmektedir. Atopik dermatitli hastalarda stresin azaltılması ile lezyonların şiddetinin azalacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak ikincil korunmada aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

- Günde en fazla bir kez kısa süreli banyo yapılmalıdır.
- Nemlendiriciler ihtiyaca göre düzenli kullanılmalıdır.
- Deri iritanlarından kaçınılmalıdır.

- Besin allerjenlerin alevlenmelere neden olduğu tespit edilmişse diyetten çıkarılmalıdır.
- Terlemeden kaçınılmalıdır.
- Stresten uzak durulmalıdır.

iii. Üçüncül Korunma (tersiyer)

Atopik dermatite bağlı komplikasyonları ve onların yaşam üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmak hedeflenmektedir.

15. ATOPIK DERMATİTİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Erken çocuklukta başlayan ve bazen erişkin yaşlarda da devam edebilen AD kişinin kendisi kadar aile bireylerini de etkileme potansiyeline sahiptir. Bu etkiler yaşam kalitesinde bozulmanın yanı sıra, sosyal, akademik, mesleki ve maddi açılardan da olabilir.

i. Atopik Dermatitli Çocuklarda Yaşam Kalitesi

Yaşları 5-16 arasında değişen 540 çocuğu kapsayan bir araştırmada yaşam kalitesini en çok etkileyen kronik deri hastalıkları olarak psöriazis (%30.6) ve AD (%30.5) bulunmuştur. Tüm kronik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise serebral palsi (%38) ilk sırayı alırken, bunu yaygın AD (%33), renal hastalık (%33), kistik fibrozis (%32), ürtiker (%28), astım (%28) ve psöriazis (%27) izlemiştir (555).

Chamlin ve ark., AD'nin, hastaların en az %20'sinde kaşıma, uyku, ağrı, kanama ve diyet kısıtlaması gibi etkilere yol açtığını belirtmişlerdir (556). Hastalığın, davranışsal sorunlar, irritabilite, ağlama ve tedavi gibi duygusal etkilerinin olduğu, giyinme, banyo yapma, oyun oynama ve yüzme gibi aktivitelerde kısıtlanma yaptığı vurgulanmıştır. Diğer çalışmalarda da AD'nin kaşıma-kaşıma ve uyku üzerine olumsuz etkileri, tedavisindeki güçlükler, spor yapmayı kısıtlaması ve utanmaya neden olması gibi sosyal boyutlarının da olduğu belirtilmiştir (557, 558). Her ne kadar farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiş olsa da, hastalığın seyri ağır olanlarda yaşam kalitesi daha kötü etkilenir (559, 560).

ii. Atopik Dermatitli Erişkinlerde Yaşam Kalitesi

Sosyal hayat ve basit günlük aktivitelerde (giyinme, traş olma, makyaj yapma vb.) ciddi kısıtlanmalar olabilir

(561-563). Yaşam kalitesindeki bozulma hastalığın şiddeti ile artan kaşıntı ve uyku bozukluğu ile ilişkilidir (564, 565). Ancak yaşam kalitesi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin orta dereceli olduğu ve yüz gibi görünen bölgelerde veya genital tutulum olduğunda yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (448, 564). Yani erişkinlerde yaşam kalitesindeki bozulmaya AD şiddeti dışında faktörler etki etmektedir (447).

Oslo'da yapılan bir çalışmada egzema, intihar eğilimi ve ruh sağlığı problemleri ile ilişkili bulunmuştur (566). Ayrıca AD sosyal izolasyona, kişisel güven ve okul/iş gücü kaybına neden olmaktadır (446).

iii. Atopik Dermatitli Hastaların Ailelerinde Yaşam Kalitesi

Atopik dermatitli bir çocuğa sahip olmak, ebeveynler için de gerek uyku kalitesi bozukluğu gerek de duygusal açıdan yıpratıcı olabilir. Polonya'da yapılan bir çalışmada AD'li çocuğu olan ebeveynlerin yaşam kalitesi belirgin olarak etkilenmiş, yaşam kalitesindeki bozulma annelerde daha fazla bulunmuştur (567). İkiyüzyetmiş AD hastasını kapsayan bir çalışmada ebeveynlerin %61'inde uyku bozukluğu olduğu bildirilmiştir (568). Holm ve Jemec (569) ise AD'li çocukları olan ebeveynlerin çocuklarının tedavisi için günde ortalama 63 dakika ayırdıklarını bildirmişlerdir.

iv. Yaşam Kalitesini Değerlendirme Ölçekleri

Literatürde AD'nin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için çok çeşitli yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılanları DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ve CDLQI (*Children Dermatology Life Quality Index*)'dir, AD'ye özgün sütçocuğu ve aile yaşam kalite ölçekleri arasında ise IDQoL (*Infant Dermatitis Quality of Life Index*) ve DFI (*The dermatitis family impact*) en sık kullanılanlardır (570).

Yaşam kalitesi ölçeklerini genel olarak dermatolojiye özgün olanlar ve AD'ye özgün olanlar olarak ayırabiliriz. Hastalığa özgü olmayan anketler hastalığın bazı özelliklerine değinemeyip yarattığı yaşam kalitesi etkisini tam olarak yansıtamayabilir. Bu nedenle hastalığa özgü veya dermatolojiye özgü anketlerin kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Ayrıca kullanılacak anketin kullanılacağı ülkenin dili için geçerliliği, güvenilirliği ve yanıtlanabilirliğinin test edilmiş ve o dile uyarlanmış olması önem taşır (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Bu makalede genel ölçekler üzerinde fazla durulmayacaktır ancak isimlerini verecek olursak; erişkinler için kullanılanlar *EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D)*, *Short form-36*, *Short Form-12*, *Health Utilities Index Mark 3*, *World Health Organization Quality of Life (WHOQoL-26)*, *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACT-G) Survey*, *Fragebogen Alltagsleben*, çocuklarda kullanılanlar *Quality of Life in Children-Revised (KINDL-R)*, *Quality of Life Scale for Children (AUQEI-Autoquestionnaire qualite de vie enfant em image)*, *Child Health Questionnaire (CHQ)*, *DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM)-37*, *Vecu et Sante Percue de l'adolescent (VSP-A)*, *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*, *Children Life Quality Index (CLQI)*'dir (570).

Bunlardan en sık kullanılanlar üzerinde durulacaktır: Bunlar arasında AD'de en sık kullanılmakta olanı EQ5D'dir:

1. EuroQoL 5-Dimension (EQ5D)

Hareket (mobility), öz-bakım (self-care), olağan aktiviteler (usual activities), ağrı/rahatsızlık (pain/discomfort) ve endişe/depresyon (anxiety/depression) olmak üzere beş boyuttan oluşur. Her bir boyuta verilen cevaplar; problem yok, biraz problem var ve major problem olmak üzere üç seçeneğlidir. Türkçe versiyonu 2009 yılında geliştirilmiştir (571).

Atopik dermatitte kullanılan dermatolojiye özgü ölçekler **Tablo 11**'de gösterilmektedir.

2. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Finlay ve ark. (572) tarafından 1994 yılında geliştirilen bu anket; basit, kısa, anlaşılır, hastalara yönelik bir anket formu olup günlük rutin klinik çalışmalarda kullanılabilir. Hastalara hastalıkları ile ilgili toplam 10 soru ve her biri için dört cevap seçeneği sunulmaktadır. Sorular son bir hafta içerisinde hastalığın semptom, duygu, günlük aktivite, boş zaman, iş/okul, ilişkileri ve tedavi üzerine etkilerini anlamaya yöneliktir (598). Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, dermatolojiye özgü testler içinde en önemli ve hakkında en çok deneyime sahip olunan yaşam kalitesi ölçeğidir (573). Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'nin Türkçe uyarlaması Öztürkcan ve ark. (574) tarafından 2012 yılında yapılmış ve dermatoloji uzmanları ve hastaları tarafından kabul edilebilir, geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu ortaya konmuştur.

Dermatolojik hastalıkların 4-14 yaş çocuklar üzerindeki etkisini ölçmek için 1995 yılında 10 sorudan oluşan ve cevapların doğrudan çocuklardan alındığı Çocuklarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (ÇDYKİ) (*Children's Dermatology Life Quality Index*) geliştirilmiştir (575). Bu anketin çizgi film karakteri içeren resimli versiyonu geliştirilmiş, hem çocuk hem de ebeveynleri tarafından daha fazla tercih edilmesi sağlanmıştır (576). Aile DYKİ indeksi hem AD'li çocukların ebeveynleri hem de yetişkin hastaların aile üyeleri tarafından kullanılabilen 10 sorudan oluşan bir ankettir (577).

Tablo 11: Atopik dermatitte kullanılan yaşam kalite ölçekleri

Yetişkinler	Aile	Çocuk
Skindex-29	Aile DYKİ	Çocuk DYKİ
Skindex-16		Toddler QoL
Skindex-17		
Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)		
Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL) *		
Freiburger Quality Of Life Index (FLQA-d) *		
Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DIELH) *		
VQ-Dermato		
Adjustment to Chronic Skin Diseases Questionnaire (Subscale 5: Impact on Quality of Life) *		
Chronic Skin Disease Questionnaire (CSDQ) *		

* Türkçeye uyarlanmış versiyonu olmayan ölçeklerin orijinal adı korunmuştur.

3. Skindex-29

Skindex-29, dermatozu olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış, toplam 29 soru içeren bir anketir. Chren ve ark. (578) tarafından geliştirilen anketin orijinal versiyonu 61 sorudan oluşmaktadır. Ancak, kolay uygulanabilir olması açısından 29 soruluk versiyonu orijinalinin yerini almıştır (579, 580). Anket üç skala içermektedir, bunlar; semptom, fonksiyon ve duygudurum skalalarıdır. Skindex-29'un Türkçe versiyonu 2007 yılında Aksu ve ark. (580) tarafından geliştirilmiş ve anlaşılır, kullanılabilir, güvenilir, geçerli bir değerlendirme anketi olduğu belirtilmiştir.

Atopik dermatitte kullanılan hastalığa özgün anketler **Tablo 12'**de gösterilmektedir.

DYKİ ve ÇDYKİ en sık kullanılan anketler olmakla birlikte, IDQoL ve DFİ AD'de en yaygın kullanılan ve özgün olan sütçocuğu ve aile YKİ'leridir (570).

4. Küçük Çocuk Dermatit Yaşam Kalite Endeksi (IDQoL)

Dört yaş altındaki AD'li çocuklar için geliştirilmiştir. Çocuğun ailesi veya ona bakım veren kişi tarafından iki veya üç dakikada doldurulabilen 10 sorudan oluşan kısa bir anketir (575).

5. Dermatit Aile Yüğü (DFI)

Dört cevaptan oluşan 10 soruluk anketir, aile tarafından uygulanır (576). İlk dört yaştaki çocuklar için

ebeveyn veya bakım veren kişilere, 5-16 yaş aralığındaki çocukların kendisine uygulanabilen, yetişkinler için ise yetişkinlere yönelik ölçekler kullanılmalıdır. Ayrıca her yaşta çocukla birlikte yaşayan aile bireyleri için aile yaşam kalite ölçekleri kullanılabilir (570) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Klinik çalışmalarda bir genel ölçek ile dermatolojiye özgü veya AD'ye özgü ölçeğin kombine edilmesi, klinik uygulamalar için ise dermatolojiye özgü ve/veya AD'ye özgü bir ölçeğin kullanılması önerilir (570) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

16. ATOPIK DERMATİTTE SOSYOEKONOMİK YÜK

Atopik dermatit (AD), kronik tekrarlayan alevlenmeler ile seyreden ve rahatsız edici cilt semptomları nedeniyle hastanın ve ailesinin hayatını kısıtlayabilen bir hastalıktır. Atopik dermatite hastalık yükü yaşam kalitesi, sosyal, akademik, ekonomik ve mesleki alanlarda değerlendirilebilir (447).

i. Semptomlarının Yüğü

Kaşıntı ve Uyku Bozukluğu

Atopik dermatinin majör bulgularından biri olan kaşıntı hastalar için önemli bir morbidite sebebidir. Kaşıntı, hastaların büyük çoğunluğu tarafından mücadele edilmesi güç bir semptom olarak adlandırılmaktadır.

Tablo 12: Atopik dermatitte kullanılan hastalığa özgü anketler

Yetişkin	Bakım veren (aile, bakıcı, vb....)	Çocuk
Atopic dermatitis burden scale for adults (ABS-A)		Infant Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) (bakıcı tarafından doldurulur)
The quality of life index for atopic dermatitis (qoLIAD)	The dermatitis family impact (DFI)	
	Quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD)	DISABKIDS Atopic Dermatitis Module (ADM)
	Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (CADIS)	
	Parents' Index Quality of Life – Atopic Dermatitis (PIQoL-AD)	
	The Quality of Life in Parents of Children with Atopic Dermatitis	
	The Childhood Impact of Atopic Dermatitis	
The Eczema Disability Index (ED)		

Elektronik ortamda yanıtlanan bir anket çalışmasına göre, hastaların %91'i her gün kaşıntılarının olduğunu belirtmiş, %68'i günde dört kereden daha sık kaşıntı yaşadıklarını belirtmiştir (582). Atopik dermatitte, fiziksel aktivite ile ortaya çıkan terleme ve beraberindeki kaşıntı, fiziksel aktivitelerin de kısıtlanmasına sebep olur (583).

Atopik dermatit, hem erişkin hem de çocuklarda uykuyu birçok açıdan negatif yönde etkileyebilir. Atopik dermatitli hastaların %47-60'ında uyku bozukluğu bulunmuştur (584). Atopik dermatitli olgularda uykuya dalmada zorlanma, uyku süresinde kısalma ve uyku bölünmeleri görülebilir. Yüz kırk sekiz 148 AD'li sütçocuğu ve 2937 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada, AD'li çocukların uyku süreleri daha kısa bulunmuştur (585). Kontrollü bir çalışmada 1-18 yaş arası 72, AD'li çocukta uyku kalitesi SCORAD indekslerinin yüksekliği oranında düşük, uykuya dalma süreleri daha uzun, uyku bölünmeleri daha fazla ve derin uyku periyodları daha kısa bulunmuştur (586). Ülkemizde Civelek ve ark. (10) yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 7623 olgudan %56'sı AD nedeniyle gece uykudan uyanma tariflemiş, %13,6'ü uyanma sıklığını haftada bir olarak belirtmiştir. Atopik dermatitte uyku bozukluğu sıklıkla kaşıntı ile ilişkilidir. Kaşıntı ve uyku ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada total kaşınma indeksi, AD'de tutulan vücut yüzey alanı, polisomnograf ve aktigraf ile değerlendirilen uyku kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (587, 588).

Atopik dermatit sadece hastanın değil aynı zamanda ebeveynlerin de uyku kalitesini olumsuz yönde etkiler. İkiyüz yetmiş AD'li hasta ve ailesinin alındığı bir çalışmada, ebeveynlerin %61'i çocuklarının AD'si nedeni ile kendi uykularının bozulduğunu belirtmişlerdir (589). Atopik dermatitli çocuğu olan yirmidokuz ailenin, astımlı çocuğu olan aileler ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise babalar 90 dakika/gece, anneler 78 dakika/gece AD'li çocuklarıyla ilgilendiklerini belirtirken astımlı çocukları olan ailelerde bu süre 0 dakika/gece bulunmuştur (590).

Ağrılı deri

Yakın zamanda ağrılı deri, AD semptomları içinde ayrı bir yakınma olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Üçyüz beş hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %42'si ağrılı deriden yakınmış ve egzema skorundaki artış ile ağrılı deri sıklığında uyumlu bir artış gözlenmiştir. Yazarlar tedavi yanıtını değerlendirirken kaşıntı ile birlikte derideki ağrının da göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır (591).

ii. Sosyal Yük

Atopik dermatitli olguların, hastalık nedeniyle ortaya çıkan semptom ve deride göz ile görünebilen değişiklikler nedeni ile fiziksel ve psikososyal sağlıkları etkilenebilir. Hastalığa ait nedenler ile okul/iş başarısı, meslek/arkadaş seçimi, çevre ile ilişkiler ve yaşam kalitesi olumsuz yönde değişebilir. Hastalar, cilt görünüşleri ve kaşıntıları nedeni ile utangaç ve düşük özgüvenli olabilir, iş ve okul çevresinden soyutlanabilirler. Ebeveynler ile yapılan bir ankette, velilerin %50'si diğer kişilerin kendi AD'li çocuklarıyla iletişim kurmaktan kaçındığını belirtmişlerdir (592). Uluslararası AD çalışmasında, olguların %36'sı hastalığın kendilerine olan güvenlerini etkilediğini, %27'si AD nedeniyle çevreden kötü muamele gördüklerini belirtmişlerdir (446). Üçyüz otuz altı üniversite öğrencisi ile yapılan bir ankette, olguların %29.1'i toplumda dikkat çeken bakışlara maruz kaldıklarını, %21.8'i partner bulmakta güçlük yaşadıklarını belirtmiş; her dört olgudan biri egzemanın sosyal yaşantısını etkilediğini söylemiştir (562).

Atopik dermatitli hastalar terleme ile artan yakınmaları nedeni ile sportif faaliyetlere katılmaktan çekinebilir. Bir çalışmada AD'li hastaların üçte biri sportif faaliyetlerden kaçındıklarını belirtmiştir. Bu çalışmada, kaçınma davranışının nedeni olarak en yüksek oranda belirtilen sebep yaşlılarından utanma olarak tariflenmiştir (593).

Atopik dermatit, akademik başarı ve meslek tercihini de etkileyebilir. Uluslararası Atopik Egzema ile Yaşam Çalışmasına göre, katılımcıların %32'si AD'nin okul/iş yaşantılarını etkilediğini, %14'ü iş yaşamındaki başarı düzeylerinin AD nedeniyle olumsuz yönde etkilendiğini belirtmişlerdir (446). Amerika Birleşik Devletleri'nde 61.770 katılımcıyla yapılan bir ankete göre, egzema ile beş günden fazla okul devamsızlığı ilişkili bulunmuş fakat egzema şiddeti ile okul devamsızlığı arasında bir ilişki saptanamamıştır (594). Başka bir çalışmada ise ağır egzeması olanların %43'ünde, hafif egzeması olanların %10'nunda, orta egzeması olanların %5'inde bir günden fazla okul devamsızlığı tariflenmiştir (595). Atopik dermatitin meslek tercihine etkisini araştıran bir çalışmada, AD hastalarının sakındığı meslekler sağlık, besin hazırlama, temizlik, saç bakımı, otomobil tamiri ile ilgili alanlar olarak belirtilmiştir (447).

iii. Ekonomik Yük

Atopik dermatitte ekonomik yük, AD nedeniyle hastanın ve ailesinin harcamalarını ve AD'nin sağlık

harcamaları içindeki payını kapsar. Ekonomik yük hesaplanırken doğrudan ve dolaylı maliyetler göz önüne alınır. Doğrudan maliyetler içinde reçeteler, doktor vizitleri, acil başvuruları, hastane maliyetleri, reçete ile karşılanmayan cilt bakım ürünlerinin tutarı bulunur. Dolaylı maliyetler ise işte/okulda üretkenliğin düşmesi, AD nedeniyle okula gidilemeyen günler, yaşam kalitesinde azalma, komorbid hastalıkların maliyeti (atopik hastalıklar, alopesia areata, kutanöz ve ekstra-kutanöz enfeksiyonlar, depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), osteoporoz, anemi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, vb.) göz önüne alınır (447, 594). Atopik dermatit deri hastalıkları içinde en yüksek engelli yaşam süresi (disability adjusted life years) olan hastalıktır (596). Atopik dermatitin doğrudan ve dolaylı maliyetleri ABD verilerine göre yıllık beş milyar doların üzerindedir (597). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre AD'li olguların üçte biri yılda en az bir kez egzema nedeni ile doktora başvurmakta, %10'u en az bir gün okula gidememektedir (10).

Atopik dermatit, temelde sadece ayaktan tedavi edilen bir hastalık olarak görülse de pediatrik dermatoloji yatışları içinde önemli bir yer tutar. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre pediatrik dermatoloji yatışlarının %86'sını AD hastaları oluşturmaktadır (598). İki bin on sekiz yılında yayınlanan ve yaklaşık %50'si orta/ağır AD olan 349 erişkin olguyu içeren başka bir rapora göre, AD olgularının ko-morbid hastalıkları, sağlık merkezlerini kullanım oranları ve sağlık harcamaları kontrollere göre anlamlı derecede yüksek ve psoriasis hastalarına benzer bulunmuştur. Bu çalışmada AD olgularının hastane yatışları ve acil başvuruları, psoriasis hastalarına göre iki kat yüksektir (599).

Atopik dermatitte hastalığın maliyetini değerlendiren çalışmalarda genellikle reçetesiz satılan cilt bakım ürünlerinin maliyeti dikkate alınmamaktadır (596). Ülkemizde de AD'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan bu tür cilt bakım ürünleri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamaktadır. Güncel fiyatlar göz önüne alındığında tek başına nemlendirici maliyeti günde 2-3 kez kullanıldığında 17 g/m² uygulamayla ortalama yenidoğan-erişkin yaşlar için yaklaşık 50-300 TL/ay arasında değişmektedir. Banyo sırasında AD için kullanılan ürünlerin maliyeti eklendiğinde bu maliyetler en az ikiye katlanmakta ve önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

Cilt bakım ürünlerinin ve tedavide kullanılan ilaçların ekonomik maliyeti yanında tedavilerin devamlı olarak günde birkaç kez uygulanma gereksinimi de hastaya/aileye ayrı bir yük getirir. Atopik dermatitli hastalar ve ebeveynleri günlük cilt bakımı ve tedavilerine önemli bir vakit ayırmak zorunda kalır. Ağır AD'li popülasyonda yapılan bir çalışmada, ebeveynler günde yaklaşık bir saatlerini çocuklarının cilt bakımı için harcadıklarını belirtmişlerdir (600). Günde birkaç kez uygulanması gereken nemlendiriciler, aynı zamanda alevlenen lezyonların üzerine uygulanan topikal ilaçlar hastaları ve ailelerini diğer işlerinden ayırır ve tekrarlayan uygulamalar sıkıcı olabilir (601).

