



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology



Atopik Dermatit **Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi**

Editörler

Prof. Dr. Demet Can
Prof. Dr. Pınar Uysal



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi

Editörler

Prof. Dr. Demet Can

Prof. Dr. Pınar Uysal

Ankara, 2025

www.aid.org.tr

Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Demet Can

Prof. Dr. Pınar Uysal

ve 46 yazar

ISBN: 978-625-6726-09-3

Kapak görselleri üretken yapay zekâ araçları kullanılarak oluşturulmuştur.



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Ümit Murat Şahiner, Başkan

Prof. Dr. Ayşen Bingöl, 2. Başkan

Prof. Dr. Fazıl Orhan, Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. İlknur Külhaş Çelik, Genel Sekreter

Prof. Dr. Özge Uysal Soyer, Dış İlişkiler Sorumlusu

Doç. Dr. Murat Türk, Sayman

Prof. Dr. Mustafa Güleç, İletişim Sorumlusu

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu (2023-2025)

Prof. Dr. V. Dilşad Mungan, Başkan

Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu, 2. Başkan

Prof. Dr. Demet Can, Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu, Genel Sekreter

Prof. Dr. Özge Uysal Soyer, Dış İlişkiler Sorumlusu

Prof. Dr. Sevgi Keleş, Sayman

Prof. Dr. İnsu Yılmaz, İletişim Sorumlusu

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta : sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri

Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara

Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07

www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayınca Sertifika No.: 41885

750 adet basılmıştır.

Basım Tarihi: 12.06.2025, Ankara

“Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi”nin basım ve yayım hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği’ne aittir. Bu rehberin içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği’nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu rehber yayınlanmış kaynaklardan alınan bilgileri içermektedir. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu rehberde verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.

Mustela®

Stelatopia

**Atopiye eğilimli ve
çok kuru ciltler için**
tüm ailenin çözümü

%98

DOĞAL KÖKENLİ
İÇERİKLER



■ KAŞINTI VE KIZARIKLIK KARŞITI ■ YOĞUN NEMLENDİRİCİ ETKİ

RINVOQ™
upadacitinib

ORTA VE ŞİDDETLİ
ATOPIK DERMATİTTE

12 YAŞ VE ÜZERİ
ADOLESAN
VE ERİŞKİNLER
İÇİN ONAYLI*

ORTA VE ŞİDDETLİ ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİNDE

**HIZLI VE
SÜRDÜRÜLEBİLİR
CİLT LEZYONLARINDA
TEMİZLENME VE
KAŞINTI GİDERME^{1,2-4}**



**ÜSTÜN ETKİLİLİK
DUPİLUMABA
KARŞI⁵**



**GÜVENLİLİK
ERİŞKİN VE
ADOLESANLARDA
TUTARLI GÜVENLİLİK
PROFİLİ⁶**

İmmünoloji ve Alerji hekimleri için artık geri ödeme kapsamında!*

RINVOQ kısa ürün
bilgisine ulaşmak için
QR kodu okutunuz.



* Üçüncü basamak sağlık hizmeti sunucularında deri ve zührevi hastalıkları, immünoloji, immünoloji ve alerji uzman hekimlerinden herhangi
üçünün yer aldığı 4 ay sağlık kurulu raporuna dayanılarak deri ve zührevi hastalıkları, immünoloji, immünoloji ve alerji uzman hekimlerince
reçete edilmesi halinde bedeli Kurumca karşılanır.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır.
Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir.

Referanslar: 1. RINVOQ Kısa Ürün Bilgisi 2. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in
adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind,
randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021;397(10290):2151-2168. 3. Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients
With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials.
JAMA Dermatol. 2022 Apr 1;158(4):404-413. 4. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate
to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. JAMA Dermatol. 2022;
158(4):404-413. 5. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe
Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021; 157(9): 1047-1055. 6. Paller AM, et al. JAMA Dermatol. 2023;159(5):526-35.
Erratum in: JAMA Dermatol. 2024, March 20. doi:10.1001/jamadermatol.2024.0194.

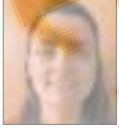
abbvie

YAZARLAR (Alfabetik Sıra İle)



Ayşe Füsün KALPAKLIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Kırıkkale
☎ 00000-0002-6548-6932



Ayça Kıyıkım

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji BD, İstanbul
☎ 0000-0001-5821-3963



Ayşegül Akan

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Uzmanı,
Mersin
☎ 0000-0002-3973-1279



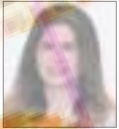
Ayşegül Ertuğrul

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara
☎ 0000-0002-8146-3386



Ayşen Bingöl

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji BD, Antalya
☎ 0000-0002-0886-3332



Betül Büyüktiryaki

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, İstanbul
☎ 0000-0003-1206-969X



Bülent Enis ŞEKEREL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerjisi ve Astım BD, Ankara
☎ 0000-0003-4232-3396



Cansın Saçkesen

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, İstanbul
☎ 0000-0002-1115-9805



Demet Can

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz SUAM,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, İzmir
☎ 0000-0002-1258-9348



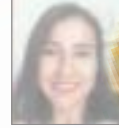
Deniz Özçeker

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği,
İstanbul
☎ 0000-0002-0032-6727



Dilek Azkur

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, Kırıkkale
☎ 0000-0002-4396-9087



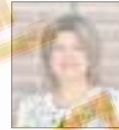
Ebru Arık Yılmaz

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, Denizli
☎ 0000-0002-6204-2754



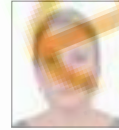
Emek Kocatürk

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, İstanbul
☎ 0000-0003-2801-0959



Emine Dibek Mısırlıoğlu

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi
ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara
☎ 0000-0002-3241-2005



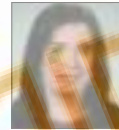
Esra Yücel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji BD, İstanbul
☎ 0000-0002-9647-191X



Fazıl Orhan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji BD, Trabzon
☎ 0000-0002-6666-581X



Figen Gülen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji BD,
İzmir
☎ 0000-0002-5431-3913



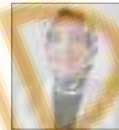
Fulya Tahan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji BD, Kayseri
☎ 0000-0002-8849-3422



H. İlbilge Ertoyl Karagöl

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, Ankara
☎ 0000-0002-8190-062X



Hale Ateş

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara
☎ 0000-0001-8374-5814



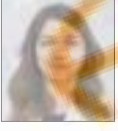
Hasan Yüksel

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, Manisa
☎ 0000-0001-9577-8445



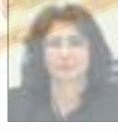
Pinar Uysal

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, Aydın
☎ 0000-0003-0288-608X



İlknur Külhaş Çelik

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji BD, Konya
☎ 0000-0003-3812-9654



Sara Şebnem KILIÇ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünoloji ve Romatoloji BD, Bursa
☎ 0000-0001-8571-2581



İnsu Yılmaz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Alerji BD, Kayseri
☎ 0000-0001-6023-6291



Savaş Yaylı

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi
Hastanesi Dermatoloji AD, İstanbul
☎ 0000-0001-9402-940X



Koray Harmancı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
İmmünolojisi ve Alerji BD, Eskişehir
☎ 0000-0002-8494-648X



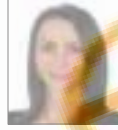
Semiha Bahçeci

İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji BD, İzmir
☎ 0000-0002-1704-0442



Murat Türk

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Alerji BD, Kayseri
☎ 0000-0002-3290-2661



Semra Demir

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Alerji BD, İstanbul
☎ 0000-0003-3449-5868



Mustafa Arga

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, İstanbul
☎ 0000-0002-0940-7398



Serap Özmen

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Ankara
☎ 0000-0002-5671-9394



Nevin Uzuner

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji BD, İzmir
☎ 0000-0001-8862-7825



Serap Utaş

Acıbadem Sağlık Grubu, Fulya-Ataşehir Hastaneleri,
Dermatoloji Bölümü, İstanbul
☎ 0000-0002-5298-7367



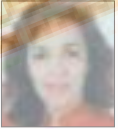
Özge Soyer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve Astım BD, Ankara
☎ 0000-0002-7444-251X



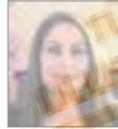
Sevgi Keleş

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji BD, Konya
☎ 0000-0001-7344-8947



Özlem Keskin

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
İmmünolojisi ve Alerji BD, Gaziantep
☎ 0000-0002-3061-7832



Songül Çildağ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi,
Alerji ve İmmünoloji BD, Aydın
☎ 0000-0001-9617-0925



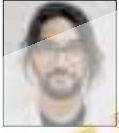
Özlem Yılmaz Özbek

Çocuk Alerji ve İmmünoloji Uzmanı, Ankara
☎ 0000-0003-2974-9579

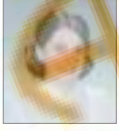


Suna Asilsoy

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji BD, İzmir
☎ 0000-0002-4235-0995


Şükrü Çekiç

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji BD, Bursa
☎ 0000-0002-9574-1842


Tuba Tuncel

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, İzmir
☎ 0000-0002-9377-6750


Tuğba Arıkoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji BD, Mersin
☎ 0000-0003-3340-571X


Ülker Gül

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Ankara
☎ 0000-0003-4203-7998


Ümit Murat Şahiner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji BD, Ankara
☎ 0000-0003-0088-913X


Zeynep Güleç Köksal

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara
☎ 0000-0001-9464-4605


Zeynep Şengül Emeksiz

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi
ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara
☎ 0000-0001-7648-0352


Zeynep Tuğba Arıkan

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, İzmir
☎ 0000-0001-6913-3176


Zeynep Ülker Altınel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk
İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, İstanbul
☎ 0000-0002-3200-5493

İÇİNDEKİLER

Önsöz	X
Rehberin Hazırlanma Aşamaları ve Öneri Tablolarının Oluşturulması.....	XI
Kanıt ve Öneri Tabloları	XII
Kısaltmalar	XXI
A. ATOPIK DERMATİTE GENEL BAKIŞ	
A1. Atopik Dermatitin Tanımı / <i>Demet CAN</i>	1
A2. Çocuklarda Atopik Dermatit Epidemiyolojisi / <i>Fazıl ORHAN</i>	2
A3. Erişkinlerde Atopik Dermatit Epidemiyolojisi / <i>İnsu YILMAZ</i>	5
A4. Hastalığın Yüğü / <i>Hale ATEŞ</i>	8
B. PATOGENEZ / Ümit Murat ŞAHİNER	10
C. RİSK FAKTÖRLERİ / Esra YÜCEL	18
D. KLİNİK ÖZELLİKLER	
D1. Yaşa Göre Klinik Bulgular	
I. Süt Çocukluğu / <i>Zeynep Şengül EMEKSİZ</i>	24
II. Çocukluk / <i>Suna ASİLSOY</i>	26
III. Erişkin / <i>Savaş YAYLI</i>	28
D2. Fenotip ve Endotipler / <i>Zeynep Ülker ALTINEL</i>	31
D3. Organa Özgü ve Mesleki / <i>Serap UTAŞ</i>	34
E. TANI	
E1. Öykü ve Fizik Muayene / <i>Serap ÖZMEN</i>	40
E2. Klinik Tanı Yöntemleri / <i>Nevin UZUNER, Şükrü ÇEKİÇ</i>	46
E3. Laboratuvar / <i>Zeynep ARIKAN, Demet CAN</i>	49
F. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ / Elif KARAKOÇ AYDINER	56
G. AYIRICI TANI VE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	
G1. Deri Hastalıkları / <i>Ülker GÜL</i>	62
G2. Primer İmmün Yetmezlikler / <i>Sevgi KELEŞ</i>	71
G3. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Hastalıklar (Çocuk) / <i>Şebnem Sare KILIÇ GÜLTEKİN</i>	80
G4. Otoimmün Hastalıklar (Erişkin) / <i>Songül ÇILDAĞ</i>	83
G5. Enfeksiyonlar / <i>Mustafa ARGİ</i>	86
G6. Atopik Marş	
I. Besin Alerjisi ile İlişkisi ve Tolerans Üzerine Etkisi / <i>Bülent ŞEKEREL</i>	90
II. Hışlıltılı Çocuk, Alerjik Rinit ve Astım Gelişimi Riski / <i>Hasan YÜKSEL</i>	94

H. TEDAVİ**H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar**

I. Çevresel ve Tetikleyici Faktörlerin Kontrolü / <i>Tuğba TUNCEL</i>	97
II. Ailenin Eğitimi ve Tedaviye Katılmasının Sağlanması / <i>Figen GÜLEN</i>	101
III. Besin Alerjisinin Tedavisi ve İzlemi	
a) Diyet ve Modifikasyonu / <i>Cansın SAÇKESEN</i>	103
b) Tetikleyicilerden Kaçınma ve Etiket Okuma / <i>Ayşen BİNGÖL</i>	105
c) Eliminasyon Diyeti ve İzlem / <i>Betül BÜYÜKTİRYAKI</i>	108
d) Makro ve Mikronutrient Eksiklikliği / <i>Ebru ARIK YILMAZ</i>	112
IV. Deri Bakımı / <i>Özlem YILMAZ ÖZBEK, İlbilge ERTÖY KARAGÖL</i>	115
H2. Medikal Tedavi	
I. Topikal Tedaviler / <i>Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU, İlkur KÜLHAŞ ÇELİK, Emek KOCATÜRK</i>	122
II. Sistemik Tedaviler / <i>Özge SOYER</i>	142
III. Biyolojikler / <i>Murat TÜRK, Ayşegül ERTUĞRUL</i>	154
IV. Alerjene Özgü İmmünoterapi / <i>Özlem KESKİN</i>	163
V. Diğer Tedaviler / <i>Pınar UYSAL</i>	167
VI. Alevlenmeye Yaklaşım / <i>Koray HARMANCI</i>	172
VII. Reaktif ve Proaktif Tedavi / <i>Deniz ÖZÇEKER</i>	175
VIII. Komplikasyonların Tedavisi / <i>Ayça KIYKIM</i>	178
H3. Alternatif Tedaviler / <i>Ayşegül AKAN</i>	182
H4. Mobil Sağlık Uygulamaları ve Teletıp / <i>A. Füsun KALPAKLIOĞLU</i>	185

I. İZLEM

I1. Çocuk Hastada İzlem / <i>Semiha BAHÇECİ</i>	189
I2. Erişkin Hastada İzlem / <i>Semra DEMİR</i>	194

J. PRİMER VE SEKONDER KORUNMA / *Fulya TAHAN, Dilek AZKUR*..... 199**K. HASTALARIN GÖZÜYLE ATOPIK DERMATİT**

K1. Çocukta Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi / <i>Tuğba ARIKOĞLU</i>	206
K2. Erişkinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi / <i>Emek KOCATÜRK</i>	211

L. GELECEKTEKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI / *Zeynep Güleç Köksal, Pınar Uysal*..... 215**M. EKLER**

Atopik Dermatit Tedavi Eylem Planı (Pediatrik)	219
Atopik Dermatit Tedavi Eylem Planı (Erişkin)	220
Ağırılık Skorlaması Anketleri- EASI, SCORAD	221
Tedavide Basamak Yaklaşımı (Çocuk)	222
Tedavide Basamak Yaklaşımı (Erişkin)	222

Atopik dermatit, ölümcül olmayan ancak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan bir hastalıktır. Genellikle çocukluk dönemi hastalığı olarak kabul edilmesine rağmen, giderek artan sıklıkta yetişkinlerin etkilendiği bilinmektedir. Hastalığın tanı ve tedavisi açısından meslektaşlarımıza yol göstermesi amaçlanarak, Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği tarafından ilk kez, 2018 yılında Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım Rehberi yayınlanmış, 2023 yılında Çocukluk Çağı Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel Durum Raporu ile tedavi ağırlıklı güncelleme yapılmıştır. Ancak hastalığın tedavi dışındaki boyutlarında da çok büyük yenilikler ve gelişmeler olduğu için rehberin güncellenme ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Güncellenen bu rehber, Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Deri Alerjileri Çalışma Grubu başta olmak üzere ülkemizde atopik dermatit konusunda deneyimli değerli bilim insanları tarafından hazırlanmıştır. Uluslararası Atopik Dermatit Rehberlerinin ışığında, ama hem çocuk hem erişkin hastalarda ülkemize özgü farklılıkları da dikkate alarak rehberin konuları belirlenmiştir. Rehberin çerçevesinin kanıta dayalı bilgiler ve önerilerle çizilmesi hedeflenmiştir. Her ne kadar Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği çatısı altındaki hekimlere atopik dermatit konusunda rehberlik etmek amacıyla yola çıkıldıysa da asıl amaç, hastalığın tanı ve tedavisindeki tartışmalı konularda uzlaşa sağlamak ve fikir birliğine varmaktır.

Rehberimize katkı sunan birbirinden değerli 49 Hocamızın deneyimleri harmanlanarak öneriler ortaya konulmuş, öneri düzeyleri ise tüm yazarların katıldığı Delphi yöntemi ile oylanarak belirlenmiştir. Uluslararası atopik dermatit rehberlerinin tartışmalı bıraktıkları konular ise güncel literatürler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çağımızda bilgiye ulaşmak çok kolay ama pratiğe geçirmek o kadar değil prensibiyle hareket edilerek klinik yaklaşımınıza yön verecek algoritmik ve pratik paylaşımlara yer verilmiştir.

Rehberin hazırlanmasına 2023 yılında başlanmış ve 2025 yılında tamamlanmıştır. Bu nedenle önceki dönemde ve bu dönemde dernek yönetiminde yer alan hocalarımızın rehber konusundaki inisiyatif ve emeklerini de burada vurgulamak ve onlara da teşekkürlerimizi belirtmek isteriz.

Rehberin hazırlanmasında hem kaynakların düzenlenmesi, hem tablo ve şekillere olan katkıları nedeni ile Dr. Zeynep Güleç Köksal'a çok teşekkür ediyoruz.

Rehberimizin, her zaman elinizin altında bulunmasını, sizlerin kullanımı ile daha da canlanmasını ve ulusal verilerimizle değerli araştırmalara ilham vermesini umuyoruz. Sizlerin beğenisine sunmuş olduğumuz Rehberimizin klinik hekimlik pratiğinize yol gösterici bir ışık olmasını dileriz.



Demet Can
Editör



Pinar Uysal
Editör



Ümit Murat Şahiner
Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik
İmmünoloji Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı

Rehberin Hazırlanma Aşamaları ve Öneri Tablolarının Oluşturulması

REHBERİN HAZIRLANMA AŞAMALARI

Ulusal Atopik Dermatit Rehberi'nin planlanması derneği-miz üyelerinin iş birliği ile yapılmıştır. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu tarafından rehber editörleri ve editör yardımcılarının görevlendirilmesi sonrası editörler kurulu Eylül 2023'de ilk toplantısını yapmış ve rehberin hedef kitlesinin, birinci basamak hekimleri ve uzman hekimlerden (Alerji ve İmmünoloji, Pediatri, Dermatoloji ve Aile hekimleri) oluştuğu konusunda uzlaşmıştır. Rehberin atopik dermatit (AD) yönetiminde hedef kitlenin klinik pratikte karşılaşılabileceği soruları cevaplar nitelikte, ülkemizdeki güncel klinik uygulama, tanı ve tedavi pratiğine uygun olarak hazırlanmasına özen gösterilmiştir.

Rehber hazırlıkları için rehber yazım kuralları belirlenmiş, bölümlerin mümkün olduğunca düz metin yerine maddeler hâlinde yazılması, net ve anlaşılır olması, şekli tablolara ve tanı ve tedavi algoritmalarına yer verilmesi kararlaştırılmıştır. Yazarlar mümkün olduğunca güncel literatürden faydalanılması konusunda teşvik edilmiştir. Rehberde yer verilecek konu başlıkları belirlenmiş, yazarların deneyimleri ve ilgi alanları gözetilerek dağıtılmıştır. Süreç içerisinde çocuk ya da erişkin immünoloji ve alerji hastalıkları ile dermatoloji uzmanı olan yazarlardan 01.06.2024 tarihine kadar bölüm yazıları toplanmış ve toplanan yazılar içerik ve biçim yönünden editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Her bölüm için yazarlardan istenen gerekli düzeltme ve kısaltmalar Temmuz 2024 ayı içinde kendilerine iletilmiştir. Düzeltilmiş bölümler Ağustos 2024 ayı içinde editörler kurulu tarafından ikinci kez değerlendirilmiştir. Bölümler tamamlandıktan sonra her bölümü ilgilendiren öneriler belirlenmiş; 10 Aralık 2024, 18 Aralık 2024 ve 20 Aralık 2024 tarihlerinde yapılan üç oturumda yazarlar tarafından ele alınarak görüşülmüştür. Grade yöntemi ile oluşturulan gizli oylama 9-10 Aralık 2024 tarihlerinde google anket yöntemi ile yapılmıştır. Her bir madde için katılıyorum- katılmıyorum ve fikrim yok önerilerinden biri sorulmuştur. Oylama sonrasında 11 Aralık 2024 ve 18 Aralık 2024 tarihlerinde %90'ının altında kalan veya ek öneri getirilen her bir madde için tartışma ortamı sağlanmış, yazarlar arasında uzlaşmaya gidilecek şe-

kilde karar alınmış, her bir madde için kanıt düzeyleri göz önüne alınarak gerekli düzeltmeler yapılmış ve yazarların fikren katılma durumları tekrar sorulmuştur. Öneriye katılımcıların $\geq$ %90'ının katılması hâlinde "güçlü uzlaş", %70-89'unun katılması durumunda "uzlaş" ve %51- 69'unun katılması durumunda ise "çoğunluk onayı"nın söz konusu olduğu kabul edilmiştir.

ÖNERİ TABLolarının Oluşturulması

Rehberde yer alan bölümler için okuyuculara yol göstermesi açısından öneri tabloları oluşturulmuştur. Öneri tabloları GRADE yöntemi ile yapılmış ve ilgili bölüm sorunlularınca hazırlanan öneriler önce editörler kurulu tarafından değerlendirilmiş sonra tüm rehber yazarlarının katılımıyla dijital ortamda yüz yüze tartışılarak rehberin son hâli verilmiştir.

GRADE DEĞERLENDİRMESİNE GÖRE KANITLARIN KALİTESİ

A tipi kanıt: İyi bir metodoloji ile çok sayıda hastada gerçekleştirilmiş randomize kontrollü en az üç çalışmadan (RKÇ) ve konu ile ilgili meta-analizlerden elde edilen sonuçlar

B tipi kanıt: Az sayıda hasta içeren RKÇ'lerden elde edilen sonuçlar

C tipi kanıt: Randomizasyon yapılmadan gözlemsel bir şekilde gerçekleştirilmiş çalışmalardan (kohort ve olgu-kontrol) elde edilen sonuçlar

D tipi kanıt: Olgu serisi veya uzman görüşü

ÖNERİLERİN Oluşturulması

Rehberde, AD alanında literatürde var olan veriler GRADE yöntemine göre ele alınmıştır. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) tedavide kullanılan bir ilaç veya tanı-tedavi yöntemin kanıt, etki, yan etkileri, maliyetini de göz önüne alarak sistematik değerlendirme sonucu önerilerde bulunur. Rehberde yer alan tanı ve tedavi yaklaşımlarının kanıt kalitesi ve öneri düzeyleri belirlenmiştir.

KANITLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüzü değiştirme olasılığı çok düşüktür.

Orta: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olabilir, hatta görüşümüzü değiştirebilir.

Düşük: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olacaktır ve görüşümüzü değiştirme olasılığı çok yüksektir.

Çok düşük: Hâlen var olan bu konudaki görüşümüz çok yetersizdir, görüş oluşturabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

KANIT VE ÖNERİ TABLOSU

Güçlü Pozitif Öneri (Yarar>>>risk): Hastanın yararı fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemeyebilir. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilir. Bu öneriler sağlık politikaları ve geri ödemeler için yol gösterici olur. “Önerilir” ifadesi pozitif anlamda güçlü bir öneriye işaret eder.

Zayıf Pozitif Öneri (Yarar ≥ risk): Yarar-risk oranı yeterince belli değildir ama yine de yararı daha fazladır. Yeteri derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, ancak bir kısmı da istemeyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim vardır. “Önerilebilir” ifadesi pozitif anlamda zayıf öneriyi göstermektedir.

Zayıf Negatif Öneri (Yarar = risk): Yarar-risk oranı yeterince belli değildir ama yararı daha fazla da değildir. Yeteri derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını istemez, ancak bir kısmı da isteyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim vardır. “Önerilmeyebilir” ifadesi negatif anlamda zayıf öneriyi göstermektedir.

Güçlü Negatif Öneri (Risk > Yarar): Hastanın zararı daha fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını istemez. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilmez. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler için yol gösterici olur. “Önerilmez” ifadesi negatif anlamda güçlü bir öneriye işaret eder.

	Öneri	TANI		
		Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi	Açıklama
1	Öykü Atopik dermatit tanısı ve ayırıcı tanısı için ayrıntılı öykü alınması önerilir.	D	Güçlü pozitif	Atopik dermatitin öyküsünde hastalığın başlangıç zamanı, lezyonların dağılımı, özellikleri ve şiddeti, tetikleyen faktörler (irritan ve/veya alerjen) ile kişisel ve ailesel atopik hastalıklar sorgulanmalıdır.
2	Fizik muayene Atopik dermatitin tanısı için fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi, altın standart olduğu için önerilir.	D	Güçlü pozitif	Hastalığın temel özellikleri yoğun kaşıntılı, tekrarlayan ve yaşa bağlı tipik dağılım gösteren egzamatöz lezyonlardır. Tanı için özellikle Hanifin ve Rajka kriterleri ile Birleşik Krallık Çalışma Grubu tanı kriterleri kullanılmaktadır.

3	Özgün tanısal testler Atopik dermatit tanısında kullanılması gereken özgün bir in-vivo veya in-vitro test bulunmadığı için önerilmez.	D	Güçlü negatif	Orta-ağır şiddetteki AD'li hastalara sadece alerjen duyarlılığını saptamak için gerekli olan en uygun alerji testi yapılmalıdır.
4	Deri prik testi (DPT) Atopik dermatitte inhalen/besin duyarlılığının saptanması için önerilir.	A	Güçlü pozitif	Atopik dermatitte inhalen/besin duyarlılığının saptanması için kullanılır. Testin pozitif olması alerji varlığını değil alerjen duyarlılığını gösterir.
5	Besin yükleme testi (BYT) Standardize edilmiş BYT, AD'ye eşlik eden besin alerjisi tanısını kesinleştirmek için önerilir.	A	Güçlü pozitif	Besin yükleme testi sonrasında SCORAD puanlamasında 10 birim ve fazlası artış olması anlamlı kabul edilir.
6	Atopi yama testi (AYT) Alerjenlerin ve uygulanan yama test materyallerinin standardize olmaması nedeniyle rutin olarak kullanımı önerilmeyebilir.	B	Zayıf negatif	Besin alerjisinden şüphelenilen AD'li hastalarda DPT ve spesifik IgE negatif bulunduğu ve özellikle geç tip besin reaksiyonların varlığında kullanılsa da alerjenlerin ve uygulanan yama test materyallerinin standardize olmaması nedeni ile önerilmez.
7	İntradermal testler (İDT) Atopik dermatit tanısında İDT testlerin kullanılması önerilmez.	A	Güçlü negatif	İlaç ve venom alerjilerinin tanısında kullanılan İDT AD tanısında önerilmemektedir.
8	Deri biyopsisi Atopik dermatit tanısında deri biyopsisi önerilmez.	A	Güçlü negatif	Seçilmiş hastalarda AD ile ayırıcı tanı yapılması gereken diğer deri hastalıklarının tanısında deri biyopsisi gerekli olabilir.
9	Serum total immünoglobulin E (IgE) Serum total IgE düzeyinin, AD belirteci veya hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılması önerilmez.	A	Güçlü negatif	
10	Alerjene spesifik immünoglobulin E (slgE) Alerjene spesifik IgE'nin AD belirteci ya da hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılması önerilmez.	A	Güçlü negatif	Alerjene spesifik IgE inhalen/besin alerjen duyarlılığını in-vitro olarak gösteren bir test olduğu için AD'li bir hastada sadece inhalen/besin alerjisi kuşkusuna olduğunda DPT yapılmıyor ya da değerlendirilemiyor ise yapılması uygundur.
11	Bileşene dayalı tanı testi (BDT) Atopik dermatitte inhalen/besin alerjisi eşlik ediyorsa, eğer tanı ve izlemde DPT, alerjene spesifik IgE ve BYT ile karar verilemiyorsa kullanılması önerilebilir.	A	Zayıf pozitif	Bileşene dayalı tanı yöntemi, ekstraktların içindeki alerjen moleküllerine bağlanan IgE antikorlarının ölçülmesine dayanır. Atopik dermatitte besin veya inhalen alerjen duyarlılığının gösterilmesi ve çapraz reaksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır.
12	Bazofil aktivasyon testi (BAT) Atopik dermatit tanısında kullanılması önerilmez	A	Güçlü negatif	Bazofil aktivasyon testi, alerjen stimülasyonu sonrası bazofil aktivasyonunu akım sitometri ile ölçen fonksiyonel bir testtir. Bazofil aktivasyon testleri için validasyon, standardizasyon, tekrarlanabilirlik ve güvenilirlik için kalite kontrolüne gereksinim vardır. Bu nedenle henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çevresel faktörlerin kontrolü

		Kanıt Düzeyi	Öneri düzeyi	Açıklama
13	Hastaların fiziksel ve kimyasal iritanlardan kaçınması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Atopik dermatitte derinin bariyer özelliği bozulmuştur. Deriyi tahriş edici maddelerden ve ev içi hava kirleticilerinden uzak durulmalıdır.
14	Doğal içerikli kıyafet seçilmesi önerilir.	B	Güçlü pozitif	Atopik dermatitli hastaların kıyafet seçiminde pamuk ve ipek gibi doğal ve/veya ince liflerden dokunmuş, yumuşak ve dar olmayan kıyafetler tercih edilmelidir.
15	Çevre sıcaklığı ve nemin kontrolü önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	Yüksek sıcaklık ve nem terlemeyi artırarak alevlenmelere neden olabilir.
16	Terlemenin önlenmesi önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	Terleme, AD lezyonlarını alevlendirebilir. Terlemeyi azaltmak amacıyla hava geçiren ve terin kolay buharlaşmasına yardım eden çamaşır giyilmesi önerilebilir.
17	Güneşten korunma önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Güneşe aşırı maruz kalma terleme ve alevlenmelere neden olabilir.
18	Kaşının kontrol altına alınması için kaşımayı önlemeye yönelik tedbirler önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Kaşının fiziksel iritan etkisinden korunmak için tırnakların kısa kesilmesi, uyurken uzun kollu ve bacakları örten kıyafetler giyilmesi, gerekirse eldiven giyilmesi uygundur.