Sonuç olarak AD, hastaların kendileri ve aileleri için birçok açıdan yük oluşturan bir hastalıktır. Bu alanların iyi bilinmesi hastaların birçok açıdan iyi değerlendirilmesi ve tedavinin daha iyi yönetilmesi için önemlidir. Semptomlar, kaşıntı, ağrı, uyku, sosyal aktivitelerde kısıtlanma, iş/okul başarısında zorluklar, hastalığın getirdiği ekonomik yük değerlendirilmesi gereken başlıca alanlardır. Bu alanların farkındalığı ve hastanın yönetiminde bu konuların dikkate alınması AD'li hastaların tedavi başarısını ve yaşam kalitesini artırmada önemlidir.

Ek 1. SCORAD Endeksi

SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi**A. Yayılım (Yüzey alanına göre hesaplanır, toplam puan 100)**Skor: 

2 yaşın altında



Büyük çocuklarda

**B. Yoğunluk**

	Yok	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)
Eritem (kızarıklık)				
Ödem / Şişlik / papül				
Sulanma /krutlanma				
Ekskoriasyon (kaşıntı izi)				
Likenifikasyon (kalınlaşma)				
Kuruma (ikhtiyo)				

Skor: **C. Subjektif semptomlar**

Vizüel analog skala kullanılarak 0 – 10 üzerinden skorelama yapılır.

Son üç gece hiç şikayet yok ise 0 puan, bugüne kadar en ağır düzeyde şikayet var ise 10 puan verilir.

Uykusuzluk 0 _____ 10

Huzursuzluk 0 _____ 10

Skor: **Toplam skor: A/5 + 7B/2 + C**Toplam Skor: Değerlendirme 103 puan üzerinden yapılır
Hafif: < 25, Orta: 25-50, Ağır: >50

KAYNAKLAR

- Weiland S, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-12.
- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 383-96.
- Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Perez-Fernandez V, Brand PLP. The EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 359-366.
- Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Rigotti E, Pigozzi E, Boner AL. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children. *Br J Dermatol* 2008; 158: 539-543.
- Broberg A, Svensson A, Borres MP, Berg R. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy*. 2000; 55: 1025-9.
- Baek JO, Hong S, Son DK, Lee JR, Roh JY, Kwon HJ. Analysis of the prevalence of and risk factors for atopic dermatitis using an ISAAC questionnaire in 8,750 Korean children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162: 79-85.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
- Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindlev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* 2015; 70: 836-845.
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018; 73(6): 1284-1293.
- Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 270-7.
- Cetemen A, Yenigün A. Aydın il merkezinde okul çocuklarında astım ve alerjik hastalıkların prevalansı. *Asthma Allergy Immunol* 2012; 10: 84-92.
- Bağcıoğlu A, Söğüt A, Kılıç Ö, Beyhun E. The prevalence of allergic diseases and associated risk factors in school-age children and adults in Erzurum, Turkey. *Turk Thorax J*. 2015; 16: 68-72.
- Topal E, Kaplan F, Türker K, Kutlutürk K, Bağ HK. Malatya'da yaşayan 6-7 yaş grubu çocuklarında alerjik hastalıkların sıklığı ve ilişkili risk faktörleri. *Asthma Allergy Immunol* 2017; 15: 129-134.
- Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Seydaoğlu G, Erkan A, Yılmaz M. The trend of change of allergic diseases over the years: three repeated surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 173: 178-182.
- Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(1): 34-41.
- Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(5): 993-9.
- Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. *J Invest Dermatol*. 2014; 134(1): 51-57.
- Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-Filaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51(3): 315-328.
- Morales Suárez-Varela M, García-Marcos L, Kogan MD, Llopis González A, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, et al. Parents' smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6-7 and 13-14 year-old schoolchildren in Spain. ISAAC phase III. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008; 36(6): 336-42.
- Wang IJ, Chen SL, Lu TP, Chuang EY, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(5): 535-43.
- Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10(3): 207-215.
- Novak N, Leung DYM. Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 438-47.
- Leyvraz C, Charles RP, Rubera I, Guitard M, Rotman S, Breiden B, et al. The epidermal barrier function is dependent on the serine protease CAP1/Prss8. *J Cell Biol*. 2005; 170(3): 487-96.
- Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, et al. SASPase regulates stratum corneum hydration through proFilaggrin-to-Filaggrin processing. *EMBO Mol Med*. 2011; 3(6): 320-33.
- 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(1): 246-262.
- Murphy JE, Robert C, Kupper TS. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol*. 2000; 114(3): 602-8.
- Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of Filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4): 1031-9.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein Filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38(4): 441-6.

29. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of Filagrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(6): 1361-70.
30. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Filagrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(1): 64-8.
31. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, Wilson IJ, et al. Filagrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(4): 940-46.
32. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filagrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(3): 507-13, 513.
33. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, et al. Intragenic copy number variation within Filagrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(1): 98-104.
34. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(1): 21-31.
35. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-variations in epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment. *Exp Dermatol*. 2018; 27(4): 340-357.
36. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A, et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(7): 1609-21.
37. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(3): 636-8.
38. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filagrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3): 784-9.
39. Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, et al. Association screening in the Epidermal Differentiation Complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(8):1644-9.
40. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5): 1111-1120.
41. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1): 242-246.
42. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 47(2): 193-218.
43. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 2013; 68(8): 974-82.
44. Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C. An association of TLR2-16934A >T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(6): 715-21.
45. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy*. 2008; 63(6): 728-34.
46. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012; 44(11): 1222-6.
47. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(11): 1463-74.
48. Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(1): 48-53.
49. Martino D, Kesper DA, Amarasekera M, Harb H, Renz H, Prescott S. Epigenetics in immune development ant in allergic and autoimmune diseases. *J Reprod Immunol* 2014; 104-105: 43-8.
50. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 223-32.
51. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, Olek S, et al. Lifestyle and Environmental Factors and Their Influence on Newborns Allergy Risk study group. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(2): 543-50.
52. Hinz D, Bauer M, Röder S, Olek S, Huehn J, Sack U, et al. LINA study group. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012; 67(3): 380-9.
53. Wollenberg A, Klein E. Current aspects of innate and adaptive immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 33(1-2): 35-44.
54. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008; 17(12): 1063-72.
55. Kirschner N, Brandner JM. Barriers and more: functions of tight junction proteins in the skin. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1257: 158-66.
56. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol*. 2009; 102: 135-226.
57. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the Filagrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(1): 214-9.
58. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(1 Suppl): 29-32.

59. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein Filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006; 38(4): 441-6.
60. Jensen JM, Folster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2004; 122(6): 1423-31.
61. Ozdemir C, Akdis M, Akdis C. Role of T cells. In: Bieber T, Leung DYM, editors. *Atopic Dermatitis: 3rd edition.* Informa; 2009: 121-48.
62. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, Blok JL, Schuttelaar ML, Niggemann B, Werfel T, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(4): 334-8.
63. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(4): 984-1010.
64. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998; 282(5397): 2258-61.
65. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004; 199(11): 1567-75.
66. Sharma N, Akkoyunlu M, Rabin RL. Macrophages-common culprit in obesity and asthma. *Allergy.* 2018; 73(6): 1196-1205.
67. Park LS, Martin U, Garka K, Gliniak B, Di Santo JP, Muller W, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *J Exp Med.* 2000; 192(5): 659-70.
68. Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, Drzimalla K, Flohr P, Blaser K, et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med.* 1995; 181(5): 1935-40.
69. Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol.* 1999; 163(1): 466-75.
70. Esche C, de Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004; 4(4): 276-84.
71. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol.* 2010; 22(6): 821-6.
72. Akdis M. The cellular orchestra in skin allergy; are differences to lung and nose relevant? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(5): 443-51.
73. Ozceker D, Bulut M, Ozbay AC, Dilek F, Koser M, Tamay Z, et al. Assessment of IL-31 levels and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018; 46(4): 322-325.
74. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(3): 626-35.
75. Hardman CS, Chen YL, Salimi M, Jarrett R, Johnson D, Jarvinen VJ, et al. CD1a presentation of endogenous antigens by group 2 innate lymphoid cells. *Sci Immunol.* 2017; 2(18).
76. Katsuta M, Takigawa Y, Kimishima M, Inaoka M, Takahashi R, Shiohara T. NK cells and gamma delta+ T cells are phenotypically and functionally defective due to preferential apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Immunol.* 2006; 176(12): 7736-44.
77. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(2): 448-60.
78. Jariwala SP, Abrams E, Benson A, Fodeman J, Zheng T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(11): 1515-20.
79. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: Getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(3): 263-92.
80. Liu B, Tai Y, Achanta S, Kaelberer MM, Caceres AI, Shao X, et al. IL-33/ST2 signaling excites sensory neurons and mediates itch response in a mouse model of poison ivy contact allergy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(47): 7572-9.
81. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011; 242(1): 233-46.
82. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol.* 2018; 26(6): 484-497.
83. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023): 1109-22.
84. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 352-62.
85. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1347-58.
86. Bieber T, D'Erme AM, Akdis C, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 58-64.
87. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 579-82.
88. Hanifin JM. Adult-onset atopic dermatitis: fact or fancy? *Dermatol Clin* 2017; 35: 299-302.
89. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.

90. Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135 (Suppl. 48): 25-30.
91. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol* 2004; 150: 96-102.
92. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1-8.
93. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 35-39.
94. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 221-229.
95. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2012; 31(3 Suppl): 18-22.
96. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994; 189: 41-46.
97. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 1088-1095.
98. Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ, et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 428-433.
99. De D, Kanwar AJ, Handa S. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 853-859.
100. Samochocki Z, Dejewski J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. *World J Pediatr*. 2012; 8: 355-358.
101. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *J Dermatol Sci*. 2007; 47: 227-231.
102. Taşkapan O. Atopik Dermatit Deri Testlerinin Yeri. *Türk J Dermatol* 2013; 7: 236-41.
103. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, Kalayci O, Sackesen C. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):47-55.
104. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 295-297.
105. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 183-92.
106. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(10): 1442-60.
107. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(3): 210-5.
108. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 222-4.
109. Mari A, Scala E, Alessandri C. The IgE-microarray testing in atopic dermatitis: a suitable modern tool for the immunological and clinical phenotyping of the disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011; 11: 438-444.
110. Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D. Current and Future Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017; 37(1): 51-61.
111. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3): 89-95.
112. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 2013; 70: 3-11.
113. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338-51.
114. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 453-460.
115. Bock SA. Diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1638-44.
116. Dai YS. Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33(3): 157-66.
117. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(7): 1031-5.
118. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71(5): 473-80.
119. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI / GA2LEN position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-84.
120. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, et al. The atopy patch test reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy* 2002; 57(7): 641-5.
121. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013; 1: 22-8.
122. Newland K, Warren L, Gold M. Food allergy testing in infantile eczema: A clinical approach and algorithm. *Australas J Dermatol*. 2013; 54(2): 79-84.
123. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2004; 59(78): 86-92.

124. Turner JD, Schwartz RA. Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2006; 15(2): 59-68.
125. Bieber T, Bussman C. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL (eds), *Dermatology*. 3rd edn. New York: Schaffer JV. 2012: 203-17.
126. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: mimics, overlaps, and complications. *J Clin Med*. 2015; 4(5): 884-917.
127. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005; 331(7517): 619-22.
128. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015; 91(3): 185-90.
129. Gül Ü. Kontakt dermatitte koruyucu hekimlik. *Türkiye Klin J Dermatol- Special Topics* 2010; 3(2): 57-63.
130. Mowad CM. Contact dermatitis: Practice gaps and challenges. *Dermatol Clin*. 2016; 34(3): 263-7.
131. Gül Ü. Psoriasis. *Sağlığın Başkenti Dergisi*. 2010(16): 18-21.
132. Jiamton S, Tangjaturonrusamee C, Kulthanan K. Clinical features and aggravating factors in nummular eczema in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013; 31(1): 36-42.
133. Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76(4): 341-7.
134. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 257-65.
135. Kubica AW, Pittelkow MR. Sézary Syndrome. *Surg Pathol Clin*. 2014; 7(2): 191-202.
136. Blancas-Galicia L, Escamilla-Quiroz C, Yamazaki-Nakashimada MA. Wiskott-Aldrich Syndrome: An updated review. *Rev Alerg Mex*. 2011; 58(4): 213-8.
137. Hochreutener H, Wüthrich B, Huwyler T, Schopfer K, Seger R, Baerlocher K. Variant of hyper-IgE syndrome: the differentiation from atopic dermatitis is important because of treatment and prognosis. *Dermatologica* 1991; 182: 7-11.
138. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther*. 2006; 19(2): 73-82.
139. Laimer M, Hinthner H, Frithsch P. Immunodeficiency syndrome and atopic eczema. In: Rink J, Przybilla B, Ruzicka T (Eds). *Handbook of atopic eczema*. 2nd edition. Springer. 2006: 202-11.
140. Staab D, von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 84-90.
141. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatric Dermatol* 2006; 23: 428-436.
142. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006; 332: 933-8.
143. Ricci G, Bendandi B, Aiuzzi R, Patrizi A, Masi M. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26: 1-5.
144. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicentre, randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2000; 68: 353-8.
145. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. 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: 1218-33.
146. Jang YH, Lee JS, Kim SL, Song CH, Jung HD, Shin DH, et al. A family-engaged educational program for atopic dermatitis: a seven-year, multicenter experience in Daegu-Gyeongbuk, South Korea. *Ann Dermatol*. 2015; 27: 383-8.
147. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR, et al. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers. *Pediatrics* 2015; 136: 554-65.
148. Oszkowska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szewczyk A, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 409-20.
149. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Fortina AB, et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016; 42:26.
150. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30: 289-307.
151. Thompson MM, Tofte SJ, Simpson EL, Hanifin JM. Patterns of care and referral in children with atopic dermatitis and concern for food allergy. *Dermatol Ther*. 2006; 19(2): 91-6.
152. Tollefson MM, Bruckner AL: Section On Dermatology. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics* 2014; 134: 1735-44.
153. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, Platts-Mills T. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 19;1: CD008426.
154. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, Masi M. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000; 143(2): 379-84.
155. Hostetler SG, Kaffenberger B, Hostetler T, Zirwas MJ. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3(1): 22-31.
156. Simpson A, Custovic A. The role of allergen avoidance in the secondary prevention of atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 223-227.
157. Darsow U, Lübke J, Taieb A, Seidenari S, Wollenberg A, Calza AM, Giusti F, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 286-95.

158. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 317-28.
159. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(8): 1045-60.
160. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 33.
161. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122: 812-24.
162. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8: 312-7.
163. SM. Hoy. Crisaborole ointment 2%: A review in mild to moderate atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 837-43.
164. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969-987.
165. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part I): General Management and Topical Treatment. *Ann Dermatol* 2015; 27: 563-77.
166. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment. *Ann Dermatol* 2015; 27: 578-92.
167. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of function variants of the epidermal barrier protein Filagrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-446.
168. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 39-45.
169. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214: 61-7.
170. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 531-7.
171. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 606-12.
172. Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 40-3.
173. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci* 2014; 19: 542-556.
174. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 587-93.
175. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5): 657-682.
176. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. 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.
177. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram negative bacterium *Vitreos cillafiliformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1357-1363.
178. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a new emollient based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 165-171.
179. Hoare C, LiWan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
180. Eichenfield LF, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 289-95.
181. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Borgerding E, et al. Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis. *Cutis* 2010; 86: 208-13.
182. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by super potent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501-503.
183. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multi centre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 592-597.
184. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528-537.

185. Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801-807.
186. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. 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 Jul;71(1):116-32.
187. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 541-549.
188. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164: 415-28.
189. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hoogheem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003; 326(7403): 1367.
190. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 1114-21.
191. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M; CASM-DE-01 studygroup. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271-277.
192. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
193. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742-750.
194. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348-1356.
195. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 736-743.
196. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J, et al. 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.
197. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005; 330(7490): 516.
198. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009; 54: 76-87.
199. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel, SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 63-8.
200. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 4: 73-74.
201. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third partypayer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol* 2011; 164: 387-395.
202. 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.
203. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. 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.
204. 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.
205. Ohba F, Matsuki S, Imayama S, Matsuguma K, Hojo S, Nomoto M, et al. Efficacy of a novel phosphodiesterase inhibitor, E6005, in patients with atopic dermatitis: an investigator blinded, vehicle-controlled study. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 467-472.
206. Berberian BJ, Breneman DL, Drake LA, Gratton D, Raimir SS, Phillips S, et al. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 145-8.
207. Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 990-9.
208. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016; 175: 902-911.
209. Lauffer F, Ring J. Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016; 21: 81-89.
210. Nathaniel A. Slater, BA, Dean S. Morrell, Nathaniel A. Slater, BA, Dean S. Morrell. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2015; 33: 289-299.
211. Notaro ER, Sidbury R. Systemic Agents for Severe Atopic Dermatitis in Children. *Pediatr Drugs* 2015; 17: 449-457.

212. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(3): 774-77.
213. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. 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.
214. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone versus ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010;162: 661-668.
215. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Paller AS, Pariser D, Silverberg JI, Lebowitz M. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(6): 1519-1531.
216. Lee SY, Shim JY, Kim JH, Kim BS, Seo HJ, Choi SO, et al. Cyclosporine treatment decreases the percentage of cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+)CD4(+) T cells in children with severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2004; 59: 1129-1130.
217. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, Kievit W, de Jong EM, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. 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.
218. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 1016-1021.
219. Bermanian MH, Movahedi M, Farhoudi A, Gharagozlou M, Seraj MH, Pourpak Z, et al. High doses intravenous immunoglobulin versus oral cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2005; 4: 139-143.
220. 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.
221. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: Short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 52-58.
222. Haack IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(6): 1074-84.
223. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(6): 689-94.
224. Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyl transferase (TPMT) deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2003; 20: 531-534.
225. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839-846.
226. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 29-35.
227. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353-359.
228. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 127-132.
229. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol* 2010; 162: 217-218.
230. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 808-817.
231. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A; Atopic Dermatitis Working Group of the Allergic Skin Diseases Committee of the AAAAI. Management of difficult to treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 142-151.
232. Samrao A, Berry TM, Goreschi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 2012; 148: 890-897.
233. Efficacy and safety study of apremilast in subjects with moderate to severe atopic dermatitis. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087943>.
234. Jee SJ, Kim JH, Baek HS, Lee HB, Oh JW. Long-term efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011; 3: 89-95.
235. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 518-522.
236. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, Rose C, Meier M, Nitschke M, et al. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoadsorption: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 267-70.
237. Kasperkiewicz M, Süfke S, Schmidt E, Zillikens D. IgE-specific immunoadsorption for treatment of recalcitrant atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1350-1.
238. Daeschlein G, Scholz S, Lutze S, Eming R, Arnold A, Haase H, et al. Repetitive immunoadsorption cycles for treatment of severe atopic dermatitis. *Ther Apher Dial* 2015; 19: 279-87.
239. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, Seifert F, Suarez IL, Mourantchian V, et al. Targeting IgE in severe atopic dermatitis with a combination of immunoadsorption and Omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 72-6.

240. Reich K, Deinzer J, Fiege AK, von Gruben V, Sack AL, Thraen A, et al. Panimmunoglobulin and IgE-selective extracorporeal immunoadsorption in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1882-4.
241. Kasperkiewicz M, Mook SC, Knuth-Rehr D, Vorobyev A, Ludwig RJ, Zillikens D, et al. IgE-selective immunoadsorption for severe atopic dermatitis. *Front Med* 2018; 5: 27.
242. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D. Immunoadsorption in dermatology. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 311-20.
243. Dahdah L, Leone G, Artesani M, Raccardi C, Mazzina O. Apheresis in food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 227-31.
244. Lupinek C, Derfler K, Lee S, Prikoszovich T, Movadat O, Wollmann E, et al. Extracorporeal IgE immunoadsorption in allergic asthma: safety and efficacy. *EBioMedicine* 2017; 17: 119-33.
245. Zeller S, Rhyner C, Meyer N, Schmid-Grendelmeier P, Akdis CA, Cramer R. Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 278-85.
246. Hradetzky S, Werfel T, Rösner LM. Autoallergy in atopic dermatitis. *Allergo J Int* 2015; 24: 16-22.
247. Wang D, Beck LA. Immunologic targets in atopic dermatitis and emerging therapies: an update. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 425-43.
248. Simon D, Hösli S, Kostylin G, Yawalkar N, Simon HU. Anti CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 122-28.
249. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(3 Pt 1): 522-26.
250. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005; 60: 693-96.
251. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K, Jemec GB, Agner T. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24: 837-839.
252. Sediva A, Kayserova J, Vernerova E, Poloucková A, Capková S, Spísek R, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1515-1516.
253. Buka RL, Resh B, Roberts B, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 358-359.
254. Ruiz-Villaverde R, Galan-Gutierrez M. Exacerbation of atopic dermatitis in a patient treated with infliximab. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 743-746.
255. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1128-1130.
256. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130-139.
257. Hamilton JD, Suarez-Farinas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(6): 1293-1300.
258. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371(2): 130-9.
259. Simpson EL, Gadhari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomised, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3): 506-15.
260. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. 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* 2016; 387(10013): 40-52.
261. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long term management of moderate to severe atopic dermatitis with Dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY ADCHRONOS): A 1 year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10086): 2287-2303.
262. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JJ, et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375(24): 2335-48.
263. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoignie-Meck M, Lambert N, Deschildre A, Just J. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*. 2018 Apr 20.
264. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-interleukin 31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 826-35.
265. Belloni B, Ziai M, Lim A et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223-1225.
266. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of Omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JACI* 2016; 138(6): 1719-22.
267. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(2):145-165.
268. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of Omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1719-22.
269. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 28: 149-53.

270. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL13 monoclonal antibody) in adults with moderate- to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(5): 863-871.
271. Baverel P, She D, Piper E, Ueda S, Yoshioka T, Faggioni R, et al. A randomized, placebo-controlled, single ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tralokinumab in Japanese healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2018; 33(3): 150-158.
272. Donald BS, Jonas J, Rustin M. Rituximab as a treatment for severe atopic eczema; failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41(1): 45-7.
273. Nakamura M, Lee K, Singh R, Zhu T, Zhu TH, Farahnik B, et al. Eczema as an adverse effect of anti-TNF α therapy in psoriasis and other Th1-mediated diseases: a review. *J Dermatolog Treat*. 2017; 28: 237-41.
274. Pan Y, Xu L, Qiao J, Fang H. A systematic review of ustekinumab in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2018; 5: 1-3.
275. Nakagama H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel JAnus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2018 Apr 17.
276. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 395-99.
277. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol* 2018 Feb 1.
278. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Bihari IC, Katzer K, Laifaoui J, et al. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 290-94.
279. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008; 26: 464-76.
280. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Safety and efficacy of phototherapy in the management of eczema. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 996: 319-331.
281. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 28-33.
282. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31(2): 196-9.
283. Darné S, Leech SN, Taylor AE. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br J Dermatol*. 2014; 170(1): 150-6.
284. Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1995; 133: 653-4.
285. Mok ZR, Koh MJ, Chong WS. Is phototherapy useful in the treatment of atopic dermatitis in Asian children? A 5-year report from Singapore. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31(6): 698-702.
286. Tzung TY, Lin CB, Chen YH, Yang CY. Pimecrolimus and narrowband UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 34-8.
287. Brazzelli V, Prestinari F, Chiesa MG, Borroni RG, Ardigò M, Borroni G. Sequential treatment of severe atopic dermatitis with cyclosporin A and low-dose narrow-band UVB phototherapy. *Dermatology* 2002; 204: 252-4.
288. Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(5): 387-401.
289. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photochemotherapy. *J Dermatol*. 2003; 30(6): 450-7.
290. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, Reljic D, Weber M, Hönigsmann H, Tanew A. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol*. 2010; 162(3): 655-60.
291. Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009; 55(1): 40-6.
292. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K, et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(2 Pt 1): 254-7.
293. Attili SK, Dawe RS, Ibbotson SH. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83(1): 60-5.
294. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Hönigsmann H, Tanew A, et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(4): 503-7.
295. 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(3): 501-13.
296. Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JL, French LE, Jaksch P, et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 652-65.
297. Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 757-60.
298. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 48-52.
299. Richter HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 585-8.

300. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K. Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol*. 2004; 31(12): 961-70.
301. Sand M, Bechara FG, Sand D, Radenhausen M, Tomi NS, Altmeyer P, et al. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology* 2007; 215: 134-8.
302. Wolf P, Georgas D, Tomi NS, Schempp CM, Hoffmann K. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial. *Photochem Photobiol Sci*. 2013; 12(1): 174-81.
303. Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. Cyclosporine and extracorporeal photopheresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: A randomized cross-over study comparing two efficient treatment modalities. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 33.
304. Wedi B, Kapp A. Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications. *BioDrugs*. 2001; 15: 729-743.
305. Talbot SF, Atkins PC, Goetzel EJ, Zweiman B. Accumulation of leukotriene C4 and histamine in human allergic skin reactions. *J Clin Invest*. 1985; 76: 650.
306. Adamek-Guzik T, Guzik TJ, Czerniawska-Mysik G, Korpany G, Mastalerz L, Radwan J, et al. Urinary leukotriene levels are increased during exacerbation of atopic eczema/dermatitis syndrome. Relation to clinical status. *Allergy*. 2002; 57: 732-736.
307. Dempsey OJ. Leukotriene receptor antagonist therapy. *Postgrad Med J* 2000; 76: 767-73.
308. Biswas P, Wilton LV, Shakir SA. Montelukast and improvement of eczema: observations from a prescription event monitoring study in England. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001; 39: 529-533.
309. Kagi MK. Leukotriene receptor antagonists-A novel therapeutic approach in atopic dermatitis? *Dermatology*. 2001; 203: 280-283.
310. Angelova-Fischer I, Tsankov N. Successful treatment of severe atopic dermatitis with cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2005; 14: 115-119.
311. Hon KL, Leung TF, Ma KC, Wong Y, Fok TF. Brief case series: montelukast, at doses recommended for asthma treatment, reduces disease severity and increases soluble CD14 in children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2005; 16: 15-18.
312. Rehal B, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS ONE*. 2011; 6: e17520.
313. Pei AYS, Chan HHL, Leung TF. Montelukast in the treatment of children with moderate- to- severe atopic dermatitis: a pilot study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; 12: 154-158.
314. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Montelukast treatment in children with moderately severe atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 232-6.
315. Jeon YH, Min TK, Yang HJ, Pyun BY. A double-blind, randomized, crossover study to compare the effectiveness of montelukast on atopic dermatitis in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 305-11.
316. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 89-93.
317. Nettis E, Pannofino A, Fanelli M, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 297-8.
318. Veien NK, Busch-Sørensen M, Stausbøl-Grøn B. Montelukast treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 147-9.
319. Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1536-40.
320. Capella GL, Grigerio E, Altomare G. A randomized trial of leukotriene receptor antagonist montelukast in moderate-to-severe atopic dermatitis of adults. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 209-13.
321. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 24.
322. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72(12): 1825-1848.
323. Dhimi S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72(3): 342-365.
324. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978; 2: 912-915.
325. Seidenari S, Mosca M, Taglietti M, Manco S, Nume G. Specific hyposensitization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1986; 172: 229.
326. Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *Am Acad Dermatol* 1993; 28: 232-239.
327. Bussmann C, Bockenhoff A, Hnek H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292-1298.
328. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(1): 110-7.
329. Luna-Pech JA, Newton-Sanchez OA, Torres-Mendoza BM, Garcia-Cobas CY. Efficacy of sublingual immunotherapy in the severity of atopic dermatitis in children with allergic sensitization to *dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(5): 8-8.

330. Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2503-2506.
331. Tam HH, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Núñez IG, Williams HC, Durham SR, Boyle RJ. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy.* 2016; 71(9): 1345-56.
332. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(8): 728-745.
333. Stein Gold LF, Eichenfield LF. Nonpharmacologic strategies and topical agents for treating atopic dermatitis: an update. *Semin Cutan Med Surg.* 2017; 36(2 Suppl 2): 42-44.
334. Lee M, Van Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2014; 4(4): 230-40.
335. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010; 163: 12-26.
336. Shi VY, Foolad N, Omelas JN, Hassoun LA, Monico G, Takeda N, et al. Comparing the effect of bleach and water baths on skin barrier function in atopic dermatitis: A split-body randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 212-214.
337. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis.* 2017; 100(3): 173; 177-192.
338. Fukuyama T, Martel BC, Linder K, Ehling S, Ganchingco JR, Bäumer W. Hypochlorous acid is antipruritic and anti-inflammatory in a mouse model of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(1): 78-88.
339. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(5): 435-440.
340. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al; 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(2): 327-349.
341. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. 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(9): 1176-1193.
342. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al; Asia-Pacific Consensus Group for Atopic Dermatitis. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol.* 2013; 40(3): 160-171.
343. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010; 163: 12-26.
344. Hung SH, Lin YT, Chu CY, Lee CC, Liang TC, Yang YH, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 51-6.
345. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123: 808-14.
346. Lio PA, Lee M, LeBovidge J, Timmons KG, Schneider L. Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(4): 361-370.
347. Fisher RG, Chain RL, Hair PS, Cunnion KM. Hypochlorite killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 934-5.
348. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 831.
349. Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 100-6.
350. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000; 143: 999-1004.
351. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002; 204: 50-5.
352. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 245.
353. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 327-330.
354. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012; 67: 296-301.
355. Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 781-789.
356. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2018; 57(6): 635-641.
357. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 392.

358. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 232–42.
359. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2014; 179: 580–92.
360. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, et al. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 236–242.
361. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37 (Suppl 1): 7–12.
362. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003; 207: 15–21.
363. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 534–41.
364. Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 739–50.
365. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. 2013; 24: 603–13.
366. Koller DY, Halmerbauer G, Bock A, Engstler G. Action of a silk fabric treated with AEGIS in children with atopic dermatitis: a 3-month trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 335–8.
367. Stinco G, Piccirillo F, Valent F. A randomized double-blind study to investigate the clinical efficacy of adding a non-migrating antimicrobial to a special silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2008; 217: 191–5.
368. Kanehara S, Ohtani T, Uede K, Furukawa F. Clinical effects of undershirts coated with borage oil on children with atopic dermatitis: a double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Dermatol* 2007; 34: 811–15.
369. Yokoyama YKH, Mitarai S, Hirano S, Shirakawa T. Ethylene vinyl alcohol (EVOH) fiber compared to cotton underwear in the treatment of childhood atopic dermatitis a double-blind randomized study. *Indian Pediatr* 2009; 46: 611–14.
370. Kim SH, Hwang SH, Hong SK, Seo JK, Sung HS, Park SW. The clinical efficacy, safety and functionality of anion textile in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012; 24: 438–43.
371. Karayağız Muslu G, Öztürk C. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 62–7.
372. Gu S, Yang AW, Xue CC, Li CG, Pang C, Zhang w, et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD008642.
373. Bajgai J, Fadriuela A, Ara J, Begum R, Ahmed MF, Kim CS, et al. Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 481.
374. Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005; 44: 151–7.
375. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther* 2003; 16: 132–40.
376. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humpreys R, Ernst E, et al. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD004416.
377. Ernst E. Homeopathy for eczema: a systematic review of controlled clinical trials. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1170–2.
378. Pfab F, Kirchner MT, Huss-Marp J, Schuster T, Schalock PC, Fuqin J, et al. Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis: a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy* 2012; 67: 566–73.
379. Tan HY, Lenon GB, Zhang AL, Xue CC. Efficacy of acupuncture in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 711–5.
380. Shenefelt PD. Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology: is it all in your mind? *Dermatol Ther* 2003; 16: 114–22.
381. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD004054.
382. Soyer OU, Aksoy I, Dallar Y. The use of alternative medicine in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 275–6.
383. Tuncel T, Karabel M, Cetemen A, Kelekci S, Sen V, Gurkan MF. The use of complementary and alternative medicine in children with atopic dermatitis. *Asthma Allergy Immunol* 2013; 11: 178–84.
384. Lee J, Bielory L. Complementary and alternative interventions in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 411–24.
385. Sungur M. Bilişsel-Davranışçı Yaklaşımlar. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ed. Güleç C, Köroğlu E. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998; 895–907.
386. Fortune DG, Richard HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive behavioural symptom management program as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 458–65.
387. Galassi F. Cognitive-Behavioral Techniques. *Clin Dermatol* 1998; 16: 715–23.
388. Evers AW, Duller P, de Jong EM, Otero ME, Verhaak CM, van der Valk PG, et al. Effectiveness of a multidisciplinary itch-coping training programme in adults with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 57–63.

389. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: A comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 624-635.
390. Stangier U, Ehlers A, Gieler U. Predicting long-term outcome in group treatment of atopic dermatitis. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 293-301.
391. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 429-438.
392. Eshtiaghi P, Gooderham MJ. Dupilumab: an evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis. *Core Evid*. 2018; 23:13:13-20.
393. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10-19.
394. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, Camacho F, Kaur M, Carr D, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 211-216.
395. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 2. Art. No.: CD000011.
396. Barbarot S, Bernier C, Deleuran M. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30(2): 199-206.
397. Ersser SJ, Latter S, Sibley A, Satherley PA, Welbourne S. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004054.
398. World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen. Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic disease. Report for a Who Working Group. 1998.
399. Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, De-leuran M, et al; Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED). Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 329-334.
400. Nicol NH, Ersser SJ. The role of the nurse educator in managing atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 369-383.
401. Tan X, Feldman SR, Chang J, Balkrishnan R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012; 9(10): 1263-71.
402. Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, et al. Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) Study Group. Effects of structured patient education in adult atopic dermatitis multi-center randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 845-53.
403. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spengel J, Schneider LC, Wollenberg A; Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 142-151.
404. Ou HT, Feldman SR, Balkrishnan R. Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 137-140.
405. Raffin D, Giraudeau B, Samimi M, Machet L, Pourrat X, Maruani A. Corticosteroid phobia among pharmacists regarding atopic dermatitis in children: a national French survey. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(2): 177-80.
406. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al: Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: A study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011; 165: 808-814.
407. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 203-21.
408. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 1-15.
409. Bornhövd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 708-712.
410. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): e2.
411. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289-295.
412. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1111-1116.
413. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808-816.
414. Feldman SR, Camacho FT, Krejci-Manwaring J, Carroll CL, Balkrishnan R. Adherence to topical therapy increases around the time of office visits. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1): 81-3.
415. Lee IA, Maibach HI. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(4): 231-6.
416. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. Guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergo J Int* 2016; 25: 82-95.
417. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010; 21:144-56.
418. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-13.

419. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. NISC Comparative Sequence Program, Murray P, Turner MI, 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.
420. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 540-64.
421. 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(2): 67-73.
422. Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, Richardson S, McGavin MJ, Weinstein M, et al. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Int J Dermatol*. 2011; 50(6): 682-8.
423. Petry V, Lipnarski C, Bessa GR, Silveira VB, Weber MB, Bonamigo RR, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol*. 2014; 53(6): 731-5.
424. Sugarman JL, Hersh AL, Okamura T, Howard R, Frieden IJ. A retrospective review of streptococcal infections in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(3): 230-4.
425. Solomon LM, Telner P. Eruptive molluscum contagiosum in atopic dermatitis. *Can Med Assoc J*. 1966; 95(19): 978-9.
426. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(4): 667-74.
427. 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(2): 198-205.
428. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(8): 1892-908.
429. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Ng C, Ip M, Leung TF. Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2016; 27(3): 235-40.
430. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24: 476-86.
431. Silverberg JI, Silverberg NB. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increased risk of infection: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4): 1041-7.
432. Strom MA, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous infections in US adults. *Br J Dermatol*. 2017; 176(2): 495-497.
433. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(1): 66-72.
434. Tamagawa-Mineoka R, Okuzawa Y, Masuda K, Katoh N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(5): 882-8.
435. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Councilors of the International Eczema Council. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(1): 18-25.
436. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. 2015; 70(10): 1300-8.
437. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 721-728.
438. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordero KM, Paller AS. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(2): 144-52.
439. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol*. 2011; 166(3): 498-504.
440. Thyssen JP, Linneberg A, Carlsen BC, Johansen JD, Engkilde K, Hansen T, et al. A possible association between a dysfunctional skin barrier (Filaggrin null-mutation status) and diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000062.
441. Drucker AM, Li WQ, Cho E, Li T, Sun Q, Camargo CA Jr, Qureshi AA. Atopic dermatitis is not independently associated with nonfatal myocardial infarction or stroke among US women. *Allergy*. 2016; 71(10): 1496-500.
442. Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, Parker L, Li WQ. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol*. 2017; 177(4): 1043-1051.
443. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association between cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018; 178(6): 1272-1279.
444. Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 8707.
445. Thyssen JP, Skov L, Hamann CR, Gislason GH, Egeberg A. Assessment of major comorbidities in adults with atopic dermatitis using the Charlson comorbidity index. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(6): 1088-1092.
446. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(1): 226-232.
447. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(1): 26-30.

448. Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*. 2007; 215(2): 123-129.
449. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological outpatients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(4): 984-991.
450. Davis DM, Waldman A, Jacob S, LeBovidge J, Ahluwalia J, Tollefson M, et al. Diagnosis, comorbidity, and psychosocial impact of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2017; 36(3): 95-99.
451. Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90(6): 582-8.
452. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in U.S. adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016; 7995: 1-32.
453. Yu SH, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 3183-6.
454. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2): 428-433.
455. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev*. 2010; 14(6): 359-369.
456. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA*. 2009; 301(7): 724-726.
457. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy*. 2010; 65(12): 1506-1524.
458. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol*. 2016; 175(5): 920-929.
459. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Tesch F, Trikojat K, Stephan V, Abraham S, et al. Increased attention-deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with history of antihistamine use. *Allergy*. 2018; 73(3): 615-626.
460. Lee S, Shin A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1): 3.
461. Cheng CM, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *J Affect Disord*. 2015; 178: 60-5.
462. Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, Ruta L, Pioggia G, Gangemi S. Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16(5): 371-88.
463. Yu SH, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 3183-6.
464. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. *Hautarzt*. 2009; 60(8): 641-6.
465. Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33(6): 705-9.
466. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(1): 56-66.
467. Hu JM, Lin CS, Chen SJ, Chen CY, Lin CL, Kao CH. Association of between Obstructive Sleep Apnea and Atopic Dermatitis in Children: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29(3): 260-266.
468. Haeck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Verhaar HJ, Knol MJ, et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009; 161(6): 1248-54.
469. van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, de Vroede MA, de Wit TC, Lam MG, et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(5): 824-31.
470. Wu CY, Lu YY, Lu CC, Su YF, Tsai TH, Wu CH. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171667.
471. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5(2): pii: 202.
472. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 118-127.
473. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120: 131-137.
474. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015; 24: 2.
475. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of genevirus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 108-19.
476. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998; 351: 1225-1232.
477. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733-743.

478. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 17-21.
479. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol.* 2012; 12: 11.
480. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 565-9.
481. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001; 108(4): E69.
482. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, Romundstad PR, Storø O, Holmen TL, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 168.
483. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy.* 2001; 56: 452-453.
484. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis-a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000; 55: 240-245.
485. Ekback M. Severe eczema in infancy can predict asthma development. a prospective study to the age of 10 years. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e99609.
486. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1132-1138.
487. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332: 133-8.
488. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénégou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
489. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1190-5.
490. Ćosičkić A. Development of respiratory allergies, asthma and allergic rhinitis in children with atopic dermatitis. *Acta Clin Croat* 2017; 56: 308-317.
491. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014; 69: 17-27.
492. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 282-9.
493. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest.* 2005; 127: 502-8.
494. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 280-5.
495. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110: 24-8.
496. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim YH, Cho HJ, Yang SI, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy.* 2016; 71: 692-700.
497. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 925-31.
498. Silverberg JI. Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol.* 2017; 35: 360-366.
499. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 832-9.
500. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, Piccioni P, Corsico A, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy.* 2005; 60: 165-170.
501. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 863-869.
502. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 419-425.
503. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008; 372: 1049-1057.
504. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63(Suppl 86): 8-160.
505. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 891-896.
506. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 434-442.
507. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 878-884.
508. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998; 101:E8.
509. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E, et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 668-73.

510. Böhme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren CF. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-based case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81: 193-7.
511. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al; EPAAC Study Group. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy*. 2009; 64: 295-303.
512. Loo EX, Shek LP, Goh A, Teoh OH, Chan YH, Soh SE, et al. Atopic Dermatitis in Early Life: Evidence for at Least Three Phenotypes? Results from the GUSTO Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 166: 273-9.
513. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1071-1078.
514. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009; 64: 1023-9.
515. Gray CL, Levin ME, Zar HJ, Potter PC, Khumalo NP, Volkwyn L, et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25: 572-9.
516. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30: 269-280.
517. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 765-771.
518. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 3-21.
519. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75: 429-433.
520. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 725-730.
521. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004; 113: 651-657.
522. Zhu Z, Oh MH, Yu J, Liu YJ, Zheng T. The role of TSLP in IL-13-induced atopic march. *Sci Rep*. 2011; 1: 23.
523. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66(suppl 1): 8-16.
524. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with Filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 872-877.
525. Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, Menne T, Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by Filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e48678.
526. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding Filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337-342.
527. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 866-871.
528. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 724-726.
529. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein Filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38: 441-446.
530. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of Filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 1386-1388.
531. Morar N, Cookson WO, Harper JJ, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 1667-1672.
532. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 752-60.
533. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposure on the development of allergic disease: a British cohort study using the West Midlands general practice database. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 827-32.
534. Van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodriguez LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced IL-10. *Lancet* 2000; 356: 1723-27.
535. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296: 490-4.
536. Olesen AB, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis is increased following vaccination for measles, mumps, and rubella infection. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 445-50.
537. Martignon G, Oryszczyn M-P, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 193-200.
538. Thøstesen LM, Kjaergaard J, Pihl GT, Birk NM, Nissen TN, Aaby P, et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy*. 2018; 73(2): 498-504.
539. Schlaud M, Schmitz R, Poethko-Müller C, Kuhnert R. Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease-Results from the KiGGS study. *Vaccine*. 2017; 35(38): 5156-5162.
540. Shirakawa T, Enomoto T, Simazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 175: 77-9.

541. Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999; 14: 4-11.
542. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1547-53.
543. Kalliomaki M, Slaminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
544. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
545. Kull I, Bohme M, Borres MP, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J All Clin Immunol* 2005; 116: 657-61.
546. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 1-4.
547. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 149-61.
548. Halken S, Høst A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 173-81.
549. Halken S, Høst A, Hansen LG, Osterballe O. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high-risk" infants. *Allergy* 1992; 47: 545-53.
550. Schoetzau A, Filipiak-Pittro B, Franke K, Koletzko S, Von Berg A, Gruebl A, et al. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 234-42.
551. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *BJD* 2009; 161: 1166-72.
552. Niebuhr M, Mamerow D, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin induces a higher T cell proliferation and interleukin-31 in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 412-5.
553. Lai Y, Cogen AL, Radek CA, Park HJ, Macleod DT, Leichtle A, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2211-21.
554. Cho JS, Xuan C, Miller LS. Lucky number seven: RNase 7 can prevent *Staphylococcus aureus* skin colonization. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2703-6.
555. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006; 155(1):145-51.
556. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics* 2004; 114: 607-11.
557. Ballardini N, Ostblom E, Wahlgren CF, Kull I. Mild eczema affects self-perceived health among pre-adolescent girls. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 312-6.
558. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 284-90.
559. Hon KL, Kam WY, Lam MC, Leung TF, Ng PC. CDLQI, SCORAD and NESS: are they correlated? *Qual Life Res* 2006; 15: 1551-1558.
560. Coutanceau C, Stalder JF. Analysis of correlations between patient oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology* 2014; 229: 248-255.
561. Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GB. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2006; 154: 719-25.
562. Roosta N, Black DS, Peng D, Riley LW. Skin disease and stigma in emerging adulthood: impact on healthy development. *J Cutan Med Surg* 2010; 14:285-90.
563. Anderson RT, Rajagopalan R. Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 309-15.
564. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 279-86.
565. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 239-42.
566. Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, Bjertness E, Stern RS. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1847-54.
567. Marciniak J, Reich A, Szepietowski JC. Quality of life of parents of children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 711-714.
568. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, Chren MM, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 745-50.
569. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men? *Gend Med* 2004; 1: 125-30.
570. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Marron SE, Salek MS, Poot F, et al.; EADV Quality of Life Task Force. Quality of life measurement in atopic dermatitis. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Task Force on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(4): 576-593.

571. Süt KH. The Turkish version of the EQ-5D-based utility score seems to be a valid instrument in the assessment of quality of life studies in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 2: 156-62.
572. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 210-216.
573. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 305-14.
574. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*. 2006; 45: 1300-1307.
575. Lewis-Jones, MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 942-949.
576. Holme SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index: Validation of the cartoon version. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 285-290.
577. Chernyshov PV, Kaliuzhna LD, Reznikova AA, Basra MK. Comparison of the impairment of family quality of life assessed by disease-specific and dermatology-specific instruments in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1221-1224.
578. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol*. 1996; 107: 707-713.
579. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: An Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology* 2002; 204: 43-49.
580. Aksu AEK, Urer MS, Sabuncu I, Saracoglu ZN, Chren MM. Turkish version of Skindex-29. *Int J Dermatol* 2007; 46: 350-355.
581. Lawson V, Lewis-Jones M S, Finlay A Y, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire. *Br J Dermatol* 1998; 138: 107-113.
582. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol* 2009; 160(3): 642-4.
583. Silverberg JI, Song J, Pinto D, Yu SH, Gilbert AL, Dunlop DD, Chang RW. Atopic Dermatitis Is Associated with Less Physical Activity in US Adults. *J Invest Dermatol* 2016; 136(8): 1714-6.
584. Patel D, Levoska M, Shwayder T. Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2018 Mart 24. doi: 10.1111/pde.134442018 (Basımda).
585. Anuntaseree W, Sangsupawanich P, Osmond C, Mo-Suwan L, Vasiknanonte P, Choprapawon C. Sleep quality in infants with atopic dermatitis: a community-based, birth cohort study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30(1): 26-31.
586. Chang YS, Chiang BL. Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 462.
587. Fishbein AB, Lin B, Beaumont J, Paller AS, Zee P. Nocturnal movements in children with atopic dermatitis have a timing pattern: A case control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Nisan 16. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.020 (Basımda).
588. Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DY. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(3): 415-20.
589. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(8): 745-50.
590. Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol* 2006; 154(3): 514-8.
591. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(6): 548-552.
592. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics* 2004; 114(3): 607-11.
593. Brenninkmeijer EE, Legierse CM, Sillevs Smitt JH, Last BF, Grootenhuys MA, Bos JD. The course of life of patients with childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(1): 14-22.
594. Silverberg JI. Health care utilization, patient costs, and access to care in us adults with eczema: A population-based study. *JAMA Dermatol* 2015; 151(7): 743-52.
595. Barbeau M, Bpharm HL. Burden of atopic dermatitis in Canada. *Int J Dermatol* 2006; 45(1): 31-6.
596. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017; 35(3): 283-289.
597. Adamson AS. The economics burden of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027: 79-92.
598. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, el-Azhary RA, Hand JL, Davis DM, et al. Pediatric hospital dermatology: experience with inpatient and consult services at the Mayo Clinic. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(4): 433-7.
599. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 54-61.
600. Holm EA, Jemec GB. Time spent on treatment of atopic dermatitis: a new method of measuring pediatric morbidity? *Pediatr Dermatol* 2004; 21(6): 623-7.
601. Sibbald C, Drucker AM. Patient burden of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017; 35(3): 303-316.



Atopik Dermatit¹
Vitiligo²
Seboreik Dermatit²
tedavisinde



REFERANSLAR: 1. ELIDEL® ürün bilgisi. 2. Sağlık Bakanlığı endikasyon dışı ilaç kullanım mevzuatı



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Güncel Durum Raporu: Ürtiker Tanı ve Tedavisi

Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology Position Paper: Diagnosis and Management of Urticaria

Editör: Prof. Dr. Koray HARMANCI

Editör Yardımcıları: Doç. Dr. Mustafa ARGAN, Doç. Dr. Pınar UYSAL

Katkıda Bulunan Yazarlar (Soyadına Göre Alfabetik Sıra İle):

Mustafa ARGAN¹, Suna ASILSOY², Feyzullah ÇETİNKAYA³, Ferda ÖNER ERKEKOL⁴, Aslı GELİNCİK⁵, Ülker GÜL⁶,
Koray HARMANCI⁷, İlbiçe ERTÖY KARAGÖL⁸, Can N. KOCABAŞ⁹, V. Dilşad MÜNGAN¹⁰, Özlem YILMAZ ÖZBEK¹¹,
Cem Hasan RAZİ¹², Özge UYSAL SOYER¹³, Bülent Enis ŞEKEREL¹³, Zeynep TAMAY¹⁴, Erdem TOPAL¹⁵, Pınar UYSAL¹⁶,
Nevin UZUNER¹⁷, Özlem YILMAZ¹⁸

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu:

Bülent Enis ŞEKEREL¹³, Feyzullah ÇETİNKAYA³, V. Dilşad MÜNGAN¹⁰, Ferda ÖNER ERKEKOL⁴, Özge UYSAL SOYER¹³,
Aslı GELİNCİK⁵, Can N. KOCABAŞ⁹

- ¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul
- ² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir
Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir
- ³ Acibadem International Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği, İstanbul
Acibadem International Hospital, Clinic of Pediatric Allergy, Istanbul
- ⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Allerji Bilim Dalı, Ankara
University of Health Sciences, Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Department of Allergy, Ankara
- ⁵ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Immunology and Allergy, Istanbul
- ⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara
University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Dermatology, Ankara
- ⁷ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Eskişehir
Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Eskişehir
- ⁸ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Astım Bilim Dalı, Ankara
Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Asthma, Ankara

- ⁹ **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Muğla**
Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Muğla
- ¹⁰ **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara**
Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Immunology and Allergy, Ankara
- ¹¹ **Başkent Üniversitesi, Çocuk Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara**
Baskent University, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara
- ¹² **Acıbadem Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Kliniği, Ankara**
Acibadem Hospital, Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara
- ¹³ **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara**
Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Ankara
- ¹⁴ **İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul**
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul
- ¹⁵ **İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Malatya**
Inonu University, Turgut Ozal Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Malatya
- ¹⁶ **Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Aydın**
Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Aydın
- ¹⁷ **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir**
Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir
- ¹⁸ **Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul**
Koc University Hospital, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul

İÇİNDEKİLER

I. Tanım.....	103
II. Patofizyoloji	103
III. Sınıflama.....	103
IV. Epidemiyoloji	105
V. Etiyoloji.....	105
Va. Akut Ürtiker	105
Vb. Kronik Ürtiker	106
Vc. Uyarılabilir Ürtiker Tipleri	107
Semptomatik Dermografizm	107
Soğuk Ürtikeri.....	107
Geç Basınç Ürtikeri.....	107
Kolinergic Ürtiker	107
Akuajenik Ürtiker	107
Kontakt Ürtiker	108
VI. Tanı	108
Ayırıcı Tanı.....	112
Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	112
Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	113
VII. Tedavi	113
Semptomatik Tedavi	114
VIII. İzlem ve Prognoz	117

TABLolar

Tablo 1. Kronik ürtiker sınıflaması	104
Tablo 2. Tarihsel nedenler veya klinik bulguları nedeniyle ürtiker ve/veya anjioödem ile ilişkilendirilmiş hastalıklar	104
Tablo 3. Akut ürtiker ve/veya anjioödem nedenleri.....	105
Tablo 4. Ürtiker tanısında kullanımı önerilen testler	110
Tablo 5. Ürtiker Aktivite Skoru (UAS).....	112
Tablo 6. Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT).....	118

ŞEKİLLER

Şekil 1. Ürtiker tanı algoritması.....	109
Şekil 2. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI/WAO) kronik ürtiker tedavi algoritması	114
Şekil 3. Amerikan JTF rehberinin ve İngiliz Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğinin (BSACI) kronik ürtiker tedavi algoritmaları	114

HAYATLAR SİZİNLE DEĞİŞİYOR!

Yüksek Doz (x4 Kat) İkinci Kuşak Antihistamin Tedavisine Dirençli KRONİK SPONTAN ÜRTİKER TEDAVİSİNDE ETKİN SEÇENEK¹



Kılavuzda omalizumab, KSÜ* tedavisinde 3. basamak tedavi olarak önerilen
tek ruhsatlı etken maddedir.^{1,2}

* Kronik Spontan Ürtiker

Referanslar: 1. Kocaturk GE, ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:82-98 2. Zuberbier, T., et al. "The EAACI/GA 2 LENEDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update." Allergy 69.7 (2014): 868-887. 3. Xolair © Kısa Ürün Bilgisi

Xolair® 150 mg Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz İçeren Flakon

Formülü: Bir flakon 150 mg omalizumab içerir. Kullanıma hazır duruma getirilen Xolair® 125 mg/ml omalizumab içerir (1,2 ml'de 150 mg). **Yardımcı maddeler:** Bir flakon L- histidin HCl monohidrat, L-Histidin, Sükroz, Polisorbat 20 içerir; ayrıca bir çözücü ampulde 2 ml enjeksiyonluk su içermektedir. **Endikasyonları:** Alerjik astım: Xolair® perenniel aeroallerjenlere duyarlılığı pozitif deri testi velveya spesifik IgE ile gösterilmiş, serum IgE düzeyi 30-1500 IU olan; inhalat kortikosteroid ve uzun etkili beta2 agonist kullanmasına rağmen sık gündüz semptomları, gece uyanmaları ve birden fazla ağır astım alevlenmesi yaşadığı saptanmış, akciğer fonksiyonları kısıtlı olan (FEV₁ < %80) peristan alerjik astımlı kişilerin ve ergenlerin tedavisinde kullanılır. Xolair®'in, astımın bu hastalardaki alevlenme dönemlerinin insidansını azalttığı gösterilmiştir. Diğer alerjik durumlardaki etkililiği ve güvenliliği saptanmış değildir. Kronik İdiyopatik Ürtiker (KİÜ): Xolair® (omalizumab), standart bakıma dirençli kronik idiyopatik ürtikeri olan yetişkinler ve ergenler (12 yaş ve yukarı) için endikedir. **Pozoloji/Uygulama şekli ve süresi:** Yalnızca subkutan uygulama içindir. Alerjik astım: Vücut ağırlığına (kg) ve başlangıçtaki serum total IgE düzeylerine (IU/ml) göre (doz ve uygulama tablosunda belirtilen şekilde) 2-4 haftada bir, her uygulamada 1-4 enjeksiyonla 75-600 mg S.C olarak uygulanır. Kronik İdiyopatik Ürtiker (KİÜ): Önerilen doz dört haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg'dır. **Kontrendikasyonlar:** Etkin maddede, ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir. **Uyarılar/Önemler:** Xolair®, astımın akut alevlenme dönemlerinin, akut bronkospazmin ya da status asthmaticus'un tedavisinde kullanılmaz. Xolair®, hiperimmünoglobülin E sendromu veya alerjik bronkopulmoner aspergilloz vakalarında ya da atopik dermatit, alerjik rinit ya da besin alerjisi ile provoke olan anafilaktik reaksiyonların önlenmesinde araştırılmamıştır. Xolair® tedavisi otoimmün hastalığı olan hastalarda, immün kompleks aracılığıyla gelişen sağlık sorunlarında ya da böbrek veya karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda incelenmemiştir. Xolair®'in bu gibi hasta popülasyonlarında ihtiyatlı kullanılması gerekir. Klinik çalışmalarda Xolair® alan hastalarda ve kontrol grubunda malignite görülmeye olasılığı seyrek (<1/100) bulunmuştur. Xolair® kullanılan hastalarda anafilaksi de dahil olmak üzere lokal veya sistemik alerjik reaksiyonlar (<1/1000) gözlemlenmiştir. Sistemik veya inhalat kortikosteroidler, Xolair® tedavisine başlaması üzerine aniden kesilmemelidir. Kortikosteroidler, doğrudan hekim gözetiminde ve kademele olarak azaltılmalıdır. Chung-Strauss Sendromu ve hipereozinofilik sendrom gibi immün sistem bozukluklarının şiddetli düzeyde olduğu tüm olgularda omalizumabın kesilmesi düşünülmelidir. **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Bozulmuş böbrek ya da karaciğer fonksiyonunun omalizumab farmakokinetiği üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Belirli bir doz ayarlaması önerilmeyen olsa da, Xolair® bu hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. **Gebelik kategorisi:** B'dir. Gebe kadınlarda verilerin tedbirli olunmalıdır. Emzirme sırasında Xolair® kullanılmamalıdır. **Araç ve makine kullanımı:** Xolair®'in araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir derecede bir etkiye sahiptir. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Yaygın (≥1/100): Ateş, baş ağrısı, ağrı, eritem, kaşıntı, şişlik gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları. Yaygın olmayan (≥1/1.000): Kilo artışı, halsizlik, kolları şişme, gribe benzer hastalık, ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı, fotosensitivite, bulantı, iştah, dispepsi, öksürük, alerjik bronkospazm, postural hipotansiyon, deride kızamık, baş dönmesi, uyku hali, parestezi, senkop ve farenjit. Seyrek (≥1/10.000): Anjioödem, larinks ödemi, anafilaktik reaksiyon ve diğer alerjik durumlar, anti-terapötik antikor gelişimi, parazit enfeksiyonları. Önerilen anti-helmintik tedaviye yanıt almazsa Xolair® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor): İdiopatik ciddi trombositopeni, serum hastalığı, alerjik granülomatöz vaskülit, alopesi, artralji, miyalji, eklemde şişlik. Gelişebilecek anafilaktik reaksiyonlar göz önünde bulundurularak bu durumun tedavisinde hemen kullanması gereken ilaçlar el altında hazır bulundurulmalıdır ve hastalar uygulama sonrası uygun bir süre gözlem altında tutulmalıdır. Hastalar, bu gibi reaksiyonların gelişebileceği, belirtileri ve alerjik reaksiyonlar görüldüğünde hemen doktora başvurmalarının gerekli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. **İlaç etkileşimleri:** Xolair®, helmintik veya diğer parazitik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan tbbi ürünlerin etkililiğini dolaylı yoldan azaltabilir. Xolair®'in spesifik immünoterapi (hipo-sensitizasyon tedavisi) ile birlikte kullanılması konusunda veriler sınırlıdır. İmmünoşüpresif tedavilerle kombinasyon halinde Xolair® kullanımı araştırılmamıştır. **Doz aşımı:** Doz aşımı görülen bir olgu bildirilmemiştir. Xolair®'in tolere edilen en yüksek dozu belirlenmemiştir. Eğer doz aşımından şüpheleniliyorsa, hasta anormal belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir. Gerektiği şekilde tıbbi tedavi aranmalı ve başlatılmalıdır. **Ticari takdim şekli ve ambalajı:** Xolair® 150 mg bir flakon enjeksiyonluk çözelti için toz ve bir ampul enjeksiyonluk su içeren ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır. **Saklama koşulları:** Buzdolabında (2°C-8°C arasında) ve orijinal ambalajında muhafaza edilmelidir. Dondurulmamalıdır. Ürün kullanıma hazırlandıktan sonra raf ömrü, 2°C-8°C arasında saklanması koşulu ile 8 saat, 30°C'nin altında oda sıcaklığında ise 4 saatir. Xolair® enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakonlar 2°C-8°C arasında nakledilmelidir. **Raf ömrü:** 48 ay. Ruhsat Sahibi Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş., Kavacık/Beykoz/İstanbul **Üretim Yeri:** Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, İsviçre. **Ruhsat Tarihi ve No:** 14.08.2006, 120/68 Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi için kısa ürün bilgisine bakınız. KÜB yenilenme tarihi 05.08.2016 **KDV Dahil Perakende Satış Fiyatı** Xolair® 150 mg Enjeksiyonluk Çözelti için Toz İçeren Flakon 1.125,48 TL (24.04.2018). En güncel fiyat bilgisine www.titck.gov.tr adresinden ulaşabilirsiniz. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **İletişim Adresi:** Novartis Ürünleri İlaç Sektörü Suriyapı & Akel İş Merkezi, Rüzgarbağçe Mah., Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6 34805 Kavacık-Beykoz İstanbul Tel: (216) 661 20 00, Faks: 0216 661 20 77.

ÖZ

Ürtiker sık görülen bir hastalık olmasına rağmen klinik pratikte halen tanısal değerlendirme ve tedavi uygulamaları güncel bilimsel veriler ve rehber önerilerinden önemli farklılıklar göstermektedir. Hekimlerin etiyoloji belirleme ve tanı koymada sahip olduğu en önemli anahtar, doğru ve ayrıntılı klinik öykü ile fiziki muayenedir. Her hastada rutin detaylı laboratuvar incelemelerinin yapılması tanısal bir iyileşme sağlamamakta ve önemli sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Etiyolojik nedenlerin ve uyaranların saptanması ve ortadan kaldırılması en uygun tedavi yaklaşımı olmasına rağmen bu çoğu hastada mümkün olmamaktadır. Hastaların çoğunda tek tedavi seçeneği semptomatik tedavidir. Antihistaminler tedavinin temel taşı olmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısında bu tedaviye yanıt alınamamaktadır. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği tarafından ilk kez yayınlanan bu güncel durum raporunun amacı, ülkemiz hekimlerine bilimsel veriler ve uluslararası kabul görmüş rehberler doğrultusunda ürtiker sınıflaması, etiyolojisi, tanısı, tedavisi, izlemi ve doğal seyri hakkında klinik pratikte kullanabilecekleri güncel bilgileri sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Ürtiker, Anjioödem, Güncel durum raporu, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

ABSTRACT

Although urticaria is a common disease, diagnostic evaluation and treatment modalities in clinical practice still show significant differences from current scientific data and guideline recommendations. A thorough medical history and physical examination are often sufficient to make a diagnosis of urticaria and to identify the cause. Routine application of extensive laboratory tests is neither cost effective nor associated with improved clinical outcomes. Identification of triggers and their elimination is the most appropriate treatment approach, however, it is unachievable in most of the cases. Symptomatic treatment remains the only treatment option in patients with urticaria of unknown etiology. Although antihistamines are the cornerstone of symptomatic treatment, about half of the patients with urticaria are unresponsive to treatment with antihistamines. The purpose of this position paper, published by the Turkish National Allergy and Clinical Immunology Association for the first time, is to provide updated information to physicians of our country on classification, etiology, diagnosis, treatment, follow-up and natural course of urticaria.

Key words: Urticaria, Angioedema, Position paper, Turkish National Allergy and Clinical Immunology Association

GİRİŞ

Ürtiker değişik nedenlere ve farklı mekanizmalara bağlı ortaya çıkan heterojen klinik özelliklere sahip bir deri hastalığıdır (1). Dünya genelinde çok sık görülen ve hekimler tarafından kolay tanı konulabilen bir hastalık olmasına rağmen pratik hayattaki yaygın tanısız değerlendirme ve tedavi yönetimleri güncel bilimsel kanıtlara ve uluslararası rehber önerilerine göre önemli farklılıklar taşımaktadır (2). Bu durum özellikle kronik forma sahip hastaların yaşam kalitesinin ciddi düzeyde bozulmasına ve önemli düzeyde toplumsal sosyo-ekonomik yüke neden olmaktadır (1). Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (AİD) yönetim kurulunun önerisi üzerine AİD Deri Allerjileri Grubu önceliğinde hazırlanan bu durum raporunun amacı, ülkemiz hekimlerine bilimsel veriler ve uluslararası kabul görmüş rehberler doğrultusunda ürtiker sınıflaması, etiyolojisi, tanısı, tedavisi, izlemi ve doğal seyri hakkında klinik pratikte kullanabilecekleri güncel bilgileri sunmaktır. Bu durum raporunda sunulan bilgiler aşağıda listelenen kanıt ve öneri düzeyleri göz önüne alınarak düzenlenmiştir.