ALERJENLERİN KONTROLÜ

Genel alerjen önlemleri

19	Tetikleyici alerjenler ile olan temasın engellenmesi önerilir.	B	Güçlü pozitif	Ev tozu akarları, hayvan epiteli alerjenleri ve polenler AD alevlenmesine neden olabilir. Bunları elimine etmeye yönelik önlemler alevlenmeleri önlemede etkilidir.
20	Temizlik önlemlerinin tek yönlü çevresel müdahale yöntemi olarak kullanılması önerilmez.	B	Güçlü negatif	Ev içi alerjen konsantrasyonunun azaltılmasında bir yöntemin kullanılması başarılı bulunsa da alerjik hastalıkların tedavisi için tek başına yeterli değildir.

Ev akarı önlemleri

21	Akar alerjisi olan hastalarda akarisitler veya HEPA filtreleri gibi çevresel müdahale yöntemlerinin tek başına kullanımı önerilmeyebilir.	B	Zayıf negatif	Ev içi akar konsantrasyonunun azaltılmasında çevresel müdahale yöntemlerinin yararı olsa da AD tedavisi için kanıt düzeyi yeterli değildir.
22	Akar alerjisi olan hastalarda tek başına ev akarı önlemleri hastalığın tedavisi için yeterli değildir.	A	Güçlü negatif	Ev tozu akarlarını azaltmak amacıyla elektrik süpürgesi kullanma, yatak, çarşaf ve nevresim vb. haftalık değiştirilmesi ve sıcak suyla yıkanması, yatak odasında halı kullanılmaması, oda içi sıcaklığının ve nemin azaltılması gibi önlemlerin ev tozu akarı miktarına etkisi sınırlıdır.

Evcil hayvan önlemleri

23	Kedi alerjisi olan ve semptomları kedi teması ile artan erişkin AD'li hastalarda kedinin evden uzaklaştırılması veya temastan kaçınılması önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	
----	---	---	---------------	--

Polen önlemleri

24	Polen alerjisi olan hastaların atmosferdeki polen yoğunluğunu izlemeleri önerilir.	A	Güçlü pozitif	Ülkemizde Ankara ve İzmir ilinde yayınlanan alerjenik polen bültenleri ile atmosferdeki polen yoğunluğu günlük olarak aşağıdaki sitelerden takip edilebilir. https://polenalerji.ankara.edu.tr/ https://polenalerji.ege.edu.tr/
25	Polenin yoğun olduğu dönemlerde dış ortam aktivitelerinden kaçınılması önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Polen duyarlı AD'li hastaların polen döneminde dış ortamdan eve geldiklerinde el ve yüzlerini yıkaması, kıyafetlerini değiştirmesi yararlı olabilir.

Deri bakımı

26	Tedavinin temeli deri bakımındır ve her hastanın tedavisinde ilk yaklaşım olarak önerilir.	A	Güçlü pozitif	Atopik dermatit yönetiminde hafif-ağır şiddetteki AD'ye kadar tüm basamaklarda tedavinin temeli, deri bakımındır.
27	Düzenli banyo yapılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Deri temizliğinin uygun bir şekilde yapılması deri epitel bariyerinin hasarlanmasını, semptomların kötüleşmesini ve patojen bakteri üremesini engeller.
28	Banyonun kısa süreli (10 dakikadan kısa) yapılması önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Uzun süre suda kalmak stratum korneumun bozulmasına, trans epidermal su kaybının artmasına, iritasyon ile temasa ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilir.
29	Banyo katkıları veya yağların kullanılması önerilmeyebilir.	C	Zayıf negatif	Banyo katkı maddelerinin klinik faydası belirsizdir. Derinin iritasyonu ve enfeksiyonlara yatkınlık nedeni ile banyo yağlarının kullanımı konusunda dikkatli olmak gerekir.
30	Bitkisel yağlar, besin duyarlılığını arttırabileceği için önerilmez.	A	Güçlü negatif	Bitkisel yağlar enflamasyon deri üzerine uygulandığında besin içeriklerine (örneğin fıstık yağı, yulaf yağı ve ayçiçeği yağı) karşı alerjik duyarlanma ve bileşenlere karşı kontakt dermatit gelişme riski vardır.
31	Sabun ve içeriğinde alerjen/irritan madde içeren cilt temizleyicileri önerilmez.	A	Güçlü negatif	Sabunlar alkali yapıda olması nedeni ile AD'li hastalarda cilt temizleyicisi olarak kullanılmamalıdır.

Nemlendirici kullanımı

32	Nemlendirici kullanımı AD'nin temel tedavisidir, her yaşta ve ağırlıktaki hastaya önerilir.	A	Güçlü pozitif	Nemlendiriciler eritem, fissürleşme ve kaşıntı gibi belirtileri hafifletir. Uygun bir nemlendirici kaşıntı-kaşıma döngüsünü önleyerek topikal ilaçlara olan ihtiyacı azaltır.
33	Nemlendirici kullanımının hafif AD'de birincil tedavi, orta-ağır AD'de tedavinin bir parçası olması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Nemlendiriciler AD alevlenmesini, topikal ilaç ihtiyacını ve ilaç yan etkilerini azalttığı için tedavi edici ve koruyucu olarak önerilir.
34	İdeal nemlendiricinin özelliklerinin güvenilir, etkili ve ulaşılabilir olması önerilir.	D	Güçlü pozitif	En uygun nemlendirici, hasta uyumunun en iyi olduğu ve hastanın düzenli olarak temin edebildiği nemlendiricidir.
35	Nemlendiricilerin günde en az bir kez düzenli uygulanması önerilir.	B	Güçlü pozitif	Nemlendiriciler günlük ve düzenli olarak cilde sürülmelidir. Nemlendirici ihtiyacı hastanın cilt kuruluğuna göre belirlenir, ihtiyaca göre günde bir kereden daha sık uygulanabilir.
36	Nemlendiricilerin yeterli miktarda ve tüm vücuda (lezyon olmayan yere de) sürülmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	
37	Nemlendiricilerin tüylerin çıkış yönüne doğru hareketlerle sürülmesi önerilir.	D	Güçlü pozitif	Nemlendiricini tüylerin çıkış yönünün tersine uygulanması follikülit riskini artırır.

38	Yazın hidrofilik nemlendiriciler, kışın ise cilt kuruluğu arttığı için lipid içeriği yüksek nemlendiriciler önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Yazın lipid içeriği yüksek nemlendiriciler, terleme ve irritasyona yol açabilir. Kış aylarında cilt kuruluğu arttığı için lipid içeriği yüksek ürünler tercih edilebilir.
39	Nemlendiricilerin diğer topikal ilaçlar ile karıştırılarak uygulanması önerilmeyebilir.	D	Zayıf negatif	Sadece ıslak sargı uygulamasında belli oranlarda nemlendirici ve TKS karıştırılarak uygulanabilir.
40	Nemlendiricilerin parfüm/koku, iritan, besin ve alerjen maddesi içermesi önerilmez.	A	Güçlü negatif	SLS, lanolin, propilen glikol ya da metilizotiyazolinon gibi koruyucu içeren nemlendiriciler alerjik kontakt dermatit yapabileceğinden özellikle iki yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.
41	Yüksek konsantrasyonda üre içeren nemlendiricilerin kullanımı önerilmez.	D	Güçlü negatif	Üre konsantrasyonunun çocuklar için %10, erişkinler için %20'nin üzerinde olması durumunda deriden emilebilir.
42	Nemlendiricilerin ağır enflamasyonlu/sızıntılı/enfekte lezyon üzerine sürülmesi önerilmez.	A	Güçlü negatif	Nemlendiriciler enflamasyonlu/sızıntılı deri üzerine sürüldüğünde yanma, batma gelişebilir ve hasta tolere edemediği için tedaviyi bırakabilir. Enfeksiyon gelişimine veya yayılmasına neden olabilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ - TOPIKAL TEDAVİLER

Topikal Kortikosteroidler (TKS)

43	Tek başına nemlendirmeye dirençli, kontrolsüz AD'li hastalarda ilk seçenek olarak TKS'lerin lezyon üzerine kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Topikal kortikosteroidler AD'nin tedavisinde uygulanacak ilk anti-enflamatuvar tedavi seçeneğidir.
44	Topikal kortikosteroidler seçilirken, TKS'nin gücüne (potensi), hastanın yaşına ve uygulanacak vücut bölgesine dikkat edilmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Çocuklarda Niedner sınıf I-III potensli TKS'lerin kullanılması önerilirken, sınıf IV potense sahip TKS'ler adolesan ve erişkinlerde el ve ayaklardaki lezyonlar için kullanılabilir.
45	Akut alevlenmelerin tedavisinde TKS'lerin günde bir veya iki kez lezyon üzerine uygulanması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Lezyonların ağır ve tedaviye dirençli olması durumunda TKS uygulamasında basamak veya doz artırımı; iyileşme durumunda ise basamak düşme veya doz azaltılması düşünülmelidir. Orta-yüksek potensli TKS'lerin günde bir kez uygulanması önerilir.
46	Topikal kortikosteroidlerin yeterli dozda ancak olabildiğince az miktarlarda kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Doz olarak iki avuç içine eşdeğer bir alana 1 parmak ucu ünitesi kadar ilaç kullanılır. Topikal kortikosteroidler deriden emilerek lokal veya sistemik yan etkilere neden olabilirler.
47	Atopik dermatitte lezyon likenifiye, skuamlı veya çok kuru olduğu zaman TKS'lerin merhem formlarının tercih edilmesi önerilir.	D	Güçlü pozitif	Yağ içeriğinin yüksek olması nedeni ile merhem formunun kuru ciltte emilimi daha iyidir.
48	Losyon formunun saçlı deri ve kıllı bölgelerdeki lezyonlarda kullanılması önerilir.	D	Güçlü pozitif	Losyon formundaki TKS'lerin su bazlı olması nedeni ile saçlı deri ve kıllı bölgelerde uygulanması kolaydır.
49	Lezyon yerindeki kaşıntı düzelene kadar TKS'lerin kesilmemesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Kaşıntı tedavi yanıtını değerlendirmede anahtar semptom olup, kaşıntı ve enflamasyon belirgin derecede azaldıktan sonra TKS dozu azaltılabilir. Taşifilaksi gözönüne alındığında 15 günlük uygulama sonrasında tedaviye ara verilmesi önerilebilir.
50	Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında (>4-6 hafta) hastaların lokal yan etkiler açısından izlenmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Lokal yan etkiler arasında deride incelleme, telanjiektazi gelişimi spontan skarlar, ekimoz, çatlaklar, kirli boyun ve hipertrikoz sayılabilir.
51	Güçlü TKS'lerin yüksek doz veya uzun süreli kullanımında (>4-6 hafta) sistemik yan etkiler açısından hastaların yakından takip edilmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Sistemik yan etkiler arasında hipotalamo-pitüiter aksın baskılanması, Cushing sendromu, hipertansiyon, osteoporoz ve büyüme geriliği sayılabilir.

52	Gebelikte sınıf I-III TKS'lerin lezyon üzerine kullanımı önerilebilir.	A	Zayıf pozitif	Gebelikte sınıf II veya III TKS'lerin kullanımı alevlenmelerin tedavisi ve proaktif tedavide önerilir.
53	Çocuklarda çok güçlü TKS'lerin (Niedner sınıf IV), AD lezyonu üzerine uygulanması önerilmez.	A	Güçlü negatif	Çok güçlü TKS'ler (Niedner sınıf IV) adolesan ve erişkin hastalarda palmar ve plantar bölgelerdeki lezyonlar için kısa süreli önerilmektedir.

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TKİ)

54	Topikal kalsinörin inhibitörleri, TKS gibi geleneksel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen veya bunları tolere edemeyen AD'li hastaların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilir.	A	Güçlü pozitif	Topikal kalsinörin inhibitörleri, TKS yan etkilerinin daha fazla görülebileceği hassas deri bölgeleri için ve TKS kullanımının uygun olmadığı koşullarda ise ilk basamakta yani nemlendirici tedavisine yanıtsızsa tercih edilir.
55	Topikal pimekrolimus ve takrolimusun çocuk ve erişkinlerde AD'nin reaktif tedavisinde lezyon üzerine günde iki kez kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Pimekrolimus %1'lik krem üç ay ve üzerinde, takrolimus %0,03'lük pomadın iki yaşından sonra, takrolimus %0,1'lik pomadın ise 15 yaşından itibaren kullanımı uygundur.
56	Topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı esnasında etkili UV koruması olan güneş kremlerinin kullanılması önerilir.	D	Güçlü pozitif	Melanom dışı deri kanseri, diğer maligniteler ve fotokarsinojenite riskinde artış ile ilişkisi gösterilmese de TKİ kullanımı sırasında cildin güneş ışığına maruziyetinin en aza indirilmesi ve etkili UV koruması önerilir.
57	Akut alevlenme döneminde TKİ'lere geçmeden önce ilk bir hafta, TKİ ve TKS'lerin birlikte kullanımı önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Topikal kortikosteroid ile birkaç günlük başlangıç tedavisi yanma hissini azaltabileceği için TKİ ile birlikte kullanılabilir.
58	Topikal kortikosteroidlerden farklı olarak eroziv ve ülserle deri bölgelerinde uygulanması önerilmeyebilir.	D	Zayıf negatif	Erozif lezyonlarda etkinlikleri sınırlıdır ve iritan etkileri nedeniyle tolere edilemeyebilirler. En sık görülen yan etki tedavinin ilk günlerinde görülen ve uygulama yerinde hissedilen geçici sıcaklık hissi veya yanmadır.
59	Gebelerde TKİ kullanımı önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Kesin kanıt olmamasına rağmen teratojenik etkileri gösterilmediği için gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir.

Topikal Antihistaminikler

60	Atopik dermatitin alevlenme ve uzun süreli tedavisinde topikal antihistaminiklerin kullanımı önerilmez.	C	Güçlü negatif	Erişkinlerde doksepinin topikal uygulanmasının kısa sürede kaşıntıyı kısmen azalttığı gösterilse de hastalığın kontrolü ve şiddetini etkilemediği bildirilmiştir. Mepiramin maleat içeren topikal antihistaminikler AD tedavisinde endike değildir.
----	---	---	---------------	---

SİSTEMİK TEDAVİLER

Sistemik Kortikosteroidler (SKS)

61	Sistemik kortikosteroidlerin sadece şiddetli AD alevlenmelerinde reaktif tedavi olarak kullanılması önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	Tedavi mümkün olan en kısa sürede kesilmeli veya azaltılmalıdır. Üç haftadan uzun kullanımı önerilmemelidir.
62	Sistemik kortikosteroid kullanan hastaların yan etkiler açısından yakın takip edilmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Yan etkiler arasında deri atrofişi, kilo alımı, uyku bozukluğu, ruh hali değişiklikleri, hiperglisemi veya yeni başlayan diyabet, peptik ülser/gastrit, osteoporoz ve enfeksiyonlara karşı eğilim, sepsis, tromboemboli ve kırıklar ve adrenal baskılanma olabilir.
63	Uzun süreli SKS kullanımında dozun azaltılarak kesilmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Hastalarda tedavinin doz azaltılmadan kesilmesi durumunda rebound alevlenme riski olabilir.

Sistemik Antihistaminik				
64	Sedatif olmayan H1-antihistaminiklerin AD tedavisinde kısa süreli kullanımı önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	H1-antihistaminiklerin AD'de kaşıntı üzerindeki etkisi kısıtlıdır, kanıtlar yetersizdir. Ancak ürtikerin eşlik ettiği AD olgularında kısa süreli kullanımı uygun olabilir.
65	Sedatif H1-antihistaminiklerin düzenli olarak veya uzun süreli kullanımı önerilmez.	D	Güçlü negatif	Birinci nesil sistemik H1-antihistaminikler, uyku kalitesini etkileyebilir ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunu azaltabilir.
Siklosporin				
66	Siklosporin, topikal ve standart tedavilere yanıt vermeyen ve ağır hastalığı olan ≥ 16 yaş adölesan ve erişkin hastalar için önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	Siklosporin topikal ve standart tedavilere yanıt vermeyen ciddi hastalığı olan hastalar için seçeneklerden biri olarak kabul edilmiştir.
67	Siklosporin tedavisi alan hastaların yan etkiler açısından yakın takip edilmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Nefrotoksisite ve hipertansiyon en önemli yan etkileridir. Siklosporin tedavisi süresince başlangıçta ve birinci ayda ve sonrasında her üç ayda bir hastaların yan etkiler açısından monitörizasyonu (tansiyon, idrar tetkiki, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları) gerekir.
68	Siklosporinin ağır AD olan gebelerin tedavisinde kullanılması önerilebilir.	D	Zayıf pozitif	Gebelik sırasında daha uzun bir sistemik tedavi gerekli ise, siklosporin ilk seçenek olarak tercih edilebilir.
69	Siklosporinin UV ışığı tedavisi ile kullanılması önerilmez.	A	Güçlü negatif	Deri kanseri gelişimi için potansiyel olarak artmış risk göz önüne alındığında, siklosporin UV ışığı (UVA ve UVB) ile birlikte kullanılmamalıdır.
JAK İnhibitörleri				
70	Upadatinibin, topikal ve sistemik tedavilere dirençli ya da diğer sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta-ağır AD'li adölesan (12 yaş ve üzeri) ve erişkin hastalarda kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	
71	Abrositinibin, sistemik tedavilere yanıt alınamayan veya sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta-ağır AD'li adölesan (12 yaş ve üzeri) ve erişkin hastalarda kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	
72	Barisitinibin sistemik tedavilere yanıt alınamayan veya sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta-ağır AD'li erişkin hastalarda kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	
BİYOLOJİK İLAÇLAR				
Dupilumab				
73	Dupilumabın sistemik tedaviye aday orta- ağır AD'li çocuklar ile erişkinlerde kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Dupilumab, ülkemizde sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli AD'li erişkin ve 6 ay ve üzeri çocuk hastaların tedavisinde endikasyon almıştır.
ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ				
74	Topikal tedaviye yanıt vermeyen, ev tozu akarı alerjisi olan, astım ve veya AR'nin eşlik ettiği AD'li hastalara subkutan akar immünoterapi (SKİT) uygulanması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Ev akarı alerjisi olan ve karşılaşma sonrası alevlenme yaşayan orta-ağır AD'li hastalara SKİT uygulanabilir. Alerjen immünoterapi AR ve/veya alerjik astım bulunması durumunda birden fazla hastalık için fayda sağlayabilir.

75	Topikal tedaviye yanıt vermeyen, ev tozu akarı alerjisi olan, astım ve/veya AR'nin eşlik ettiği AD'li hastalara sublingual akar immünoterapi (SLİT) uygulanması önerilir.	A	Zayıf pozitif	Ev akarı alerjisi olan ve karşılaşma sonrası alevlenme yaşayan orta-ağır AD'li hastalara SLİT uygulanabilir. Alerjen immünoterapisi AR ve/veya alerjik astım bulunması durumunda birden fazla hastalık için fayda sağlayabilir.
76	Hafif AD'li hastalarda, standart topikal tedaviye AİT'in eklenmesi önerilmez.	D	Güçlü negatif	

DİĞER SİSTEMİK TEDAVİLER

Islak sargı tedavisi

77	Orta-ağır AD alevlenmesinde akut tedavide ıslak sargı tedavisi önerilebilir.	B	Zayıf pozitif	Standard topikal tedavilere (Niedner sınıflaması basamak I-III TKS veya takrolimus) yanıtız olgularda ve ağır veya sık tekrarlayan AD'de ıslak sargı kullanılabilir.
78	Islak sargı tedavisinin proaktif tedavi olarak uygulanması önerilebilir.	B	Zayıf pozitif	Proaktif tedavide ıslak sargının dört haftaya kadar haftada iki gün uygulanması önerilebilir.
79	Islak sargı uygulamasının enfeksiyon esnasında veya enfeksiyon riski varlığında kullanılması önerilmez.	B	Güçlü negatif	Islak sargı enfeksiyonun yayılması ve ağırlaşmasına neden olabilir.

Fototerapi

80	Fototerapinin çocuk ve erişkinlerde orta-ağır derecedeki kronik, kaşıntılı ve likenifiye lezyonlarda tercih edilmesi önerilebilir.	A	Zayıf pozitif	Fototerapi standart tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen, yaşam kalitesi fiziksel veya psikolojik nedenler ile önemli düzeyde bozulmuş olanlar ve dupilumab tedavisi uygulanamayan erişkin ve >6 yaş ve üzeri çocuklarda tercih edilir.
81	Erişkin hastalarda orta doz UVA1 ve NB-UVB AD tedavisi öncelikli tercih olarak önerilir.	A	Güçlü pozitif	Çocuklarda NB-UVB tedavisinin kullanımı öncelikle tercih edilir.

Anti-mikrobiyal ilaçlar

82	Atopik dermatit lezyonlarının enfekte olduğu hastalarda antibiyotiklerin kısa süreli kullanılması önerilir.	A	Güçlü pozitif	Tedaviye dirençli, mukopürülan akıntının eşlik ettiği yaygın lezyonlarda mümkünse yara kültürü alınmalı ve antibiyotik duyarlılığı değerlendirilmelidir.
83	İnvaziv veya sistemik enfeksiyon düşünülen olgularda sistemik antibiyotik verilmesi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Uygulanacak antibiyotikler metisilin duyarlı (MSSA) ile dirençli <i>S. aureus</i> suşlarını kapsamalıdır. Vankomisin ile beraber anti-stafilokokal etkinliği olan bir beta-laktam tedaviye eklenmelidir.
84	Deride küçük lokalize HSV enfeksiyonu alanlarında oral asiklovir kullanılması önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	Atopik dermatitli çocuklarda egzama herpetikum enfeksiyonuna yatkınlık bildirilmiştir.
85	Sistemik HSV enfeksiyonunda hastaneye yatırılarak intravenöz asiklovir uygulanması önerilir.	C	Güçlü pozitif	Küçük çocuklarda geniş alanda tutulumla beraber özellikle ateş gibi sistemik bulgular da eşlik ediyorsa ve/veya keratokonjonktivit ve menenjit komplikasyonlar düşünülüyorsa ivedilikle hastaneye yatırılarak intravenöz asiklovir uygulanmalıdır.
86	Derinin mantar enfeksiyonlarında öncelikle topikal anti-fungal ilaçların kullanılması, yanıt alınmaz ise sistemik anti-fungal tedavi kullanılması önerilir.	B	Güçlü pozitif	Derinin mantar enfeksiyonları çoğunlukla topikal anti-fungal ilaçlar ile kontrol altına alınır.

87	Tedaviye yanıt vermeyen bakteriyel süperenfeksiyon, sık tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon ve AD alevlenmeleri olan hastalara antiseptik banyolardan seyreltilmiş çamaşır suyu içeren banyolar önerilebilir.	C	Zayıf pozitif	Bakteriyel süperenfeksiyonun klinik belirtileri varsa, seyreltilmiş sodyum hipoklorit ile antiseptik banyolar dahil olmak üzere tedavi önerilebilir.
88	Enfeksiyon olmayan durumlarda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.	A	Güçlü negatif	Enfeksiyon olmayan durumlarda direnç gelişmemesi için profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.
Proaktif Tedavi				
89	Orta-ağır AD'de lezyon bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenme yaşayan hastalara TKS ile proaktif tedavi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Proaktif tedavide orta ya da güçlü bir TKS (Niedner sınıf II-III) alevlenmelerin sık görüldüğü yerlere haftada iki gün olacak şekilde uygulanmalıdır.
90	Orta-ağır AD'de lezyon bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenme yaşayan hastalara TKİ ile proaktif tedavi önerilir.	A	Güçlü pozitif	Takrolimusun haftada iki kez proaktif tedavi olarak kullanılması ile AD alevlenmelerinde azalma sağlandığı, tedavinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.
ALTERNATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ				
91	Çin tıbbi bitkileri, akupunktur, ozon tedavisi, biyorezonans, melatonin ve diğer alternatif tıp yöntemlerinin AD tedavisinde kullanılması önerilmez.	D	Güçlü negatif	Alternatif tıp yöntemlerinin AD tedavisindeki yerini gösteren kanıt düzeyleri düşüktür.

Rehberde Kullanılan Kısaltmalar (Alfabetik sıra)

AAD: Amerikan Dermatoloji Akademisi

AD: Atopik dermatit

ADCT: Hasta odaklı egzama ölçeği

AhR: Aryl hidrokarbon reseptörü

AIT: Alerjene özgü immünoterapi

AKD: Alerjik kontakt dermatit

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik

AMP: Anti-mikrobiyal peptid

ANA: Antinükleer antikor

ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar

AR: Alerjik rinit

AYT: Atopi yama testi

BAT: Bazofil aktivasyon testi

BDT: Bileşene dayalı tanı

BPIAP: Besin protein ilişkili alerjik proktokolit

BPIES: Besin protein ilişkili enterokolit sendromu

BYT: Besin yükleme testi

CADIS: Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti Etki Skalası

CCL17: Kemokin C-C motif ligand 17

CDC: Amerika Hastalık Kontrol Merkezi

CDLQI: Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği

CI: Coefficient Interval

CK: Kreatin kinaz

CRP: C-reaktif protein

CRTH2: Prostaglandin D2 receptor 2

DARC: Danimarka Alerji Araştırma Kohortu

DEHB: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu

DH: Dermatitis herpetiformis

DİF: Direkt immüno Floresan

DFI: Dermatit aile indeksi

DLQI: Yetişkinler için dermatoloji yaşam kalitesi ölçeği

DM: Dermatomyozit

DNF: Doğal nemlendirici faktör

DOCK8: Dedicator of cytokines 8

DPT: Deri prik testi

DQoL: Dermatoloji yaşam kalitesi anketi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAACI: Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi

EADV: Avrupa Deri ve Veneroloji Derneği

EASI: Eczema area and severity index, Egzama alanı ve şiddeti indeksi

ECP: Eozinofilik katyonik protein

EGPA: Polianjitis ile birlikte olan eozinofilik granülomatozis

EMA: European Medicine Agency, Avrupa İlaç Ajansı

EoÖ: Eozinofilik özofajit

EQ-5D: Egzama beş boyut yaşam kalitesi anketi

FDA: Food Allergy Drug Administration, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FDLQI: Aile Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

FLG: Filaggrin

GABHS: Grup A beta hemolitik streptokok

HADS: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği

HBD: İnsan beta-defensin

HDP: Konakçı savunma peptidleri

HIES: Hiperimmünoglobulin E sendromu

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HOME: Harmonising outcome measures for eczema

HPA: Hipotalamo-pitüiter aks

HPV: Human papilloma virüs

HRQoL: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi

HSV: Herpes simpleks virüs

IDQoL: Bebekler için (infantlarda) dermatoloji yaşam kalitesi ölçeği

Ig: İmmünoglobulin

IGA: Investigator Global Assessment

IgE: İmmünoglobulin E

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

ILC2: İnnate lenfosit tip 2

IPEX: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı kalıtım sendromu

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

IU: İnternasyonal ünite

IVIG: İmmünoglobulin G replasman tedavisi

İİF: İndirekt immünfloresan

İKD: İrritan kontakt dermatit

JAK: Janus kinaz

KD: Kontakt dermatit

kg: Kilogram

KOH: Potasyum hidroksit

LDH: Laktat dehidrogenaz

LEKTI: Lenfoepitelyal Kazal tip 5 inhibitörü

mAb: Monoklonal antikor

MAKO: Major advers kardiyovasküler olay

mg: Miligram

MI: Metilizotiazolinon

MnSOD: Manganez süperoksit dismutaz

MCV: *Molluscum contagiosum* virüs

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

NB-UVB: Dar bant ultraviyole B ışını

NF-κB: nükleer faktör kappa B

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NHIS: National Health Interview Survey

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NK: Doğal öldürücü hücre

NTCI: Nükleer taşıma kontrol noktası inhibitörü

OD-HIES: Otozomal dominant hiper immünoglobulin E sendromu

PAS: Periyodik asit Schiff boyası

PDE4: Fosfodiesteraz 4

PGD2: Prostoglandin D2

PGM3: Phosphoglucomutase 3

PM2.5: Partikül madde 2.5

PLA2: Fosfolipaz A2

POEM: Hasta odaklı egzama ölççeği

PİY: Primer immün yetmezlikler

POEM: Hasta odaklı egzama ölçümü

PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale

PUÜ: Parmak ucu ünitesi

PUVA: Psoralen uzun dalga ultraviyole ışın tedavisi

PV: Pemfigus vulgaris

QoL: Yaşam kalitesi

QoLIAD: Atopik dermatit için yaşam kalitesi indeksi

RECAP: Atopik dermatit özeti

RIG-I: Retinoik asitle indüklenebilir gen I

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index, atopik dermatit şiddetini skorlama indeksi

SF-36: Kısa korm-36

slgE: Spesifik immünoglobulin E

SKİT: Subkutan immünoterapi

SKS: Sistemik kortikosteroid

SLİT: Sublingual immünoterapi

SLS: Sodyum lauril sülfat

SPF: Güneş koruyucu faktörü

SPINK5: Serine peptidase inhibitor kazal type 5

STAT3: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3

TARC: Aktivasyon regulated kemokin

TESK: Trans epidermal su kaybı

Th: Yardımcı T hücre (T helper hücresi)

TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörü

TKS: Topikal kortikosteroid

TLR2: Toll-like reseptör 2

TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa

TPMT: Tiyopurin S-metil transferaz

Treg: T regülatuvar (düzenleyici) hücre

TRPA1: Geçici reseptör potansiyel ankyrin 1

TRPV1: Transient reseptör potential vanilloid

TSLP: Timik stromal lenfopoietin

TYK2: Tirozin kinaz 2

UV: Ultraviyole

VAS: Görsel analog skoru

vİGA: Valide araştırmacı global değerlendirme

VTE: Venöz tromboemboli

WAS: Wiskott Aldrich Sendromu

A. Atopik Dermatite Genel Bakış

A1. Atopik Dermatitin Tanımı

Prof. Dr. Demet CAN

Atopik dermatit (AD); farklı patofizyolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan, başlangıç zamanı, klinik şiddet, etnisite, alerjen duyarlılığı, doğal seyir, tedaviye yanıt gibi parametreler açısından farklı klinik gidiş gösteren, farklı komorbiditelerin görülebildiği kompleks, heterojen bir hastalıktır.

- Atopik dermatit sistemik bileşeni olan enflamatuvar bir deri hastalığıdır.
- Dünya çapında 230 milyondan fazla insanı etkileyen kronik bir hastalık olup gelişmiş ülkelerde prevalans çocuklarda %20, erişkinlerde %10'a kadar ulaşmıştır.
- Erken bebeklik döneminde en sık yaşamanın 3 ila 6 ayı arasında görülür ve yetişkinliğe kadar devam edebilir.
- Kaşıntı ve egzama (akut, subakut veya kronik) ile karakterize olup egzama lezyonları tipik morfoloji veya yaşa özgü desenler göstermektedir.