KANITA DAYALI TIPTA KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Kanıt Düzeyi	
Ia	Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş meta-analiz kanıtı
Ib	En azından bir randomize kontrollü çalışma kanıtı
IIa	En azından randomize olmayan bir kontrollü çalışma kanıtı
IIb	En azından bir adet diğer tip yarı deneysel çalışma kanıtı
III	Deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıt
IV	Uzman komite raporları/görüşleri veya saygın otoritelerin klinik deneyimleri, ya da her ikisi
LB	Laboratuvar temelli çalışmalardan elde edilen kanıt
NR	Belirtilmemiş
Öneri Düzeyi	
A	Direkt olarak Kanıt I'e dayanan öneri
B	Direkt olarak Kanıt II'ye dayanan ya da Kanıt I'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
C	Direkt olarak Kanıt III'e dayanan ya da Kanıt I veya Kanıt II'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
D	Direkt olarak Kanıt IV'e dayanan ya da Kanıt I, Kanıt II veya Kanıt III'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
NR	Belirtilmemiş

I. TANIM

Ürtiker dermisin üst tabakalarını tutan deriden kabarıklık, basmakla solan, pembe veya kırmızı renkte, sınırları belirgin, genellikle çevresinde eritem halkası bulunan ödematöz papül/plaklarla karakterize lezyonlardır. Vücudun her yerinde ortaya çıkabilen lezyonlar çeşitli şekil ve büyüklükte olabilir. Tipik olarak çok kaşıntılıdır, kaşıntı geceleri ve stresle artış gösterir. Lezyonların 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolması en önemli ayırıcı özelliklerinden biridir (1-4).

Derinin alt tabakalarını, ciltaltı dokuyu ve mukozaları tutan formu ise anjioödem (AÖ) olarak isimlendirilir. Genellikle destek bağ dokusunun gevşek olduğu göz kapağı, dil, dudak, kulak, el, ayak ve genital bölgelerde görülür. Ürtikerdeki kaşıntının aksine, ödemli bölgede klinik olarak ağrı ve yanma hissi ön plandadır. Lezyonların iyileşme süresi de ürtikere göre yavaştır ve bu süre 72 saati bulabilir. Olguların yaklaşık yarısında ürtiker ve AÖ birlikte görülürken, % 40'ında ürtiker ve %11'inde AÖ tek başına (izole AÖ) ortaya çıkar (3-5).

II. PATOFİZYOLOJİ

Ürtiker gelişiminde esas rol oynayan hücre mast ve bazofil hücreleridir (3-6). Bu hücreler immün veya immün aracılı olmayan mekanizmalarla aktive olabilir (7). İmmün aracılı mekanizmalardan en iyi bilineni, bazofil ya da mast hücrelerindeki IgE antikorunun antijen ile birleşmesi sonucunda ortaya çıkan IgE-aracılı (Tip 1) immün reaksiyondur (7). Kompleman sistem aktivasyonu (C3a, C4a ve C5a) ve antijen-antikor kompleksi varlığı da immün sistem aracılığıyla mast hücre aktivasyonuna neden olabilir (5). Ayrıca kontrast madde, opiatlar ve bazı anestetik ilaçlar direkt mast hücre aktivasyonuna ve vazoaaktif mediatörlerin salınımına yol açabilir. Bunlar da vazodilatasyon, duysal sinir aktivasyonu ve plazma ekstrasvazasyonuna neden olur. Bu vazoaaktif mediatörler arasında en iyi bilinen ve esas rol oynadığı düşünülen histamindir (1-7) (**Kanıt düzeyi: LB**). Ancak, bazı olgularda kliniğin antihistamin (AH) ile kontrol altına alınamaması, histaminin ürtiker patofizyolojisinden tek sorumlu mediatör olmadığını desteklemektedir (4-6). Trombosit aktive edici faktör (PAF), substans P, prostoglandinler (PG), lökotrienler (LT) patofizyolojide rol oynadığı bilinen diğer vazoaaktif mediatörlerdir (3). Lökotrienlerin vazodilatasyon yapıcı ve vasküler permeabiliteyi artırıcı etkileri bulunur. Aspirin veya diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların

(NSAİİ) kullanımı arasıdonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz enziminin inhibe etmekte ve PG'lerin sentezini azaltmaktadır. Bu metabolizmadaki bir diğer enzim olan lipooksijenazın etkisiyle fazla miktarda LT sentezi oluşmaktadır (1,3,4).

Ürtiker lezyonlarında histolojik olarak, ürtikeryal vaskülitin tipik bulgusu olan damar duvar nekrozu olmaksızın perivasküler nötrofil, bazofil, makrofaj, eozinofil ve T lenfositlerden oluşan miks tip infiltrasyon bulunur (3-6) (**Kanıt düzeyi: LB**). Bu miks tip infiltrasyon, geç faz alerjik yanıtın histopatolojisine benzer (3). Lezyon bölgesinde mast hücre sayısında artış görülür. Aynı zamanda, hem normal hem de lezyon bölgesinden alınan cilt biyopsi örneklerinde endotel hücre adezyon moleküllerinin, büyüme faktörlerinin, nöropeptitlerin upregülasyonu ve çeşitli sitokinlerin artmış ekspresyonu da gösterilmiştir. Ancak, bu histopatolojik özelliklerin hiçbirisi ürtiker için spesifik değildir (3,4). Atak döneminde lokal infiltrasyona sistemik inflamatuvar bulgular da eşlik eder ve C-reaktif protein, interlökin-6 (IL-6) ve matriks metalloproteinaz 9 artışı görülür (3,4). Bazı hastalarda periferik bazofil sayısında ve bunların non-spesifik uyaranlara yanıtında azalma olduğu saptanmıştır (3-5).

İzole AÖ gelişiminde rol oynayan farklı patofizyolojik mekanizmalar bulunur (8). Hereditör AÖ ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ilişkili izole AÖ'de bradikinin (BK)-aracılı mekanizma rol oynar. Bradikinin vasküler tonus kontrolünde etkilidir ve damar endoteli üzerinde bulunan BK-2 reseptörü üzerinden vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına, BK-1 reseptörü üzerinden de ağrı oluşumuna neden olur. Plazma proteinlerinin yüzeyle ya da makromoleküllerle teması sonrasında plazma kinin sistemi aktive olur. Bu sistemin aktivasyonu sonucunda oluşan kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin (BK) oluşumunu sağlar. Bradikinin, aminopeptidazlar ve ACE tarafından inaktif metabolitlerine dönüştürülür. ACE inhibitörlerine bağlı gelişen AÖ'de rol oynayan mekanizma, bradikinin yıkımındaki azalmadır (1,6,8).

III. SINIFLAMA

Ürtikerde, geçmişte birçok farklı sınıflama yöntemi kullanılmıştır (2). Bu durum hem hastaların izleminde hem de klinik çalışmalardan elde edilen verilerin yorumlanmasında bazı zorlukları beraberinde getirmiştir (2,3). Bu nedenle 2000'li yılların başından itibaren Avrupa

Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), Avrupa Global Allerji ve Astım Ağı (GA²LEN), Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) ve Dünya Allerji Organizasyonu (WAO) tarafından ürtikerin süresi ve nedenine göre sınıflama yapılması önerilmiştir (2,3). Günümüzde bu sınıflama yaygın kabul görmüş ve güncel birçok ulusal/uluslararası rehberde bu sınıflama sistemi kullanılmaya başlanmıştır (3-5,9,10). Bu sınıflamaya göre altı haftadan (< 6 hafta) kısa süren klinik tablo “akut ürtiker” (AÜ), altı haftadan (≥ 6 hafta) daha uzun süren ve hemen hemen her gün ortaya çıkan klinik tablo ise “kronik ürtiker” (KÜ) olarak adlandırılmıştır (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: A**).

Belirlenebilir fiziksel ve/veya diğer uyaran(lar) varlığında ortaya çıkan klinik tablo “uyarılabılır ürtiker”, bir uyarının saptanmadığı klinik tablo ise “spontan ürtiker” olarak sınıflandırılır (Tablo 1) (**Öneri düzeyi: A**) (3-5). Bu sınıflamaya ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositozis), ürtikeryal vaskülit, otoinflatuar sendromlar (kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar veya Schnitzler sendromu), non-mast hücre aracılı (BK-aracılı) AÖ gibi farklı patogenetik mekanizmaların rol oynadığı klinik tablolar veya klinik bulguları nedeniyle ürtiker ile ilişkilendirilmiş hastalıklar dahil edilmemiştir (Tablo 2) (3).

Tablo 1. Kronik ürtiker sınıflaması*

Tip	
Kronik spontan ürtiker (KSÜ)	Bilinmeyen veya bilinen** bir neden bağlı gelişen ve > 6 haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjioödem varlığı
Kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ)	Semptomatik dermografizm (dermografik ürtiker, urticaria factitia) Soğuk ürtikeri (Soğuk temas ürtikeri) Gecikmiş basınç ürtikeri (Basınç ürtikeri) Solar ürtiker Sıcak ürtikeri (Sıcak temas ürtikeri) Vibratuar anjioödem Kolinerjik ürtiker Kontakt ürtikeri Akuajenik ürtiker

*3 nolu yayından alınmıştır. ** Örneğin; otoreaktivite (mast hücre aktivasyonu neden olan otoantikor varlığı)

Tablo 2. Tarihsel nedenler veya klinik bulguları nedeniyle ürtiker ve/veya anjioödem ile ilişkilendirilmiş hastalıklar*

• Ürtikerya pigmentoza (makülopapüler kutanöz mastositozis)
• Ürtikeryal vaskülit
• Bradikinin aracılı anjioödem (örn; HAÖ, ACE inh)
• Egzersiz ilişkili anafilaksi
• Kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) - o Muckle-Wells Sendromu (MWS) - o Sensorinöral işitme kaybı ile tekrarlayan ürtiker, ateş ve artritis atakları - o Ailevi soğuk otoinflatuar sendrom (FACS) - o Neonatal başlangıçlı multisistemik inflammatuar hastalık (NOMID)
• Schnitzler's Sendromu o Monoklonal gamopati, lenfadenopati, tekrarlayan ateş, artritis ve ürtiker atakları
• Gleich's Sendromu o IgM gamopatisiyle epizodik anjioödem ve eozinofili atakları
• Well's sendromu o Eozinofili/eozinofilik selülitin eşik ettiği granülamatöz dermatit
• Bülloz pemfigoid (prebülloz evre)

*3 nolu yayından alınmıştır.

IV. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker epidemiyolojisi konusundaki veriler yetersizdir ve bu konudaki çalışmaların sonuçları birbiriyle önemli farklılıklar göstermektedir (11). Bu durum genetik, coğrafi, ülkesel farklılıklar kadar, yapılan bilimsel çalışmaların özelliklerinden ve tanımlamada kullanılan terminoloji farklılıklarından (idiyopatik, fiziksel, otoimmün, uyarılabilir ürtiker vs.) kaynaklanmaktadır (3). Günümüzde her beş kişiden biri hayatının bir döneminde AÜ atağı geçirmektedir (4). Çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre AÜ daha sık görülür (6). Bu sıklık atopik ve küçük çocuklarda daha belirgindir (1,11,12). Kronik ürtiker ise toplumdaki bireylerin % 0,5-5'ini etkiler (13-14). Yıllık insidansı %1,4 olarak hesaplanmıştır (5). Kronik ürtiker en sık genç erişkin yaşta ve kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görülür (1,5). Kronik ürtiker olgularının % 50-75'ini kronik spontan ürtiker (KSÜ), yaklaşık 1/3'ünü ise kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) oluşturur. Kronik uyarılabilir ürtiker (en sık semptomatik dermatografizm ve geç basınç ürtikeri)- KSÜ birlikteliği, olguların %10-50'sinde görülebilmektedir (2).

V. ETİYOLOJİ

Ürtiker gelişiminde birçok etiyolojik neden/faktör rol oynar (3). Bunların bazıları kliniği başlatan, ortaya çıkaran birincil neden iken, bazıları ise kliniği tetikleyen ve alevlenmesine neden olan faktörlerdir. Etiyolojik faktörler lezyonların oluşum mekanizması, süresi ve yaş grubuna göre farklılıklar gösterir (3-5,12). Akut ürtikerde, KU'ye göre daha sıklıkla etiyolojik neden tespit edilebilir (5).

Va. Akut ürtiker

Akut ürtiker etiyolojisinde enfeksiyonlar, besin veya ilaç alerjisi sık saptanan nedenleri oluşturur (Tablo 3) (5). Buna rağmen AÜ'lü olguların önemli bir kısmında neden tespit edilemez (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D**) (1,5,6).

Enfeksiyonlar en sık saptanan AÜ nedenidir (5,15). Viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. Yapılan çalışmalar, çocukluk çağı AÜ'nin % 30-79'undan virüslerin sorumlu olduğunu göstermiştir (16,17). En sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile birliktelik gösterir (5). Çalışmalar arasında farklılık olmakla birlikte adenovirüs, enterovirüs, influenza, Hepatit A, B, C, Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), Parvo virüs B19 saptanmış en sık viral etkenlerdir. Mikoplazma pnomoni ve A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu bildirilen en sık bakteri nedenleridir (16).

Besin, ilaç veya diğer nedenlere (arı sokması, lateks) maruziyete bağlı ortaya çıkan IgE-aracılı immün aşırı duyarlılık reaksiyonları da (tip I alerji) bir diğer sık AÜ nedenidir (5,6). Besinle ilişkili tip I alerji çocukluk yaş grubu başta olmak üzere tüm yaşlarda AÜ nedeni olabilir (15-17). Özellikle son yirmi yıldaki besin alerjisi sıklığındaki artışa paralel olarak AÜ etiyolojisindeki sıklığı da artmaktadır (5). Akut ürtikerli çocukların yaklaşık %10'nunda etiyolojik neden olarak tip I besin alerjisi gözlenir (18). Ancak bu sıklık aile veya hastaların ilişkilendirdiği ve/veya düşündüğünden daha nadirdir.

Tablo 3. Akut ürtiker ve/veya anjioödem nedenleri *

• Enfeksiyonlar (örn; Parvo virüs B19, EBV)
• Tip I immün aracılı besin alerjisi (IgE-aracılı)
• İlaç allerjileri (IgE-aracılı)
• İmmün aracılı olmayan ilaç yan etkileri (örn; opiatlar, NSAİİ, kontrast madde)
• Uyarılabilir ürtiker alevlenmeleri (örn; dermatografizm veya kolinerjik ürtiker)
• Böcek ısırıklarına bağlı gelişen papüler ürtiker (örn; tahta kurusu, pire, scabies)
• Besin zehirlenmesi (örn; skombroidoz)
• Kontakt ürtikeri (örn; bitkiler, hayvan sekresyonlarıyla temas)
• Erken kontakt dermatiti (örn; zehirli sarmaşık, nikel)

*5 nolu yayından alınmıştır.

Bu konuda yapılan bir çalışmada, AÜ'e sahip olguların %69'unun ailesinin ve/veya kendisinin AÜ nedeni olarak besin alerjisinden şüphe ettiğini ancak yapılan incelemeler sonucunda bu ilişkinin 109 hastanın sadece birinde gösterilebildiğini ortaya koymuştur (19). En sık sorumlu besinler ise diğer besin alerji kliniklerinde olduğu gibi süt, yumurta, kabuklu kuruyemişler, buğday, soya, balık ve diğer kabuklu deniz ürünleridir (18). Son dönem çalışma sonuçları ise gıda ve gıda içerisinde bulunan koruyucu, renklendirici katkı maddelerine karşı oluşan psödoallerjik (immün aracılı olmayan) reaksiyonların da AÜ etiolojisinde rol oynadığını gösterir (2-5).

Tüm ilaçlar immün veya immün-aracılı olmayan mekanizmalara bağlı olarak AÜ'ye neden olabilir (5). Çocukluk çağında en sık neden olan ilaçlar penisilin grubu antibiyotikler, NSAİİ'lerdir (6). Bu durumun muhtemel nedeni çocukluk yaş grubunda bu ilaçların çok sık kullanılmalarıdır (6). Ayrıca, bu ilaçlar çoğunlukla enfeksiyonlar sırasında kullanıldığı için ürtikerin ilaçlara ya da enfeksiyona mı bağlı olduğunu belirlemek oldukça güçtür (4). Bunun için serolojik inceleme ile organizmanın gösterilmesi gereklidir. Ancak bu laboratuvar çalışmalarının zaman gerektirmesi ve klinik uygulamalara ek yarar sağlamaması nedeniyle pratik hayatta rutin olarak kullanımları önerilmemektedir (16,17,19).

Vb. Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker etiyojisi AÜ'ye göre önemli oranda farklılıklar gösterir (1-6). Tüm inceleme ve değerlendirmelere rağmen KSÜ'lü olguların yaklaşık %50'sinde etiyojisi saptanmaktadır (12). Fiziksel uyaranlar (sıcak, soğuk, basınç, dermografizm) ise en sık KUÜ nedenidir ve bu hastalarda önemli olan uyaran eşik değerini saptamaktır (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**) (5).

Enfeksiyonların KÜ etiolojisindeki konumları halen tartışmalıdır (**Kanıt düzeyi: III**) (3,5). Kronik ürtikerde birincil neden olmaktan çok, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir (20). Kronik hepatit B, C, EBV, Herpes simpleks virüs enfeksiyonları ile Anisakis simplex gibi paraziter enfeksiyonlar yapılan çeşitli çalışmalarda KÜ nedeni olarak saptanmıştır (3). Ancak bu etkenlerin sıklığı çalışmalar arasında önemli farklılıklar gösterir. Bu durum çalışmanın yapıldığı toplumun beslenme/diyet alışkanlıkları ve enfeksiyon sıklığındaki bölgesel farklılıklar ile açıklanır (3-5). Üriner sistem, diş, sinüs ve H.pylori gibi kronik enfeksiyonların da KÜ etiolojisinde rol oynadığı ve

bunların tedavisi ile klinik düzelmenin sağlandığı bazı çalışma sonuçlarında bildirilmiştir (5,21). Ancak bu kronik enfeksiyonların KÜ için birincil neden mi, var olan kliniği tetikleyen bir faktör mü yoksa rastlantısal bir birliktelik mi olduğu tam olarak ortaya konamamıştır (22).

Tip I besin alerjisi KÜ'de nadir bir etiyolojik faktördür (3). Gıda ve gıda katkı maddelerine (renklendirici, koruyucu) bağlı gelişen psödoallerjik reaksiyonlar ise daha olası KÜ nedenidir (3-5). İlaçlar KÜ'de nadiren birincil neden iken, sıklıkla kliniği tetikleyen veya alevlendiren bir faktör olarak rol oynamaktadır (5,23). Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçları (NSAİİ) kullanan olguların %0,1 ile %0,3'ünde ürtiker oluştuğu tahmin edilir (10). Kronik ürtikerde NSAİİ'ler akut atakların oluşumunu tetikleyebilir veya lezyonların şiddetini artırabilir (23-25).

Kronik ürtikerin bazı otoimmün hastalıklar ile birlikteliği sıktır (**Kanıt düzeyi: III**) (1-6). Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit bunlardan en iyi bilinenidir (3-5,12). Kronik ürtikerli hastaların %12-14'ünde anti-tiroglobulin ve anti-peroksidaz otoantikör varlığı gösterilmiştir (26). Çölyak hastalığı, KÜ'le ilişkili bir diğer otoimmün hastalıktır (27). Kronik ürtikerli olgularda genel popülasyona göre bu hastalığın görülme sıklığı yüksektir (3). Bazı çalışmalar, bu hastalara uygulanan diyet ve tedavi ile KÜ kliniğinin düzeldiğini göstermiş olsa da, bu hastalıklar ile KÜ arasındaki nedensel ilişkiyi tam olarak ortaya koyacak yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (3,28).

Kronik spontan ürtikerli olguların yaklaşık yarısında otoimmünitenin patogeneizde rol oynadığını destekleyen otoantikörler saptanmıştır (**Kanıt düzeyi: IIa**) (29,30). Bunlardan en sık görüleni, bazofil ve mast hücre yüzeylerindeki yüksek affiniteli IgE reseptörünün alfa zincirine (FcεR1α) karşı oluşan otoantikördür. İkincisi ve daha nadir görülen IgE antikörünün kendisine karşı gelişen anti-IgE otoantikörüdür (7). Bu IgG tipindeki otoantikörler, FcεR1α veya IgE'ye bağlanarak bazofil ve mast hücrelerinin aktivasyona neden olmaktadır (3-6). Kronik spontan ürtiker etiolojisinde bu otoantikörlerin belirlenmesi bir alt grup olarak "kronik otoimmün ürtiker" veya "otoantikör ilişkili ürtiker" tanımının yapılmasını beraberinde getirmiştir (3,5).

Kronik ürtiker ayrıca sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilmektedir (**Kanıt düzeyi: III**) (5). Sistemik lupus eritematozis (SLE), Sjörgen Sendromu ve romatoid artrit gibi kollejen doku hastalıkları bunların

en iyi bilinenleridir (31). Ayrıca, solid veya hematolojik maligniteler ile birlikteliğinin rapor edildiği yayınlar bulunmaktadır (32). Ancak, bu birlikteliğin koinsidans olması daha muhtemeldir. Ürtiker tablosu malignitenin tedavisi ile düzeliyorsa, ürtiker ile malignite arasında bir ilişkiden bahsedilebilir (3-5).

Kronik ürtikerde stres, tetikleyici ve şiddeti artırıcı bir faktördür (4,33). Olası mekanizma olarak, kronik ürtiker hastalarındaki artmış kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptör düzeyine paralel olarak, stres nedeniyle salınan CRH düzeyindeki artış sonucunda deri mast hücre degranülasyonunun olduğu ileri sürülmektedir (34).

Vc. Uyarılabilir Ürtiker Tipleri

Uyarılabilir ürtikere neden olan uyaranların çoğunluğunu fiziksel tetikleyiciler oluşturmaktadır (35) (Tablo 1). Kliniğe neden olan uyaranın şiddeti ve süresi hastadan hastaya hatta aynı hastada zaman içerisinde değişkenlik gösterebilir (3-6). Bazı olgularda birden fazla uyaran klinikten sorumlu olabilir (35). En sık görülen uyarılabilir ürtiker tipleri dermografizm ve kolinerjik ürtikerdir (3-5,35).

Semptomatik Dermografizm

Uyarılabilir ürtikerin en sık görülen formudur (1-6). Toplumdaki sıklığı %2-5'tir (36). Ancak, olguların çok az bir kısmı tedaviye ihtiyaç duyar (1). Derinin künt bir cisimle (örn; dil basacağı) çizilmesini takiben hızlı bir şekilde önce refleks vazokonstriksiyona bağlı beyaz bir hat, takiben kaşıntı, eritem ve lineer bir şişliğin olduğu klinik tablodur. Lezyonların iyileşme süresi 30 dakika kadar oldukça kısadır (35).

Soğuk Ürtikeri

Soğuk ürtikeri, soğuğa maruziyetten kısa süre sonra ortaya çıkan ürtiker tablosudur (5,35). Olguların çoğunda, soğuk veya rüzgârlı havalarda dışarı çıkılması kliniğin oluşmasına neden olmaktadır (35). Ürtiker daha çok soğuk madde ile doğrudan temas eden yerde görülmektedir. Aynı zamanda, vücudun büyük bir kısmının soğukla ani teması (örn; soğuk suda yüzme gibi) fazla miktarda vazoaktif mediatör salınımına ve ölümle sonuçlanabilen hipotansiyon ve şok tablosunun gelişmesine neden olabilir (5,37).

Geç Basınç Ürtikeri

Basınç ürtikeri basınca maruz kalan vücut bölgesinde ortaya çıkan ürtiker ve anjioödem tablosudur (5).

Kliniğin başlangıcı uyarana maruziyetten 30 dakika sonra başlayabileceği gibi bir gün sonra da ortaya çıkabilir. Genellikle 4-6 saat sonra ortaya çıkar (35). Heterojen bir kliniğe sahiptir. Bazı hastalarda, basınca maruz kalan bölgelerde ürtiker gelişmeksizin sadece anjioödem oluşabilir (1,35). Giysilerin vücudu sıktığı özellikle çorap ve iç çamaşırı lastiklerinin bulunduğu bölgelerde ortaya çıkması tipiktir. Aynı zamanda uzun süreli yürüme veya ayakta kalma sonrası ayak tabanlarında, oturma sonrası gluteal bölgede ve elle yapılan basınç uygulamaları sonrasında elde gelişebilir. Uyarana maruziyet ile kliniğin ortaya çıkması arasındaki geçen süre nedeniyle hastalar basınca maruziyetin bir neden olduğundan genellikle şüphe etmezler (5). Aynı zamanda bu hastaların çoğunda klinik tabloya KSÜ veya diğer uyarılabilir ürtiker tipleri de eşlik eder (5,35).

Kolinerjik Ürtiker

Uyarılabilir ürtikerin yaklaşık %30'unu, KÜ'nün ise yaklaşık %5'ini oluşturur (5). Sıklıkla genç erişkinlerde görülmektedir. Toplam 493 lise/kolej öğrencisi üzerinde ankete dayalı yapılan ve bazılarında tanının provokasyon testiyle doğrulandığı çalışmada kolinerjik ürtiker sıklığı %11.2 saptanmıştır (38). Bu çalışmada sıcak banyo yapma (%71), terleme (%62), egzersiz (%49) ve emosyonel stres (%24) en sık uyaran olarak tespit edilmiştir. Kolinerjik ürtiker bu uyaranlara maruziyet sonrası ortaya çıkan, oldukça kaşıntılı, etrafı belirgin eritemle çevrili küçük noktasal (1-3 mm çaplı) lezyonların olduğu klinik tablodur (1). Patogenezinde asetilkolin sekresyonundaki artış, artmış asetilkolin duyarlılığı, bozulmuş kolinesteraz aktivitesi, hipohidrozis gibi farklı mekanizmaların rol oynadığı kabul edilse de hepsinde ortak olan derinin kolinerjik maddelere olan abartılı yanıtıdır (5,39). Kliniğin ilk olduğu dönemlerde lezyonlar daha çok göğüsün üst kısmı ile boyun bölgesinde görülürken, zamanla tüm vücuda yayılabilir (1). Bazı hastalarda, kolinerjik sistem aktivasyonuna bağlı olarak lakrimasyon, salivasyon ve diyare gibi klinik bulgular da gelişebilir (39).

Akuajenik Ürtiker

Suyun sıcaklığından bağımsız olarak, direkt suyla temas sonrasında ortaya çıkan ve kolinerjik ürtiker lezyonlarına benzeyen noktasal çevresi belirgin eritemli ürtiker tablosudur (5,35). Oldukça nadir görülen uyarılabilir ürtiker tipidir, genellikle ergenlik sonrasında ortaya çıkar ve özellikle kızlarda daha fazla görülür. Suyun iyon konsantrasyonu ve/veya osmolaritesi kliniğin ortaya

çıkmasında belirleyici olabilir. Bazı hastalarda distile suyla reaksiyon gelişmezken, hipertonic salin (deniz suyu) ile reaksiyon gelişmekte bazılarında ise bunun tam tersi olabilmektedir (40). Deniz, çeşme suyunun yanı sıra yağmur ve ter damlası da kliniğe neden olabilecek su kaynağı olabilir. Ancak su veya diğer sıvıları içmek ise klinik bulgulara neden olmaz (5). Suyun dermiste bulunan mast hücrelerinin aktivasyonuna yol açabilen maddelerin epidermisten dermise taşınmasında çözücü olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir (35).

Kontakt Ürtiker

Kontakt ürtiker, ekzojen protein ve kimyasallara verilen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Klinik sadece antijenle temasın olduğu bölgede gözlenir. Kontakt ürtiker oluşumundaki mekanizma IgE-aracılı mast hücre aktivasyonudur. Duyarlılığı bulunanlarda hayvan salgıları, gıdalar, kimyasal maddeler ve lateks gibi allerjenlere maruziyet sonrasında gelişebilmektedir (1,6).

VI. TANI

Tanısal değerlendirmenin üç temel amacı vardır. Bu amaçlardan birincisi ürtiker tip ve alt tipini belirlemek, özellikle uzun süreli veya şiddetli KSÜ'lü hastalarda altta yatan nedenleri ortaya koymak, ikincisi ayırıcı tanısındaki diğer hastalıklarla ayırımı yapmak ve üçüncüsü de hastalık şiddetini, aktivitesini ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir (Şekil 1) (3). Ürtiker tanısının temelini klinik öykü ve fizik muayene bulguları oluşturur (1-6). Öykü alırken hekimin olası etiyolojik nedenleri dikkate alarak detaylı sorgulama yapması çok önemlidir (5). Hem ayrıntılı klinik öykü hem de fizik muayene bulgularına göre ileri tanısal değerlendirme yapılmalıdır (3) (**Öneri düzeyi: A**).

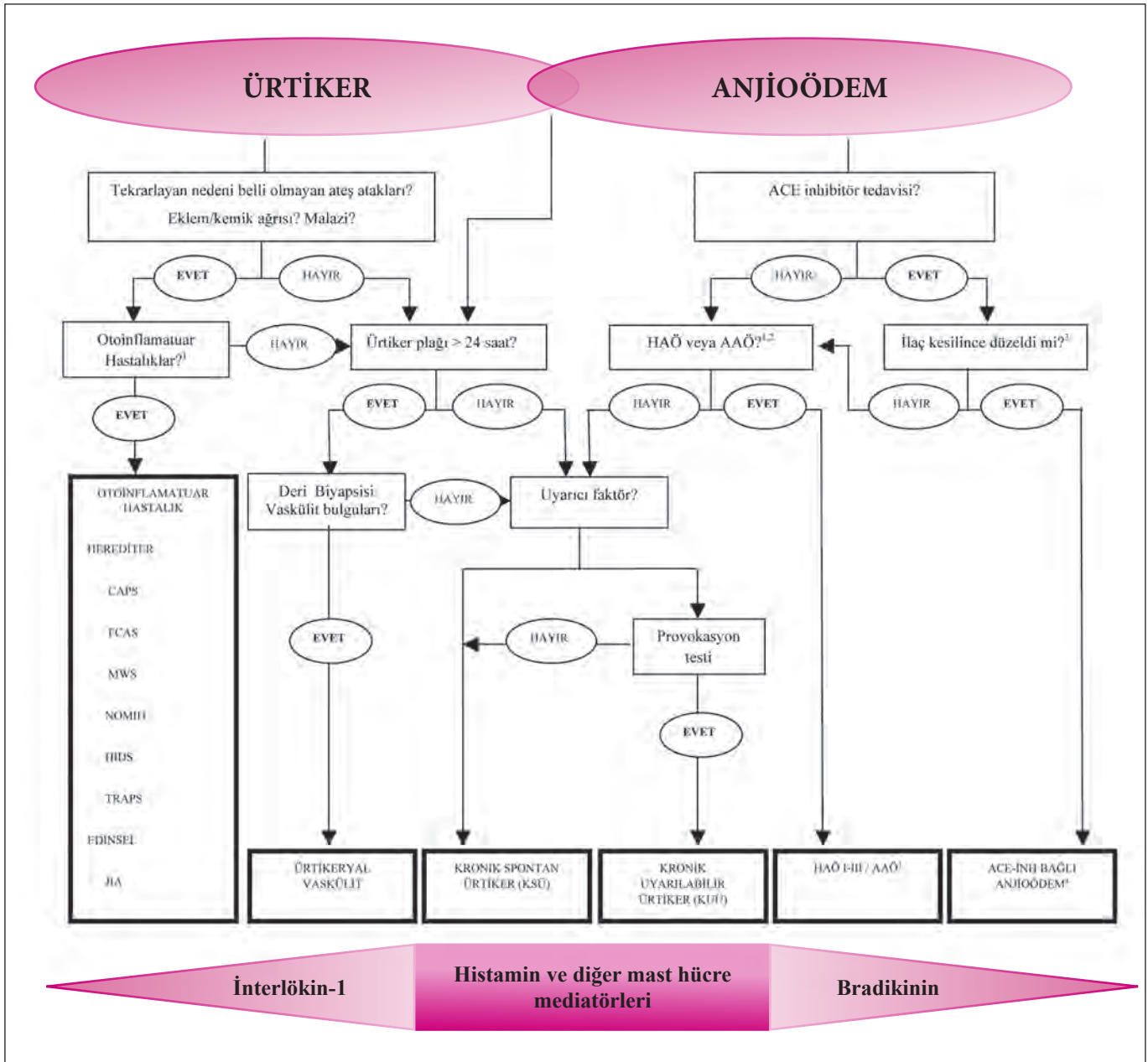
Akut ürtikerli olguların klinik öyküsü mutlaka enfeksiyonlar, tip I alerji nedenleri (besin, ilaç, lateks, arı sokması) açısından dikkatlice sorgulanmalıdır (1,3-6). Özellikle süt çocuklarında ülkemiz için inek sütü ve yumurta, erişkin yaşta kuruyemiş, balık ve kabuklu deniz ürünleri başta olmak üzere tip I besin alerjileri akılda tutulmalı; ürtikerin anafilaksin bir parçası olabileceği unutulmamalı ve diğer sistemlere ait semptom ve fizik muayene bulguları anafilaksi açısından bu hastalarda dikkatlice değerlendirilmelidir (5,10). Aile veya hastaların çoğunluğu gelişen ürtikerin besin alerjisi ile ilişkili olduğuna inanmakta ve sıklıkla birinci basamak hekimler tarafından hastalar alerji testi yapılması amacıyla

hastanelere sevk edilmektedir (41). Hastalar ve/veya aileler 24 saat veya daha uzun süre önce almış oldukları besinlerle gelişen klinik bulgular arasında ilişki kurmaktadır (4,5). Ancak, besinlerin alınmasının üzerinden bir gece geçen veya sabah kalktığında bulguları ortaya çıkan hastalarda tip I besin alerjisi öncelikle düşünülmemelidir. Ürtiker nedeni olarak tip I alerji (IgE-aracılı);

- Belirli bir besin alınımından sonraki ilk 60 dakika (genellikle ilk 20 dakika) içinde klinik bulgular ortaya çıkıyor ve aynı besinin tekrar alımı sonrasında klinik bulgular tekrarlıyorsa,
- Belirli bir besin (özellikle buğday) alınımından sonra egzersizi takiben klinik bulgular ortaya çıkıyorsa
- Lateks maruziyeti sonrasında oluşuyorsa ve
- Bilinen duyarlılığa sahip bireyde aynı antijenle temas sonrası klinik bulgular ortaya çıkıyorsa öncelikle düşünülmelidir (4,5).

Yukarıdaki klinik öykülerden birine sahip AÜ'lü hastalarda şüpheli alerjenle deri prik testi veya spesifik IgE ölçümü yapılmalıdır (3-6). Klinik öykü ile şüpheli bir nedenin belirlenemediği durumda güncel uluslararası rehberler AÜ tanısında rutin hiçbir laboratuvar tetkikinin yapılmasını önermemektedir (3-5,9,10) (**Öneri düzeyi: A**).

Kronik ürtiker etiyolojisi ise oldukça geniş bir spektruma sahiptir (3-5). Bu nedenle etiyolojiye yönelik yapılacak birçok test bulunmakta ve halen pratik hayatta hekimler tarafından tanısal değerlendirme amacıyla gereğinden fazla tetkik yapılmaktadır (2). Ancak çalışmalar tanısal amaçlı geniş kapsamlı rutin laboratuvar tetkiklerinin etiyolojiyi belirlemede anlamlı bir katkısının olmadığını ortaya koymuştur (42). Bu nedenle güncel rehberler KÜ'de basamaklı tanı algoritmalarının kullanılmasını önermektedir (3-5). Bu rehberlerde, her hasta için detaylı, invaziv ve maliyeti yüksek rutin tanısal değerlendirme yapılması önerilmemektedir (3-5) (**Öneri düzeyi: A**). Rehberlerde tanı algoritmalarının ilk basamağını, ayrıntılı klinik öykü ve fiziki muayene ile olası sistemik hastalık birlikteliğinin dışlanması sağlayacak olan tam kan sayımı (TKS), C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon gibi temel laboratuvar testleri oluşturmaktadır (3). Birbirleriyle büyük oranda benzerlik taşıyan bu algoritmalarda, detaylı testlerin kliniği uzun süredir devam eden, şiddetli ve/veya persistan semptomlara sahip hastalarda yapılması önerilmektedir (Tablo 4) (3,42,43).



Şekil 1. Ürtiker tanı algoritması.

CAPS: kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar, **FCAS:** ailevi soğuk otoinflamatuar sendromlar, **MSW:** Muckle Wells Sendromu, **NOMID:** neonatal başlangıçlı multisistemik inflammatuar hastalık, **HIDS:** Hiper-IgD sendromu, **TRAPS:** Tümör nekroz alfa ilişkili periyodik sendrom, **HAÖ:** Hereditör anjioödem, **AAÖ:** Akkiz anjioödem, **ACE:** Anjiotensin converging enzim, **JIA:** Juvenil idiopatik artrit.

¹ Aile öyküsü ve semptomların başlangıç zamanı detaylı sorgulanmalı, kan inflamasyon belirteçlerinde (CRP, ESR) artış gözlenmeli, paraproteinemi varlığı, biyopside nötrofil zengin infiltrasyon varlığı ve periyodik sendromlar için genetik mutasyon bakılmalıdır.

² Serum kompleman C4, C1 esterase inhibitör düzeyi ve fonksiyonu, erişkinlerde C1 inhibitör antikor ve genetik mutasyon çalışması yapılmalıdır.

³ ACE inh >6 aydan fazla süre kesmeye rağmen düzelme olmazsa C1q inhibitör antikor bakılmalıdır. 4 Bazı anjioödem olgularında altta yatan patolojik mekanizma bilinmez ve bu vakalar idiopatik anjioödem olarak adlandırılır. Allergy 2018;73(7):1393-1414.

Tablo 4. Ürtiker tanısında kullanımı önerilen testler*

Tip	Alt tipler	Temel Tanı Testleri	Detaylı Tanı Testleri†
Spontan ürtiker	Akut ürtiker	önerilmez	önerilmez
	Kronik ürtiker	CBC, ESR veya CRP	Şüpheli tetikleyicilerin önlenmesi (örn: ilaçlar-NSAİİ) İnfenksiyon hastalıkları (örn. H.Pylori), Fonksiyonel otoantikorlar (örn; Otolog serum testi) Tiroid hormonları ve otoantikorları Deri prik testi Psedoallerjenik diyet (3 hafta) Triptaz ‡ Cilt biyopsisi
Uyarılabilir ürtiker	Soğuk ürtikeri	*Soğuk provokasyon testi	CBC, ESR veya CRP, kriyoproteinler, protein elektroforezi diğer oto-inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı için önerilir
	Geç basınç ürtikeri	*Basınç testi	önerilmez
	Sıcak ürtikeri	*Sıcak su provokasyon testi	önerilmez
	Solar ürtiker	*Değişik dalga boyutlarında UV veya ışıkla provokasyon testi	Diğer dermatozlar dışlanmalı
	Semptomatik dermografizm	*Cildin sert cisimle çizilmesi	CBC, ESR veya CRP
	Kolinerjik ürtiker	*Egzersiz veya sıcak banyo ile provokasyon	önerilmez
	Akuajenik (su) ürtiker	*Vücut sıcaklığındaki ıslak giysiyle provokasyon (20 dakika)	önerilmez
	Kontakt (temas) ürtiker	Deri prik testi	önerilmez
	Vibratuar anjioödem	*Vorteks veya mikser ile test	önerilmez

* 3 nolu yayından alınmıştır. CBC, tam kan sayımı; ESR, sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein,

† Şiddetli, persistan ve/veya uzun süreli hastalık varlığında ya da ayırıcı tanı gereksinimi olduğunda şüphe edilen nedene göre yapılmalıdır. Klinik öykü istenilecek testler için belirleyici olmalıdır.

‡ Şiddetli hastalık varlığında; * Provokasyon testinde klinik ile ilişkili tetikleyici uyaran eşiği belirlenmelidir.

Ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayeneden elde edilecek bulgular KÜ etiyolojisini belirlemek için istenecek laboratuvar testlerine rehberlik etmelidir (3-5) (**Öneri düzeyi: A**). Bu nedenle hekimlerin aşağıdaki soruların cevaplarını kapsayacak şekilde KÜ'lü hastadan klinik öykü alması oldukça önemlidir (3,4).

- Hastalığın başlangıç zamanı
- Lezyonların görülme sıklığı ve iyileşme süresi
- Semptomların gün içi değişkenliği
- Hafta sonu/hafta içi/ seyahat sırasında görülme sıklığı
- Ürtiker lezyonlarının şekli, büyüklüğü ve dağılımı

- Anjioödemle eşlik edip etmediği
- Lezyonlara eşlik edebilecek kaşıntı, yanma hissi veya ağrının varlığı
- Lezyonların oluşumuyla fiziksel uyaranların veya egzersizin ilişkisi
- Lezyonların oluşumuyla alınan besinler arasındaki olası ilişki
- Lezyonların oluşumuyla kullanılan ilaçların ilişkisi (NSAİİ, hormon, immünizasyon, laksatifler, göz veya kulak damlası, vitaminler, bitkisel içerikli ilaçlar)
- Kliniğe eşlik eden ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji ve artritis gibi sistemik hastalık bulgularının varlığı

- Çalışmakta olduğu iş alanı ve sıklıkla yapılan hobiler
- Ailede ve çocukta atopi ve ürtiker öyküsü
- Özgeçmişinde ve/veya başvuru sırasında eşlik eden enfeksiyon, alerji, tiroid, kollajen doku, gastrointestinal veya diğer sistemik hastalık varlığı
- Eşlik eden psikosomatik veya psikiyatrik hastalık varlığı
- Yaşamdaki stres düzeyi
- Kliniğin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi
- Kullanılan tedaviler ve bu tedavilere klinik yanıt

Bu soruların cevapları ve fizik muayene ile olası uyaran/tetikleyici neden veya nedenler belirlenmişse bir sonraki aşamada bunlara yönelik uyarı (provokasyon) testleri yapılmalıdır (3-5) (**Öneri düzeyi: A**). Bu testler KUÜ tanısının konulmasının yanında kliniğin oluşması için gerekli uyaran eşliğinin de belirlenmesini sağlamaktadır (35). Aynı zamanda, bu eşliğin belirlenmesi klinik izlemde, hastalığın şiddetinin ve tedavi yanıtının belirlenmesinde faydalı olacaktır (Tablo 4) (3,5). Bu uyarı testlerinin uygulanması ve değerlendirilmesi için EAACI tarafından rehberler yayınlanmıştır (35). Bu testlerinin hastane koşullarında konusunda deneyimli uzmanlar tarafından yapılması gereklidir (5). Günümüzde KUÜ’de soğuk ürtiker (TempTest®), semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri (dermografometre-FricTest®) için standardize edilmiş ticari provokasyon testleri bulunmaktadır (3).