- Atopik dermatit gelişiminin bozuk cilt bariyeri, immün düzensizlik ve çevre arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu kabul edilmektedir.
- Patogenezinde yer alan mekanizmaların açıklığa kavuşması, hedefe yönelik biyolojik tedavilerin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır.
- Atopik dermatit yalnızca etkilenen çocuklara değil, ailelerine ve bakıcılarına da önemli bir yük getirir. Yaşam kalitesinde bozulma, uyku düzensizliği, hastalığın ağırlığına göre günlük yaşam ve sosyal aktivitelerde kısıtlanmalara neden olmaktadır.
- Atopik marş başta olmak üzere yaşam boyu etkileri dikkate alındığında yalnızca akut alevlenmeleri ele almakla yetinmemeli, hastalığı kontrol altına almak için bütüncül bir yaklaşımda bulunmak hedeflenmelidir.

A2. Çocuklarda Atopik Dermatit Epidemiyolojisi

Prof. Dr. Fazıl ORHAN

Atopik dermatit (AD) epidemiyolojisini çalışmanın çeşitli zorlukları vardır. Bunlardan birisi, AD için yaygın olarak kabul edilen biyobelirteçler veya objektif tanı testlerinin olmayışıdır. Hastalığın tanımı, tanı yöntemleri ve çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar nedeniyle AD epidemiyolojisine ait raporlar arasında geniş farklılıklar vardır. Çalışmanın yapıldığı yer, dahil edilen toplumun yaş aralığı, hastalığın aktivasyon dönemi (iyileşme / alevlenme), tanıda anket veya fizik muayene kullanılması ve kullanılan anketin tipi gibi değişkenler sonuçları etkilemektedir.

Atopik dermatit tarih boyunca çoğunlukla çocuklarda görülen bir hastalık olarak görülmüştür. Hastalığın belirtileri genellikle süt çocukluğu döneminde başlar. Her iki cins eşit olarak etkilenir. Olguların %90'dan fazlasında belirtiler beş yaşından önce görülür. Çocukluk çağı AD'sinin küresel prevalansına ilişkin bilgilerimizin çoğu, 6-7 ve 13 yaş arası çocuklarda alerjik hastalıklara ilişkin ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) çalışmalarından gelmektedir. Doksansekiz ülkede 2001-2002 yılları arasında 1,2 milyon okul çocuğunu kapsayan ISAAC faz III çalışmasına göre AD'nin küresel prevalansı; 6-7 yaş arası çocuklarda %7,9 (%7,7 erkek, %8,2 kız), 13-14 yaş arası çocuklarda ise %7,3 (%6,2 erkek, %8,3 kız) olarak bulunmuştur (1). Şiddetli AD, 6-7 ve 13-14 yaş gruplarında sırasıyla %1,0 ve %1,2 olarak tespit edilmiştir, bu durum bütün AD hastalarının yaklaşık %15'inin şiddetli hastalığa sahip olduğunu göstermektedir (2).

Son dönemde ise dünya çapında gerçekleştirilmiş ve birkaç milyon kişiyi içeren 378 kesitsel ve kohort çalışmayı inceleyen büyük bir sistematik derlemeye göre çocuklarda bir yıllık AD prevalansı %0,7 - %22,7, doktor tanılı bir yıllık AD prevalansı ise %0,94 - %22,6 arasında değişmektedir (3).

Atopik dermatit prevalansı birçok yüksek gelirli ülkede sabitlenmiş olsa da düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaya devam etmektedir (4). Son 30 yılda prevalansta görülen

artış, AD etiyojisinde çevresel faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (5). Bazı ülkelerde ise AD prevalansında giderek bir düşüş olduğu bildirilmektedir. Buna en güzel örnek İsveç kohortlarıdır. Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması (ISAAC) protokolüne göre İsveç'te aynı bölgede medyan yaşları 8 olan üç farklı kohortta (1996, 2006 ve 2017) AD prevalansı sırasıyla %22,8; %21,3 ve %16,3 bulunmuştur. Doktor tanılı AD prevalansı daha düşük olmasına rağmen aynı modeli göstermiş ve sırasıyla %9,3; %9,4 ve %5,7 olarak saptanmıştır (6). Güney Kore'li ergenlerde yapılan araştırma benzer sonuç göstermiş, 2009'da %6,79 tespit edilen AD prevalansı, 2019'da hafif artarak %6,89'a yükselmiş ardından 2022'de %5,82 bulunmuştur (7).

Küresel Hastalık Yüğü (GBD) 2019 çalışmasının en son verileri kullanılarak 1990-2019 yılları arasında Orta (Arnavutluk, Bosna Hersek, Bulgaristan, Hırvatistan, Çekya, Macaristan, Kuzey Makedonya, Karadağ, Polonya, Romanya, Sırbistan, Slovakya ve Slovenya), Doğu (Beyaz Rusya, Estonya, Letonya, Litvanya, Moldova Cumhuriyeti, Rusya Federasyonu ve Ukrayna) ve Batı Avrupa (Andorra, Avusturya, Belçika, Kıbrıs, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İsrail, İtalya, Lüksemburg, Malta, Monako, Hollanda, Norveç, Portekiz, San Marino, İspanya, İsveç, İsviçre ve Birleşik Krallık) alt bölgelerinde 5 yaşın altındaki çocuklarda AD prevalansındaki eğilimler değerlendirilmiştir (3, 8). Bu çalışmaya göre 1990-2019 yılları arasında Avrupa ülkelerinde 5 yaş altı çocuklarda toplam 118 milyon (54 milyon erkek /64 milyon kız) AD'li çocuk bildirilmiştir. Bu çocukların yarısından fazlası Batı Avrupa alt bölgesinde kaydedilmiştir. Doğu Avrupa alt bölgesindeki ülkelerde hem en yüksek (Estonya'da yaklaşık %15 ve Rusya Federasyonu'nda yaklaşık %12) hem de en düşük (Romanya ve Letonya'da yaklaşık %5) prevalans oranları gözlenmiştir. 1990-2019 yılları arasında Doğu Avrupa alt bölgesinde AD prevalansının her yıl başına erkeklerde %0,3; kızlarda %0,1 arttığı, Batı ve Orta Avrupa alt bölgelerinde ise %0,1 azaldığı gözlenmiştir (9).

Tablo 1. Ülkemizde Çocuklarda Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması (ISAAC) Protokolü Kullanılarak Yapılan Çalışmalarda Atopik Dermatit Prevalansı

Merkez	Yaş grubu	Yaşam boyu Atopik Dermatit (%)	Son 12 ay Atopik Dermatit (%)	Doktor tanılı Atopik Dermatit (%)
Çok merkezli ¹²	10-11	17,1	8,1	2,6
İstanbul ¹³	13-14	18,2	12,0	2,8
Bursa ¹⁴	6-7	4,5	3,7	1,8
	13-14	7,8	4,6	2,3
Aydın ¹⁵	6-7	9,6	7,8	2,9
	13-14	12,0	7,4	2,8
Erzurum ¹⁶	11-12	9,5	11,5	3,6
Malatya ¹⁷	6-7	7,5	6,5	7,3
Denizli ¹⁸	13-14	20,8	-	2,1
İzmir ¹⁹	9-11	-	7,2	4,9
Manisa ²⁰	<3	1,9	-	-
	3-6	3,6	-	-
	>6	5,6	-	-
Diyarbakır ²¹	6-15	7,8	-	-
Adana ²²	6-18	8,3	-	-
Adıyaman ²³	6-7	11,4	-	-
	13-14	11,0	-	-
Samsun ²⁴	6-7	-	-	2,3
	13-14	-	-	2,7

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997-2018 yılları arasında 0-17 yaş çocuklarda AD ortalama prevalansı %10,2 olarak bulunmuştur. Yıllara göre değerlendirildiğinde AD prevalansının 1997'de %7,9'dan 1999'da %7,0'a düştüğü, ardından 2000-2011 yılları arasında giderek artarak %7,3'ten %12,8'e çıktığı belirlenmiştir. 2012-2018 arasında ise görece sabit bir seyir izlemiştir (%12,0 - %12,6). Sonuç olarak 1997-2018 yılları arasında AD prevalansında %59'luk artış bulunmuştur (10).

Asya-Pasifik bölgesinde ise ISAAC faz III çalışması ile AD genel prevalansı 6-7 yaş arasındaki çocuklarda %10,1 (%10,2 erkek ve %10,0 kız), 13-14 yaş arasındaki çocuklarda ise genel küresel sonuçların aksine %5,3 (%4,7 erkek ve %5,9 kız) gibi görece daha düşük oranlarda tespit edilmiştir (1).

TÜRK ÇOCUKLARINDA ATOPIK DERMATİT EPİDEMİYOLOJİSİ

Ülkemizde farklı illerde yaşayan okul çağı çocuklarında çeşitli yaş gruplarında ISAAC protokolü kullanılarak yapılan

çalışmalarda yaşam boyu, son 12 ay ve doktor tanılı AD sıklıkları sırasıyla %1,9 - 20,8, %3,7 - 12,0 ve %1,8 - 7,3 oranlarında tespit edilmiştir (Tablo 1) (11-23). Aynı protokoller kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen oranlar arasındaki değişkenlik olması; yaş grupları, sosyoekonomik koşullar ve çalışmaların yapıldığı yıllar arasındaki farklılıklara bağlanabilir.

Atopik dermatit sıklığındaki değişimi gözlemlemek amacıyla aynı bölgede aynı yöntemler kullanılarak da çalışmalar yapılmıştır. Adana'da 1994, 2004 ve 2014 yıllarında ISAAC yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada çocuklarda AD sıklığı sırayla %5,0; %9,9 ve %7,0 olarak saptanmıştır (24). Ankara'da araştırmacıların hazırladığı anket formu ilkokul çocuklarına uygulanmış, 1992, 1997, 2002 ve 2007 yıllarında AD sıklığı sırasıyla %4,0, %4,3, %1,8 ve %1,2 bulunmuştur (25).

Sonuç olarak, her ne kadar sıklığı dünya verilerinden düşük olsa da AD Türk çocuklarında da önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopath (Madr)*. 2013;41:73-85.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251-1258.
- Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00160.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:35-360.
- Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020; 75:63-74.
- Af Klinteberg M, Winberg A, Andersson M, Rönmark E, Hedman L. Decreasing prevalence of atopic dermatitis in Swedish school children: three repeated population-based surveys. *Br J Dermatol*. 2024;190:191-198.
- Kattih M, Lee H, Jo H, Jeong J, Kim H, Park J, et al. National prevalence of atopic dermatitis in Korean adolescents from 2009 to 2022. *Sci Rep*. 2024;14:12391.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1222.
- Ilic I, Stojkovic A, Velickovic V, Zivanovic Macuzic I, Ilic M. Atopic Dermatitis in Children Under 5: Prevalence Trends in Central, Eastern, and Western Europe. *Children (Basel)*. 2023;10:1275.
- Hou A, Silverberg JI. Secular trends of atopic dermatitis and its comorbidities in United States children between 1997 and 2018. *Arch Dermatol Res*. 2022;314:267-274.
- 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;21:270-277.
- Akçay A, Tamay Z, Ergin A, Güler N. Prevalence and Risk Factors of Atopic Eczema in Turkish Adolescents. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:319-325.
- Canitez Y, Sapan N. The prevalences of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey: an ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:318 (Abstract 933)
- 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 Thorac 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.
- Akçay A, Tamay Z, İnan M, Gürses D, Zincir M, Öneş Ü, Güler N. Denizli'deki 13-14 yaş okul çocuklarında alerjik hastalık belirtilerinin yaygınlığı. *Turk Arch Pediatr*. 2006;41:81-86.
- Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27 4:319-324.
- Yüksel H, Dinc G, Sakar A, Yılmaz O, Yorgancıoğlu A, Celik P, et al. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:31-35.
- Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2001;43:286-292.
- Bayram I, Guneser-Kendrili SS, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in Southern Turkey. *Turk J Pediatr*. 2004;46:221-225.
- Celik V, Tanrıverdi H, Kilic FE, Tural T. Prevalence of asthma and allergic diseases among children in Adıyaman, Türkiye: A cross-sectional study. *Çocuk Dergisi - Journal of Child*. 2023;23:279-284.
- Anlar FY, Sancak R, Ozturk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:635-638.
- Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:214-220.
- Demir AU, Celikel S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children from 1992 to 2007 with incidence data. *J Asthma*. 2010;47:1128-1135.

A3. Erişkinlerde Atopik Dermatit Epidemiyolojisi

Prof. Dr. İnsu YILMAZ

Egzama ve atopik egzama olarak da bilinen atopik dermatit (AD) çocukların %20-25'ini ve erişkinlerin %2-10'unu etkileyen yaygın görülen enflamatuvar cilt hastalıklarından birisidir (1-4). Atopik dermatit prevalansı genellikle yüksek gelirli ülkelerde daha yüksek saptanmakta fakat durağan bir seyir göstermektedir. Küresel olarak ise AD prevalansı ise artmaktadır (1, 5, 6).

Atopik dermatit her yaşta görülebilmekle birlikte, genel olarak başlangıç yaşı erken çocukluk döneminde, tipik olarak 3-6 ay arasındadır (1). Diğer yandan son dönemlerde yapılan çalışmalar, erişkinlerde AD'nin hem çocukluktan erişkinliğe geçiş hem de erişkin dönemde yeni başlangıçlı formlar şeklinde yaygın olarak görülebileceğini göstermektedir (7, 8). Erişkin başlangıçlı AD olarak adlandırılan bu alt grubun 20 ila 40 yaşları arasında geliştiği gösterilmiştir (9-12).

Atopik dermatitin başlangıcı daha önce de belirtildiği gibi bireylerin yaklaşık %80-90'ında yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkmakta, yaklaşık %60-70'inde ergenlik döneminde remisyon yaşanmaktadır (3, 13-16). Genellikle çocuklukta başlayan AD vakalarının %10-30'unun erişkin döneme kadar devam ettiği varsayılmakla birlikte, %50 gibi yüksek oranda erişkin dönemde de devam edebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde AD prevalansı çocukluk döneminde daha yüksek saptanırken (%14), adölesanlarda yaklaşık yarı yarıya azaldığı (%8) ve erişkin yıllarında sabit kaldığı (%7-8) bildirilmiştir (18). Yakın zamanda yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, AD'li yaklaşık dört erişkinden birinin erişkin başlangıçlı olduğunu, bu oranın farklı ülkelerde de benzer olduğunu raporlamıştır (19). Diğer yandan erişkin başlangıçlı AD konusu biraz tartışmalıdır çünkü bazı araştırmacılar bu tür hastaların çocukluk çağında hastalığı geçirmiş olabileceğini ancak bunun farkında olmadıklarını öne sürmektedirler. Bu tür vakaların erişkin başlangıçlı mı yoksa erişkin nüksetmiş mi olduğuna bakılmaksızın AD'nin daha önce bildirilenlerden daha fazla olduğu görülmektedir. Çocuklarda gözlenen artışlara

benzer şekilde AD prevalansının da yıllar içinde erişkinlerde artmış olması mümkündür. Bu nokta bugüne kadar yeterince araştırılmamıştır ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (20).

Erişkin başlangıçlı AD'den ziyade, erişkinlerde tekrarlayan AD görülmektedir. Ayrıca erişkin başlangıçlı AD, çocukluk başlangıçlı AD ile karşılaştırıldığında farklı bir klinik görünüme sahip olabilir. Erişkinlerde sıklıkla ellerde lezyon eğilimi ve prurigo benzeri lezyonlar görülebilir (2). Bu veriler erişkin başlangıçlı AD'nin spesifik bir hastalık fenotipini temsil ettiğini göstermektedir.

Erişkinlerde AD prevalansının uluslararası çalışmalarda bölgeye ve çalışma metodolojisine göre farklılıklar göstermekle birlikte %2 ila %17 arasında değiştiği bildirilmiştir (21-26). Yakın zamanda yapılan uluslararası, web tabanlı bir araştırmada, daha önce teşhis edilmiş ve aktif AD prevalansının, erişkinlerde %2,1 ila %4,9 arasında olduğu ortaya konulmuştur. Bunlardan hastalığı şiddetli olanların sıklığı %5-15 arasında saptanmıştır (27). Doktor tanılı AD'nin bir yıllık prevalansının erişkinlerde sırasıyla Asya ve Avrupa'da %1,2 ila %17,1 yaşam boyu semptom prevalansının %3 ila %17,7 arasında değişebileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (28).

Avrupa ülkelerinde erişkinlerde bildirilen AD prevalansı; %2,2 ila %17,6 arasında değişmektedir (29). Uluslararası, kesitsel, internet tabanlı yapılan bir araştırmada; Avrupa'da erişkinlerde bir yıllık AD prevalansının %4,4 olduğu ve ülke genelinde Almanya'da %2,2- İtalya'da %8,1 arasında değiştiği raporlanmıştır (27). İtalya ve İspanya'da, çalışmaya dahil edilen diğer Avrupa ülkelerine göre daha yüksek bir erişkin prevalans oranı bildirilmiştir. Fransa, İtalya ve İspanya'da, İngiltere ve Almanya'da rapor edilenlerle karşılaştırıldığında, erişkin AD'nin daha hafif formlarının görüldüğü saptanmıştır (5, 26). Genel olarak, hafif veya orta şiddet en sık görülen klinik formlar iken daha düşük oranlarda ağır formlar saptanmıştır.

Popülasyon tabanlı bir NHIS 2010 anketi ile ABD’de yapılan 27.157 erişkinin (18-85 yaş arası) dahil edildiği araştırmada, önceki yılda “dermatit, egzama veya diğer kırmızı, enflame deri döküntüsü” prevalansı %10,2 olarak bulunmuştur. Buradaki sorulara AD dışındaki bazı dermatozlar da dahil edildiği için bu oranı AD’ye atfetmek doğru olmayacaktır. Astım ve/veya alerjik rinit öyküsü sorgulanması eklenerek AD’nin birleşik tanımı kullanıldığında prevalansın %3,2 olduğu bulunmuştur (30). Fakat bu daha kısıtlayıcı tanım olup AD’nin prevalansını olduğundan az tahmin etmektedir. Çünkü AD’nin “*intrinsik AD*” olarak adlandırılan, yani atopinin olmadığı ve diğer atopik hastalıkların eşlik etmediği bir alt grubu daha bulunmaktadır (31). Yine ABD’de bu kez NHIS 2012 anketi ile 34.613 erişkin (18-85 yaş arası) üzerinde yapılan bir araştırmada, son bir yıl içindeki “egzama veya cilt alerjisi” prevalansının %7,2 olduğu bildirilmiştir (18). Erişkinlerde (20-85 yaş) NHANES 2005-2006 ile yapılan 4972 kişinin dahil edildiği bir araştırmada, erişkinlerde doktor tanıli egzamanın yaşam boyu prevalansının %7,4 olduğu gösterilmiştir (32). Bu çalışmalar AD’nin ABD’li erişkinlerin yaklaşık %7’sinde görülebileceğini göstermektedir (31).

Atopik dermatit insidansı ve prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika’da sabit seyrederken Asya gibi diğer kıtalarda artış göstermektedir (16, 28). Kuveyt’teki genç erişkinler (18-26 yaş) arasında alerjik hastalıkların prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada egzama oranı %9,2 olarak raporlanmıştır (33). Tanı konulan erişkin AD’nin Asya’da bir yıllık prevalansı %1,2 iken yaşam boyu semptom prevalansı %3 olarak bildirilmiştir (16). Japonya’da erişkin AD’nin nokta prevalansı %2,9, bir yıllık oran %3 ve yaşam boyu prevalans %3,3 olarak rapor edilmiştir (21). Tüm bu sonuçlar ülke ve kıtalara göre değişim gösterebilmekle birlikte, erişkin başlangıçlı AD sıklığının hiç de az olmadığını ortaya koymaktadır.

TÜRKİYE’DE ERİŞKİNLERDE ATOPIK DERMATİT PREVALANSI

Ülkemizde erişkin dönemde AD prevalansı konusunda yapılmış bölgesel ve toplum tabanlı çalışma bulunmamaktadır. Sadece 376 AD hastası üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %16,8’inin erişkin başlangıçlı AD olduğu bildirilmiştir (12).

ERİŞKİNLERDE CİNSİYETE GÖRE ATOPIK DERMATİTİN GÖRÜLME ORANLARI

Erişkinlerde nokta prevalansı kadınlarda %10,2 iken erkeklerde %5,8 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda bir yıllık semptom prevalansı %13,1 ve erkeklerde %10,8 olarak raporlanmıştır (28). Çalışmaların çoğu, ister adölesan ister erişkin olsun her yaşta kadında AD prevalansının erkeklerle göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (5, 34, 35).

ERİŞKİNLERDE ATOPIK DERMATİT PREVALANSINDA ARTIŞ

Tüm kıtalardan birkaç milyon birey üzerinde yapılan 378 kesitsel ve doğum kohort çalışmasının sistematik bir incelemesi, tüm kıtalarda AD’nin yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Bildirilen AD prevalansı 21. yüzyılda, özellikle Afrika, Asya ve hatta Avrupa’da genellikle 20. yüzyıla göre daha yüksek saptanmıştır. Asya’ya ilişkin veriler daha heterojen bulunmuştur. Erişkinlerde AD’nin yüksek prevalansı, hastalığın yüksek düzeyde kalıcı olması veya erişkin dönemde başlama oranlarının hiç de az olmaması ile açıklanmıştır (28).

Atopik dermatit, 1970’lerden bu yana sanayileşmiş ülkelerde iki ila üç kat artmıştır (3, 36). Avrupa’da çoğu çalışma, 21. yüzyılda 20. yüzyıla kıyasla artan bir insidans ve prevalans bildirmiştir, ancak belirgin bir artışın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (28, 37, 38). Atopik dermatitin 21. yüzyılda global olarak artış gösterdiği, Avrupa ve Kuzey Amerika’da bir platoya ulaştığı fakat daha önce de belirtildiği gibi sadece erişkinlere yönelik AD prevalansının değerlendirildiği güncel çalışma sayısının olmadığı vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345–360.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109–1122.
3. 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;70:338–351.
4. Ertam I, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Demirsoy EO, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venerol. 2018;52(1):6–23.

5. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-1258.
6. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67-73.
7. Abuabara K, Hoffstad O, Troxel AB, Gelfand JM, McCulloch CE, Margolis DJ. Patterns and predictors of atopic dermatitis disease control past childhood: an observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):778-780.
8. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73(3):696-704.
9. Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2000;41(4):225-228.
10. Kawashima T, Kobayashi S, Miyano M, Ohya N, Naruse C, Tokuda Y. Senile type atopic dermatitis. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi*. 1989;99(10):1095-1103.
11. Tay YK, Khoo BP, Goh CL. The profile of atopic dermatitis in a tertiary dermatology outpatient clinic in Singapore. *Int J Dermatol*. 1999;38(9):689-692.
12. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):579-582.
13. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nature Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1.
14. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Breeze E, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Factors associated with remission of eczema in children: a population-based follow-up study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(2):179-184.
15. 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):S18-S22.
16. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and clinical phenotypes dermatol pract concept. 2021;11(4):e2021146.
17. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: Prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-845.
18. 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.
19. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1526-1532.
20. Silverberg JI. Dermatol Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis Clin. 2017;35(3):283-289.
21. Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, Yoshinaga H, Suto H, Okumura K, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):117-121.
22. Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami S, Sasaki K, Ohmatsu H, et al. Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol*. 2006;33(11):817-819.
23. Marks R, Kilkenny M, Plunkett A, Merlin K. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 2. Atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1999;140(3):468-473.
24. Dotterud LK, Falk ES. Atopic disease among adults in Northern Russia, an area with heavy air pollution. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(6):448-450.
25. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. Prevalence of atopic eczema in the community: The Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):18-19.
26. Harrop J, Chinn S, Verlato G, Olivieri M, Norbäck D, Wjst M, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):526-535.
27. 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.
28. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160.
29. Kowalska-OleRdzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *Journal of Drug Assessment*. 2019;8(1):126-128.
30. 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(5):1132-1138.
31. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(5):595-605.
32. Garg NK, Silverberg JI. Eczema is associated with osteoporosis and fractures in adults: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):1085-1087.
33. Ziyab AH. Prevalence and risk factors of asthma, rhinitis, and eczema and their multimorbidity among young adults in Kuwait: a cross-sectional study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2184193.
34. Pesce G, Marcon A, Carosso A, Antonicelli L, Cazzoletti L, Ferrari M, et al. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1180-1187.
35. Sandstrom MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):103-110.
36. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:8-16.
37. Mathiesen SM, Thomsen SF. The prevalence of atopic dermatitis in adults: systematic review on population studies. *Dermatol Online J*. 2019;25(8):13030/qt6nj0x5k0.
38. Pols DH, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):143-150.

A4. Hastalığın Yüğü

Doç. Dr. Hale ATEŞ

Atopik dermatit (AD) hasta ve ailelerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Yoğun bir şekilde görülen kaşıntı, uyku bozukluğuna, işgücü ve okul günü kaybına, psikolojik sorunlara ve ekonomik yüke neden olabilir (2, 3). Atopik dermatit cilt hastalıkları arasında sakatlığa ayarlı yaşam yılları (DALY) ölçütüne göre küresel olarak en yüksek hastalık yüküne sahiptir (4).

Alevlenme ve remisyonlarla seyreden AD, hastaları sadece fiziksel olarak değil psikolojik olarak da etkiler (5). Hastalık özellikle kaşıntı ve cilt lezyonları nedeni ile özgüven eksikliği, günlük aktivitelerde kısıtlanma, egzersiz, spor gibi sosyal aktivitelerden ve cinsel yakınlıktan kaçınmaya neden olmakta, depresyon ve anksiyeteye yol açmakta, böylece yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte intihar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni gibi psikiyatrik tablolara neden olabilmektedir. Aynı zamanda psikolojik olarak etkilenen hastaların tedaviye uyumu bozulmaktadır. Bu durum hastalığın kontrolünü olumsuz etkileyerek psikolojik bozukluğu daha da kötüleştirebilmektedir (6-8).

Atopik dermatite bağlı çalışma verimliliği, randevular için alınan hastalık izni nedeniyle devamsızlıktan veya işte olunan süre boyunca hastalığın getirdiği uyku bozukluğu, konsantrasyon eksikliği, uyuşukluk gibi etkiler nedeni ile üretkenliğin azalmasından olumsuz yönde etkilenir. Ayrıca AD'nin meslek seçimini etkilediği, AD açısından yüksek riskli işlerde çalışanların iş değiştirme olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9, 10).

Atopik dermatit kaşıntı, uyku yetersizliği ve konsantrasyon eksikliği nedeniyle okul performansı üzerinde olumsuz etkiye ve okula devamsızlığa neden olabilir (11, 12).

Doğrudan ve dolaylı maliyetleri nedeni ile AD, hasta ve aileleri için ciddi bir ekonomik yük hâline gelmiştir. Doğrudan maliyetler arasında sağlık bakım ziyaretleri ile gidiş-dönüş ulaşımı, reçeteler için ortak ödemeler, sigorta tarafından karşılanmayan reçeteler, reçetesiz namlendiriciler

ve ilaçlarla ilgili maliyetler, laboratuvar testleri, hastane yatışları ve özellikle çocuklar için bakıcı ihtiyacı yer alır. İş yerinde devamsızlık, üretkenlik kaybı, iş kaybı ile psikososyal yük de dolaylı maliyetleri oluşturmaktadır (10, 13, 14).

Sonuç olarak AD'nin beraberinde getirdiği fiziksel, psikososyal ve ekonomik yüklerin farkında olmak ve hasta yönetiminde bunları dikkate almak hastaların yaşam kalitesini ve tedavinin başarısını artırmada önemlidir (6, 15).

KAYNAKLAR

1. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9;100(12):adv00161.
2. Murota H, Koike Y, Ishii K, Calimlim BM, Ludwikowska M, Toumi M, et al. Evaluating the burden of pruritus due to atopic dermatitis in Japan by patient-reported outcomes. *Journal of Medical Economics* 2021, Jan-Dec;24(1):1280-1289.
3. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak pruritus numerical rating scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):761-769.
4. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. 2021 Feb;184(2):304-309.
5. Guo F, Yu Q, Liu Z, Zhang C, Li P, Xu Y, et al. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e22983.
6. Pandher K, Patel K, Wang JV, Saedi N. The other side of atopic dermatitis: An evaluation of psychosocial comorbidities. *Clin Dermatol*. 2021 Mar-Apr;39(2):296-298.
7. Tan WF, Voo SYM, Sulaiman N, Robinson S. Psychosocial burden of patients with atopic dermatitis at two tertiary referral centers in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2021 Sep;76(5):643-652.
8. de Bruin-Weller M, Gadkari A, Auziere S, Simpson EL, Puig L, Barbarot S, et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in Europe and Canada. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):1026-1036.

9. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Dec;12(12):2653-2668.
10. Chung J, Simpson EL. The socioeconomics of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Apr;122(4):360-366.
11. Beckman L, Hagquist C, Svensson Å, Langan SM, Von Kobyletzki L. Relationship between Eczema and Self-reported Difficulties Keeping up with School Education: A Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol*. 2023 Jun 5;103:adv 5268.
12. Cheng BT, Silverberg JI. Association of pediatric atopic dermatitis and psoriasis with school absenteeism and parental work absenteeism: A cross-sectional United States population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):885-892.
13. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Mar;132(3):274-312.
14. Manjelievskaia J, Boytsov N, Brouillette MA, Onyekwere U, Pierce E, Goldblum O, et al. The direct and indirect costs of adult atopic dermatitis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Oct;27(10):1416-1425.
15. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360.

B. Atopik Dermatit Patogenezi

Prof. Dr. Ümit Murat ŞAHİNER

Atopik dermatit (AD), tekrarlayan ve kaşıntılı deri döküntüleri ile karakterize yaygın, kronik, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Deri bariyeri disfonksiyonu, mikrobiyal disbiyozis ve immün disregülasyon dahil olmak üzere birçok faktör AD patogeneze katkıda bulunurken hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesine de olanak sağlayan karmaşık, çok yönlü bir ağ oluşturur.

Atopik dermatitin besin alerjisi, alerjik rinit ve astım dahil olmak üzere alerjik bozuklukların sıralı gelişimi olan atopik yürüyüşü başlattığı öne sürülmüştür, ancak bu kavramı sıralı bir yürüyüşten ziyade hastalıkların kümelenmesi olarak düşünenler de vardır (1, 2). Bu nedenle AD'deki patojenik mekanizmalara karşı daha derin bir anlayış geliştirilmesi, hedefe yönelik tedavilerin diğer alerjik hastalıkların önlenmesinde etkileri olabilir. Atopik dermatitin oluşumundaki patolojiyi açıklamak için çeşitli modeller önerilmiştir. İlk çalışmalar, özellikle T helper (Th) tip 2 ve IgE yanıtları olmak üzere, değişmiş immün yanıtların hastalığın ana etmenleri olarak rolüne odaklanmıştır (3). İçten-dışa hipotezi, immün disregülasyonun deri bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açtığını ve böylece alerjenlerin ve patojenlerin deriye nüfuz etmesine izin verdiği tezine dayanır (4). Bununla birlikte deri bariyerine katkıda bulunan faktörlerde kalıtsal kusurların keşfedilmesi ile, altta yatan bir bariyer işlev bozukluğunun antijen penetrasyonunun değişmiş bağışıklık tepkileri indüklemesine izin verdiği düşünülmüş ve alternatif *dıştan-iç* hipotezi ortaya atılmıştır (5). Son zamanlarda, deri mikrobiyomu ve çevresel faktörlerin epidermal bariyer kusurları yoluyla vücuda dışarıdan nüfuz ettiği ve deri bariyer kusurlarını daha da kötüleştiren bağışıklık bozukluğunu tetiklediği bir *dış-iç-dış* modeli de dahil olmak üzere her iki modelin farklı yönlerini birleştiren modeller geliştirilmiştir (6). Bunlara ek olarak dual alerjen hipotezi ve epitel bariyer teorisi gibi daha yeni modeller de geliştirilmiştir.