Bu soruların cevapları ve fizik muayene bulgularının etiyolojik bir nedeni işaret etmediği KSÜ olgularda güncel rehber önerilerine göre olası sistemik hastalık birlikteliğini dışlamak için tam kan sayımı (TKS), C-reaktif protein (CRP) ve sedimantasyon gibi sadece temel laboratuvar testleri istenmelidir (Tablo 4) (3). Sedimantasyon yüksekliği bulunan hastalarda öncelikle eşlik eden sistemik hastalık varlığından şüphe edilmelidir (4). Sadece ürtikere bağlı sedimantasyon yüksekliği beklenmez. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, organomegali, artalji ve artrit gibi semptom ve bulguların da kliniğe eşlik etmesi, sistemik hastalık varlığını kuvvetlendirir. Bunlar arasında kollajen doku hastalıkları (SLE), sistemik vaskülitler, kronik enfeksiyonlar (Hepatit B, C, H.pylori), paraproteinemiler başlıca düşünülmeleri gereken hastalıklardır. Böyle olgularda kompleman C3 ve C4 düzeyleri, ANA, serum protein elektroforezi, hepatit serolojisi ve idrar analizleri

yapılmalıdır. Aynı zamanda olguda veya ailesinde tiroid hastalığı olanlarda tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmelidir (3,5). Büyüme ve gelişme geriliği, ishal başta olmak üzere gastrointestinal semptomları olan özellikle çocuk hastalarda çölyak serolojisi araştırılmalıdır (3-5). Tüm bu ileri laboratuvar tetkikleri klinik öykü ve fizik muayene bulgularına göre istenmelidir (3-5) (**Öneri düzeyi: A**). Rutin olarak, malignite veya kronik enfeksiyon varlığını dışlamak için laboratuvar testleri istenmemelidir (5) (**Öneri düzeyi: C**).

Tip I besin alerjisi (IgE-aracılı) çok nadiren KÜ nedeni olabilir (3-5). Özellikle günlük semptomlara sahip KÜ’lü hastalarda öncelikle tip I besin alerjisi düşünülmemeli ve bu hastalarda besin alerjen spesifik IgE ölçümü veya deri prik testi rutin olarak yapılmamalıdır (4-6) (**Öneri düzeyi: C**). Gıdalarla ilişkili psödoallerjik reaksiyonlar KÜ nedeni olabilir (1,3-5). Özellikle hazır gıda ve abur cubur tüketme alışkanlığına sahip diğer etiyolojik nedenlerin bulunmadığı KSÜ’lü olgularda psödoallerjik reaksiyon varlığını değerlendirmek amacıyla diyet günlüğü tutulabilir (3). Diğer rehberlerden farklı olarak EAACI/WAO rehberinde, özellikle semptomatik tedaviye yanıtız olgularda 3-4 hafta süre ile besin katkı maddelerinin uzaklaştırılacağı eliminasyon diyetinin yapılması önerilmektedir. Bu dönemde klinik, eliminasyon diyetinden bağımsız olarak kendiliğinden düzelmiş olabilir. Bu nedenle eliminasyon diyetine yanıt veren hastalarda diyetin açılması ile kliniğin tekrarladığının gösterilmesi son derece önemlidir (Tablo 4) (3).

Kronik spontan ürtikeri olan, tedaviyle yeterli klinik yanıt alınamayan, şiddetli ve persistan seyirli seçilmiş olgularda EAACI/WAO rehberi tanı algoritmasının ikinci basamağında, otoimmünite (*kronik otoimmün veya otoantikör ilişkili kronik ürtiker*) varlığını değerlendirmek amacıyla otolog serum testi (OST) veya bazofil aktivasyon testi (BAT) yapılması önerilmektedir (3,45) (Tablo 4). Otolog serum testi herhangi bir masraf gerektirmeyen, hastaların serumlarındaki non-spesifik histamin salgılatıcı faktör(lerin) ve dolayısıyla otoimmünitenin varlığının değerlendirildiği bir testtir. Bu testin yapılışında standardizasyonu sağlamak amacıyla EAACI 2009 yılında bir ortak görüş raporu yayınlamıştır (46). Ancak son dönemdeki çalışmalarda, sağlıklı kontrollerin %40-45’inde, alerjik veya alerjik olmayan solunum sistemi semptomları olan çocuk ve erişkin olguların %40-80’inde OST’nin pozitif olduğunun gösterilmesi, invaziv yöntem olması, enfeksiyon bulaştırma riskinin dışlanamaması ve düşük

duyarlılık ve seçiciliğe sahip olması nedeniyle özellikle çocuk yaş grubunda BAT'ın OST yerine kullanılması ağırlık kazanmıştır (5,47). Bunun aksine Amerikan rehberi ise bu otoantikorlar ile ürtiker kliniği, seyri, tedavi yanıtı ve prognozu arasındaki nedensel ilişkinin halen tam olarak ortaya konulamamış olması nedeniyle bu testlerin kullanımını önermemektedir (5) (**Öneri düzeyi: C**).

Ayırıcı Tanı

Ürtiker ayırıcı tanısında farklı patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı, bazılarında ürtikerin kliniğin bir parçası olarak ortaya çıktığı sistemik hastalıklar öncelikle düşünülmelidir (Şekil 1) (3,5) (**Öneri düzeyi: C**). Ayırıcı tanıda en önemli nokta vaskülit bulgularının ürtikerden ayırt edilmesidir (1-6). Lezyonlar basmakla solmuyor, peteşi ve purpura lezyonlara eşlik ediyorsa, lezyonların iyileşmesi 24 saatten uzun sürüyor ve iyileşen yerlerde hiperpigmentasyon oluşuyorsa, kaşıntı yerine ağrı ve hassasiyet lezyonlara eşlik ediyorsa vaskülit lehine değerlendirilmelidir (5,48). Hastalarda ateş, artralji, artrit, sedimentasyon artışı, hipokomplementemi, dolaşan immün kompleksler bulunabilir. Klinik olarak vaskülit şüphelenildiğinde tanıyı doğrulamak amacıyla lezyonlardan cilt biyopsisi alınmalıdır (1,3-6). Biyopside küçük damarları tutan nekrotizan vaskülit bulguları, immüno Floresan incelemede immünglobulin ve kompleman depolanması görülür (48-50). Ürtiker tanısında vaskülit şüphesinin olmadığı durumlarda rutin cilt biyopsisi yapılması önerilmemektedir (3-6) (**Öneri düzeyi: C**). Çünkü bugüne kadar yapılan çalışmalarda belirlenmiş olan histopatolojik bulguların hiçbirisi ürtiker etiolojisini ve tiplerini belirlemek için patognomik özellikler taşımamaktadır (1-7).

Ürtikerin eşlik etmediği izole AÖ'ye sahip hastalarda öncelikle herediter veya kazanılmış AÖ nedenleri dışlanmalıdır (Şekil 1) (3-5) (**Öneri düzeyi: C**). Aile öyküsü, tekrarlayan karın ağrısı veya larenjit ataklarının varlığından

öncelikle herediter AÖ ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu olguların %99'unda atak anında bakılan C4 düzeyi düşüktür ve tarama testi olarak istenebilir. Aynı zamanda tanıyı doğrulamak için C1 esteraz inhibitör düzeyi ve fonksiyonu ölçülmelidir (51). Sıklıkla kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleri özellikle erişkin hastalarda kazanılmış izole AÖ'ye neden olmaktadır (4).

Ürtiker ayırıcı tanısında diğer önemli bir grup hastalık da otoinflamatuvar hastalıklardır (Tablo 2) (Şekil 1) (3,5,6) (**Öneri düzeyi: C**). Kliniğin ilk iki dekada başladığı, ürtikeryal ve/veya makülopapüler kaşıntılı/kaşıntısız döküntülerin görüldüğü, ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomların eşlik ettiği, akut faz yanıtlarında belirgin yükselmenin saptandığı ve tedaviye yanıtsız olgularda otoinflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir (52). Yapılan cilt biyopsilerinde nötrofilik inflamasyonun baskın olması ve sistemik amiloidoz eğilimi de bu hastalıkların varlığını destekleyici bulgulardır (9,10).

Ürtiker anafilaksinin klinik bulgularından birisi olabilir, bu nedenle ayırıcı tanı yapılmalıdır (3-6) (**Öneri düzeyi: D**). Özellikle besin alımı, ilaç kullanımı, arı sokması, lateks maruziyeti veya egzersiz gibi nedenlere bağlı ortaya çıkan akut/tekrarlayan ürtiker kliniği söz konusu olduğunda hekim hastayı anafilakside beklenen diğer sistemlerin tutulum bulguları açısından dikkatlice değerlendirmelidir (5). Bu hastalar tedavi yanıtı ve diğer sistem bulgularının gelişimi açısından eve gönderilmeden önce takip edilmelidir.

Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yaygın olarak Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılmaktadır (Tablo 5) (3,4). Ürtiker aktivite skorlaması ürtiker lezyonları ve kaşıntının şiddetine göre yapılır (53,54). Hastadan günlük olarak son 24 saatteki ürtiker lezyon sayısını ve kaşıntının şiddetini 0-3 arasında puanlaması istenir. Hastanın ziyaretler

Tablo 5. Ürtiker Aktivite Skoru (UAS)

Puan	Ürtikeryal Lezyon (plak)	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (24 saatte 20'den az)	Hafif (rahatsız edici değil)
2	Orta (24 saatte 21-50 arası)	Orta (rahatsız edici fakat uyku veya günlük yaşamı etkilemiyor)
3	Yoğun (24 saatte 50'den fazla veya birbiriyle birleşen büyük lezyonlar)	Yoğun (şiddetli, uyku ve günlük yaşamı etkiliyor)

arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son 7 günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilir (3) (**Öneri düzeyi: A**). AÖ şiddetini değerlendirmek için de “Anjioödem Aktivite Skoru” geliştirilmiştir (55).

Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Kronik ürtiker anlamlı düzeyde yaşam kalitesini etkilemekte ve tüm dünyada önemli bir sosyoekonomik yüke neden olmaktadır (3,56,57). Cilt hastalıkları arasında yaşam kalitesini en olumsuz yönde etkileyen hastalıklardan birisidir (58). Bu etki erişkin hastalarda ağır koroner hastalığın yapmış olduğu etkiye benzer büyüklüktedir (59). Çocuklarda ise okul devamı ve performansını oldukça olumsuz yönde etkilemektedir (6). Güncel rehberler ürtikerli hastalarda yaşam kalitesindeki bozulmayı değerlendirmek için sağlığa dayalı yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılmasını önermektedir (3,56) (**Öneri düzeyi: A**). Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi (KÜYKA), KÜ'nün son iki haftada hastalar üzerindeki fiziksel, psikososyal ve gündelik etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş ve Türkçe geçerliliği kanıtlanmış bir ölçektir (60,61). AÖ için geliştirilmiş “Anjioödem Yaşam Kalite Anketi” de bulunmaktadır (55).

VII. TEDAVİ

Güncel rehberlerde ürtiker tedavisi esas olarak iki başlık altında toplanmaktadır. Bunlardan ilki belirlenmiş uyaran/tetikleyici faktörlerin eliminasyonu ve altta yatan hastalıkların tedavisidir. İkincisi ise semptomatik tedavidir ve etiyolojik nedenler araştırılırken vakit kaybedilmeden başlanılmalıdır (3-5,9,10).

En iyi tedavi yaklaşımı ürtikerin nedenini belirlemek ve eliminasyonunu sağlamaktır (1-6). Klinik öykü uyumlu ve laboratuvar testleriyle belirlenmiş tip I alerji nedenlerinden (besin, ilaç, lateks, arı sokması) kaçınma, kliniğin düzelmesini sağlar (1-6). Uyarılabilir ürtikerde uyarandan kaçınmak en iyi tedavi seçeneğidir (3-5). Bu nedenlerden kaçınma ve korunmanın hastalar tarafından gerçek hayatta sağlanabilmesi hiç kolay değildir. Mutlaka hastalara günlük yaşamda uyaran faktörlere nasıl maruz kalabileceği ve nasıl kaçınacakları konusunda yeterli bilgi verilmelidir. Provokasyon testleriyle uyaran eşiği belirlenmeli ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir (35). Buna rağmen hastaların çoğunda klinik gelişime neden olacak uyaran eşiğinin düşük olması bunlardan tam olarak kaçınabilmeyi olanaksız hale getirmektedir (3,4). Dermografik ürtikerli hastalara dar giysilerden kaçınması, hafif giysiler giymesi, banyodan sonra kuvvetli kurulanma yapmaması tavsiye edilebilir.

Soğuk ürtikeri olanlara soğuk havalarda dış alanlarda fazla kalmaması, dışarıya çıkarken mutlaka eldiven, kaşkol ve yüz maskesi ile soğuğa maruziyet alanını azami azaltması gerektiği, soğuk suya (örn, deniz, ırmak, soğuk duş) aniden girmemesi gerektiği özellikle vurgulanmalıdır. Kolinerjik ürtikeri olanların vücut ısısında artışa yol açabilecek yoğun egzersiz, terleme ve yüksek ortam ısısından kaçınması tavsiye edilmelidir (3,5,35).

Gıdalarla ilişkili psödoalerjik reaksiyonun etiyolojiden sorumlu olduğu düşünülen durumlarda, hastalara düşük psödoalerjen içerikli özel diyet uygulanabilir ve klinik cevap değerlendirilebilir (3). Tip I besin alerjisinde sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılmasından sonraki 24-48 saat içinde klinik iyileşme sağlanırken, psödoalerjik reaksiyonda klinik iyileşmenin görülebilmesi için en az 3-4 hafta süreyle bu diyetin uygulanması gereklidir (3). Bazı çalışmalarda KSÜ olguların yaklaşık yarısında klinik yanıt saptanmış olsa da psödoalerjik diyetin etkinliği henüz randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmamıştır (3,62-64) (**Öneri düzeyi: C**).

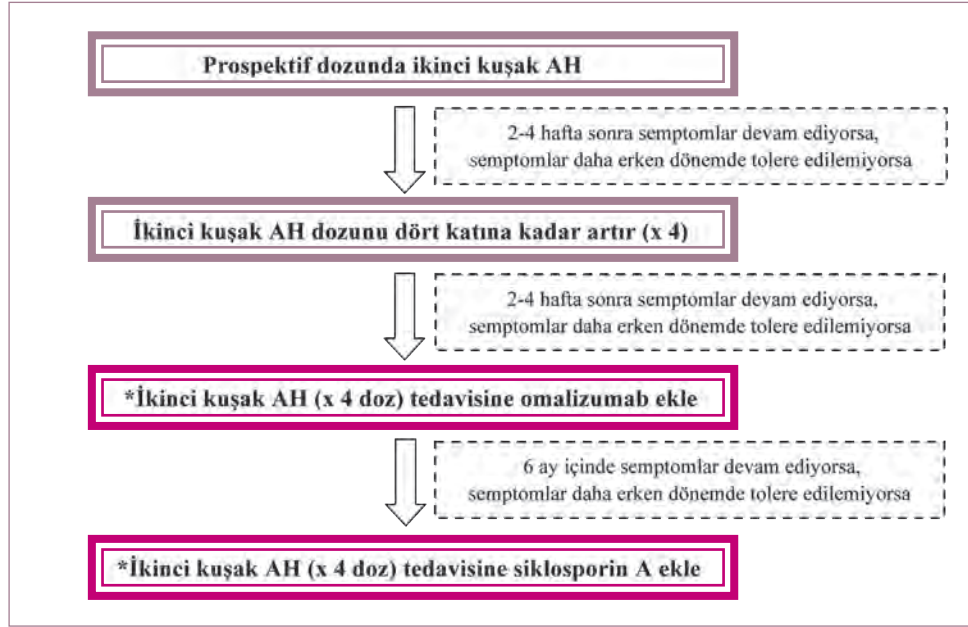
İlaçlar hem ürtikerin oluşmasına hem de mevcut ürtikerin alevlenmesine neden olabilmektedir (3-5). Bundan dolayı ürtikere neden olan ilaçların kullanımı bırakılmalı veya güvenilir diğer grup ilaçlarla değiştirilmelidir (1-6). Ayrıca, ürtikerli hastalarda opiatlar, aspirin ve diğer NSAİİ'nin kullanımından mümkün olduğunca uzak durulmalıdır (4,5,25) (**Öneri düzeyi: C**). Enfeksiyon ve kronik sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisi ile ürtiker kliniği düzelebilir (5). Stresli yaşamla ürtiker arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olsa da, çalışma sonuçlarının çoğu stresin KSÜ gelişiminde, hastalığın alevlenmesi ve şiddetinin artmasında tetikleyici bir faktör olduğunu desteklemektedir (65). Ayrıca, ürtikerin kendisi de hastalar için önemli bir stres kaynağıdır (15). Bu nedenle hastaların stresten uzaklaşması klinik şiddeti azaltacak ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayacaktır (3,4). Kronik spontan ürtikerli hastaların önemli bir kısmında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluk görülmektedir (66). Bu nedenle hastaların tedavisinde eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığı değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (1,3,4).

Özellikle soğuk, kolinerjik ve solar ürtikere sahip KUÜ'lü olgularda tolerans indüksiyon tedavisi bir seçenek olsa da toleransın devamı için her gün yeterli eşik düzeyde bu uyarılara maruz kalmanın gerekliliği nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmemektedir (3,67).

Semptomatik tedavi

Bu tedavi yaklaşımlarıyla tüm ürtikerli hastaların semptomsuz kalmasını sağlamak esas amaçtır (3-5,9,10). Kronik ürtikerin semptomatik tedavisinde güncel rehberler birbirleriyle oldukça benzerlik gösteren basamaklı tedavi algoritmalarının kullanılmasını önermektedir (Şekil 2 ve 3) (1-4) (3-5,9,10).

H₁-antihistaminler (AH) ürtiker tedavisinin temelini oluşturur ve tüm AÜ ve KÜ formlarında etkilidir (1-6,9,10). H₁-antihistaminler, H₁ reseptörlerine kompetitif şekilde bağlanarak histamin reseptörlerinin inaktif yapısını stabilize eden ters agonist etkiye sahiptir. Böylece ürtiker patofizyolojisindeki esas mediatör olan endojen histaminin etkisini antagonize ederler (1). Bu özellikleri nedeniyle



Şekil 2. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI/ WAO) kronik ürtiker tedavi algoritması.

* Mutlaka deneyimli kliniklerde ve uzman denetiminde uygulanmalıdır. AH: Antihistamin.

Allergy 2018;73(7):1393-1414.



Şekil 3. Amerikan JTF rehberinin ve İngiliz Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğinin (BSACI) kronik ürtiker tedavi algoritmaları

* İlk tercih önceliğini göstermektedir.

AH: Antihistamin, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti.

J Allergy Clin Immunol 2014;133:1270-7; Clin Exp Allergy 2015;45:547-65.

AH'lerin ürtiker tedavisinde günlük düzenli kullanımları önerilir (3-5,9,10). Yapılan çalışmalar AH'lerin günlük düzenli kullanımlarının ihtiyaç halinde kullanımlarına göre daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (68,69). Bütün rehberler ilk basamak tedavi olarak antikolinerjik yan etkisi olmayan ve santral sinir sistemini baskılayıcı etkileri minimal olan ikinci kuşak AH'lerin kullanılmasını önermektedir (3-5,9,10). İkinci kuşak AH'ler ürtiker tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış oldukça güvenilir ilaçlardır (70,71). Aynı zamanda uzun terapötik etkinliğe sahip olmaları ve günde tek doz kullanımları tedaviye uyumu artırmaktadır (1-6). Setrizin, levosetrisin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, rupatadin, ebastin ve bilastin ürtiker tedavisinde güvenle kullanılabilir ikinci kuşak AH'lerdir (3-5,9,10) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**).

İkinci kuşak AH'ler önerilen dozlarda kullanıldığında KÜ'lü hastaların yaklaşık yarısında yeterli klinik yanıt elde edilememektedir (72,73). Klinik pratikte uzun zamandır AH dozlarının artmasıyla daha iyi klinik yanıt alındığı bilinmektedir (2-4). Son dönemde setrizin, levosetrisin, desloratadin, feksofenadin, ebastin, bilastin ve rupatadin ile yapılan çalışmalarda, önerilen dozlardan dört kat yüksek dozlarda kullanımlarının tedavi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (74-77). Bu nedenle klinik yanıt alınamayan hastalarda önerilen dozların üzerine çıkarak AH kullanılması önerilmektedir (3-5,9,10). Son EAACI/WAO rehberinde, prospektif dozunda kullanılan ikinci kuşak AH ile klinik yanıt sağlanamayan KÜ'lü hastalarda AH dozunun dört katına kadar çıkılarak uygulanması ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Şekil 2) (3) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: A**). Ancak yüksek doz ikinci kuşak AH kullanımı hastadan hastaya değişkenlik gösterse de beraberinde sedatif yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (4,10,41).