Alerjik hastalıklarının gelişimini açıklamaya çalışan teorilerin en yenisi epitel bariyer teorisidir. Bu teoride genetik nedenler yanında çevresel toksinlere maruz kalma, epitel hücrelerinin bariyer fonksiyonunun aktivasyonuna ve hasarına neden olur, bu da alerjenler ve kirleticilerin, mikrobiyotanın daha derin dokulara ve mikrobiyal disbiyoz geçmesine yol açar. Bu değişikliklerin oluşmasında; RIG-I (retinoik asitle indüklenebilir gen I) inflamasyonlarının indüksiyonu, enfekte hücrelerin yıkımı, sıkı bağlantıların açılması ve antiviral bağışıklık tepkilerinin azaltılması gibi doğuştan gelen bağışıklık üzerindeki çeşitli mekanizmalar aracılığıyla virüsler tarafından aracılık edilir (7, 8). Mikroorganizmalara ek olarak, eksozomun epitel bariyer üzerinde önemli etkileri vardır. Dış çevre ile epitel bariyer arasındaki etkileşim; sağlıklı bir tepkinin homeostazla mı, yoksa epitel sızıntısına, biyolojik çeşitliliğin kaybına ve besin bileşenleri gibi eksojen alerjenik moleküllere karşı duyarlılığa yol açan hasarla mı sonuçlanacağını belirler. Epitel bariyer için önemli olan eksozom maruziyetleri hava kirliliği (örn. partikül madde, ozon, dizel egzozu ve sigara dumanı), temizlik ürünleri (örn. deterjanlar, sampuanlar, diş macunları, sodyum lauril sülfat/sodyum dodeasil sülfat ve enzim gibi yüzey aktif maddeler içeren yüzey temizleyicileri), işlenmiş gıdalar içinde bulunan emülgatörler ve mikropplastiklerdir. Çok düşük konsantrasyonlarda bile, deterjanların oksidatif stres ve hücre sağ kalımında rol oynayan genleri aktive ettiği gösterilmiştir (9, 10). Epitel hasarı; IL-25, IL-33 ve TSLP olmak üzere alarminlerin ve tip 2 enflamasyona yol açan çoklu kemokinlerin salınmasına neden olur. Enflamasyonun yerine bağlı olarak astım, AD, alerjik rinit ve eozinofilik özofajit gelişebilir.

Mevcut AD modellerinin karmaşıklığı, epidermal bariyer kusurları, deri mikrobiyomu ve immün düzensizlik arasındaki etkileşim ve kaşıntı mekanizmaları hem son derece karmaşık bir mekanizmanın varlığını göstermekte, hem de

hastalığın tedavi edilmesi noktasında farklı hedefler ortaya koyarak önemli bir potansiyele işaret etmektedir. İlerleyen bölümlerde AD immünopatolojisinde bu faktörlerin karmaşık etkileşimlerine ilişkin araştırmaların mevcut durumu özetlenecektir.

EPİDERMAL BARİYER İŞLEV BOZUKLUĞU

Deri transepidermal su kaybını (TESK) önleyerek, patojenleri ve çevresel antijenleri dışarıda bırakarak vücut ile dış dünya arasında önemli bir bariyer sağlar (11). Bu bariyer işlevinin önemli bir bileşeni, çok işlevli epidermal protein filaggrin (FLG)'dir. Filaggrin keratinositlerin keratohyalin granüllerinde büyük, çözünmez pro-FLG olarak üretilir (12). Bu granüller, cilt yüzeyine ulaştıklarında bariyer oluşumuna katkıda bulunan sıvı-sıvı faz ayrımı damlacıkları oluşturur. Buna ek olarak, pro-FLG işlenmeye ve çapraz bağlanmaya uğrayarak nihayetinde keratinosit yapılarını güçlü, tıpkı geçirimsiz bir tuğla ve harç yapısını bir arada tutan harç gibi sıkı bir şekilde iç içe geçmiş bir lipid/protein matris oluşumuna katkıda bulunur (12). Bu yapısal role ek olarak FLG, epidermisi nemli tutmaya yardımcı olan doğal nemlendirici faktörlerin (DNF) bir bileşeni olarak bileşen amino asitlerini serbest bırakmak için proteazlar tarafından parçalanır (13). Lipitler bariyer oluşumunda yağlanmanın sürdürülmesi ve dehidratasyonun önlenmesinin yanı sıra antimikrobiyal aktiviteye sahip olarak önemli rol oynarlar (14). Epidermal lipitler esas olarak seramidler, kolesterol ve serbest yağ asitlerinden oluşur, ancak bileşim ve miktar farklı vücut yüzeylerinde değişiklik gösterir. Bu lipitler, çapraz bağlı FLG'yi çevreleyen hücre dışı matrisin önemli bir bölümünü oluşturarak tuğla ve harç yapısının harcını oluşturmaya yardımcı olur (15). Bariyer işlevinin bozulması, AD gelişimi için derin etkilere sahip olabilir (16).

Filaggrin mutasyonları AD gelişiminde en güçlü genetik risk faktörüdür ve artan hastalık şiddeti, alerjik duyarlılık ve genel olarak daha yüksek sağlık hizmeti maliyetleri ile ilişkilidir (17, 18). Bu güçlü ilişkiye rağmen, FLG mutasyonları nüfusun yalnızca küçük bir kısmında mevcuttur, ırksal ve etnik gruplar arasında eşit dağılım göstermemektedir. Örneğin, FLG mutasyonları AD'li Avrupalı Amerikalıların yaklaşık %30 ila %50'sinde, AD'li Asyalıların %27'sinde ve AD'li Afrikalı Amerikalıların %3-6'sında mevcuttur (19). R501X ve 2282del4 mutasyonları İrlanda'daki FLG mutasyonlarının %80'ini oluştururken Singapurlu Çinlilerde sadece %1'ini oluşturmaktadır (20). Filaggrine ek olarak, sıkı bağlantı proteinleri de dahil olmak üzere, deri bariyerinin

diğer bileşenleri de AD patogeneğinde önemlidir (21). Örneğin; AD'li hastaların etkilenen deri bölgesinde claudin-1 ekspresyonunun azalması hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Deri ayrıca, deri üzerindeki mikrobiyal florayı düzenleyen ve kontrol eden, enflamatuar sitokin üretimi de dahil olmak üzere konakçı bağışıklık tepkilerini tetikleyen konakçı savunma peptidleri (HDP'ler) de üretir. Bu deri bariyeri proteinlerinin seviyeleri atopik deride azalır veya düzensizleşir, bariyeri daha da bozar. Ayrıca, deri lipid bileşimindeki değişiklikler; azalmış seramid zincir uzunluğu, artmış kolesterol-3-sülfat seviyeleri ve artmış kısa zincirli ve tekli doymamış serbest yağ asitleri AD'de bariyer disfonksiyonu ile ilişkilidir (22, 23). Hem içsel hem de çevresel proteazlar ile konakçı kaynaklı proteaz inhibitörleri arasındaki hassas denge, deskuamasyonu indüklemek için yapısal proteinlerin bölünmesi yoluyla bariyer oluşumunu düzenler. Örneğin; Netherton sendromlu (proteaz inhibitörü *SPINK5*'teki mutasyon nedeniyle ortaya çıkan bir hastalık) hastaların derisindeki aşırı proteaz aktivitesi, atopik deri hastalığına ve diğer sistemik alerjik durumlara katkıda bulunur (24).

Atopik dermatitte hiper-inervasyon, aşırı duyarlılık ve IL-31, histamin, TSLP, bradikinin, P maddesi gibi kaşıntı tetikleyicilerin salınımıyla ortaya çıkan yoğun kaşıntı görülür (25). Sonuçta kaşımadan kaynaklanan deri hasarı, mekanik hasar ve konakçı proteazlarının artması da deri bariyer fonksiyonundaki bozulmaya önemli ölçüde katkıda bulunur. Buna ek olarak ev tozu akarları, hamamböcekleri, mantarlar, polenler ve bakterilere karşı yaygın çevresel deri maruziyetleri tarafından üretilen veya indüklenen mikrobiyal ve/veya konakçı proteazlar, hücre içi bağlantıları ve epitel bariyerini bozabilir, epidermisin iyileşmesi için kritik olan lamel cisim salgısını azaltabilir (26). Hava koşulları özellikle de soğuk hava ve düşük nem; cildin hidrasyonunu ve esnekliğini azaltarak, kaşıntı hissinde artışa yol açarak bariyer geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (27).

MİKROBİYOTA VE DİSBİYOTİZ

Çevre ile vücudumuz arasındaki etkileşimde önemli bir geçiş noktası, adeta arayüz görevinde bulunan deri; patojenik mikroorganizmaların nüfuz etmesini önlerken aynı zamanda çeşitli kommensal mikroorganizmalar tarafından kolonize edilir (2). Deri mikrobiyomunu oluşturan mikroorganizmalar arasındaki denge dinamiktir ve anatomik deri bölgesine, yaşa, cinsiyete, hastalık durumuna bağlı olarak kompozisyonda farklılıklar görülür (28). Atopik dermatitte, deri mikrobiyomunda ciddi değişimlerle, özellik-

le de kommensal çeşitliliğin kaybı ve patojenik *S. aureus* ve kommensal *S. epidermidis* ile baskın kolonizasyonla ilişkilidir. AD deri lezyonlarında yaklaşık %90 *S. aureus* kolonizasyonu görülür ve bu durum artmış hastalık yükü ile ilişkilidir. *S. aureus* klinik izolatlarının analizi, hastalığın şiddeti ile korelasyon gösteren, yüksek derecede patojenik, antimikrobiyal dirençli, toksijenik suşların AD'de baskın olduğunu göstermektedir (29). Tersine, kommensal çeşitliliğin iyileşmesi, AD alevlenmesinin çözülmesini önceden haber verebilir (30).

İMMÜN DİSREGÜLASYON

Atopik dermatit; immün disregülasyonun, sistemik immün komplikasyonlara yol açtığı enflamatuar bir deri hastalığıdır. Tip-2 bağışıklık ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (31). Güçlü Th2 polarizasyonu, AD gelişen bebeklerin kordon kanında bile tesbit edilebilir ve yetişkinlik boyunca mevcut olmaya devam eder. Th2 immünitesine yönelik bu polarizasyon, IgE üreten B hücresi ve plazma hücrelerinin gelişimini teşvik ederek besin alerjileri, alerjik rinit ve astım gibi diğer alerjik hastalıkların gelişimine de katkıda bulunur (1).

Son çalışmalar bu Th2 paradigmasını; Th17, Th22, T regülatuar hücreler (Treg'ler) ve Th9 hücreleri gibi diğer bağışıklık alt kümelerinin AD patogeneziindeki rollerini de içerecek şekilde genişletmiştir (32-34). Th1 bağışıklığı bile akut AD'de azalmış olsa da kronik AD'de enflamasyonun sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Doğal "innate" immün sistemin bileşenleri AD deri enflamasyonunun gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bunlar arasında Tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2)'den salınan IL-5 ve IL-13, bazofillerden salınan IL-4 ve epitel hücrelerinden salınan alarminler olan IL-25, IL-33 ve TSLP sayılabilir (35). Bu immün mikroçevre hastanın yaşına, cinsiyetine ve etnik geçmişine bağlıdır ve dolayısıyla bu durum hastalığın karmaşıklığına katkıda bulunur.

Enflamatuar bir deri hastalığı olarak AD ile HLA lokusları arasındaki ilişkilerin de muhtemel olabileceği düşünülmüştür. Çok sayıda büyük çalışma, HLA-DRB1, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 dahil olmak üzere, AD ile bağlantı gösteren HLA lokuslarını tanımlamıştır (36, 37). İlginç bir şekilde, psoriasis ve AD arasındaki tüm ortak ilişkili HLA lokusları, zıt etkiler göstermektedir. Bu durum hastalarda bu iki farklı hastalığın beklenenden daha düşük oranda birlikte görülmesini de açıklamaktadır.

KAŞINTI PATOFİZYOLOJİSİ

Kaşıntılı deri, AD'in ana semptomlarından biridir ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. İyi kontrol edilemeyen kaşıntı günlük aktiviteyi sınırlar, üretkenliği azaltır ve uykuyu bozar. Kaşıntının temeli keratinositler, bağışıklık sistemi ve histaminergic olmayan duyu sinirler arasındaki organize etkileşimlerden kaynaklanır. Ek olarak, emosyonel stres, uyku ve alkol tüketimi AD hastalarında kaşıntıyı yoğunlaştırabilir (38, 39). Pruritojenler, maddeye özgü reseptörlerle etkileşime girerek kaşıntıyı teşvik eder. Kaşıntıya miyelinsiz C lifleri ve dorsal kök gangliyonundaki (DRG) hücre gövdelerinden türeyen ince miyelinli Aδ lifleri aracılık eder (39-42). Beyin kaşıntı sinyalini işler ve motor aktiviteyi (tırmalama) tetikler.

Atopik dermatit patogeneziinde rol oynayan yaygın immün bozukluklar da atopik kaşıntıya katkıda bulunur. Th2 hücreleri, eozinofiller, nötrofiller ve mast hücreleri, pruritoceptif yolları aktive eden pro-inflamatuar sitokinler ve peptidler salgılar (38, 39, 43). Kaşıntının en iyi bilinen araçlarından biri Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-31'dir. Çalışmalar, AD hastalarının hasarlı derisinde IL-31 seviyelerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, IL-31'in kaşıntıya etkisi hayvan modellerinde doğrulanmıştır (38, 40, 41). İnterlökin-31, duyu sinirleri üzerindeki IL-31A reseptörüne (IL-31RA) bağlanır ve TRPV1 (geçici reseptör potansiyel vanilloid 1) ve TRPA1 (geçici reseptör potansiyel ankyrin 1) iyon kanallarını aktive ederek kaşıntıya neden olur. IL-31 ayrıca sinir liflerinin uzamasını ve dallanmasını uyarak kaşıntı hissi şiddetlendirebilir (41). İnterlökin-4 ve IL-13 de kaşıntıya neden olur ve AD patogeneziinde rol oynar. Bu durum, fare ve insan duyu nöronlarında IL-4 α ve IL-13 α1 reseptörlerinin varlığıyla doğrulanmaktadır (39). İnterlökin-4'ün ek bir rolü de nöronları diğer uyarılara karşı hassaslaştırarak kaşıntıyı artırma potansiyelidir. Keratinositler bazı kaşıntıya faktörler salgılar. Bunlardan biri de nöronları doğrudan uyaran alarmin TSLP'dir. TSLP'nin ana rolü Th2'ye bağlı yolu aktive etmek, bağışıklık sistemini uyarmak ve pro-inflamatuar sitokinler üretmektir. Bu da TSLP'nin kaşıntıya dolaylı olarak katkıda bulunduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca derinin kaşınması epitelyal keratinositlere zarar verir, bu da enflamatuar sitokinlerin salınmasına, Th2 ekseninin doğrudan ve dolaylı aktivasyonuna ve hem keratinositlerden hem de bağışıklık sistemi hücrelerinden kaşıntıya sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu kaşıntı faktörlerinin duyu sinirlerine yeniden bağlanması, kaşımaya devam etme dürtüsünü tetikler. Bu geri bildirim

döngüleri AD'de "kaşıntı-kaşıma döngüsü" olarak adlandırılmıştır (38, 42). Atopik dermatitte kaşıntıya neden olan histaminin rolü belirsizdir. H1R ve H4R'nin eşzamanlı blokajı kaşıntı ve enflamasyonu azaltmada her ikisinin de tek başına blokajından daha etkilidir. Klinik uygulamada kullanılan sedatif olmayan antihistaminiklerin AD'de kaşıntıyı gidermede çok etkili olmaması, histaminerjik olmayan bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir (39, 43). Bahsedilen faktörlerin yanı sıra, interlökin, lökotrien ve endotelinler gibi enflamasyona bağlı olarak çok sayıda başka endojen ve eksojen kaşıntı faktörleri de üretilmektedir (43, 44).

Hastaların, sağlıklı insanlar için fark edilemeyen uyaranların neden olduğu kaşıntıya karşı artmış bir duyarlılığa sahip olduğu fark edilmiştir. Bu fenomen nöronal duyarlılık olarak adlandırılır (38, 39, 42, 44) ve uyaranlara karşı duyarlılığın artmasına dayanır. Birincil sinir uçlarının özelliklerinde değişiklik olması durumunda, periferik duyarlılaşma görülür. Merkezi sinir sistemindeki değişiklikler söz konusu olduğunda ise merkezi duyarlılaşma söz konusudur. Atopik dermatit ile ilgili olarak, kaşıntı algısında bir değişiklik vardır. Allokinizi, normalde kaşıdırmayan uyaranların kaşıntıya neden olduğu anormal bir duyuusal durumdur. Hiperkinizi ise normalde kaşıdıran bir uyaranın normalden daha uzun sürdüğü anormal kaşıntı durumlarıdır (44). Dahası orijinal provoke edici uyaran ortadan kaldırıldıktan sonra bile kaşıntı devam edebilir. Duyarlılaşmanın ana nedeni, nöronların periferik düzeyde değişmesidir. Duyusal nöronların kaşıntı uyaranlarına karşı aşırı duyarlılığı muhtemelen lokal enflamasyondan kaynaklanmaktadır. Deri lezyonları olan AD hastalarında, deri sinir liflerinin yoğunluğu ve kalınlığı sağlıklı kontrol grubuna göre çok daha fazladır. Bu durum, nispeten hafif egzaması olan hastalarda kaşıntı şiddetinin önemli ölçüde yüksek olmasını açıklayabilir (43, 44). Bununla birlikte AD'nin uygun konvansiyonel tedavisi, kaşıntı hissini azaltmalıdır. Yürütülen klinik çalışmalar, topikalden geleneksel enflamatuvar ilaçlara ve yeni biyolojik ilaçlara kadar anti-enflamatuvar tedavilerin uygulanmasının cildin durumunu iyileştirdiğini ve kaşıntıyı azaltmaya yardımcı olduğunu doğrulamaktadır (38, 42-44).

EPİTEL BARIYER DİSFONKSİYONU VE DİSBİYOZİS İLİŞKİSİ

Bariyer işlev bozukluğu deri mikrobiyomunu değiştirir. Deri bariyerinin önemli rollerinden biri patojen mikroorganizmaları dışlamak ve sağlıklı bir kommensal bakteri ta-

bakasını korumaktır (45). Bariyer işlevindeki bozulmalar, disbiyoz olarak bilinen mikrobiyomda zararlı değişikliklere neden olabilir. İşlev kaybı FLG mutasyonları olan hastaların mikrobiyomlarında, derin değişimler görülür. Bunlar arasında artmış *S. aureus* kolonizasyonu yanında mikrobiyal çeşitlilikte azalma belirgindir (46, 47). Filaggrindeki işlev kaybı mutasyonları, *S. aureus*'un yüzeye yapışması için bağlandığı fibronektin ve fibrinojenin yüzey erişilebilirliğinin artmasına neden olur. Buna ek olarak, FLG eksikliği cildi nemlendiren NMF'leri azaltarak deri bariyerini daha da bozar ve *S. aureus* bağlayıcı proteinlerin erişilebilirliğini artırır (48). Filaggrin mutasyonu olan hastaların cildinde, aderans proteinlerine karşı artan aviditeye sahip *S. aureus* klonotiplerinin zenginleştiği gösterilmiştir (46). Filaggrin, yapısal rollerine ek olarak antimikrobiyal savunma için çok önemli enzimlerin ekspresyonu ve salınımında da rol oynar. Filaggrindeki işlev kaybı mutasyonları, sfingomiyelin seviyelerini düşürebilen bir enzim olan sfingomiyelinazın azalmasına neden olur. Sfingomiyelin, *S. aureus*'un gözenek oluşturan alfa-toksininin bağlanmasında rol oynar ve sfingomiyelinaz kaybı keratinosit lizisinde artışa ve dermonekroza neden olur (49). Filaggrinin deri mikrobiyomunu etkilemedeki önemli rolüne ek olarak lipid zarındaki bozulmalar, *S. aureus* yükündeki artışlar da dahil olmak üzere disbiyozun artmasında rol oynamaktadır (50).

Mikrobiyom bileşimi deri bariyeri işlevini etkiler. Disbiyozisin deri bariyeri işlevi üzerinde de sonuçları olabilir. Klinik çalışmalar, transepidermal sıvı kaybının *S. aureus* kolonizasyonu ve bakteriyel yük ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve arttığını göstermiştir (51). *S. aureus*, bariyeri bozmak için hücreler arası bağlantıları bozan proteazlar ve dermonekrozu indüklemek için gözenek oluşturan toksinler de dahil olmak üzere çeşitli salgılanan faktörler kullanır (52). *S. aureus* ayrıca FLG ve desmoglein-1 gibi yapısal proteinleri parçalayarak bariyer işlev bozukluğunu şiddetlendiren konakçı proteazlarının aktivitesini de indükler (53).

EPİTEL BARIYER DİSFONKSİYONU VE İMMÜN DİSREGÜLASYON

Bariyer disfonksiyonu immün disregülasyona neden olur. Kusurlu bariyer fonksiyonu da AD'de görülen immün düzensizlikte rol oynamaktadır. Filaggrin işlev kaybı mutasyonları olan hastalarda klasik AD immün yanıtları artmıştır ve Th2 polarizasyonunda artma, IgE seviyelerinin yükselmesi ve epikütanöz alerjen maruziyetinde artmış yanıtlarla karakterizedir (54). Farelerde, FLG eksikliği benzer bir polarizasyona neden olmuştur (55). Filaggrin eksikliğine

sahip deri eşdeğeri kültürlerde de artmış TSLP seviyeleri, Th2 polarizasyonunun artmasıyla sonuçlanmıştır. Filaggrin, CD1a'yı bağlayan neolipid antijenlerin oluşumuna katılan fosfolipaz A2'yi (PLA2) inhibe ederek T hücresi proliferasyonunda azalmaya ve nihayetinde Th2 immün yanıtlarında azalmaya neden olur (56). Tersine, FLG'de mutasyon bulunan hastalarda PLA2'ye bağlı neolipid üretimi engellenemez ve bu da FLG mutasyonu bulunmayan hastalara kıyasla hem toplam CD1a-reaktif T hücrelerinde hem de IL-13 ifade eden hücrelerin yüzdesinde önemli artışlara neden olur (56). Filaggrin eksikliği olan (*ft/ft*) farelerdeki aşırı proteaz aktivitesi de TSLP üretiminde rol oynayabilir ve proteazla aktive olan reseptör 2'nin inhibisyonu bu yanıtı engeller (57). Netherton sendromundaki (yukarıda bahsedilen) aşırı proteaz aktivitesi de yüksek deri TSLP ve Th2 yanıtlarıyla sonuçlanmıştır (58). Filaggrin ek olarak, diğer bariyer eksiklikleri de immün disregülasyona neden olabilir. Bir sıkı bağlantı proteini olan Claudin-1'in Th2 polarizasyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (59). Fare derisinin bantla sıyrılması, "tape stripping", kaşıma davranışından kaynaklanan deri bariyeri işlev bozukluğunu yapay olarak taklit etmek için deneysel bir yaklaşımdır; bu, AD'deki kaşıntı-kazıma döngüsü için bir model sağlar ve TSLP'nin indüksiyonuyla sonuçlanır, drene edici lenf düğümlerinde Th2 yanıtlarını ortaya çıkarmak için dendritik hücreleri polarize eder (60).

Geleneksel Th2 paradigmasının ötesinde, bariyer işlev bozukluğu AD'de görülen diğer T-hücre alt gruplarını da indükler. Filaggrin işlev bozukluğu mutasyonları olan çocuklarda periferik Th17 yanıtlarının arttığı, FLG eksikliği olan (*ft/ft*) farelerde ise Th17 hücrelerinin ve IL-17 üreten gamma-delta T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (61). Filaggrin işlev bozukluğu mutasyonlarına sahip yetişkinlerde de Treg işlev bozukluğu ve sayıları ile azalmış IL-10 üretimi görülür (62).

İmmün disregülasyon deri bariyer fonksiyonunu değiştirir. İmmün disregülasyonun deri bariyer fonksiyonu üzerinde derin etkileri olabilir. Keratinitlerin IL-4 ve IL-13 ile maruziyeti FLG ve involucrin, loricrin dahil diğer epidermal yapısal bariyer proteinlerinin ekspresyonunu azaltır. Filaggrin işlenmesi de FLG'yi pro-FLG'e işleyen kaspaz-14'ün aşağı regülasyonu ile azalır. Keratinositlerin IL-4'e maruz kalması, deskuamasyona katkıda bulunan proteazların üretimini artırarak TEWL ile ölçülen bariyer işlevinin azalmasına neden olur (63). Buna ek olarak, Th2-polarize deride sfingomiyelinaz seviyelerinde azalma görülür. Sfingomiyelinaz, *S.aureus* alfa-toksin tarafından kullanılan sfingo-

miyelini tüketerek keratinosit lizisine ve deri bariyerinin bozulmasına neden olan bir enzimdir (49).

Enflamasyonun bariyer işlevi üzerindeki etkisi, genetik kusurlarla da sinerji oluşturabilir. Filaggrin eksikliği olan deri eşdeğeri kültürlerinde, hepsi Th2 sitokinlerinin varlığında azalan involucrin, loricrin ve β -defensin-2'nin yukarı regülasyonu vardır. Th2 sitokinlerine ek olarak, AD patogenezinde rol oynayan diğer sitokinler de FLG ve IL-17, IL-31 ve IL-22 dahil olmak üzere deri bariyeri işlevinde yer alan diğer faktörleri aşağı doğru düzenler.

DİSBIYOZİS VE İMMÜN DİSREGÜLASYON

Deri mikrobiyomu, AD'de bağışıklık tepkilerini değiştirir. Atopik dermatit patogenezinde, immün yanıtlar ve mikrobiyal flora arasındaki kilit etkileşimler söz konusudur. Hastaların deri mikrobiyomu, deri enflamasyonunu şiddetlendiren veya hafifleten çeşitli mikroorganizmalarla ilişkili olarak önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (64). *S. aureus* ile kolonizasyon, AD'li hastalarda hem Th2 polarizasyonu hem de IgE seviyeleri ile ilişkilidir. *S. aureus* türü çeşitli bileşenler Th2 polarizasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında *S. aureus* enterotoksin B, protein A, delta-toksin ve diasillenmiş lipopeptitler sayılabilir (65). *S. aureus* türü proteazların epidermise nüfuz etmesi, Th2 bağışıklığının bu indüksiyonu için çok önemlidir (66). *S. aureus'a* ek olarak, *Corynebacterium bovis* bir fare AD modelinde Th2 polarizasyonunu indükler. Tersine, *S. epidermidis* salgısı CD4 proliferasyonunu engeller ve Treg'leri indükler (67). Kommensal deri mikrobiyotası ayrıca aril hidrokarbon reseptörü aracılığıyla Th2 indüksiyonunu bloke eden triptofan metabolitlerini üretir (68).

Atopik dermatitli hastalarda *S. aureus* bileşenlerine karşı antijene özgü IgE tespit edilmiştir ve bu durum hastalık şiddetinin artmasıyla ilişkilidir. Özellikle *S. aureus* ekzotoksinlerine yönelik IgE mast hücrelerini, bazofilleri ve yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan diğer hücreleri aktive ederek immün yanıtı şiddetlendirebilir.

Kanonik Th2/IgE yanıtlarını indüklemenin yanı sıra, disbiyoz AD patogenezinde rol oynayan diğer hücre alt gruplarını da teşvik edebilir. *S. aureus* ekzotoksinleri, insan PBMC türevli T hücrelerinden IL-22 üretimini indükleyebilir ve sağlıklı kontroller veya sedef hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında AD'li hastalardan artan üretim gözlenmiştir. *S. aureus'un* epikütanöz uygulaması, IL-17'ye bağımlı bir şekilde AD benzeri deri iltihabına neden olur (22). Bakterilere ek olarak, kommensal maya (*Malassezia* spp.)

bantla sıyrılmış deri üzerinde Th17'ye bağlı deri iltihabını indükleyebilir (69).

İmmün disregülasyon deri mikrobiyomunu değiştirir. İmmün değişiklikler, AD'de deri mikrobiyomunu da etkileyebilir. *S. aureus*, yüzey proteinleri fibronektin ve fibrinogenin artan erişilebilirliği nedeniyle, sedef hastalığı veya sağlıklı kontrollerdeki cilde kıyasla AD'nin Th2-polarize cildine daha etkili bir şekilde bağlanır (70). Son olarak, insan beta-defensin (HBD) 2, HBD3 ve katelisin (LL-37) dahil olmak üzere kültürlenmiş insan keratinositleri tarafından anti-stafilokokal aktiviteye sahip HDP'lerin ekspresyonu, Th2 sitokinleri tarafından inhibe edilmektedir. Atopik dermatit deri eksplantlarında HDP ekspresyonunda benzer azalmalar görülmüş ve anti-IL-4, anti-IL-10 ve anti-IL-13 nötralize edici antikörlerle tersine çevrilebilmiştir. Th2 baskın AD hastalarının derisi, sağlıklı kontrollerin derisi veya sedef hastalığı olan hastaların derisi ile karşılaştırıldığında azalmış HDP seviyeleri göstermiştir (71).