İkinci kuşak AH ilaçların klinik etkinlikleri hastadan hastaya farklılık gösterir (4). Bu nedenle tedaviye yanıt vermeyen KÜ'lü bir hastada diğer bir ikinci kuşak AH daha iyi bir klinik yanıt sağlayabilir. Aynı zamanda, her molekülün histamin reseptörüne bağlanma ve onu inaktif durumda stabilize edebilme yeteneği değişkendir. Bu nedenle İngiliz Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (BSACI) rehberi ilk basamak tedaviye yanıt vermeyen bir hastanın tedavisine farklı molekül ikinci kuşak AH eklenmesini, ikinci basamakta yüksek doz AH kullanıma alternatif olarak önermektedir (4) (Şekil 3).

Birinci kuşak AH, ciddi antikolinerjik ve santral sinir sistem baskılayıcı yan etkilere sahiptir (1-6). Kan-beyin bariyerini geçtikleri için sedasyon yapmakta, kognitif ve psikomotor performansı bozmakta ve hastaların günlük yaşamlarını önemli oranda etkilemektedir (78). Ayrıca birçok ilaçla etkileşime girebilmeleri (sedatifler, analjezikler, hipnotikler ve monoamin oksidaz inhibitörleri) ve terapötik etki sürelerinin kısa olması diğer önemli dezavantajlarıdır (1-6). Hidroksizine göre difenhidramin, klorfeniramin ve prometazinin daha fazla potansiyel yan etkiye sahip oldukları bilinmektedir (4). Güncel hiçbir rehberde ilk basamak tedavide birinci kuşak AH'lerin kullanımı önerilmemektedir (3-5,9,10). Ancak Amerikan rehberi klinik etkinlikleri tam olarak bilinmeyen, yüksek maliyetli ve ciddi yan etki geliştirme riski bulunan diğer alternatif tedavilere geçilmeden önce birinci kuşak AH'lerin de (örn; hidroksizin, doksepin) mevcut tedaviye ek olarak denenebileceğini belirtmektedir (Şekil 3) (5) (**Öneri düzeyi: D**). Bunları tedaviye eklemekten önce olası yan etkileri konusunda hastanın bilgilendirilmesi, hastanın yaşı, günlük aktiviteleri ve tercihleri dikkate alınarak kâr/zarar durumuna göre karar verilmesi tavsiye edilmektedir (5).

Lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) KÜ'de etkinliklerini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir (79-81). Bunun en önemli nedeni çalışma popülasyonlarının farklılığıdır (5). Düşük tedavi etkinliklerine rağmen, bu ilaçların düşük maliyet ve iyi güvenlik profiline sahip olmaları nedeniyle BSACI ve Amerikan rehberleri KÜ tedavisinin üçüncü basamağında immünsüpresif veya biyolojik ajan kullanılmadan önce özellikle NSAİİ ilişkili KÜ ve bazı KUÜ tiplerinde kullanılmasını tavsiye etmektedir (Şekil 3) (4,5) (**Kanıt düzeyi: IIB, Öneri düzeyi: B**). Son EAACI/WAO rehberi ise LTRA'ların KÜ'de kullanımını önermemektedir (3).

Bu tedavilere yanıt alınamayan KÜ'lü hastalar tüm rehberlerde "*dirençli KÜ*" olarak tanımlanır (1-6). Bu hastaların tedavi yönetimlerinin mutlaka deneyimli klinikler tarafından yapılması önerilmektedir (3-5,9,10). Günümüzde rehberler bu hastaların tedavisinde ilk tercih olarak bir biyolojik ajan olan omalizumab ya da immünsüpresif ajan olan siklosporinin kullanımını önermektedir (3-5,9,10) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Son EAACI/WAO rehberi yüksek doz AH tedavisine yanıt alınamayan "*dirençli KÜ'lü*" hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak omalizumab tedavisinin kullanılmasını önermektedir (Şekil 2) (3). Amerikan ve BSACI rehberlerinde ise bu iki ilaçtan (omalizumab

veya siklosporin A) hangisinin tercih edileceği kararı hekime bırakılmıştır ve hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir (Şekil 3) (4,5,9).

Omalizumab, monoklonal anti-IgE antikorudur (1). Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır ve eozinofil apoptozisini tetikler. Bazofillerden sitokin salınımını ve immün hücrelerin dokuya göçünü azaltır (82). Son dönemde yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalar KÜ'lü hastalarda oldukça etkin bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur (83-86). Önceleri otoimmün ürtikerde etkili olacağı düşünülmüş olsa da günümüzde tüm KÜ formlarında etkin olduğu ve güvenle kullanılabileceği belirlenmiştir (3-5,87) (**Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A**). Serum total IgE düzeyinden bağımsız olarak aylık 150-300 mg dozunda kullanımı hastalarda etkin tedavi yanıtı oluşturmaktadır (3-5,10). Klinik yanıt ilk enjeksiyondan bir hafta sonra görülebileceği gibi dört haftaya kadar da uzayabilir. Hastaların %80'inden fazlasında etkilidir. Küratif bir tedavi ajanı değildir, tedavi kesildikten sonra 10 hafta içinde relaps sık görülür. Bundan dolayı hastalık devam ettiği sürece verilmelidir. Tedavi kesilmesi ile akut alevlenmelere sık rastlanmaz, klinik semptomların geri dönüşü yavaştır. Bu durumda tekrar omalizumab başlanan hastaların %90'ında ilk 4 hafta içinde kontrol sağlanabilmektedir (88). Omalizumab 300 mg 6 ay süreyle verildikten sonra yanıt yoksa doz 450 mg ya da 600 mg'ye çıkarılır. Üç ay süreyle 600 mg verilmesine rağmen yanıt alınamayan olgular omalizumaba dirençli kabul edilir (5,89). Ülkemizde de omalizumab ürtiker tedavisinde on iki yaş üzeri hastalarda kullanılabilmektedir (10,41). Bu tedavinin en önemli dezavantajı yüksek maliyetidir (5).

Siklosporin A, ürtiker tedavisinde en fazla bilgiye sahip olunan immünsüpresif ilaçtır (3-6). T hücre aktivasyonunu baskılayan kalsinörin inhibitörüdür. Etkinliğinde T hücre aracılı mekanizma ileri sürülmekle beraber siklosporinin bazofil ve mast hücre degranülasyonunu baskıladığı bilinmektedir (90,91). Dördü randomize kontrollü, çift kör çalışma, birçok olgu serisi ve olgu sunumları 20 yıldan uzun süredir siklosporinin "*dirençli KÜ*" olgularında kombinasyon tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir. Son dönemde AH tedavisine cevap alınmayan kronik ürtikerli hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalar ve bunları kapsayan meta analiz çalışma sonuçları anlamlı düzeyde kliniği iyileştirici etkisi olduğu göstermiştir (92-94) (**Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A**). Klinik yanıt oranları %64-95 arasındadır. Tedavinin

ilk iki haftası gibi kısa sürede klinik belirtilerde iyileşme izlenebilir. Tedavi süresi tamamlandığında hastaların %50'sinde dokuz aya varan remisyon sağlayabilmektedir. Ancak bazı hastalarda tedavi kesildikten sonra relapslar görülebilir. Bu durumda 1,5-2 mg/kg/gün dozlarında iki yıla kadar idame tedavisi sürdürülebilir (5,95). Siklosporin A, KSÜ tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (3,5,10). Kullanım süresine paralel olarak ciddi yan etki riski artmaktadır (5). Bu nedenle hastalar çok yakın takip edilmelidir. Tedavi başında ve her 4-6 haftada bir üre, kreatinin, tam idrar tetkiki ve kan basıncı kontrolü yapılmalıdır. Hepatik ve renal hasar, hipertansiyon, hirsutismus ve geri dönüşsüz jinjival hiperplaziye yol açabilir (1,5,10,41). Son EAACI/WAO rehberi siklosporinin bu ciddi yan etki riski nedeniyle yüksek doz AH ve omalizumab tedavisine "*dirençli KÜ*" olgularında dördüncü basamak olarak kullanılmasını önermektedir (Şekil 2) (3).

Güncel tüm rehberler, KÜ tedavisinde ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımını önermemektedir (1,3-6,9,10). Aynı zamanda sistemik kortikosteroid tedavisinin "*dirençli KÜ*"de etkinliği gösteren randomize klinik çalışma da yoktur (5). Bu nedenle sadece KÜ'nün şiddetli alevlenmelerinde ve çabuk klinik yanıt alınması istendiğinde kısa süreli (<10 gün) olarak kullanılması önerilir (3-5,9,10) (**Kanıt düzeyi: IIb, Öneri düzeyi: B**). Erişkinlerde prednizolon 20-60 mg/gün, çocuklarda ise 1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir (3,5,10). Akut ürtikerde ise yüksek doz AH'ye klinik yanıt alınamayan olgularda yine kısa süreli (<10 gün) benzer dozlarda kullanılabilir (5,10) (**Kanıt düzeyi: IIb, Öneri düzeyi: B**).

Sulfasalazin, metotreksat, interferon, plazmaferez, fototerapi, tümör nekrozis faktör- α antagonisti, intravenöz immünglobulin tedavilerinin "*dirençli KÜ*" de etkili olduğunu gösteren vaka raporları mevcuttur (96-99). Bu tedavi seçenekleri KÜ tedavisinde deneyimli merkezlerde son tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir (3-5) (**Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**). Önceki dönemlerde önerilen sodyum kromoglikat, nifedipin, kolsişin, dapson ve indometazin gibi ilaçların klinik etkisinin olmadığı randomize-plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (3,4) (**Kanıt düzeyi: Ib, Öneri düzeyi: B**). Fototerapi, ciltte bulunan mast hücre sayısını azaltarak etkisini göstermektedir (99). Semptomatik dermatografizm ve KSÜ'de AH'lere 1-3 ay süreyle UV-A ve UV-B tedavisi eklenebilir (3,5) (**Öneri düzeyi: C**).

Güncel rehberlerin tümünde çocuklarda ürtiker tedavisi için öneriler yetişkin verilerinin ekstrapolasyonu (var olan bilimsel verilere göre tahmin) şeklindedir (3). İlk basamak tedavide ikinci kuşak AH kullanılması önerilir (3,4,6,10). Ülkemizde setrizin, loratadin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin ve rupatidin içerikli damla, şurup veya tablet formları bulunur. Desloratadin ve feksofenadin >6ay, setrizin, loratadin ve levosetirizin > 2 yaş ve rupatadin >12 yaş üzerinde kullanılır. Birinci kuşak AH'ler sedatif etkileri, kognitif ve psikomotor performansı bozmaları nedeniyle önerilmemektedir (3,4,6). Erişkinde olduğu gibi, önerilen prospektif dozlara yanıt alınamayan durumlarda AH dozları hastanın yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir (3). Çocuklarda buna yönelik güvenlik çalışmaları olmamakla birlikte EAACI/WAO ve BSACI rehberlerinde önerilmektedir (3,4). Çocuklarda "direnci KÜ" lü hastaların tedavisinde LTRA, siklosporin A ve omalizumab kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır (100). Yine erişkin rehber önerilerine göre ekstrapolasyon yapıldığında bu ilaçlar üçüncü basamakta yüksek doz AH'lere ek olarak kullanılabilir (3).

Gebelikte ve özellikle ilk trimesterde sistemik ilaç kullanımı arzu edilen durum değildir (1). Ancak şiddetli klinik varlığında, hasta özelinde kâr/zarar oranı değerlendirilerek tedavi planlanmalıdır (3,4). Gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlarda rehberler benzer KÜ tedavi algoritmasının kullanılmasını önermektedir (3,4). Buna göre ikinci kuşak AH'ler ilk tercihtir. Günümüze kadar gebelikte ikinci kuşak AH kullanımına bağlı gelişen doğumsal defekt rapor edilmemiştir (3,4). Literatürde loratadin kullanımıyla ilişkili bir meta-analiz ve setrizin ile ilişki çalışma sonuçlarında herhangi teratojenik yan etki bildirilmemiştir (101-102). Loratadin, setrizin ve levosetirizin için gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir (10). Diğer tüm AH'ler için gebelik kategorisi C'dir. Tüm AH'ler değişik düzeylerde anne sütüne geçer. Bu nedenle gerektiğinde etkili olan en düşük dozda kullanılmaları önerilir. Emziren annelerde anne sütünde oldukça düşük miktarlarda saptandıkları için ürtiker tedavisinde loratadin ve setrizin tercih edilebilir (3,4,6).

VIII. İZLEM ve PROGNOZ

Akut ürtikerli olgular çoğunlukla nedenin eliminasyonu veya uygun semptomatik tedavi ile iyileşmektedir (1,5,6). Ancak tanı anında hangi AÜ'lü olgunun kronikleşeceği öngörülemez (103,104). Bu nedenle AÜ'de klinik

iyileşme takip edilmeli ve hastaya klinik seyir hakkında bilgi verilerek ne zaman tekrar başvurusu gerektiği belirtilmelidir (5,6).

Kronik ürtikerde tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavi başlangıcından en az 2 hafta sonra yapılmalıdır (3). Bu sürenin sonunda tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastada bir üst tedavi basamağına geçilmelidir. Hastanın kliniği kontrol altına alınana kadar, her 1-4 haftada klinik cevabın değerlendirilmesi amacıyla kontrol yapılmalıdır (3). Tüm güncel rehberler yüksek doz AH tedavisine yeterli sürede (1-4 hafta) klinik yanıt alınamayan hastaların ürtiker tedavisi konusunda deneyimli kliniklere sevk edilmesini önermektedir (3-5,10). Bu "direnci KÜ" hastalarına daha önce yapılmamışsa etiyolojik nedenleri belirlemek için detaylı tanılama değerlendirme yapılmalıdır (5). Özellikle çocuk hastalar olası alternatif tanıları açısından yeniden değerlendirilmelidir (4). Klinik kontrol altına alındıktan sonra rehberler en az 3-6 ay tedaviye devam edilmesini önermektedir (3,4). Başvuru öncesi hastalık süresi uzun olan veya AÜ'nün ürtikere eşlik ettiği olgularda bu süre 6-12 aya uzatılabilir (5). Her hastada ürtiker klinik şiddeti dalgalanmalar gösterebilir ve herhangi bir zamanda remisyona girebilir (1,3,5,6). Bu nedenle hastaların 3-6 ayda bir klinik değerlendirmesi yapılmalıdır (3,4). Rehberler tedavinin birden değil de azaltılarak kesilmesinin daha uygun olacağını belirtmektedir (3-5).

Tanı anında hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesinde ve izlemde tedavi yanıtının belirlenmesinde son derece önemlidir (3-5,10). Ürtiker aktivite skoru (UAS7) ve son dönemde daha pratik alternatif bir yöntem olan Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) hem AÜ'lü hem de KSÜ'lü hastalarda klinik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir (3) (**Öneri düzeyi: A**). Hasta uyumunu artıran ÜKT, toplam dört sorudan oluşmaktadır ve tüm ürtiker formlarında kullanılabilir (Tablo 6) (105,106). Her soru için hastanın verdiği cevap 0 ila 4 arası puanlandırılır. Toplam 12 puan alan hastanın klinik kontrolü iyi olarak kabul edilir. Kronik uyarılabilir ürtikerde ise kliniğe neden olan uyaran eşliğinin belirlenmesi, izlemde hem hastalık aktivitesinin hem de tedavi cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kronik ürtikerli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması tedavinin amaçlarından biridir. Bu nedenle yaşam kalite anketinin (KÜYKA) kullanılması kliniğin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olacaktır (3) (**Öneri düzeyi: A**).

Tablo 6. Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT)

1. Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?				
☐ Çok fazla	☐ Fazla	☐ Orta	☐ Az	☐ Hiç
2. Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerdan dolayı ne kadar etkilendi?				
☐ Çok fazla	☐ Fazla	☐ Orta	☐ Az	☐ Hiç
3. Son 4 haftada ürtikerdan kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?				
☐ Hiç	☐ Az	☐ Biraz	☐ İyi	☐ Çok iyi
4. Son 4 haftada ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı?				
☐ Hiç	☐ Az	☐ Biraz	☐ İyi	☐ Tamamen

Kronik ürtikerli hastaların hekimlerden duymak istedikleri ne zaman düzeleceğinin söylenmesidir (2-5). Bunu söyleyebilmek güncel bilgilerle oldukça güçtür (11). Yapılan izlem çalışmalarının sonuçları belirgin farklılıklar göstermektedir (3). Erişkin hastaların çoğunda hastalık süresi bir yıldan fazla, yaklaşık %11’inde beş yıldan uzun süre devam etmektedir (107,108). Çocuklarda erişkinlere göre sonuçlar daha yüz güldürücüdür (6). Bir çalışmada hastaların %11.6’sı ilk bir yılda, %38.4’ü beş yıl sonunda iyileşirken, diğer çalışmada çocukların %58’nin ilk altı ayda düzeldiği saptanmıştır (109). Son dönemde ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %16’sının ilk bir yılda, %50’sinin ise beş yılın sonunda iyileştiği belirlenmiştir (110).

Kronik ürtiker prognozu üzerine etkili bazı klinik özellikler yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (108-111). Bunlar kliniğin şiddetli olması, AÖ’nün eşlik etmesi, otoimmünite varlığı veya uyarılabilir ürtiker birlikteliğidir (5). Bu özelliklere sahip olgularda hastalığın daha uzun seyirli olacağı öngörülebilir (1,4-6,10,111).

KAYNAKLAR

- Saini SS. Urticaria and anjioedema. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Heir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice. Vol.1, Ch.36^{8th} ed. Elsevier Inc. Philadelphia, USA, 2014. p.575-587.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy Organ J. 2012;5(11):125-47.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al; Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGD, SIAAIC, SDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018 Jul;73(7):1393-1414.
- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology.. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):547-65.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1270-7.
- Zuraw BL. Urticaria and anjioedema. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA. Pediatric Allergy Principles and Practice. Ch.52 3rd ed. Elsevier Inc. New York, USA, 2016. p.458-466.
- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009;39:777-87.
- Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, et al. New topics in bradykinin research. Allergy 2011;66(11):1397-406.
- Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016;34(3):190-200.
- Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:82-98.

11. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011;66(3):317-30.
12. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
13. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
14. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294-301.
15. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
16. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:85-7.
17. Bilbao A, García JM, Pocheville I, Gutiérrez C, Corral JM, Samper A, et al. Round Table: Urticaria in relation to infections. *Allergol Immunopathol* 1999;27:73-85.
18. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-35.
19. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7.
20. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
21. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82.
22. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):362-9.
23. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol*. 2004;31(5):376-82.
24. Brockow K. Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:5-7.
25. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:245-51.
26. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(1):16-20.
27. Meneghetti R, Gerarduzzi T, Barbi E, Ventura A. Chronic urticaria and coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89(3):293.
28. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, Comisi F, Vita D, Barberio G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-32.
29. Ferrer M, Kinét JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):672-6.
30. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):341-4.
31. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:420-3.
32. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):103-8.
33. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom*. 2001;70(3):118-36.
34. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianes NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005;125:952-5.
35. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71(6):780-802.
36. Soter NA, Wasserman SI. Physical urticaria/angioedema: an experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(5):358-65.
37. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):259-86.
38. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):978-81.
39. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol*. 1976;67(3):327-32.
40. Gallo R, Cacciapuoti M, Cozzani E, Guarrera M. Localized aquagenic urticaria dependent on saline concentration. *Contact Dermatitis*. 2001;44(2):110-1.
41. Arga M, Harmanlı K. Ürtiker ve Anjioödem. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2012;3(3):85-98.
42. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16.
43. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May 18. pii: S2213-2198(18)30289-7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.012.

44. Shahzad Mustafa S, Sánchez-Borges M. Chronic Urticaria: Comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(7):36.
45. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria.
46. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
47. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393-405.
48. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68:816-9.
49. Zuberbier T, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:141-7.
50. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;150:41-50.
51. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
52. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67:1465-74.
53. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.
54. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy*. 2018;73(1):251-255.
55. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
56. Baiardini I, Braidò F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011;66:840-4.
57. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-2016.
58. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005;152:289-95.
59. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197-201.
60. Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
61. Kocaturk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S, et al. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012;92:419-25.
62. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(6):484-7.
63. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):116-26.
64. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):650-655.
65. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(4):344-348.
66. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:557-61.
67. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6):1030-1032.
68. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64(4):605-612.
69. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can On-demand Nonsedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta Derm Venereol* 2013;93(2):168-174.
70. Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:37-42.
71. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once Daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:662-9.

72. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, Copur M, Degirmen-tepe EN, Kızıltac K, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. *J Dermatol Sci*. 2017;87(1):60-69.
73. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
74. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):676-682.
75. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1088-1091.
76. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9.
77. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1153-1165.
78. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(2):133-139.
79. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 2001;137:99-100.
80. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1607-14.
81. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:619-25.
82. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-42.
83. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
84. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
85. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67-75.
86. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9 e5.
87. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638-649.
88. Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30 Suppl 5:25-32.
89. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
90. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4.
91. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150(4):509-518.
92. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-372.
93. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705-709.
94. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586-599.
95. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
96. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(3):752-754.
97. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):237-242.

98. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013.
99. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrow band ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88(3):247-251.
100. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
101. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26(1):19-23.
102. Schwarz EB MM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31(9):775-788.
103. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7.
104. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8.
105. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1710-1713.
106. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1365-1372.
107. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, Siegel SC, Katz RM, Spector SL, et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989;62:421-4.
108. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013;68:229-35.
109. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-6.
110. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.
111. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:197-204.

AID