EPİTEL BARİYER DİSFONKSİYONU, DİSBIYOZİS VE İMMÜN DİSREGÜLASYON

Bariyer disfonksiyonu, disbiyoz ve immün disregülasyon arasındaki etkileşimlere rağmen, nispeten az sayıda çalışma tek bir modelde katkıda bulunan tüm faktörler arasındaki bağlantıyı kurmuştur. Yakın zamanda, kaşımadan kaynaklanan doku hasarını taklit eden AD benzeri bir deri iltihabı fare modelinde, FLG eksikliği olan (*ft/ft*) farelerin, vahşi tip farelere kıyasla deride homeostatik disbiyoz ve IL-1a düzensizliği sergilediği; yaralanmaya bağlı deri iltihabının, disbiyoz aracılı keratinosit kaynaklı IL-1a salınımı tarafından yönlendirildiği bulundu (72). Bu nedenle, FLG eksikliğinin neden olduğu bariyer işlev bozukluğunun, deri hasarı ile birlikte IL-1a aracılı immün disregülasyona ve kronik AD benzeri deri iltihabına yol açan disbiyoz ile sonuçlandığı bir mekanizma gösterildi. Katkıda bulunan bu faktörlerin birbiriyle bağlantılı olması, AD patogene-zindeki karmaşık etkileşimleri anlamının önemini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17-27.
2. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35.
3. Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, Nakamura K, Tamaki K, Terashima Y, et al. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest*. 1999;104(8):1097-105.
4. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt 2):S99-108.
5. Proksch E, Folster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006;43(3):159-69.
6. Elias PM. Skin barrier function. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(4):299-305.
7. Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Gruenert DC, Hershenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1271-81.
8. Kast JJ, McFarlane AJ, Globinska A, Sokolowska M, Wawrzyniak P, Sanak M, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol*. 2017;190(3):351-9.
9. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, Meng Y, Wawrzyniak P, Acharya S, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1892-903.
10. Ogulur I, Pat Y, Aydın T, Yazici D, Ruckert B, Peng Y, et al. Gut epithelial barrier damage caused by dishwasher detergents and rinse aids. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):469-84.
11. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):949-63.
12. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751-62.
13. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther*. 2004;17 Suppl 1:43-8.
14. Bhattacharya N, Sato WJ, Kelly A, Ganguli-Indra G, Indra AK. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med*. 2019;25(6):551-62.
15. Elias PM, Friend DS. The permeability barrier in mammalian epidermis. *J Cell Biol*. 1975;65(1):180-91.
16. Sun N, Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Bu X, et al. The epithelial barrier theory and its associated diseases. *Allergy*. 2024.
17. Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, Linneberg A, Szecsi PB, Stender S, et al. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis*. 2017;76(3):167-77.
18. Soares P, Fidler K, Felton J, Tavendale R, Hovels A, Bremner SA, et al. Individuals with filaggrin-related eczema and asthma have increased long-term medication and hospital admission costs. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):717-23.
19. Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1-11.
20. Chen H, Common JE, Haines RL, Balakrishnan A, Brown SJ, Goh CS, et al. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):106-14.

21. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):472-8.
22. Liu H, Archer NK, Dillen CA, Wang Y, Ashbaugh AG, Ortines RV, et al. Staphylococcus aureus Epicutaneous Exposure Drives Skin Inflammation via IL-36-Mediated T Cell Responses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(5):653-66 e5.
23. van Smeden J, Janssens M, Kaye EC, Caspers PJ, Lavrijsen AP, Vreeken RJ, et al. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp Dermatol*. 2014;23(1):45-52.
24. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet*. 2000;25(2):141-2.
25. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity, and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3):398-403.
26. Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, Ahn SK, Choi EH, Sohn MH, et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):1930-9.
27. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):223-49.
28. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367-70.
29. Pascolini C, Sinagra J, Pecetta S, Bordignon V, De Santis A, Cilli L, et al. Molecular and immunological characterization of Staphylococcus aureus in pediatric atopic dermatitis: implications for prophylaxis and clinical management. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:718708.
30. Shi B, Leung DYM, Taylor PA, Li H. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization Is Associated with Decreased Skin Commensal Bacteria in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1668-71.
31. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3).
32. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
33. Berker M, Frank LJ, Gessner AL, Grassl N, Holtermann AV, Hoppner S, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Clin Immunol*. 2017;174:73-83.
34. Fyhrquist N, Lehtimäki S, Lahl K, Savinko T, Lappeteläinen AM, Sparwasser T, et al. Foxp3+ cells control Th2 responses in a murine model of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1672-80.
35. Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(1):98-103.
36. Margolis DJ, Mitra N, Kim B, Gupta J, Hoffstad OJ, Papadopoulos M, et al. Association of HLA-DRB1 genetic variants with the persistence of atopic dermatitis. *Hum Immunol*. 2015;76(8):571-7.
37. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449-56.
38. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):239-50.
39. Fujii M. Current Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Atopic Dermatitis: Interactions among Skin Barrier Dysfunction, Immune Abnormalities and Pruritus. *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):12-9.
40. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy*. 2018;73(1):29-36.
41. Meng J, Moriyama M, Feld M, Buddenkotte J, Buhl T, Szollosi A, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1677-89 e8.
42. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1375-90.
43. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):113-22.
44. 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.
45. Gallo RL. Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1213-4.
46. Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K, Kroghfelt KA, Agner T. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1394-400.
47. Zeeuwen PL, Ederveen TH, van der Krieken DA, Niehues H, Bokhorst J, Kezic S, et al. Gram-positive anaerobe cocci are underrepresented in the microbiome of filaggrin-deficient human skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1368-71.
48. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy*. 2011;66(7):934-40.
49. Brauweiler AM, Bin L, Kim BE, Oyoshi MK, Geha RS, Goleva E, et al. Filaggrin-dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal alpha-toxin-induced keratinocyte death. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):421-7 e1-2.
50. Baurecht H, Ruhlemann MC, Rodriguez E, Thielking F, Harder J, Erkens AS, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1668-76 e16.

51. Jinnestal CL, Belfrage E, Back O, Schmidtchen A, Sonesson A. Skin barrier impairment correlates with cutaneous Staphylococcus aureus colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014;53(1):27-33.
52. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11(490).
53. Williams MR, Nakatsuji T, Sanford JA, Vrbanc AF, Gallo RL. Staphylococcus aureus Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(2):377-84.
54. Brough HA, Simpson A, Makinson K, Hankinson J, Brown S, Doiuri A, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):867-75 e1.
55. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet*. 2009;41(5):602-8.
56. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, Subramaniam S, Bourgeois E, Archer C, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Sci Transl Med*. 2016;8(325):325ra18.
57. Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, Nakajima S, Hara-Chikuma M, Jeon JE, et al. Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice. *Am J Pathol*. 2013;182(3):841-51.
58. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009;206(5):1135-47.
59. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773-86 e1-7.
60. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):976-84, 84 e1-5.
61. Jee MH, Johansen JD, Buus TB, Petersen TH, Gadsboll AO, Wotemann A, et al. Increased Production of IL-17A-Producing gamma-delta T Cells in the Thymus of Filaggrin-Deficient Mice. *Front Immunol*. 2018;9:988.
62. Moosbrugger-Martinz V, Gruber R, Ladstätter K, Bellutti M, Blunder S, Schmuth M, et al. Filaggrin null mutations are associated with altered circulating Tregs in atopic dermatitis. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1288-99.
63. Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, Crumrine D, Sakai T, Kurahashi R, et al. The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2013;22(1):30-5.
64. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397).
65. Forbes-Blom E, Camberis M, Prout M, Tang SC, Le Gros G. Staphylococcal-derived superantigen enhances peanut induced Th2 responses in the skin. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):305-14.
66. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, et al. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2192-200.
67. Laborel-Preneron E, Bianchi P, Boralevi F, Lehours P, Frayssé F, Morice-Picard F, et al. Effects of the Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis Secretomes Isolated from the Skin Microbiota of Atopic Children on CD4+ T Cell Activation. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141067.
68. Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, et al. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2108-19 e12.
69. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Interleukin-17 in Antifungal Immunity. *Pathogens*. 2019;8(2).
70. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehring AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of Staphylococcus aureus to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):658-63.
71. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171(6):3262-9.
72. Archer NK, Jo JH, Lee SK, Kim D, Smith B, Ortines RV, et al. Injury, dysbiosis, and filaggrin deficiency drive skin inflammation through keratinocyte IL-1alpha release. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1426-43 e6.

C. Risk Faktörleri

Doç. Dr. Esra YÜCEL

I. ATOPIK DERMATİT GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Atopik dermatit (AD) gelişimi için en önemli risk faktörü, ailede atopi öyküsüdür. Geniş bir meta-analizde 119 çalışmanın sonuçları incelenmiş ve ebeveynde alerjik hastalık olması ile AD arasında anlamlı ilişki saptanmış, ebeveynde AD öyküsü olması bunlar arasında en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (1). Yakın zamanda yayınlanan bir doğum kohortu sonuçlarına göre yine pozitif ebeveyn öyküsünün, AD gelişim riskini artırdığı bulunmuştur (2). Atopik dermatit olan hastaların yaklaşık %70'inde ailede AD öyküsü saptanmaktadır (3). Yine AD öyküsü olan ebeveyn sayısı AD riskini artırmaktadır (4). Filaggrin (FLG) geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonların olması özellikle erken başlangıçlı, ağır AD riski ile ilişkilidir (5). Filaggrin geninde değişik ülkelerden 40'tan fazla mutasyon tanımlanmış olsa da özellikle exon 3'te yer alan R501x mutasyonları Avrupa'da yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (6, 7). Annede FLG gen mutasyonu olması da AD gelişimi için risk faktörüdür (8).

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin AD gelişimi üzerine etkisi **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

i. İklim ve ultraviyole etkisi

İklimsel özelliklerdeki farklılıkların, AD'nin farklı toplumalarda değişen sıklıkta görülmesine neden olabileceği düşünülmüştür ancak bunun ile ilgili veriler çelişkili bulunmuştur (9). Ultraviyole (UV) ve güneş ışığının D vitamini sentezini artırarak AD üzerine olumlu etki edeceği öne sürülmüş, güneş görmeyen bölgelerde daha şiddetli lezyonların görülmesi ve D vitamini eksikliği olanlarda daha ciddi AD yakınmalarının olması bu görüşü desteklemiştir

(10). Toplum bazlı bir çalışmada düşük dış ortam sıcaklığı, düşük nem, düşük UVB, yüksek iç sıcaklığı 1 yaş AD prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (11). Başka bir çalışmada çok düşük veya çok yüksek UV maruziyeti, AD için riskli olarak saptanmıştır (12).

ii. Hava kirliliği ve sigara

Gebelikte ve ilk bir yaşta yüksek hava kirliliğine maruziyet AD gelişimi için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (13). Prenatal ve postnatal sigara dumanı maruziyeti AD riskini artırmaktadır (14-16). Hava kirliliği, özellikle partikül madde (PM2.5) ve azot oksitler gibi kirlleticilere maruz kalma, AD riskini artıran çevresel faktörlerden biridir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, şehirlerde yaşayan bireylerin, kırsal alanlarda yaşayanlara göre daha yüksek AD prevalansına sahip olduğunu göstermektedir (17). Çevresel kirleticiler ve sigara dumanı içerisindeki polisiklik hidrokarbon bileşiklerin, ciltteki pro-enflamatuvar sitokinleri tetikleyerek AD semptomlarını kötüleştirdiği düşünülmektedir (9).

iii. Yaşam tarzı

Çiftlik hayatında erken dönemde mikroorganizmalara ve hayvan kaynaklı alerjenlere maruz kalmanın immün toleransın gelişmesini desteklediği, özellikle süt üretim çiftliklerinde maruz kalınan endotoksinler ve mikroorganizma-

Tablo 1. Atopik Dermatit İçin Çevresel Risk Faktörleri

Faktör	Etki
Soğuk iklim, nemli sıcak hava	Artmış risk
Çiftlik hayatı, endotoksin maruziyeti	Azalmış risk
İşlenmiş gıda/batı tipi beslenme	Artmış risk
Anne sütü ile beslenme	Azalmış risk
Hava kirliliği/Sigara	Artmış risk
Erken yaşta antibiyotik maruziyeti	Artmış risk
Bağırsak mikrobiyomunda artmış çeşitlilik	Azalmış risk

ların immün yanıtın alerjiye yönlendirilmesini engellediği öne sürülmüştür. Çiftlik ortamında yaşayan çocukların, kentte yaşayan çocuklara kıyasla daha az sıklıkla AD ve astım gibi hastalıklara yakalandıkları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18). Erken yaşta kreşe başlama, erken yaşta evcil hayvan maruziyeti, prenatal ve erken bebeklik dönemde antibiyotik kullanması gibi faktörlerin de AD gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmektedir (19, 20).

iv. Beslenme şekli

Gebelik ve emzirme sırasında annenin esansiyel yağ asitleri ve omega-3'ten zengin bir diyet uygulaması, fetal immün yanıtın Th2 yönünde aşırı aktivasyonunu baskılayabilir. Bu durum, enflamasyonu azaltarak AD gelişim riskini düşürebilir. Özellikle omega 3'ten zengin beslenmenin AD riskini azalttığına dair kanıt bulunmaktadır (21). Gebelik döneminde probiyotik takviyeleri alan annelerin bebeklerinde AD riskinin azaldığına dair bulgular mevcuttur (22). Batı tarzı diyet; işlenmiş gıdalar ve doymuş yağ oranının yüksek, lif oranının düşük olması nedeniyle enflamasyonu ve AD riskini artırabilir. Annenin Akdeniz tipi beslenme ve fermente ürünleri tüketmesi ise tersine AD riskini azaltıcı etkiler gösterebilir (23, 24). Gebelik veya emzirme döneminde annenin diyetinde alerjenlerden kaçınmasının (örneğin süt, yumurta ve fındık) AD'yi önleyici etkisine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Diyet kısıtlamaları, annenin besin alımını sınırlayarak mikro ve makro besin eksikliklerine yol açarak anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyebilir. Özellikle ilk dört ayda sadece anne sütü ile beslenmenin AD gelişim riskini azalttığı bildirilmiştir (23, 24).

v. Su sertliği

Atopik dermatit ile su sertliği arasında bir ilişki olduğu, son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Yüksek düzeyde kalsiyum ve magnezyum iyonları içeren sert suların alkali düzeyi yüksek olduğundan ciltteki doğal asidik pH seviyesini bozabileceği ve cilt bariyerinde hasara yol açabileceği belirtilmiştir (25). Ayrıca sert suyla temas, ciltte transepidermal su kaybını (TESK) artırarak AD semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, su sertliğinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayan çocuklarda AD prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle yaşamın ilk birkaç yılında sert suya maruziyetin, AD gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir (26). Japonya'da yapılan bir doğum kohortu çalışması, yaşamın erken döneminde sert suyla yıkanmanın cilt bariyerini olumsuz etkilediğini ve AD gelişim riskini artırdığını göstermiştir (27).

II. ATOPIK DERMATİTTE PROGNOZU VE HASTALIĞIN AĞIRLIĞINI BELİRLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

Atopik dermatitte prognozu ve ağırlığını belirleyen risk faktörleri; hastalığın genetik yatkınlık, çevresel etkiler ve immünolojik mekanizmalarla şekillenen karmaşık bir patofizyolojiye sahip olması nedeniyle çeşitlidir (28, 29).

i. Genetik Faktörler

Filaggrin geninde meydana gelen mutasyonlar, cilt bariyeri disfonksiyonuna neden olarak AD şiddetini ve persistansını artırır. Filaggrin mutasyonları, özellikle erken başlangıçlı ve kalıcı AD ile ilişkilendirilmiştir (28-30). Atopi öyküsü olan ailelerde AD'nin daha ağır seyirli olduğu bildirilmiştir. Ailede astım veya alerjik rinit gibi diğer atopik hastalıkların bulunması, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (31).

ii. İmmünolojik Faktörler

Atopik dermatit, Th2 hücre yanıtının baskın olduğu, immün yanıtın bozulduğu bir hastalıktır. İnterlökin-4 (IL-4), IL-13 ve IL-5 gibi Th2 sitokinlerinin artışı, enflamasyonun şiddetini artırarak hastalığın ağır seyretmesine neden olabilir. Aynı zamanda, IL-22 gibi Th17 sitokinlerinin etkisi de hastalığın ciddiyetinde rol oynamaktadır (28, 29).

iii. Başlangıç Yaşı

Erken başlangıçlı AD, daha uzun süren ve daha ağır bir seyir gösterme ile ilişkilidir. Diğer atopik hastalıklara eşlik etmesi durumunda, prognoz olumsuz etkilenir (32, 33).

iv. Hastalığın Ağırlığı

Ağır AD kliniğine sahip olan hastalar persistans ve komplikasyon gelişmesi açısından daha risklidirler. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) gibi ölçütlerle değerlendirilen yüksek hastalık aktivitesi, kötü prognoz ile ilişkilidir (34).

v. Deri Bariyer Bozukluğu

Transepidermal su kaybının (TESK) yüksek olması, cilt bariyerindeki hasarın bir göstergesi olarak AD'nin kronikleşme riskini artırır (35).

vi. Alerjen Maruziyeti

Toz akarları, polenler ve hayvan tüyü gibi çevresel alerjenlere maruz kalma, AD'nin persiste etme ve alevlenme riskini artırır (36, 37).

vii. Mikrobiyal Disbiyozis

Derinin *S. aureus* kolonizasyonu ve enfeksiyonu, AD alevlenmelerini tetikleyerek prognozu kötüleştirir. Mikrobiyom çeşitliliğinin azalması da kronikleşme riskini artırır (38).

viii. Tedaviye Direnç

Düzenli tedaviye rağmen topikal kortikosteroidler ve immün modulatorlere yanıt alınamaması, daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca tedaviye uyumun düşük olması, hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırır (3).

ix. Sosyal ve Ekonomik Faktörler

Düşük sosyoekonomik düzey, tedaviye erişimi ve yönetimi zorlaştırarak prognozu olumsuz etkileyebilir (39).

III. ATOPIK DERMATİTTE TETİKLEYİCİLER

Atopik dermatitte akut alevlenmeleri tetikleyen faktörler iritanlar, alerjenler, mikroorganizmalar ve stres (Tablo 2). Risk faktörlerinin belirlenmesi ve tetikleyicilere karşı bazı önlemlerin alınması alevlenmeleri de azaltabilmektedir (40, 41).

Tablo 2. Atopik Dermatitte Tetikleyiciler

İrritanlar
Deterjanlar, sabunlar, yumuşatıcılar, ağartıcılar
Yünlü, sentetik, terlemeye neden olacak giysiler
Tekstil boyası, formaldehit içeren kumaşlar, dar ve sıkı giysiler
Parfüm, renklendirici, koruyucu içeren kozmetik ürünler, şampuanlar
Sigara dumanı
Sıcak ve nemli hava
Çok sıcak banyo
Alerjenler
Ev tozu akarı, polenler, küfler ve hayvan tüyleri gibi aeroalerjenler
Yumurta, inek sütü, buğday, soya, kuruyemişler ve bakliyatlar gibi besin alerjenleri
Parfüm, sürfaktanlar, metaller ve koruyucular gibi kontakt alerjenler
Mikroorganizmalar
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Malassezia</i> spp.
Stres

İrritanlar

Derinin kuruluşunu artırabilecek, tahriş edecek deterjan, çamaşır yumuşatıcı AD'li hastalarda kullanılmamalıdır. Banyoda sabun içeriği olmayan, cilt pH'a uyumlu, alerjen alerjen, iritan içermeyen cilt temizleyicilerin kullanımı önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Çamaşırların bol suyla durulanması, az miktarda sıvı deterjan kullanılması uygundur (**Kanıt düzeyi C**) (42, 43). Tekstil boyası, ütülenmeyen kumaşların üretiminde kullanılan formaldehit ve türevlerini içeren kıyafetler de iritan olabilir (44, 45). Çok sıkı, terleten, polyester, naylon ve yün içerikli giysiler de egzama yakınmalarını ve kaşıntıyı artırabilir. Bunlar yerine ipekli, pamuklu ve daha bol giysiler tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi B**). Cilt bakımı için kullanılan nemlendiricilerin iritan olabilecek parfüm, koruyucu, renklendirici maddeleri içermemesi gerekmektedir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**) (46).

İç ve dış ortam kirliliği, sigara dumanı maruziyetinin AD üzerine etkileri astımda olduğu gibi net olarak gösterilemeye de olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (47). Sert ve kireçli suların içeriğindeki iyonlar kaşıntı yapıcı etkileri ile ciltte tahrişe neden olabilir, AD gelişimi için risk faktörü olabilir (26).

Alerjenler

Atopik dermatiti olan çocukların bir kısmında ev tozu akarı, hayvan epitel gibi solunum alerjenlerine ve yumurta beyazı, yumurta sarısı, inek sütü ve buğday gibi besin duyarlılığı olabilir. Alerjenler ile temas egzama alevlenmesi ile sonuçlanabilir (48-50). Besin alerjenleri ile tetiklenen AD daha çok küçük çocuklarda görülürken, daha büyük yaşlarda ise solunum alerjenleri ön plana geçer ve ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanmaktadır (48). Ev tozu önlemlerinin alınmasının, egzamada etkin ve gerekli olduğunu gösteren yayınların sonuçları çelişkilidir (51). Ortam ısısının ideal sıcaklıkta tutulması (18-19°C), havadaki nemin %50'nin altında tutulması, evin sık sık havalandırılması ve HEPA filtreli elektrik süpürgeleri ile temizlenmesi, yün veya kuş tüyü yastık, yorganlardan kaçınılması, nevresimlerin haftada bir kez yüksek ısıda yıkanması, ev akarlarına bariyer olan özel yatak kılıflarının kullanılması, yatak odasında toz tutabilecek ve zor temizlenen eşyaların (örneğin uzun tül, kadife gibi fon perdeler, halı kaplı zemin, kütüphane ve peluş oyuncaklar) bulundurulmaması ev tozu akarına karşı alınabilecek önlemler arasındadır. Ancak bu önlemlerin alınması ile ilgili yapılan meta-analizler de kanıta dayalı olarak net öneri sunamamaktadır (**Kanıt düzeyi B**) (52, 53).

Evcil hayvan epiteline karşı duyarlılık saptandığında ve bu duyarlılığın AD semptomları ile ilişkilendirildiğinde hayvanın evden uzaklaştırılması önerilir, ancak hayvanın evden uzaklaştırılması erken dönemde alerjen seviyesinin azalmasını sağlamaz. Hayvan evden uzaklaştırılmıyorsa çok etkili olmasa da hayvanın yıkanması ile ilgili kanıta dayalı net veri bulunmamaktadır (54).

Atopik dermatitte terapötik olarak topikal ürünlerin kullanımının sık olması, deri bariyerindeki bozukluk özellikle kontakt alerjenler ile duyarlanmaya ve kontakt dermatit ile komplike olmasına neden olabilmektedir. Hastalarda kontakt alerjen duyarlılığı %17-40 oranında bildirilmiştir. Kontakt dermatite en sık neden olanlar nikel, parfümler, lanolin ve metiltiozalinondur. Nikel içeren maddeler, parfüm, lanolin ve neomisin içeren topikal ilaç, kozmetik ve topikal ürünlerin kullanılmaması kontakt dermatit gelişmesini önleyebilir (55-58).

Mikroorganizmalar

Atopik dermatitli çocukların yaklaşık %90'ında deri, *S. aureus* ile kolonizedir, alevlenmelerde yoğunluğu daha da artar (59, 60). Hastalarda *Malassezia* spp. kolonizasyonu sağlıklı kişilere göre çok daha sıktır ve özellikle adolesan ve erişkinlerde boyun bölgesindeki egzama alevlenmesine neden olabilmektedir. *Malassezia* spp.'ya karşı saptanan spesifik IgE düzeyleri daha ağır AD ile ilişkili bulunmuştur (61, 62).

Stres

Atopik dermatit alevlenmelerine neden olabilmektedir. Hastalığın ağırlığına göre süregelen kaşıntı, uyku kalitesinde bozukluk, günlük aktivitede etkilenmeler hayat kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (63, 64). Atopik dermatitli hastalarda komorbidite olarak depresyon, kaygı bozuklukları, dikkat eksikliği ve davranış bozuklukları görülebilmektedir (65, 66). Hastaların bu açıdan değerlendirilmesi, buna yönelik hasta eğitim programları ve psikolojik destek önerilebilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: zayıf pozitif**) (67, 68).

KAYNAKLAR

1. Ravn NH, Halling AS, Berkowitz AG, Rinnov MR, Silverberg JI, Egeberg A, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1182-1193.
2. O'Connor C, Livingstone V, Hourihane JOB, Irvine AD, Boylan G, Murray D. Parental atopy and risk of atopic dermatitis in the first two years of life in the BASELINE birth cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(6):896-902.
3. 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(2):338-351.
4. Earp E, Tsianou Z, Grindlay DJC, Rogers NK, Olabi B. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2019. Part 1: Risk factors and prevention. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1205-1210.
5. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-1327.
6. Esparza-Gordillo J, Matanovic A, Marenholz I, Bauerfeind A, Rohde K, Nemat K, et al. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: an effect independent of mutation inheritance. *PLoS Genet*. 2015;11(3):e1005076.
7. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(2):101-105.
8. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1361-70.e7.
9. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The role of the environmental risk factors in the pathogenesis and clinical outcome of atopic dermatitis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2450605.
10. Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res*. 2015;2015:257879.
11. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1752-1759.
12. Fuertes E, Flohr C, Silverberg JI, Standl M, Strachan DP; ISAAC Phase Three Study Group. Global associations between UVR exposure and current eczema prevalence in children from ISAAC phase three. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1248-1256.
13. Deng S, Huang D, Wang W, Yan H, Li S, Xiang H. Associations of gestational and the first year of life exposure to ambient air pollution with childhood eczema in Hubei, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(23):23842-23849.
14. Cui H, Mu Z. Prenatal maternal risk factors contributing to atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Dermatol*. 2023;35(1):11-22.
15. Chao L, Liang W, Zhao X, Liang Z, Wu W, Song J, et al. Maternal tobacco exposure during pregnancy and atopic dermatitis in offspring: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(10):1947-1953.
16. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-1125.

17. Fadadu RP, Abuabara K, Balmes JR, Hanifin JM, Wei ML. Air pollution and atopic dermatitis, from molecular mechanisms to population-level evidence: A review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2526.
18. Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):766-773.
19. Narla S, Silverberg JI. The role of environmental exposures in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(12):74.
20. Chang YC, Wu MC, Wu HJ, Liao PL, Wei JC. Prenatal and early-life antibiotic exposure and the risk of atopic dermatitis in children: A nationwide population-based cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(5):e13959.
21. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):128-143.
22. Amalia N, Orchard D, Francis KL, King E. Systematic review and meta-analysis on the use of probiotic supplementation in pregnant mother, breastfeeding mother and infant for the prevention of atopic dermatitis in children. *Australas J Dermatol*. 2020;61(2):e158-e173.
23. Lin B, Dai R, Lu L, Fan X, Yu Y. Breastfeeding and atopic dermatitis risk: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Dermatology*. 2020;236(4):345-360.
24. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):38-53.
25. Danby SG, Brown K, Wigley AM, Chittock J, Pyae PK, Flohr C, et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):68-77.
26. Perkin MR, Craven J, Logan K, Strachan D, Marrs T, Radulovic S, et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):509-516.
27. Saito J, Inoue N, Kambe N, et al. Hard water exacerbates atopic dermatitis. *Inter J Dermatol*. 2018; 57(5):620-626.
28. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8-16.
29. Chiesa Fuxench ZC. Atopic dermatitis: Disease background and risk factors. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:11-19.
30. Carson CG. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan Med J*. 2013 Jul;60(7):B4687.
31. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15-26.
32. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-931.
33. 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.
34. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340-347.
35. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62(2):151-161.
36. Chong AC, Chwa WJ, Ong PY. Aeroallergens in atopic dermatitis and chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(7):67-75.
37. Amin MM, Elkady HM. Prevalence of common sensitizing aeroallergens in patients with atopic dermatitis. *Cytokine*. 2023;162:156087.
38. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-155.
39. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(6):593-600.
40. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic dermatitis: Identification and management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2671.
41. Leung DYM, Boguniewicz M. Evaluation and management of atopic dermatitis. In: Leung DYM, Akdis C, Bacharier LB, Cunningham-Rundles C, Sicherer SH, Sampson H, editors. *Pediatric allergy*. 4th ed. Elsevier; 2021. p. 318-28.
42. Deguchi H, Aoyama R, Takahashi H, Isobe Y, Tsutsumi Y. Harmful effects of synthetic surface-active detergents against atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol Med*. 2015;2015:898262.
43. Wright BL, Masuda MY, Ortiz DR, et al. Allergies come clean: The role of detergents in epithelial barrier dysfunction. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(8):443-451.
44. Mobolaji-Lawal M, Nedorost S. The role of textiles in dermatitis: An Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(4):17.
45. Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric selection in atopic dermatitis: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):467-482.
46. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):223-249.
47. Pan Z, Dai Y, Akar-Ghibril N, et al. Impact of Air Pollution on Atopic Dermatitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(2):121-135.
48. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):289-307.
49. Ramírez-Marín HA, Singh AM, Ong PY, Silverberg JI. Food allergy testing in atopic dermatitis. *JAAD Int*. 2022;9:50-56.
50. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship between atopic dermatitis and food allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):115-122.

51. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, et al. effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):379-384.
52. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):500-506.
53. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD008426.
54. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2001(1):CD002989..
55. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):395-405.
56. Herro EM, Matiz C, Sullivan K, Hamann C, Jacob SE. Frequency of contact allergens in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(11):39-41..
57. Ozceker D, Haslak F, Dilek F, Sipahi S, Yucel E, Guler N, et al. Contact sensitization in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(1):47-51.
58. Jacob SE, McGowan M, Silverberg NB, et al. Pediatric contact dermatitis Registry data on contact allergy in children with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):765-770.
59. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35.
60. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484-497.
61. Jaros J, Hendricks AJ, Shi VY, Lio PA. A practical approach to recalcitrant face and neck dermatitis in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2020;31(3):169-177.
62. Nowicka D, Nawrot U. Contribution of Malassezia spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses*. 2019;62(7):588-596.
63. Chamlin SL, Chren MM. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):281-288.
64. Yasuda KI, Ishiuiji Y, Ebata T, Kogure T, Kondo E, Ota A, et al. Monitoring sleep and scratch improves quality of life in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv11922.
65. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):144-151.
66. Manjunath J, Silverberg JI. Atopic dermatitis is associated with multiple behavioral problems in US children and adolescents. *Dermatitis*. 2022;33(6S):S52-S60.
67. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-1926.
68. Hartono SP, Chatrath S, Aktas ON, Kubala SA, Capozza K, Myles IA, et al. Interventions for anxiety and depression in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):8844.

D1. Yaşa Göre Klinik Bulgular

I. Süt Çocukluğu Dönemi

Doç. Dr. Zeynep Şengül EMEKSİZ

Atopik dermatit (AD)'de deri bulgularının dağılımı hastanın yaşına ve hastalığın aktivite derecesine göre değişmektedir. Aktivite derecesi akut, subakut ve kronik olarak adlandırılır. Akut dönemde eritematöz papül, vezikül şeklinde akıntı ve ödemin eşlik ettiği ıslak lezyonlarda şiddetli kaşıntı dikkat çeker. Subakut AD; kuru, pullu, eritemli papüller ve plaklar şeklinde kendini gösterir. Likenifikasyon ve ekzoriyasyon vardır. Kronik AD'de ise yoğun kaşıntıdan kaynaklanan likenifikasyon-kalınlaşma belirgin olup, eritem minimaldir.

Süt çocukluğu dönemi yani 2 ay-2 yaş arası AD'de deri lezyonları, hastaların çoğunda ilk altı ay içerisinde genellikle de üçüncü aydan sonra başlar. Her iki cins eşit olarak etkilenir. Hastalık dalgalı veya kronik tekrarlayıcı bir seyir izler.

Bebeklerde yüz ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinin tutulumu karakteristiktir. Başlangıç lokalizasyonu sıklıkla yüz ve saçlı deridir. Bilateral yanaklarda eritem, cilt kuruluğu ve pullanma şeklinde akut olarak başlayan lezyonlar simetrik olarak saçlı deri, kulak arkası, çene, boyun ve gövdeye yayılır (**Resim 1**). Tipik olarak eritemli maküller şeklinde başlayan lezyonlar, sulantı ve kabuklanma eğilimi olan küçük papüloveziküler lezyonlara veya infiltrate plaklara dönüşürler (1, 2).

Zamanla lezyonların eksudatif karakteri kaybolur. Lezyonlar giderek değişmeye başlar ve papüller, keskin sınırlı olmayan skuamli yamalar gelişir ve bunlara lineer ekzoriyasyonlar, noktasal erozyonlar ve hemorajik krutlar eşlik eder (3, 4).



Resim 1. Süt çocuğunda akut dönemde atopik dermatit lezyonları

Kserozis genellikle en erken ortaya çıkan bulgudur ve diaper bölge hariç tüm vücudu etkileyebilir. Merkezi yüz alanı ve intertriginöz alanlar daha az etkilenen bölgeler arasındadır. Emekleme ile birlikte sürtünmenin de etkisiyle lezyonlar ön kol ve bacakların ekstensör yüzlerine, bileklere ve alına yayılabilir. Her ne kadar bazı bebeklerde klinik bulgular flexural tutulumla başlasa da bu durum genellikle yaklaşık bir yaş sonrasında ortaya çıkar, en sık antekubital ve popliteal fossalar, el ve ayak bilekleri etkilenir. Diaper bölgede genellikle tutulum olmaz ancak AD'li çocuklarda diaper dermatit sık eşlik eden bir bulgudur.

Yanaklarda psödoveziküler veya sulantılı akut egzama görünümü vardır. Bu görünüm sıklıkla impetigo ile karıştırılır. Diş çıkarma ve katı gıdalara geçiş dönemlerinde salya ve gıdaların kronik irritasyonuna bağlı olarak yanaklarda kalıcı parlak kırmızı plaklar gelişebilir. Zamanla bu ödematöz papülo-veziküler döküntüler; alını, kafa derisini, çeneyi ve kulak arkasını etkileyen merkezkaç bir dağılımla kızarıklık, kabuklanma ve sızıntıya kadar ilerleyebilir, burun ve nazolabial kıvrımlarda lezyon görülmez.

Kaşıntı hayatın ilk birkaç haftası dışında olmazsa olmaz bir bulgudur. Genellikle geceleri artar. Deride kaşıntı nedeniyle oluşan sıyrıklar ve soyulmalar, cilt bulgularının uzamasına ve daha kalıcı olmasına sebep olur. Kaşıntıyı kontrol etmeye yardımcı olmak için bebeğin yüzünü ovuşturması sonucu gelişmiş lezyonlar karakteristiktir. Aşırı sürtünme veya kaşıma, kabuklanmış erozyonlara, soyulmalara ve ardından ikincil enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir. Kaba giysiler, yaka ve giysi etiketlerinin yaptığı irritasyon veya sürtünme, parmak emme gibi nedenler deri lezyonlarının yerleşimine katkıda bulunabilir. Çeşitli besin alerjenleri, inhalen alerjenler, eşlik eden enfeksiyonlar, cildin neminin azalması, aşırı terleme, yün, sabun, deterjan gibi çeşitli iritanlar lezyonların şiddetini ve dağılımını artırabilir (5-7).

Süt çocuğu döneminde AD'yi taklit eden ve onu komplike eden bozukluklar yaygındır ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Seboreik dermatit (SD); özellikle bebeklik döneminde birlikte veya ayrı ayrı ortaya çıkabilen, AD' den ayırt edilmesi zor olan yaygın bir enflamatuvar deri rahatsızlığıdır. Seboreik dermatit, ekzoriyasyonların ve uyku bozukluğunun olmaması ile ayırt edilir ve AD' den farklı olarak genellikle iki yaşından önce düzelir. Ek olarak, SD lezyonları tipik olarak kalın, yağlı, beyaz, kirli beyaz veya sarı görünümündedir. Koyu cilt tipine sahip hastalarda lezyonlarda sıklıkla hipopigmentasyon görülür. Psöriazis; AD olduğundan şüphelenilen hastalarda dışlanması gereken başka bir enflamatuvar deri hastalığıdır. Pullanmanın belirgin olması ve lezyonların dağılımının yüzü de kapsamaması nedeniyle AD ile karışması

mümkündür. Psöriazisin sıklıkla diaper bölgede bulunması (AD' den farklı olarak) ve tırnak tutulumunu da içermesi bu iki deri hastalığı arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Kontakt dermatit; dermatitin en sık görülen şeklidir, eritem ve ödem ile karakterizedir. Diğer enflamatuvar deri rahatsızlıklarıyla eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir ve AD' yi karmaşık hâle getirebilir. Uyuz (scabies); *Sarcoptes scabiei*'nin akarına, yumurtalarına ve dışkısına karşı oluşan alerjik bir tepkidir ve süt çocuklarında ayırıcı tanıda akıldan tutulmalıdır. Reaksiyon küçük, kırmızı papülo-veziküller veya egzamatöz lezyonlarla karakterizedir. Kademeli şekilde başlangıç, cilt kuruluğunun eşlik etmemesi ve diğer aile üyelerinin aynı zaman diliminde kaşıntı yaşamaması tanıyı doğrulamaya yardımcı olur. İktiyoz vulgaris, fenilketonüri, lokal ve sistemik enfeksiyonlar (örneğin Streptokok, Stafilokok ve mantar), neoplastik durumlar (kutanöz T hücreli lenfoma) da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (8). Nadir görülen hiper-IgE sendromu (HIES), Netherton sendromu ve Omenn sendromu gibi immün yetmezlik tablolarındaki cilt bulguları, AD ile karışabilir. Lezyonların doğumda ya da doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkması ve diğer klinik bulguların varlığı ile ayırt edilebilir (9).

KAYNAKLAR

1. Wolter S, Price HN. Atopic dermatitis. *Pediatr Clin N Am*. 2014;61:241-260.
2. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children. Clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015;35(1):161-183.
3. Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev*. 2018;39(4):180-193.
4. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gielert U, Weidinger S. Atopic dermatitis in children and adults—diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(13):224-34.
5. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis. 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356-369.
6. Peters N, Peters AT. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):433-436.
7. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):354-359.
8. Chu DK, Schneider L, Asinowsky RN, Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312.
9. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):91-101.

D1. Yaşa Göre Klinik Bulgular

II. Çocukluk Dönemi

Prof. Dr. Suna ASİLSOY

Atopik dermatitin (AD) klinik özellikleri, şiddeti ve seyri farklılıklar göstermektedir, tanı için klinik bulguların değerlendirilmesi altın standart olarak kabul edilir. Tanıya yardımcı olmak için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterlerin temel özellikleri yoğun kaşıntılı, kronik tekrarlayan, yaşa bağlı tipik dağılım gösteren egzamatöz lezyonlardır (1-3).

Çocukluk döneminde lezyonlar daha lokalize ve kronik hâle gelir (**Resim 1**). Kronik tutulumun olduğu yerlerde kaşıntıdan dolayı deride likenifikasyon olarak adlandırılan tipik kalınlaşmalar oluşur. Likenifikasyon, üzerinde deri çizgilerinin belirgin olduğu infiltrate eritemli plaklar şeklinde tanımlanabilir, genellikle fleksör yüzeyleri etkiler. Kuru ve likenifiye olan bu alanlar daha çok boyun, el ve ayak bilekleri, eller, ayaklar, antekubital ve popliteal alanlara lokalizedir. Çocukluk döneminde, süt çocuklarına göre yüz tutulumu daha az görülür, bu bölgedeki tutulumlar daha çok perioral ve periorbital bölgededir (4, 5).

Alevlenmeler sırasında akut olarak eritem, plak şeklinde infiltrasyonlar, sulantı ve eroziv deri lezyonları gelişebilir. Yaş ilerledikçe çocuklarda antekübital ve popliteal fossada yerleşen klasik fleksural yamalar ve plaklar görülmeye başlar. Daha soluk eritem, kuru cilt (kseroz) yanısıra ellerde ve ayakların plantar yüzünde yerleşen dermatit tipiktir. Gluteal bölge de sık etkilenir. Tipik olarak bacak ve gluteal geçiş bölgesinde infiltrate veya likenifiye plaklar, sulantılı erode alanlar dikkati çeker. Daha büyük çocuklarda bacaklarda iktiyoz benzeri bir görünüm olabilir. Geçen lezyonların yerinde postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon görülebilir. Bu koyu tenli ve bronzlaşmış çocuklarda daha belirgindir. Kaşıntı şiddetlidir ve kaşıma sonucu ekskoriasyonlar, erozyonlar ve likenifikasyon görülebilir. Uyku esnasındaki kaşınmalar uyku kalitesini bozar ve kronik yorgunluğa neden olur. Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu ile çocukluk çağı AD arasında ilişki olduğu bilinmektedir (6-8).

Atopik dermatitli hastalarda başka kutanöz bulgular da olabilir. Sentrofasiyal solgunluk, beyaz dermografizm, genellikle yanaklarda, kolların üst kısmında ve uyluklarda lokalize keratozis pilaris, palmar çizgilenme, daha çok yüz ve boyunda lokalize pityriasis alba bu bulgular arasında yer alır (5, 9).



Resim 1. Çocukluk döneminde atopik dermatit lezyonları

KAYNAKLAR

1. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;60 (92): 44–47.
2. Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Lancet.* 1996;348(9038):1391-1392.
3. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):12–17.
4. Wolter S, Price HN. Atopic dermatitis. *Pediatr Clin N Am.* 2014;61(2):241-260.
5. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020; 396(10247): 345–60.
6. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293-305.
7. Lyons JL, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):161-183.
8. Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 2018;39(4):180-193.
9. Sathishkumar D, Gupta A, Saini K. Atopic dermatitis in children: An update for pediatricians. *Curr Medical Issues.* 2020;18(4):317-25.

D1. Yaşa Göre Klinik Bulgular

III. Erişkin Dönemi

Prof. Dr. Savaş YAYLI

Atopik dermatitin (AD) klinik özellikleri yaşa göre değişkenlik göstermektedir (Tablo 1). Uzun yıllar, süt çocukluğu, çocukluk ve adölesan/erişkin tip olarak üç ayrı grup tanımlanmış olsa da, dördüncü bir tip, 60 yaş üzeri hastaları tanımlayan “yaşlılık dönemi” sınıflamaya eklenmiştir (1, 2). Son yıllarda “adölesan” kısmını da içermekle birlikte “erişkin” tip ifadesi daha fazla kullanılmaktadır. Erişkin dönem olarak klinik özelliklerini aktaracağımız hasta grubu kendi içinde tamamen homojen özellikler göstermemekte, farklı çalışmalarda 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üzeri olarak farklı klinik özellikler ortaya konulmaktadır (3, 4).

Adölesan / Erişkin dönem Atopik Dermatit (≥ 13 yaş, < 60 yaş)

Tüm yaş gruplarında olduğu gibi bu dönemin de başlıca semptomu kaşıntıdır. Puberteden sonra AD'ye ilişkin erüpsiyonlar belli alanlara lokalize olma eğiliminde ve daha çok gövde üst yarısını etkilemektedir. Baş ve boyun, göğüs ön kısmı ve sırt en sık olarak etkilenirken erişkinlerde ayrıca kronik el egzaması hastalığının önemli bir bulgusudur. Bazı olgularda yüz, özellikle kadınlarda periorbital bölgeyi içine alacak şekilde baskın olarak etkilenebilir. Dış faktörler ile ilişkili erüpsiyonlar, daha hızlıca ve şiddetli olarak kendini gösterebilir. Hastalık süresi uzun olan bi-

Tablo 1. Çocukluk Çağı ve Erişkin Atopik Dermatit Kliniğinde Farklılıklar (5)

Klinik Özellikler	Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti	Erişkin Çağı Atopik Dermatiti
Topografi	-Göz kapağı, kulak çevresi ve el bileği iç kısımları dermatitlerinde yüksek prevalans -El sırtları ve el bileği iç kısımlarını akut ve subakut lezyonlarla etkilerken avuç içlerini tutmayan el egzamaları	-Kronik fissürler ve kuru egzama paterni gösteren, likenoid papüller, likenifikasyon, eklem üzerlerine yerleşen dermatitleri içeren el sırtlarını etkileyen el egzamaları -Avuç içi ve parmaklarda kronik veziküler dermatit -Non-spesifik el ve ayak dermatitleri
Morfoloji	-Eksudatif lezyonlar -Pityriazis alba -Seboreik dermatit benzeri lezyonlar -Foliküler egzama	-Likendifikasyon -Eritroderma -İktiyoz -Palmar hiperlineerizm -Keratozis pilaris -Dizhidroz -Prurigo nodularis -Papüler likenoid lezyonlar -Kronik likenifiye yüz lezyonları -Eritematotelanjiektatik rozaseyi andıran eritematöz yamalar
Semptom ve bulgular / Klinik seyir	-Dennie-Morgan infraorbital kıvrımları	-Hertoghe's işareti -Emosyonel ve çevresel faktörlerle etkilenen seyir -Terleme ile kaşıntıda kötüleşme



Resim 1. Kronik el egzaması



Resim 2. Elde veziküler dermatit

reylerde erüpsiyonlar çok daha yaygın olma eğilimindedir, hatta eritrodermiye yol açabilir (2, 5). Kuzey Amerika'dan geniş bir prospektif çalışma, 40 yaş altındaki erişkin AD hastalarında, 40 yaş üzerinelere göre daha sık periorbital ve antekübital tutulum olduğunu ortaya koymuştur (3).

Yaşlılık dönemi AD (> 60 yaş)

Kaşıntılı hastalıklardan klinik ayırıcı tanının çok dikkatle yapılması gereken bir dönemdir. Diğer tüm yaş grupları ile karşılaştırıldığında, daha çok komorbidite ve bunlara ilişkin ilaç kullanımının bulunması kaşıntı ve kuruluk yakınmalarını aydınlatmada kafa karıştırıcı olabilmektedir. Öte yandan bu döneme ilişkin spesifik tanı kriterlerinin geliştirilmesi ihtiyacı sürmektedir (4).

Erişkin dönemde erüpsiyonların morfolojik özellikleri

Tüm yaş gruplarında olduğu gibi, AD hastalarında iktiyoz kadar gidebilen deri kuruluğu önemli bir bulgudur. Akut sulantılı lezyonlar olabilsede tabloya daha çok kronik lezyonlar; likenifikasyon, fissürler, papüler likenoid lezyonlar ve prurigo nodülleri hakimdir. Likenifiye ve fissüre lezyonlarla seyreden özellikle dorsal yüzleri etkilenmiş kronik el egzamaları tipiktir (Resim 1).

Baş-boyun ve yüz sıklıkla eritematöz ve likenifiye egzamatöz lezyonlarla etkilenir. Avuç içi ve parmakları tutan kronik veziküler dermatit bir başka önde gelen tutulumdur (Resim 2) (5).

Başlangıç dönemine göre erişkin tip atopik dermatite ait ek özellikler

Adölesan dönem başlangıçlı AD olgularının %10'un altında bir oranla tüm gruplar içinde en küçük kısmı oluşturduğu düşünülmektedir, bu nedenle de hastalık seyrinin epidemiyolojik verisi bu grupta oldukça sınırlıdır. Yirmi ile 60 yaş arası başlangıçlı grup, tüm hastalar içinde %20'lik bir kısmı temsil etmektedir. Bu grupta daha çok, görece hafif şiddette hastalığın ve kadın cinsiyetinin baskın olduğu, normal bir total IgE düzeyi ile düşük sensitizasyonun saptandığı bildirilmektedir. Altmış yaş üzeri başlangıç ise son yıllarda ortaya konulmuştur. Bu hastalar, geçmişte AD tanısı almış olup uzun süre remisyonda kalmış olabileceği gibi, hastalığı ilk kez bu yaş grubunda ortaya çıkanlar da olabilir. Bu grupta daha şiddetli hastalık seyrine, şiddetli kaşıntı ve eritodermi yanında yüksek total IgE düzeylerine sık rastlanmaktadır (2).

Ülkemizden erişkin dönem başlangıçlı AD olgularını retrospektif desende sunan başlıca çalışmada, ardışık 376 AD olgusunda 63 olgu (%16,8) "18 yaş üzeri başlangıçlı" ve %73'ü 30 yaş altında (18-29) başlangıç bildirilmiştir. Bu olguların %88,9'unda fleksural tutulum (Resim 3) göstermiş olup ek olarak yüz (%49,2), el (%46) ve göz kapaklarında (%41,3) tutulum belirtilmiştir. Morfolojik olarak ise, tipik fleksural dağılımda likenifiye/eksüdatif egzamatöz pattern yanında, farklı dağılım alanları gösteren nummuler, foliküler, prurigo veya seboreik dermatit benzeri morfolojilerin azımsanmayacak sıklıkta görülebileceğine dikkat çekilmektedir (6).



Resim 3. Fleksural dermatit

Erişkin dönem AD tanısı konulurken özellikle ayrılması gereken hastalıkların başlıcaları kutanöz T hücreli lenfoma, ilaç reaksiyonları, alerjik kontakt dermatit, polimorf ışık reaksiyonları, skabiyes, dermatomyozit ve yüzeysel mantar infeksiyonları olarak sıralanabilir. Eritrodermi ile başlayan şiddetli olgularda etioloji detaylıca gözden geçirilmelidir. Özellikle fleksural tutulumun olmadığı, eli veya yüzü etkileyen kronik egzaması olan erişkin olgularda geniş bir ayırıcı tanı yapılmalıdır (4).

KAYNAKLAR

1. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14):1483-1494.
2. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, 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(4):58-64.
3. Chatrath S, Silverberg JI. Phenotypic differences of atopic dermatitis stratified by age. JAAD Int. 2022;11:1-7.
4. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. Br J Dermatol. 2020;182(1):47-54.
5. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2022;39(3):345-353.
6. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2005;52(4):579-82.

D2. Fenotip ve Endotipler

Prof. Dr. Zeynep Ülker ALTINEL, Prof. Dr. Serap UTAŞ

Batı tarzı yaşam, hava kirliliği, artan antibiyotik kullanımı gibi çevresel faktörlerin neden olduğu epigenetik etkiler sonucu epidermin bariyer fonksiyonunda, alerjen ve antijenlere verilen immün yanıtta oluşan değişiklikler ve birbiriyle etkileşimleri AD'de farklı alt grupların ortaya çıkmasına yol açar (1-3).

FENOTİPLER

Klasik olarak klinik ve gözlenebilen bulgular, fenotipi oluşturur. Atopik dermatit için birçok çalışmada hastalığın başlangıç yaşı (erken başlangıçlı/geç başlangıçlı), yaş (süt çocuğu/çocuk/erişkin), ciddiyeti (hafif/orta/ağır); doğal seyri (geçici/persistan; komorbiditeler/atopik yürüyüş), alerjen duyarlılığı (ekstresek/intrensek), egzama herpetikum varlığı, mikrobiyal kolonizasyon gibi birçok özelliklere göre farklı fenotipler tanımlanmıştır (4, 5). Fenotipleri birbirinden net sınırlarla ayırmak mümkün değildir; ortak paylaştıkları özellikler olabilmekte, hatta zaman içinde bu fenotiplerde birbirine geçiş de görülebilmektedir.

ENDOTİPLER VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Endotipi ise altta yatan patofizyolojik mekanizma belirler. Deri bariyer durumu, genetik yapı, immün yanıt gibi farklı moleküler mekanizmalara göre farklı sınıflamalar tanımlanmaktadır (2, 6, 7) (Tablo 1).

Atopik dermatitte endotip repertuarı; tip 2 sitokinlerin, tip 1 sitokinlerin ve IL-17/IL-22'nin aktivasyonunu, epidermal bariyerin bozulmasını ve hücreler arası lipidlerdeki anormallikleri barındırır (1, 2). Sitokin temelli endotipler; tip 2 sitokinleri yüksek (IL-4, IL-13, IL-5 ve IL-31), tip 1 sitokin yüksek (IFN- γ) ve/veya tip 3 sitokin yüksek (IL-22 ve IL-17) veya karışık alt tipler olarak sınıflandırılmaktadır (1, 2, 5, 6). Çocuk olgularda Th2, Th22 ile birlikte Th17 baskın iken, yetişkin AD'de Th2, Th22, Th17 ile birlikte Th1 ilişkili sitokinler baskındır. Ekstresek AD'de Th2 baskın iken, intrensek AD'de Th2, Th22, Th1 ve Th17 baskındır (1, 2, 6).

Atopik dermatit genotip (örneğin FLG mutasyonu), rejyotip (örneğin bölgesel, Batılı veya Doğulu) ve teratip olarak da sınıflandırılmaya çalışılsa da bu alt gruplar da birbiriyle örtüşmektedir (2, 6). Günümüzde endo-fenotip alt gruplarının belirlenmesi bireysel düzeyde tedavi seçiminde, hastalığın gelişimini, ilerlemesini, doğal seyrini öngörmeye önem kazanmaktadır.

KLASİK ALT GRUPLAR, FENOTİP VE ENDOTİPLERİ

Atopik dermatit klasik olarak yaş, etnik köken/yaşanılan bölge ve IgE düzeyine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Endotip Sınıflama Yöntemleri (2, 6, 7)

Yöntem	Endotip
Edinsel immünite sitokinleri	Tip-2 (Th2) sitokin yüksek Tip-1 (Th1) sitokin yüksek IL-22 (IL-17) yüksek veya karma
Alerjen	Protein – metal/hapten
Epidermal bariyer	Bozulmuş - korunmuş
İntersellüler lipidler	Seramidlerdeki değişiklikler
Doğal immünite	Güçlü veya zayıf tutulum
Serum biyobelirteçleri	Deri yerleşim kemokinleri/ ILR-1 baskın tip Th1/Th2/Th17 baskın tip Th2/Th22/PRC baskın tip Th2/eozinofil düşük tip
Filaggrin	Mutasyon var - yok

Tablo kaynak 2, 6 ve 7'den alıntılanmıştır.

Tablo 2. Atopik dermatitte klasik sınıflama (1, 5)

Alt grup	Kriter	T hücre ve Sitokin Tipleri
Ekstresek	Serum IgE düzeyi,	Th2
İntrensek	spesifik IgE	Th1, Th22, Th 17
Avrupa-Amerikalı	Etnisite	Th2
Asyalı		Th17, IL-19
Çocuk	Yaş	Th2
Erişkin		Th1, CLA, Th2,Th17, Th22

Tablo kaynak 1 ve 5'ten alıntılanmıştır.

Buna göre intrinsek/ ekstrinsek tip, Avrupalı-Amerikalı / Asyalı, çocuk/erişkin tip ve olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu grupların fenotip ve endotip özellikleri aşağıda verilmiştir (1, 2, 5).

Ekstrinsek ve intrinsek tip

Ekstrinsek tipte serum total IgE yüksektir, eozinofili ve ailede atopi öyküsü sıktır. Derinin bariyer fonksiyonu bozuktur. Hastaların %20-30'unda görülen FLG mutasyonu palmar çizgilerde artış ve iktiyozis vulgaris ile ilişkilidir. Bozulmuş olan deri bariyerinden geçen protein antijenlerine (örneğin ev tozu akarları gibi çevresel alerjenler, süt, yumurta, yer fıstığı gibi besinler) karşı tip-2 (Th2) immün yanıt (IL-4, IL-13 ve IL-31) gelişir, besin duyarlılığı / alerjisi eşlik edebilir (1, 2, 5, 6).

Intrinsek tip AD'lerin %20'sini oluşturur, kadınlarda sıktır. Serum total IgE düzeyi normaldir. Derinin bariyer fonksiyonu korunmuştur. Ancak deriden penetre olan protein dışındaki küçük molekül yapısındaki antijenlere (örneğin nikel gibi metaller) karşı tip 1 (Th1) immün yanıtı (IFN- γ) ve tip 3 immünite artışı (Th17 ve Th22) söz konusudur, buna tip 2 (Th1) immün yanıtı da eklenir (1, 2, 5, 6). Suprabasin eksikliği nikel alerjisi ile ilişkili bulunmuştur. Eksikliğinde sindirim sisteminden nikel emiliminde artışın kontakt egzamaya yol açabileceği öne sürülmüştür (1, 5).

Avrupa-Amerikan (Batılı) ve Asyalı tip

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, farklı etnik kökenlerin farklı klinik ve moleküler özellikler sergilediğini göstermiştir. Avrupa kökenli AD hastalarının transkriptomik profilleri, Asya kökenlilerinkinden farklıdır. Asya kökenli (örneğin

Japonya ve Kore) hastalarda Th2 tip yanıtla birlikte Th1 (IFN- γ) ve Th3 (Th17 ve Th22) yanıtı da görülür. Ciltteki belirgin Th17 aktivasyonu epidermal hiperplazi, likenifikasyona yol açar, sonuçta Asya'lılar AD ve psöriasis arasında karma bir fenotip sergiler. Bu grupta FLG, lorikrin gibi deri bariyer proteinleri korunmuştur.

Afrika kökenli Amerikalı hastalar ile Avrupa kökenli Amerikalı hastalar arasında da fark görülmektedir. Afrika kökenli-Amerikan AD'lilerde Th2, Th22 baskın iken, Th1 ve Th17 aktivasyonu gözlenmemekte; FLG mutasyonu Avrupa kökenli olanlara göre daha az görülmekte, ancak varsa hastalığın persistansı söz konusu olmaktadır (1, 2, 6).

Çocuk ve erişkin tip

Atopik dermatitin vücutta dağılımı ve morfolojisi yaşa göre değişmekte, çocukta ve erişkinde farklılık göstermektedir. Süt çocuklarında (0-2 yaş) akut lezyonlar yüz, gövde ve ekstremitelerin ekstansör kısımlarında; 1-2 yaş sonrası çocuklarda hem akut hem kronik lezyonlar daha çok fleksural bölgelerde görülürken erişkinlerde likenifiye, ekskorye plaklar şeklinde kronik lezyonlar göğüs, el bilekleri, göz kapakları, boyun, ense ve ellerde el dermatiti şeklinde görülür (7). Endotipik özellikler açısından bakıldığında, Th2 yanıtı hem çocuk hem de erişkinde baskınken erişkinlerdeki Th1 yanıtı çocukta görülmemektedir. Ek olarak çocuklarda Asyalı erişkin AD'lerdeki gibi psöriasis profiline benzer şekilde Th2/ Th17 ve IL-19 artışı saptanmıştır. Bunun yanı sıra çocuklarda epidermal hücre proliferasyonunu gösteren keratinosit genlerini kodlayan keratin 16 (KRT16) ve Ki67 Asyalı erişkinlere benzer şekilde artmıştır. Çocuk tipi AD'nin fenotip ve endotip özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir (1, 2, 8, 9).

Tablo 3. Atopik Dermatit Fenotipleri ve İlişkili Endotipik Özellikler (2)

	Avrupa-Amerikalı AD (Batılı)	Asyalı AD (Doğulu)	Afrika-Amerikalı AD	Pediyatrik AD	Psöriasis
İmmün yanıt					
Th2	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	yok
Th22	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Th17	↑	↑↑↑	yok	↑↑↑	↑↑↑↑
Th1	↑↑	↑→	yok	yok	↑↑↑
Epidermal bariyer					
Epidermal kalınlaşma	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑↑
KRT 16*	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑
Ki67		↑↑	↑	↑↑	↑↑
Epidermal proteinler FLG; LOR; PPL**	↓↓↓	FLG↓ LOR→	FLG→ LOR↓↓	FLG→ LOR→ PPL→	FLG→ LOR→ PPL→

Tablo kaynak 2'den uyarlanmıştır. * KRT16: Keratin 16, **FLG: Filaggrin; LOR: Lorikrin; PPL: Periplakin

ATOPIK DERMATİT LEZYONLARININ (AKUT/ KRONİK) SINIFLAMASI, MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ

Atopik dermatitte lezyonlar akut ve kronik olarak iki fazda görülür. Akut lezyonlar, genellikle ilk 72 saat içinde eritematöz, ıslak, enflamasyonun yüksek olduğu yaralar şeklindeyken, sonrasında, derinin kalınlaşıp likenifiye, hiperpigmente olduğu kuru yaralar olarak kronik faza geçilir. Akut ve kronik lezyonlar, ekstresek/intrensek, etnik ve çocuk/erişkin gibi fenotiplerin herhangi birinde görülebilir. Lezyonlar endotipe göre sınıflandırıldığında altta yatan mekanizma farklıdır. Klasik olarak akut ve kronik lezyonlar sırasıyla Th2 ve Th1'in baskın olduğu durumlar olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda IL-17A'nın akut lezyonlarda, IL-22'nin de kronik lezyonlarda rol oynadığı gösterilmiştir (1, 2).

Günlük pratikte AD yönetiminde çoğunlukla fenotip değerlendirmesine göre klasik standart tedavi (topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri) yöntemleri kullanılmakta, ancak tedaviye yanıtızsız ciddi vakalarda endotipe yönelik bireyselleştirilmiş tedavi (biyolojik ilaçlar) seçenekleri gündeme gelmektedir. Gelecekte genotip, epigenetik faktörlerin deri bariyer fonksiyonu ve immüno-lojik yanıtı etkileri daha iyi anlaşıldığında ve endo-fenotipler daha iyi tanımlandığında endo-fenotip kriterlerine göre düzenlenecek bireyselleştirilmiş tedavi yönteminin "herkese uyan tek çözüm" stratejisine dayanan standart tedavinin yerini alacağı düşünülmektedir (9, 10).

KAYNAKLAR

1. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14-24.
2. Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):1-11.
3. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, Farquhar K, Matthewman J, Langendam MW, et al. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):807-819.
4. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769-79.
5. Suzuki T, Kondo S, Ogura Y, Otsuka M, Tokura Y. How do classical subtypes correspond to endotypes in atopic dermatitis? *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):265.
6. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1493-1503.
7. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-1122.
8. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, Giovannone B, Delemarre EM, et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147(1):189-198.
9. Park CO, Kim SM, Lee KH, Bieber T. Biomarkers for phenotype-endotype relationship in atopic dermatitis: a critical review. *EBioMedicine* 2024;103:105121.
10. Kim J, Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(3):153-159.

D3. Organa Özgü Atopik Dermatit Tutulumu ve Mesleki Egzama

Prof. Dr. Serap UTAŞ

BAŞ-BOYUN EGZAMASI

Baş-boyun egzaması, ergenlik veya erişkin dönemde ortaya çıkan, özellikle göz kapakları ve dudakları da içine alacak şekilde yüz, baş, boyun ve gövde üst kısmının tutulumu ile karakterize atopik dermatit (AD)'in klinik bir varyantıdır. Etkilenen bölgelerde egzamatöz plaklar görülür. Boyundaki egzama ve likenifikasyon baş boyun egzaması için tipiktir (**Resim 1**). Şiddetli olgularda egzama yüzün tamamını etkiler ve “kırmızı yüz” görünümü ortaya çıkar (1).

Baş-boyun egzamasının patogeneğinde *Malassezia* spp. suçlanmaktadır. *Malassezia* spp., sağlıklı deri mikrobiyomunda bulunan kommensal, lipofilik bir mayadır. Ergenlik döneminde artan sebase salgılar, *Malassezia* spp.'nin deride kolonizasyonunu kolaylaştırır. Atopik dermatitte epidermal bariyerin yapısal bozuklukları ile mikrobiyotadaki değişiklikler *Malassezia* spp. antijenlerinin kutanöz immün sisteme daha fazla maruz kalmasına neden olur (1-3). *Malassezia* spp.'ya özgü IgE'nin yüksek serum seviyeleri baş-boyun egzamasının karakteristik bulgularındandır (3, 4).

Baş-boyun egzamasının *Malassezia furfur*'a karşı duyarlılık dışında aeroalerjen duyarlılığı, topikal ürünlere karşı alerjik kontakt dermatit, rozasea, seboreik dermatit, topikal kortikosteroid çekilme sendromu gibi başka nedenleri de olabilir ve bunlar aynı kişide AD ile birlikte bulunabilir (4).

Son zamanlarda dupilumab tedavisi ile ilişkili olarak atopik hastalarda olağan semptomlarından farklı olarak baş-boyun bölgesinde dermatit geliştiği bildirilmiştir (5, 6). Dupilumab ile ilişkili bu bulguların etiyojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (7).

Baş-boyun dermatiti, sıklıkla diğer egzamatöz dermatozlar ile örtüştüğünden tanı koymak zor olabilir. Tedavi için öncelikle tetikleyici faktörlerin ve klinik taklitçilerin belirlenmesi gerekir (3, 5, 8). Topikal kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri ile düzelmeyen lezyonlar, topikal anti-fungal ilaçlar ve/veya oral itrakonazol tedavisi ile düzelir (1, 3, 4). Dupilumab ile ilişkili dermatit de oral anti-fungal tedavi ile düzelmektedir (9).



Resim 1. Boyunda egzama

EL-AYAK EGZAMASI

Atopik dermatitli hastalarda düşük bağıl nem, aşırı UV maruziyeti, su, sabun ve deterjan maruziyeti, topikal kortikosteroid kullanımı ve FLG mutasyonları gibi ekzojen ve/veya kalıtsal faktörlerin neden olduğu epidermal FLG eksikliği nedeniyle deri bariyerinde bozulma görülür. Epidermal FLG eksikliği birçok önemli yolağı etkiler ve bu da deri bariyerinin daha da bozulmasına neden olur. İşlevsel olmayan deri bariyeri, AD'li hastaları iritan maddelere karşı daha duyarlı hâle getirir ve iritan kontakt dermatit (İKD) gelişme riskini artırır (10).

Ergenler ve genç erişkinlerde el egzaması prevalansı daha yüksektir. Ev içi ve mesleki ıslak işleri de içeren risk faktörleri nedeniyle el egzaması en sık 25-29 yaşları arasındaki AD'li hastalarda görülür (4, 10).

Tipik atopik el egzaması ellerin dorsal yüzünde ve bileklerde lokalizedir. Erişkinlerde çoğunlukla ellerin dorsalinde genellikle kuru, skuamli, likenifiye lezyonlar ve fissürler ile karakterize olarak ortaya çıkar. Uzun süre devam eden olgularda kütikülde geri çekilme de görülebilir. El egzaması çocuklarda tipik olarak ellerin dorsalinde ve bileklerin iç yüzlerinde lokalize akut veya subakut lezyonlarla seyreder ve avuç içlerini tutmaz (4, 10).

El egzaması, eritem, skuam, kurut, erozyon, vezikül/büller ve değişik derecelerde ödemle karakterize akut formlar ya da kalıcı eritem, skuam, likenifikasyon, fissür ve erozyonlarla kendini gösteren kronik formlar şeklinde görülebilir. Her iki durumda da hastalarda değişken yoğunlukta kaşıntı olabilir (11).

El, ayak veya her ikisine birden yerleşmiş dermatitler AD, İKD ve alerjik kontakt dermatit (AKD) gibi farklı nedenlere bağlı olabilir. Bu hastalardaki klinik farklılıklar hakkında çok az şey bilinmektedir (12). Hastalık genellikle multi-faktöriyeldir ve aynı anda birden fazla dermatit tipi ortaya çıkabilir (11).

Atopik el egzaması İKD, AKD veya protein KD ile komplike olabilir ve bu farklı klinik tipler bir arada bulunabilir. Atopik dermatit ile el egzaması arasındaki ilişki şiddetli AD'li hastalarda, çocuklukta beri atopik el egzaması olanlarda ve vücudun diğer bölgelerinde dirençli AD'si olan hastalarda daha güçlüdür (10).

Erişkinlerde el egzaması sıklıkla mesleki veya ev içi iritan maddelere maruz kalma ile ilişkilidir. Bulaşık ve/veya çamaşır yıkama ve çocuk bakımı gibi su ile sık teması ge-

rektiren günlük işlerle daha da kötüleşir. Bununla birlikte, çocukluk çağındaki AD öyküsü el egzaması gelişimi için ana risk faktörü gibi görünmektedir. El egzaması olan kişilerin yaklaşık %29'unda AD öyküsü vardır. Çoğu durumda, KD ile endojen faktörlerin neden olduğu atopik el egzaması arasında ayırım yapmak sadece klinik görünümle imkânsızdır ve eş zamanlı olarak KD'nin de olup olmadığını belirlemek için yama testi yapılması gerekebilir. Bununla birlikte, el bileğinde lezyonların varlığı, altta yatan endojen bir nedenin göstergesidir (4). Sistematik bir derleme ve meta-analizde AD hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında el dermatiti görülme sıklığının üç ila dört kat arttığı saptanmıştır (13).

El egzamasından farklı olarak, ayaklardaki dermatit çoğunlukla ayaktabanlardaki alerjenlerden kaynaklanır (14). Ayak dermatiti AD ile de ilişkili olabilir ve genellikle el egzaması ile birlikte bulunur. El egzamasındaki gibi dorsal yerleşim alerjik bir etiyolojiyi düşündürmektedir. Atopik dermatitli hastalarda ayak dermatiti prevalansı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (4, 14).

Yoğun tartışmalara konu olmasına rağmen AD'nin aynı zamanda AKD riskini artırıp artırmadığı da belirsizliğini korumaktadır. Nikel alerjisi ve AD'nin ilişkili olması muhtemeldir. Filaggrin mutasyonlarının AD için önemli bir predispozan faktör olduğu iyi bilinmektedir. Mutasyon taşıyıcıları karakteristik palmar çizgilenmede artış, kuru deri ve fissürlere sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalarda FLG mutasyonlarının öncelikle AD bağlamında el egzaması riskini artırdığı görülmektedir. Etkilenen hastalarda el egzamasının erken başlangıçlı olması karakteristikdir ve hastalar daha kalıcı ve şiddetli hastalığa sahiptir (10).

Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu'nun yama testi yapılan 43.677 hastayı geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmada el dermatitleri, ayak ve el-ayak dermatitlerine kıyasla daha fazla mesleki alerjenlerle ilişkili bulunmuştur (12).

El-ayak dermatiti olan AD'li çocuk hastalarda yama testi mutlaka yapılmalıdır. Atopik dermatit tanısı olan çocuk hastaların %26,8'inde kontakt alerji tespit edilmiştir. En sık Amerchol L101, potasyum dikromat ve nikel sülfat alerjisi saptanmıştır (15).

Juvenil palmoplantar dermatit, AD'nin farklı bir alt tipidir. Avuç içi ve ayak tabanlarını etkiler. Etkilenen çocuklarda semptomlar en çok kış aylarında belirgindir ve 12-16 yaşları arasında düzelme eğilimi gösterir (4).

Dishidrotik egzama veya pomfoliks olarak da adlandırılan dishidro, AD'nin klinik bir fenotipi olabilir. Avuç içi ve ayak tabanlarında vezikül ve büllerle kendini gösterir. Dishidrotik egzama, tüm el ve ayak egzamaları vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Lezyonlar çok kaşıntılıdır. İkincil enfeksiyonlar gelişebilir. Hiperkeratotik, kuru fissürlü el egzaması, pulpitis ve numuler el egzaması, el egzamalarının diğer klinik belirtileridir (4).

JUVENİL PLANTAR DERMATÖZ

Pek çok çocukta Hanifin ve Rajka'nın minör bir kriteri olarak ayak dermatiti bulunabilirken, dermatitin bu formu kendine özgü bir görünüme sahiptir ve sıklıkla biyopside spongiyotik dermatit bulguları görülür. Juvenil plantar dermatöz, ayak tabanları ve ayak parmaklarının (özellikle baş parmakları) plantar yüzeyi üzerinde aşırı derecede kaşıntılı, parlak, eritematöz plakların varlığı ile karakterizedir. Parmak araları korunmuştur. Başlangıç genellikle ilkökul çağlarındadır ve birkaç yıl sürebilir. Hiperhidrozun varlığı ve plastik ayakkabılar gibi hava aldırmayan ayakkabıların kullanımı hastalığı şiddetlendirebilir veya tetikleyebilir. Yama testi ilgili alerjenin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Doğal malzemelerden yapılmış çoraplar ve uygun ayakkabıların giyilmesi de hastalığın şiddetini azaltabilir (16).

GÖZ KAPAĞI EGZAMASI

Çocuklukta başlayan AD ve/veya astım ve mevsimsel alerjiler dahil diğer atopik hastalık öyküsü olan hastalarda göz kapağı egzaması ortaya çıkabilir (17). Atopik dermatitli hastalarının %20-42'sinde göz kapağı egzaması görülür (18). Periorbital dermatit veya periorbital dermatit olarak da bilinen göz kapağı egzaması üst ve/veya alt göz kapaklarında ve periorbital bölgede eritemli ve skuamli lezyon-

larla kendini gösterir (**Resim 2**). Genellikle kaşıntı, yanma ve batma hissi vardır. Şişlik de görülebilir (17). Dennie-Morgan kıvrımları, orbital koyulaşma, Hertoghe belirtisi (kronik oğuşurma nedeniyle kaşların dış üçte birlik kısmında dökülme) ve madarozis (kirpiklerin dökülmesi) de eşlik edebilir (18).

Göz kapağı egzaması genellikle iki taraflıdır ama tek taraflı tutulum da olabilir. Üst göz kapakları, alt göz kapakları veya her ikisini birden etkileyebilir. Dermatit tek başına ortaya çıkabileceği gibi vücudun diğer bölgelerindeki dermatitlerle de ilişkili olabilir. Göz kapağı egzaması, iritan maddeler veya alerjenlerle temastan kaynaklanabileceği gibi, AD veya seboreik dermatit, rozasea, perioral dermatit gibi altta yatan bir deri hastalığının belirtisi de olabilir. Atopik göz kapağı egzaması sıklıkla ergenlik ve erişkin döneminde gelişir ancak yaşlı bireylerde de ortaya çıkabilir. Bazen AD'nin tek belirtisi olabilir. Üst göz kapakları skuamli ve fissürlü görünebilir. Alt göz kapağının altındaki simetrik, koyu hal-kalar ve Dennie-Morgan çizgileri sıklıkla mevcuttur.

Atopiklerde göz kapağı egzamasının gelişiminde sıklıkla iritan maddeler rol oynar. Atopik dermatitli hastalarda ayrıca göz kapaklarında AKD ve protein KD de gelişebilir. Atopik göz kapağı egzaması ve alerjik kontakt göz kapağı egzaması klinik olarak ayırt edilemez ve doğru tanı için sıklıkla yama testi gereklidir.

Atopik dermatit ile ilişkili göz kapağı dermatitin seyri kronik olabilir; mevsimlerle ve çevresel alerjenlere maruz kalınması ile alevlenebilir. Hastalar bitki, polen, toz ve kepek gibi havadaki iritan maddelerin hastalığı tetiklediğini veya kötüleştirdiğini fark edebilir. Göz kapağı dermatiti aynı zamanda saman nezlesi, alerjik rinit veya konjonktivit ile de alevlenebilir ve sürekli göz yaşı veya mekanik sür-



Resim 2. Göz kapağı egzaması

tünmeyle artabilir. Mesleki göz kapağı dermatiti, işyerindeki maruziyetlerle kötüleşebilir ve işten uzak kalınması ile iyileşebilir (17).

MESLEKİ EGZAMA

Amerika Hastalık Kontrol Merkezi'ne (Center of Disease Control, CDC) göre mesleki deri hastalıklarının %90-95'i KD'dir. Mesleki KD vakalarının %80 kadarı da elleri etkilemektedir. Bu nedenle mesleki el egzamaları, tüm meslek hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (11).

Mesleki el egzaması, ellerde ortaya çıkan ve işyeri ortamındaki maruziyetlerden kaynaklanan, tetiklenen veya şiddetlenen dermatiti tanımlar. Rutin günlük yaşam ve çalışma aktivitelerini gerçekleştirme kapasitesi üzerinde önemli etkisi olan sıkıntılı bir durumdur (11). Hastalık genellikle multi-faktöriyeldir ve aynı anda birden fazla dermatit tipi ortaya çıkabilir. Mesleki KD'ler sıklıkla alerjik, iritan ve endojen faktörlerin birleşiminin bir sonucudur. Mesleki KD'lerin potansiyel nedenleri işyerindeki materyaller, kişisel koruyucu ekipmanlar ve deri bakım ürünleri olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir (19). Mesleki el egzamalarının çoğu İKD'lerdir. Alerjik kontakt dermatit ise daha az oranda görülür (10, 11). Metilizotiazolinon, nikel, kokular ve lastik bileşenleri gibi çeşitli alerjenler genellikle mesleki el egzamalarında da rol oynar (11). İşyerlerinde sıklıkla AKD'e neden olduğu bildirilen alerjenler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Kontakt ürtiker (KÜ) ve protein KD, işyerindeki maruziyetlerle ortaya çıkabilen mesleki el egzamalarının nadir görülen

nedenleridir. Kontakt ürtiker, maruziyetten sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkan ve 24 saat içinde geçen kaşıntılı ödematöz papüllerle kendini gösterir. Protein KD tipik olarak deriye alergen temasından hemen sonra kaşıntılı bir papül olarak başlar ve daha sonra egzamatöz dermatite doğru ilerler. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak tip I ve IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun bileşenlerine sahip olduğu ve sıklıkla AKD'nin aksine yüksek molekül ağırlıklı proteinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (11).

Risk faktörleri: Atopik dermatitteki deri bariyer bozukluğu, KD gelişme riskini artırır. Bariyer bozukluğu yalnızca tahriş edici maddelerin ve alerjenlerin deriye geçişini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda dermatit gelişimine yol açan lokal enflamatuvar ortamı da destekler. Islak işlerde çalışma gibi ekzojen faktörlerin de mesleki el egzaması riskini artırdığı gösterilmiştir (11). Sistematik bir derleme ve meta-analizde, mesleki el egzaması riski AD'si olan kişilerde AD'si olmayanlara kıyasla yaklaşık üç kat artmış olarak bulunmuştur (13). Çalışmalar, AD'li hastaların sağlık hizmetleri, kuaförlük ve metal işleri sırasında mesleki el egzaması geliştirme riskinin arttığını göstermiştir (10).

Mesleki KD için yüksek risk altındaki meslekler: Birçok meslek, çalışanların mesleki el dermatiti riskini artırır. Bu mesleklerden bazıları ayakkabı imalatçıları ve tamircileri, maki-ne montajcıları, tamirciler, tesisatçılar, tarım işçileri, fabrika işçileri, elektronik işçileri, çamaşır yıkamacılar, yazıcılar, inşaat işçileri, boyacılar, çocuk bakımı ile uğraşanlar, temizlikçiler/bulaşıkçılar, gıda endüstrisi işçileri, metal işçileri, alet yapımcıları, kuaförler, tıp ve dişçilik çalışanlarıdır (20).

Tablo 1. İşyerlerinde en sık bildirilen alerjenler (20)

Allergen	Kullanım/işlevi	Kaynaklar	Vücuttaki en sık reaksiyon bölgeleri
Kauçuk hızlandırıcılar	Kauçuğun işlenmesini (vulkanizasyon) hızlandırır	Eldiven, ayakkabı, elastik, kişisel koruyucu ekipman, ofis ortamı, lastikler, spor malzemeleri, böcek ilaçları, mantar ilaçları	Eller, bel, ayaklar, alt bacaklar, bilekler
Epoksi reçine	Polimerizasyondan sonra sertleştirici olur	Tutkallar, elektronik endüstrisi, denizcilik endüstrisi	Eller, yüz, temas bölgeleri
Formaldehit	Koruyucudur, bakteri ve mantarlara karşı dayanıklıdır	Bırakılan ve yıkanan cilt ürünleri, kumaş kaplamalar, inşaat malzemeleri, kağıt, temizleyiciler, mumyalama sıvısı, boyalar	Eller, yüz, temas bölgeleri
Nikel	Alaşımlarda kullanılan sert metal	Takılar, giysiler (çıtçılar, düğmeler), ataçlar, madeni paralar, anahtarlar, araçlar, aletler	Kulak memeleri, bilekler, suprapubik karın, eller
Metildibromoglutaronitril	Koruyucudur, bakteri ve mantarlara karşı dayanıklıdır	Bırakılan ve yıkanan cilt ürünleri, metal işleme sıvıları, boyalar, temizleyiciler, kağıt	Eller, temas bölgeleri

Tablo 2. Meslek ile Dermatitin İlişkisini Değerlendirmek için kullanılan Mathias Kriterleri

1. Klinik görünüm kontakt dermatit ile uyumlu mu?
2. İşyerinde potansiyel iritan veya alerjenlere maruziyet var mı?
3. Dermatitin anatomik dağılımı mesleki maruziyetle uyumlu mu?
4. Maruz kalma ve dermatitin başlangıcı arasındaki zamansal bağlantı kontakt dermatit ile uyumlu mu?
5. Mesleki olmayan maruz kalmalar olası nedenler arasında yer alıyor mu?
6. Dermatit, iş ortamında maruz kalınan şüpheli iritan ya da alerjenden uzaktayken düzeliyor mu?
7. Yama veya provokasyon testleri olası bir nedensel etkeni tespit ediyor mu?

Tanı: Mesleki el egzaması tanımı gereği işyerindeki maruziyetle ilişkilidir. Sorumlu etkeni tespit etmek ve hastanın durumu ile maruziyet arasındaki bağlantıyı belirlemek zor olabilir (11). Bu konuda Mathias kriterleri yardımcı olabilir (Tablo 2). Mathias kriterleri ilk olarak 1989'da tanımlanmış olup halen mesleki nedenselliğin kurulması için güvenilir bir çerçeve sağlamaya devam etmektedir (21). Mathias kriterleri mesleki nedenselliğin belirlenmesine yardımcı olan yedi sorudan oluşan bir seridir. Soruların dördü veya daha fazlasına verilen "evet" yanıtı, %50'den fazla mesleki neden olma olasılığını ortaya koymaktadır (11, 20, 21).

Yama testi mesleki el egzamasına neden olan potansiyel suçlu alerjenlerin belirlenmesinde faydalıdır. Yama testi yapılırken alerjenlerin hastayla ilgili olup olmadığına dikkat edilmelidir. Negatif sonuçlar AKD tanısını hemen ortadan kaldırmamalıdır. Klinisyenler, alerjen serisindeki kimyasalların içeriğini, taşıyıcısını ve konsantrasyonlarını, alerjen serisinin hastanın mesleki maruziyetiyle ilişkisini, herhangi immün baskılamayı veya yeni ortaya çıkan veya daha önce tanınmayan bir alerjen olasılığını da akla getirmelidirler (11).

Sağlık çalışanlarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında mesleki KD prevalansı daha yüksektir. Bu farkın temel nedeni sağlık çalışanlarının el hijyeni ve eldiven giyme dahil olmak üzere ıslak işlerde çalışmasıdır. Son COVID-19 salgını sırasında daha sık ve özenli el hijyeni uygulamaları mesleki el egzamalarında artışa yol açmıştır. Sağlık çalışanlarında temas alerjisinin en yaygın nedeninin kauçuk katkı maddeleri olduğu görülmüştür. Nadir de olsa sağlık çalışanları antibiyotiklere sık maruz kalma nedeniyle AKD geliştirme riski altındadır (11). Kuaförler, sık sık ıslak çalışma, saç boyaları, ağartıcılar, perma ürünleri, şampuan, saç kremleri, diğer saç kozmetikleri ve saç boyaları gibi çok sayıda alerjen ve iritan maddeye maruz kalmaları nedeniyle mesleki el egzamaları açısından yüksek risk altındadır. El egzamasının kuaförlerde genellikle çıraklık döneminde

başladığı bildirilmiştir. Risk faktörleri arasında önceki pozitif yama testi öyküsü, AD öyküsü ve kadın cinsiyeti yer alır (11). Metal işçileri aynı zamanda ıslak çalışmaya ve metaller, yağlar, gresler, kauçuklar ve kesme yağlarındaki koruyucu maddeler gibi çeşitli temas alerjenlerine maruz kalmaları nedeniyle mesleki el egzaması açısından yüksek riskli bir popülasyonu temsil etmektedir. Metal işçilerinin metilzotiyazolinon (MI), formaldehit, monoetanolamin (metal işleme sıvılarında ortak madde), iyodopropinil bütilkarbamat ve kolofonyuma (yapıştırıcılarda ve verniklerde kullanılır) karşı alerjik olma olasılığı daha yüksektir (11).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, el dermatiti prevalansının yüksek olduğu diğer spesifik mesleklerdeki alerjen eğilimlerini bildirmektedir. Belki de şaşırtıcı olmayan bir şekilde, propolis arıcalar arasında yaygın bir alerjen olduğu bildirilmektedir. Boyacıların genel popülasyonla karşılaştırıldığında epoksi reçine ve MI testlerinde pozitif sonuç verme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diş hekimlerinin muhtemelen eldivenlere, diş malzemelerine ve sterilizasyon solüsyonlarına maruz kalma nedeniyle glutaraldehit, tiuram karışımı ve karba karışımı alerjisine sahip olduğu görülmüştür. Akrilatlar ayrıca diş protezlerinde kullanılan akrilik bileşiklere maruz kalma nedeniyle diş hekimleri arasında yaygın bir alerjen olma devam etmektedir. Veteriner hekimler ve veteriner yardımcı personelinin ıslak çalışmaya bağlı olarak yüksek oranda mesleki el dermatitine sahip olduğu görülmektedir (11).

Kontakt ürtiker ve protein kontakt dermatiti: Kontakt ürtiker sıklıkla elleri tutar. Hayvan ve bitki ürünleri de dahil olmak üzere, kokular, kozmetikler, koruyucular, ilaçlar ve metaller gibi çok çeşitli ajanlar KÜ'ye neden olabilir. Kontakt ürtiker sistemik semptomlarla da ortaya çıkabilir ve bu nedenle hastaları değerlendirirken pulmoner ve gastrointestinal semptomları da içeren belirtilerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi önemlidir (11). Protein KD na-

dirdir, sıklıkla mesleki maruziyetle tetiklendiği ve ellerde olduğu görülür. Protein KD'ye neden olduğu bilinen dört klasik protein grubu meyveler/sebzeler/baharatlar/bitkiler, hayvansal proteinler, tahıllar ve enzimlerdir. Protein KD'den en çok etkilenen meslekler gıda ve hayvan işleyicileridir. Prik ve çizik deri testleri protein KD için en duyarlı testlerdir çünkü yama testleri, büyük proteinlerin sağlam deri bariyerini geçememesi nedeniyle sıklıkla negatif sonuç verir (11).

Mesleki el egzaması kişinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve semptomların devam etmesi kariyer değişikliğine yol açabilir. Mesleki el dermatitinin önlenmesi ve tedavisinde cildi koruyucu davranışlar kritik öneme sahiptir. Islak işlerle çalışmanın sınırlandırılması el dermatitinin düzelmesine yardımcı olur. Düzenli olarak bariyer kremlerinin veya nemlendiricilerin kullanılması da koruyucu etkiye sahiptir. Bir meslekte alerjiden veya ıslak işlerden kaçınmak mümkün değilse meslek değişikliği önerilir. Mesleki el dermatit tetikleyicilerinden kaçınmak için iş değiştirmenin mümkün olmadığı veya tam olarak etkili olmadığı hastalar için farmakolojik tedaviler önerilir (11).

KAYNAKLAR

1. Guglielmo A, Sechi A, Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):109-114.
2. Chu H, Kim SM, Zhang K, Wu Z, Lee H, Kim JH, et al. Head and neck dermatitis is exacerbated by *Malassezia furfur* colonization, skin barrier disruption, and immune dysregulation. *Front Immunol.* 2023; 22;14:1114321.
3. Jaros J, Hendricks AJ, Shi VY, Lio PA. A Practical Approach to Recalcitrant Face and Neck Dermatitis in Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* 2020;31(3):169-177.
4. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, Kabashima K, Deleuran M, Puig L, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:1-20.
5. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1339-1347.
6. Gori N, Ippoliti E, Peris K, Chiricozzi A. Head and neck atopic dermatitis: still a challenging manifestation in the biologic era. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(7):575-577.
7. See Tow HX, Yew YW. *Malassezia* specific IgE in head and neck dermatitis of eczema: A systematic review & meta-analysis. *Exp Dermatol.* 2024;33(6):e15108.
8. Maaouruf M, Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):748-753.
9. Bax CE, Khurana MC, Treat JR, Castelo-Soccio L, Rubin AI, McMahon PJ. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(2):390-394.
10. Halling-Overgaard AS, Zachariae C, Thyssen JP. Management of Atopic Hand Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):365-372.
11. Karagounis TK, Cohen DE. Occupational Hand Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23:201-212.
12. Silverberg JI, Patel N, Warshaw EM, DeKoven JG, Belsito DV, et al. Hand and foot dermatitis in patients referred for patch testing: Analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2018. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(5):1049-1059.
13. Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, Johansen JD, Silverberg JI, Egeberg A, et al. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018;178:879-888.
14. Ortiz-Salvador J-M, Esteve-Martinez A, Garcia-Rabasco A, Subiabre-Ferrer D, Martinez-Leborans L, Zaragoza-Ninet V. Dermatitis of the foot: epidemiologic and clinical features in 389 children. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:535-539.
15. Isaksson M, Olhardt S, Rådehed J, Svensson Å. Children with atopic dermatitis should always be patch-tested if they have hand or foot dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):583-6.
16. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):354-359.
17. Wolf R, Orion E, Tüzün Y. Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):131-40.
18. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular comorbidities of atopic dermatitis. Part I: Associated ocular diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):797-805.
19. Houle MC, Holness DL, DeKoven J. Occupational contact dermatitis: An individualized approach to the worker with dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2021;10(4):182-191.
20. Lampel HP, Powell HB. Occupational and hand dermatitis: A practical approach. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2019;56(1):60-71.
21. Mathias CG. Contact dermatitis and workers' compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(5 Pt 1):842-848.

E1. Öykü ve Fizik Muayene

Prof. Dr. Serap ÖZMEN

Atopik dermatit (AD) ile ilgili öykü hasta ve/veya ebeveyn- den alınır. Kronik ve yineleyen özellikle de kaşıntılı olan enflamatuvar deri lezyonları AD'nin temel özelliklerindendir (1, 2). Atopik dermatit yönetimini en ideal düzeyde yapabilmek için ayrıntılı olarak semptomlar, semptomları alevlendiren durumlar, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt gözden geçirilmelidir.

Atopik dermatitin öyküsünde şunlar olmalıdır:

- Atopik dermatitin başlangıç zamanı, lezyonların dağılımı, özellikleri ve şiddeti
- Atopik dermatiti tetikleyen faktörler (irritanlar ve/veya alerjenler)
- Deri bakımı uygulamaları
- Mevcut tedaviler ve önceki tedavilere yanıt
- Beslenme öyküsü (özellikle süt çocuklarında)
- Büyüme ve gelişme
- Kişisel ve ailesel atopik hastalıklar
- Atopik dermatitin çocuk, ebeveyn veya bakıcılar üzerindeki etkisi

LEZYONLARIN BAŞLANGICI VE DAĞILIMI

Lezyonlar genellikle süt çocukluğu döneminde başlar ve hastaların yaklaşık %45'i ilk altı ayda, %60'ı ise 12 ayda semptom gösterir. Hastaların %85'inde ise beş yaşına kadar gelişir (3, 4). Çocuklukta AD'si olanların yaklaşık %70'i adölesan döneme kadar remisyona girerken, %25'inde yetişkin dönemde de hastalık devam edecektir (5). Son yıllarda adölesan dönemde ve 20 yaşından sonra yeni başlangıçlı alerjik olmayan AD bildirilmektedir (6).

Lezyonlar süt çocuklarında ilk olarak bir veya iki aylık iken yüzde görülmeye başlar, daha sonra ekstremitelerin ekstansör yüzeylerine yayılır ve zamanla vücutta yaygınlaşır. Çocukluk çağında AD, genellikle antekubital bölge, popliteal fossa, el bilekleri, ayak bilekleri, eller ve ayakların yanı sıra yüz, eller, parmaklar, ayak parmakları, üst kollar ve sırt gibi bölgelerde belirginleşir. Adölesan ve yetişkinlerde lezyonlar genellikle fleksural bölgeler, baş ve ellerde görülür (1, 2).

KAŞINTI

Kaşıntı öyküsü, AD tanısının temelidir. Küçük bebekler motor becerilerinin yetersiz olması nedeniyle AD lezyonlarını kaşıyamaz; bunun yerine aşırı hareketlilik veya kıvranma davranışları ile huzursuzluk ve uyku bozuklukları yaşarlar. Daha büyük süt çocukları ve çocuklar derilerini kaşıyabilirler (**Resim 1**); bu kaşıntı özellikle geceleri artar ve çocukların uyku düzenini bozar (7). Kaşıntı ile kabuklu lezyonlar ortaya çıkar. Tekrarlayan kaşıma, daha fazla kaşıntı ve enfeksiyon riskinde artışa yol açabilen bir kısır döngüye neden olur. Bunun yanı sıra, AD'li çocuk ve yetişkinlerin önemli bir kısmı deride ağrı varlığından yakınır. Ağrı kaşıma, açık cilt/fissürler ve muhtemel bir nöropatik durumla ilişkili olabilir (8).

TETİKLEYİCİLER

Atopik dermatit lezyonlarının ortaya çıkması veya alevlenmesini tetikleyebilecek faktörler açısından hastaların yıkanma sıklığı, kullandıkları sabun veya şampuanlar, yıkanmadan kullanılan gıyecekler (örneğin formaldehit ve diğer kimyasalların irritan etkisiyle), gıyeceklerin yapısı (örneğin yün veya pamuklu), giysilerdeki deterjan artıkları, kuru ve/veya soğuk hava ve terleme sorgulanmalıdır.



Resim 1. Atopik dermatitli bebekte tipik kaşıntı

Besin alerjenleri açısından özellikle küçük çocuklarda beslenme öyküsü içinde tüketilen ek besinlerin türü (örneğin inek sütü, yumurta, kabuklu ağaç yemişleri, buğday unu, yer fıstığı, susam ve soya), başlangıç zamanı ile egzama arasında olası ilişki, ebeveynlerce uygulanan eliminasyon diyeti sorulmalıdır. Ayrıca diğer alerjenler ile temas (örneğin ev tozu akarları, hayvan epiteli, polenler) ve semptomları alevlendirebilen ve komplike hale getirebilen bazı enfeksiyöz etkenler (örneğin *Staphylococcus aureus*, *Herpes simplex virüs*, *molluscum contagiosum*, *Malassezia sympodialis*) de düşünülmelidir (9).

BÜYÜME VE GELİŞME

Orta-ağır AD'de süt çocukları ve çocuklarda büyüme-gelişme parametreleri değerlendirilmelidir. Büyümede gerilik, AD'nin uzun süreli iyi kontrol edilmediğini gösterebilir (10).

KİŞİSEL VE AİLESEL ATOPIK HASTALIK ÖYKÜSÜ

Atopik dermatitli hastalarda komorbid hastalıklar besin alerjisi, astım ve alerjik rinittir. Bir kohort çalışmada çocukların %33'ünün astım veya alerjik rinit, %38'inin astım ve alerjik rinit semptomları gösterdikleri ve üç yaşında yaklaşık %80'inde atopik hastalıklardan en az birinin bulunduğu bildirilmiştir (11). Atopik dermatitli hastaların %70'inde ailede atopik hastalık (örneğin AD, besin alerjisi, astım veya alerjik rinokonjunktivit) öyküsü vardır (9, 12).

ATOPIK DERMATİTİN ÇOCUK, EBEVEYN VEYA BAKICILAR ÜZERİNDEKİ PSİKOSOSYAL ETKİSİ

Atopik dermatitli hastalar yüksek düzeyde stres ve anksiyete yaşadıkları için bu durum depresyona yol açabilir. Stres, AD'li hastalarda kaşıntıyı tetikleyerek artırabilir. Kontrol altındaki AD, stresin etkisi ile kısa sürede kötüleşebilir (13). Bu nedenle, AD'li hastaların psikolojik olarak değerlendirilmesi gerekebilir. Hastaların ve ebeveynlerinin sıklıkla uyku bozuklukları yaşamasına ve yaşam kalitesinin önemli ölçüde azalmasına neden olabilir (14).

FİZİK MUAYENE

Atopik dermatitin klinik özellikleri, hastalık evresi (akut, subakut ve kronik) ve hastanın yaş evresine göre (süt çocukluğu, çocukluk, adolesan ve yetişkinlik dönemleri) değişkenlik gösterir (1, 2, 15). Atopik dermatitte görülen fizik muayene bulguları (atopik stigmatlar) **Tablo 1'**de özetlenmiştir.

Kserozis

Atopik dermatitin her evresi ve her yaş grubunda genellikle karşılaşılan bir bulgudur. İnce pullar özellikle bacaklarda ve deride belirgin enflamasyonun olmadığı yerlerde görülür. Kserozis, palpasyon ile muayenede deride kaba bir kuruluk hissi olarak algılanır. Özellikle soğuk havalarda kötüleşme eğilimindedir.

Akut dermatit

Akut enflamasyon evresi eritemli papül veya plaklarla başlar, daha sonra ekskoriyasyon, erozyon, seröz eksüda, veziküller ve sarı kabuklanma gelişir (**Resim 2**).

Bu lezyonların sınırları net değildir; lezyonlar diffüz veya ayrı ayrı olabilir. Koyu tenli bireylerde hiperpigmentasyon veya folliküler belirginleşme olarak görülebilir.

Subakut dermatit

Eritem, ekskoriyasyon ve pullu papüllerle karakterize bir durumdur (**Resim 3**).

Kronik dermatit

Kronik dermatitte lezyonlar, uzun süreli kaşımaya bağlı hemorajik kabuklanma, likenifikasyon (epidermisin kalınlaşması), hiperpigmente (morumsu renkte) plaklar ve fibrotik papüller hâline gelir (**Resim 4, 5 ve 6**). Lezyonlar iyileşirken geçici hipo veya hiperpigmentasyon bırakabilir.

Tablo 1. Atopik Dermatit ile İlişkili Fizik Bulgular (Atopik Stigmatlar) (15)

Hertoghe işareti	Kaşların lateral kısmının incilmesi veya olmaması
Dennie-Morgan çizgileri	Alt göz kapaklarında belirginleşmiş deri kıvrımları
Periorbital koyulaşma (Alerjik shinners)	Gözlerin altında morumsu renk değişikliği ve ödem
Sentrofasiyal solukluk	Yüz ortasının soluk olması Atipik vasküler yanıt
Kulak egzaması	Retro-auriküler bölge ve kulak memesi altında Eritem, soyulma, pullanma ve fissürler Sekonder bakteriyel enfeksiyon
Anterior boyun katlantıları	Boyunda önde yatay çizgilerin belirgin olması
Kserozis	İnce pullu, kuru cilt En çok bacakların distalinde, yaygın da olabilir Kış mevsiminde kötüleşme
İktiyozis vulgaris	İnce, beyazımsı – kahverengi poligonal lezyonlar Pul pul dökülme Hastaların %15'inde hafif – şiddetli derecede görülür Alt bacaklarda daha sık
Keratozis pilaris	Üst kol posterolateral ve uyluk fleksural yüzeylerinde 1-2 mm çaplı folliküler papüller bazen püstüller
Foliküler belirginleşme	Koyu renkli cildi olan çocuklarda Gövdede tavuk derisi görünümü
El ve ayak tabanında hiperlineerite	El ayası ve ayak tabanı çizgilerinin belirginleşmesi İktiyozis vulgaris ile birlikte
Beyaz dermografizm	Atipik vasküler yanıt Deriye dokununca beyaz çizgi
Pityriasis alba	En sık yüz ve ekstremitelerde 2-4 cm çapında, sınırları iyi olmayan Hipopigmente, yuvarlak veya oval hafif pullu yamalar
Meme başı egzaması	Süt çocuklarında ve diğer yaşlarda Giyisilerin sürtünmesi ile kötüleşme

Atopik dermatit lezyonları ciddi kaşıntı veya enfeksiyon olmadıkça skar oluşturmaz. Kronik AD'de tek bir primer lezyon yoktur; üç reaksiyon türü aynı hastada bir arada bulunabilir. Fissürlerin oluşumu akut ve kronik lezyonlarda yaygın olarak görülür.



Resim 2. Yanaklarda birleşmiş, ayrıca çene ve glabellada yer alan eritemli, veziküler ve eksüdatif yer yer sarı kurutların olduğu egzematöz plaklar



Resim 3. Yanakta eritemli zemin üzerinde ekskoriyasyon ve ince pullu papüller



Resim 4. Bilateral antekubital bölge ve el bilekleri fleksural yüzeylerinde eritematöz, likenifiye yer yer kurutların olduğu egzematöz lezyonlar



Resim 5. Bacakların ekstansör yüzeylerinde ekzoriyasyon, papüller ve yer yer hiperpigmentasyonun olduğu egzematöz lezyonlar



Resim 6. Bilateral antekubital bölgede ekzoriye, hemorajik, kabuklanmış lezyonlar ve likenifikasyon



Resim 7. El ayaları ve ayak tabanında hiperlinearite



Resim 8. Periorbital egzama ve bilateral alt göz kapaklarında belirginleşmiş infraorbital deri kıvrımları (Dennie-Morgan çizgileri)

El dermatiti

Erişkinlerde ellerin dorsal yüzeyleri ve parmaklarda ağrılı, kızarıklık, pullanma, kaşıntı ve takiben likenifikasyon, ekzudasyon ve kabuklanma şeklinde görülür. Sonuç olarak soyulma ve fissürlerin olduğu kronik bir dermatit gelişir. Atopik dermatitli kişilerde el ve ayak tabanlarında çizgilenmede artış (hiperlinearite) görülebilir (Resim 7).

Baş-boyun dermatiti

Yetişkinlerde baş-boyun dermatiti ve eşlik eden üst gövde, omuzlar ve saçlı deri tutulumu da olabilir.

Periorbital dermatit

Göz kapaklarında eritem ve likenifikasyon ile karakterize lezyonlardır (Resim 8).

Atopik kelitis

Dudakların vermillion sınırı kurur ardından soyulma ve çatlaklar (*fissürler*) meydana gelir (**Resim 9**). Bu durum angular cheilitis (*perlèche*) ile birlikte görülebilir. Angular cheilitis, ağzın lateral köşelerindeki ciltte ve komşu dudak mukozasında enflamasyondur. Ağız kommisüründe ağrılı olan fissürler ve eşlik eden eritem, maserasyon ve pullanma saptanır.

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ (İLK İKİ YAŞ)

Atopik dermatitte ilk belirtiler genellikle yüzde egzamatöz papüloveziküler lezyonlar şeklindedir. Özellikle yaşamın birinci veya ikinci ayında başlar ve birkaç hafta sonra lezyonlar sarı kabuklu hâle gelir (**Resim 1**). Tipik olarak paranasal ve perioral bölgeler etkilenmez. Ancak çene, tek-



Resim 9. Atopik kelitis



Resim 10. Gövde ön yüzeyinde yaygın birbiriyle birleşmiş eritemli yer yer pullanmanın olduğu egzama

rarlayan salya temasına bağlı tahriş ve sık ağız yıkama ile etkilenebilir. Erken bebeklik döneminde kaşınma olamayacağı için lezyonlar sınırlı olup kısa zamanda kronikleşir. Süt çocuğu büyüdükçe tekrarlayan kaşıma ile yanaklardaki lezyonlar eritemli, pullu ve sızıntılı bir görünüm alır. Daha sonra gövdede yaygın tutulum olurken ekstremitelerin ekstansor yüzeylerinde ise simetrik ve lokalize lezyonlar görülür (**Resim 10**). Kafa derisi tutabilir. Ayrıca infragluteal bölge yaygın olarak etkilenebilirken bez bölgesi genellikle etkilenmez.

ÇOCUKLUK DÖNEMİ (2 – 12 YAŞ)

Atopik dermatit karakteristik olarak fleksural bölgeleri (örneğin boyun, antekubital ve/veya popliteal fossalar, el ve/veya ayak bilekleri) tutar. Akut dönemde lezyonlar papüllerle başlar, hızla plaklara dönüşür ve ardından kaşıntı ile likenifiye (kalınlaşmış) hâle gelir. Plakların eritemi daha soluk olabilir. Şiddetli kaşıntı nedeniyle lezyonlar kaşınırsa, erozyonla birlikte lezyon rengi canlı kırmızı olabilir. Lezyonlar iyi sınırlı olabilse de esasen likenifiye alanlar dışında papüllerle sınırları belirsiz de olabilir. Süt çocukluğu dönemine özgü olan eksüdatif lezyonlar, genellikle bu dönemde görülmez (**Resim 11**). Hipopigmentasyon gelişebilir ve özellikle enflamasyon gerilediğinde belirgin hâle gelir. Deri rengi koyu olanlarda post-enflamatuvar hiperpigmentasyon gelişebilir.



Resim 11. Yanaklarda eritemli, pullu ve kurutlu egzematöz lezyonlar ile boyunda pullu, kırmızı-kahverengi renk değişikliğinin olduğu likenifiye egzematöz lezyonlar



Resim 12. Bilateral omuzlarda ve sırtın proksimalinde ekzoriyasyon, kurutlanma ve likenifikasyon

ADÖLESAN DÖNEM (12 YAŞ ÜZERİ) VE ERIŞKİMLER

Çocukluk dönemine benzer şekilde fleksural bölge tutulumuna ek olarak eller ve göz kapaklarında tutulum ile subakut ve kronik likenifiye lezyonlar sık görülür (**Resim 12**). Yoğun kaşıntı nedeniyle ciddi ekzoriyasyon, hipopigmentasyon ve kronik papüller gelişebilir.

KAYNAKLAR

1. Bouniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis. In: Burks AW, O’Hehir RE, Broide DH, Holgate ST, Bacharier LB, Khurana Hershey GK, Peebles RS Jr, editors. Middleton’s Allergy: Principles and Practice. 9th ed. Elsevier Ltd; 2020. p. 530–52.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345–360.
3. Agarwal A, Chen L, Capozza K, Roberts A, Golden DBK, Shaker MS, et al. Trustworthy patient-centered guidelines: insights from atopic dermatitis and a proposal for the future. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(11):2875–2877.
4. Capozza K, Vastrup A, Proctor A, Roberts A, Picozza M, Manion R, et al. The sound of silence: where are the voices of patients in eczema guideline development? Br J Dermatol. 2022;187(6):1005–1006.
5. Arents BWM, van Zuuren EJ, Vermeulen S, Schoones JW, Fedorowicz Z. Global Guidelines in Dermatology Mapping Project (GUIDEMAP), a systematic review of atopic dermatitis clinical practice guidelines: are they clear, unbiased, trustworthy and evidence based (CUTE)? Br J Dermatol. 2022;186(5):792–802.
6. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. Allergy. 2013;68(4):498–506.
7. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(6):1899–1911.
8. Ständer S, Simpson EL, Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Kabashima K, Ball SG, et al. Clinical Relevance of Skin Pain in Atopic Dermatitis. Drugs Dermatol. 2020;19(10):921–926.
9. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2717–2744.
10. Nicholas MN, Keown-Stoneman CDG, JL, Drucker AM. Association Between Atopic Dermatitis and Height, Body Mass Index, and Weight in Children. JAMA Dermatol. 2022;158(1):26–32.
11. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):68–73.
12. 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(2):338–51.
13. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. Allergy. 2018;73:214–220.
14. Lee DG, Gui XY, Mukovovoz I, Fleming P, Lynde C. Sleep Disturbances in Children With Atopic Dermatitis: A Scoping Review. J Cutan Med Surg. 2023;27(2):157–164.
15. McAleer MM, Irvine AD. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 5th ed. Elsevier Ltd; 2024. p. 210–231.

E2. Klinik Tanı Yöntemleri

Doç. Dr. Şükrü ÇEKİÇ, Prof. Dr. Nevin UZUNER

Atopik dermatit (AD) için klinik değerlendirme “altın standart” tanı yöntemidir (1). Yıllar içinde AD tanısı için çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir. Önerilen bu kriterler içinde özellikle Hanifin ve Rajka (HR) kriterleri ve Birleşik Krallık (UK) Çalışma Grubu tanı kriterleri ön plana çıkmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri büyük oranda, UK Çalışma Grubu tanı kriterleri ise tamamen klinik özelliklere dayanmaktadır. Atopik dermatit tanısında laboratuvar testlerinin yeri kısıtlı olup ayırıcı tanı için deri biyopsi örnekleri veya serum immünoglobulin E (IgE), potasyum hidroksit (KOH) preparatı, yama testi ve/veya genetik test gibi diğer testlere ihtiyaç duyulabilmektedir (2).

HANİFİN VE RAJKA KRİTERLERİ

Atopik dermatitin tanısı, öykü ve klinik bulgulara dayanır. Tanı kriterleri, hastalığın doğru bir şekilde tanınmasında ve tedavi edilmesinde büyük öneme sahiptir. Tanıya yardımcı olabilmek için çeşitli gruplar tarafından kriterler tanımlanmıştır. Bunlardan en çok bilineni Jon M. Hanifin ve Georg Rajka tarafından önerilen ve 1980 yılından itibaren kullanılan Hanifin ve Rajka kriterleridir (3). Bu kriterler; belirli cilt bulguları (örneğin kaşıntı, eritem ve likenifikasyon) ile kronik ve tekrarlayan seyir ve atopi öyküsüne (örneğin aile öyküsü, alerjik astım veya alerjik rinit) dayanmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri 4 majör ve 23 minör kriterden oluşur. Tanı için majör kriterlerden üçü ve minör kriterlerden üçünün olması gerekmektedir (Tablo 1).

Hanifin ve Rajka kriterleri bazı durumlarda belirsiz olabilir veya farklı klinik özelliklere sahip hastalar için yetersiz kalabilir. Ayrıca bazı kriterlerin, AD için özgül olmasına rağmen nadir görüldüğü saptanmıştır. Klinik pratikte bu klinik kriterlerin tümünü kullanmak zor olmaktadır (4). Bu nedenle bazı araştırma grupları tarafından daha sade ve pratikte kullanımı kolay kriterler önerilmiştir. Bunlardan en bilineni Birleşik Krallık Çalışma Grubu tanı kriterleri (UK tanı kriterleri, William’s kriterleri)’dir.

Tablo 1. Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri

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

BİRLEŞİK KRALLIK ÇALIŞMA GRUBU TANI KRİTERLERİ (UK TANI KRİTERLERİ, WILLIAM'S KRİTERLERİ)

Atopik dermatit tanısı için yaygın kullanılan bir diğer kriter seti, UK Çalışma Grubu'nun 1994 yılında ilk kez önerdiği UK Çalışma Grubu tanı kriterleridir (5). Bu kriterler, klinik uygulamada daha fazla kolaylık sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Birleşik Krallık Çalışma Grubu tanı kriterleri bir temel bulgu ve beş majör kriterden oluşmaktadır (Tablo 2) (6-8).

Türk çocuklarında Hanifin ve Rajka kriterlerinin, AD tanısı koymada duyarlılığı ve negatif prediktif değerinin UK Çalışma grubu kriterlerine göre daha üstün olduğu saptanmıştır (9).

REVİZE HANİFİN VE RAJKA KRİTERLERİ

Hanifin ve Rajka tanı kriterleri ile UK Çalışma Grubu tanı kriterleri AD tanısında önemli bir yere sahip olsalar da, kullanılabilirliğin güç ve duyarlılığının düşük olması gibi dezavantajları barındırmaktadır (1, 9-11). Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) Atopik Dermatit Konsensüs

Tablo 2. Birleşik Krallık Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (UK Tanı Kriterleri, William's kriterleri)

Mutlaka olması gereken kriter	Diğer kriterler
Deride kaşıntılı dermatoz varlığı (veya küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesi)	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 1. 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)

Konferansı 2001 yılında, kötü performans gösteren minör kriterlerin çoğunu ortadan kaldıran yenilenmiş Hanifin ve Rajka tanı kriterlerini, AAD uzlaş kriterleri olarak sunmuştur (12). Amerikan Dermatoloji Akademisi kriterleri; AD'nin "Temel", "Önemli" ve "İlişkili" özelliklerini içeren katmanlı bir sistem önermiştir (Tablo 3) (13). Doğrulama çalışmaları olmasa da çalışma grubu tarafından bu kriterlerin bebek, çocuk ve yetişkinlerde AD tanısı için uygun olduğu ileri sürülmektedir.

Tablo 3. Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) Konsensus kriterleri

Modifiye edilmiş Hanifin ve Rajka Tanı Kriterleri

1) Ana özellikler (Mutlaka olması gerekenler)

- Kaşıntı
- Egzamatöz değişiklikler
 - Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım
 - Süt çocuğu ve çocuklarda yüz, boyun, ekstremitte ekstansörleri
 - Muayene sırasında veya öyküde fleksural lezyonlar (erişkin dönem veya herhangi bir yaşta)
 - İnguinal veya aksiller tutulum olmamalı
 - Kronik veya tekrarlayan ataklarla seyir

2) Önemli özellikler (Hastaların çoğunda olan ve tanıyı destekleyen özellikler)

- Erken başlangıç
- Atopi
 - Kişisel ve/veya aile öyküsü
 - IgE reaktivitesi
- Deri kuruluğu

3) Eşlik eden özellikler (Atopik dermatit tanısını akla getiren, ancak spesifik olmadıkları için araştırma veya epidemiyolojik çalışma amaçlı kullanılmaları uygun olmayan özellikler)

- Atipik vasküler yanıt (örneğin yüzde solukluk, beyaz dermatografizm, gecikmiş ağartma yanıtı)
- Keratozis pilaris/pitriyazis alba/palmar çizgilenme artışı/iktioz
- Oküler/periorbital değişiklikler
- Diğer bölgesel değişiklikler (Perioral değişiklikler/periauriküler lezyonlar gibi)
- Perifoliküler belirginleşme/likenfikasyon/prurigo lezyonları

4) Dışlanması gereken durumlar

Skabiyez, alerjik kontakt dermatit, seboreik dermatit, psoriasis, iktiozlar, deri lenfomaları, immün yetmezlik, fotosensitivite dermatozları, eritroderminin diğer nedenleri

Atopik dermatit tanı kriterleri, hastalığın doğru bir şekilde tanınması ve etkili bir şekilde tedavi edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Hanifin ve Rajka klasik tanı kriterleri uzun süre standart bir referans noktası olmuştur, ancak yeni modifiye edilmiş kriterler, AD'nin daha geniş bir spektrumunu kapsaması nedeniyle klinik uygulamada daha fazla esneklik sağlamaktadır. Ancak bu kriterlerin pratikteki uygulanabilirliği ve etkinliği hâlâ araştırılmaktadır ve gelecekteki çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. 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(3):383-396.
2. Harmancı K, Uysal P, Arga M. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(Ek 2):1-95.
3. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;60 (92): 44-47.
4. 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(1):41-46.
5. 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(3):428-433.
6. 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(7):853-859.
7. Samochocki Z, Dejewski J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. *World J Pediatr*. 2012;8(4):355-358.
8. 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(3):227-231.
9. Akan A, Dibek-Mısırlıoğlu E, Civelek E, Vezir E, Kocabaş CN. Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(2):175-181.
10. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;176:7-12.
11. Firooz A, Davoudi SM, Farahmand AN, Majdzadeh R, Kashani N, Dowlati Y. Validation of the diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999;135(5):514-516.
12. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59 Suppl 78:86-92.
13. 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(2):338-351.

E3. Laboratuvar

Prof. Dr. Zeynep Tuğba ARIKAN, Prof. Dr. Demet CAN

Atopik dermatit (AD) tanısında, izleminde ve tetikleyicilerin saptanmasında kullanılan tek bir özgül in vivo veya in vitro test bulunmamaktadır. Ancak alerjenler başta olmak üzere çeşitli çevresel etkenlerin AD bulgularını alevlendirdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %50-80'inde inhalen ve/veya besin alerjenlerine karşı IgE aracılı duyarlılık saptanmıştır (1). Saptanmış olan bu alerjenler, her zaman klinik olarak anlamlı olmayabilir. Besin alerjileri; ağır AD olan çocukların üçte birine, AD'li erişkinlerin ise küçük bir yüzdesine eşlik etmektedir (2, 3). Küçük çocuklarda sorumlu besinler inek sütü, yumurta, kuruyemiş ve buğday gibi temel besinler iken erişkinlerde huş ağacı poleni ilişkili besinler öne çıkmaktadır (1). Hastada besin alerjisi ile uyumlu olabilecek öykü varlığında ve/veya orta-ağır şiddette uygun tedaviye yanıt vermeyen AD'li küçük çocuklarda besin alerjilerinin araştırılması önerilmektedir (4, 5).

Atopik dermatitli erişkin ve çocuklarda yaş arttıkça inhalen alerjen duyarlılığı, daha sık saptanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda inhalen alerjenlerin inhalasyon veya temas yolu ile AD lezyonlarını tetiklediği gösterilmiş olmakla birlikte kaçınma stratejileri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (5). Atopik dermatitin mevsimsel olarak veya hayvan teması ile tetiklenme öyküsü veya lezyonların yüz, boyun, kol, bacaklar ve göğüsün V bölgesinde daha şiddetli olması durumunda inhalen alerjenlerin araştırılması önerilmektedir (6, 7).

İ. İN-VİVO TESTLER

Deri prik testi

Deri prik testi (DPT), IgE aracılı duyarlanmayı gösteren ve inhalen/besin alerjilerini saptamak için uzun yıllardır kullanılmakta olan ucuz, basit ve hızlı sonuç veren güvenilir testlerdir. Deri prik testi AD'de inhalen/besin duyarlılığının saptanması için önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Deri prik testinin uygulanması için herhangi bir yaş sınırı yoktur, ön tanıda IgE aracılı alerji düşünülüyor olması

testin yapılması için yeterlidir. Testin pozitif olması alerji varlığını değil alerjen duyarlılığını gösterir.

Deri prik testinde pozitif kontrol için histamin, negatif kontrol için salin ve alerjen ekstraktları kullanılır. Delme yöntemi ile uygulanan alerjenlerin yarattığı en geniş kabarıklık çapının, pozitif histamin varlığında 3 mm ve üzerinde olması durumunda deri prik testi pozitif kabul edilir. Deri prik testinin pozitif ve negatif prediktif değerleri alerjen çeşitlerine göre farklılık göstermektedir (8).

Besinler ile IgE aracılı reaksiyon şüphesi varlığında DPT yapılması önerilir. Ek olarak beş yaş altı çocuklarda topikal tedaviye yanıtız orta-ağır şiddetteki hastalık var ise seçilmiş besinler ile DPT planlanmalıdır. Pozitif bulunan DPT sonuçları, hastanın ilgili besin ile olan reaksiyon hikayesi ve spesifik IgE (sIgE) sonuçları ile birlikte değerlendirilmeli, gerekirse besin yükleme testi (BYT) ile besin alerjisi tanısı kesinleştirilmelidir. Tanı kesinleştirilmeden besin eliminasyon diyeti önerilmemelidir.

Atopik dermatitli hastalarda yaş arttıkça besin alerjileri azalmakta, inhalen alerjen duyarlılığı ise giderek artmaktadır. En sık saptanan inhalen alerjenler ev tozu akarları, hayvan tüy ve epitelleri, polen, küf ve hamamböceğidir. Atopik dermatitli hastaların birçoğunda alerjik rinit ve astım gibi ek hastalıklar da olması, DPT'de saptanan inhalen alerjenlerin AD ile ilişkilendirilmesini zorlaştırmaktadır. Detaylı öykü alınarak mevsimsel alevlenme varsa polen alerjisi, hayvan teması ile tetiklenme varsa hayvan tüyü alerjisi ortaya konabilir. Yine ev tozu akarı duyarlılığı saptanmış hastalarda, lezyonlar kontrol altına alınamıyorsa akarlardan kaçınma önerilerinin verilmesi gerektiği savunulmaktadır (9).

Intradermal testler

Atopik dermatit tanısında intradermal testlerin kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). İntradermal testler ilaç ve venom alerjilerinin tanısında kullanılır.

Atopi yama testi (AYT)

Atopi yama testi, T hücrelerinin rol aldığı geç tip reaksiyonları değerlendirmek için kullanılabilir. Atopi yama testinde alerjen ekstraktı hastanın cildine uygulanır, 48-72 saat sonra ciltteki kızarıklık ve infiltrasyon değerlendirilir. Atopi yama testinin sensitivitesi yüksek, ancak spesifitesi düşüktür. Besin alerjisinden şüphelenilen AD'li hastalarda DPT ve slgE negatif bulunduğunda ve özellikle geç tip besin reaksiyonların varlığında testin kullanılması düşünülebilir. Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Derneği (EAACI) 2006 yılındaki AYT ilişkili önerilerinde, besinlerle AYT'nin aşağıdaki durumlarda tanıya yardımcı olabileceğini belirtmiştir;

- Besin alerjisi şüphesi mevcut ancak DPT ve slgE negatif ise
- Ciddi veya persistan AD varlığında tetikleyiciler bilinmiyor ise
- Çoklu slgE pozitifliği varlığında AD ile besinler arasında klinik ilişki net değil ise

Atopik dermatitte inhalen alerjenlerle tetiklenme şüphesi var ise EAACI aşağıdaki koşullarda inhalen alerjenler ile atopi yama testini önermiştir;

- Inhalen alerjenler ile semptom varlığında DPT ve slgE negatif ise
- Ciddi veya persistan AD varlığında tetikleyiciler bilinmiyor ise
- Çoklu slgE pozitifliği varlığında AD ile inhalen alerjenler arasında klinik ilişki net değil ise (10).

Besin alerjisinden şüphelenilen AD'li hastalarda DPT ve spesifik IgE negatif bulunduğunda ve özellikle geç tip besin reaksiyonların varlığında AYT kullanılsa da alerjenlerin ve uygulanan yama test materyallerinin standardize olması nedeni ile AD tanısında AYT'nin rutin olarak kullanılması önerilmeyebilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: zayıf negatif**).

Deri biyopsisi

Deri biyopsisi AD tanısında önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Sadece seçilmiş hastalarda yapılan histolojik inceleme, diğer deri hastalıklarını dışlamak için gerekli olabilir.

Besin yükleme testi (BYT)

Standardize edilmiş besin yükleme testi (BYT), besin alerjisi tanısında altın standarttır. Standardize edilmiş BYT, AD'ye eşlik eden besin alerjisi tanısını kesinleştirmek için önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Çift kör placebo kontrollü BYT tercih edilen yöntem olmakla birlikte her zaman pratik ve uygulanabilir olmayabilir. Ancak açık yapılan BYT'de şüphe olur ise mutlaka çift kör testlere geçilmelidir. Besin yükleme testi, deneyimli bir ekip tarafından acil müdahalenin yapılabileceği imkânlarla sahip bir merkezde yapılmalıdır (11). Öncesinde şüphelenilen besin 4-6 hafta elimine edilmeli, antihistaminikler dahil sistemik ilaçlar kesilmeli ve topikal uygulanan ilaçlar azaltılmış olmalıdır. Besin yükleme testi öncesinde ve test sonrası 24. saatte detaylı fizik muayene yapılmalı ve SCORAD "Atopik dermatit ağırlık ölçeği" ile birlikte değerlendirilmelidir. SCORAD puanlamasında 10 birim ve fazlası artış olması anlamlı kabul edilmektedir (3).

ii. İN-VİTRO TESTLER

Serum total IgE düzeyi

Atopik dermatitli hastalarda serum total IgE düzeyinin 500 IU/mL ve üzerinde olmasına sıklıkla rastlanmaktadır (12). Atopik dermatitteki serum total IgE yüksekliğinin kısa dönem hastalık aktivitesinden ziyade alerjik diyetle ilgili olduğu öngörülmektedir. Bazı ağır AD hastalarında yüksek serum total IgE düzeyinin tedavi ile azalıyor olması, uzun dönem cevap belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (13). Ancak IgE yüksekliği sağlıklı popülasyonda ve atopik olmayan başka hastalıklarda (örn. parazitoz, bazı kanser türleri ve otoimmün hastalıklar) da görülmektedir. Yine şiddetli AD olan bazı hastalarda normal düzeylerde olması, serum total IgE düzeyinin AD belirteci veya hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılmasının uygun olmadığını düşündürmektedir (14). Serum total IgE düzeyinin, AD belirteci veya hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**).

Kan eozinofil düzeyi

Periferik eozinofili, astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıklara oranla AD'de daha yüksektir. Periferik eozinofil sayısının AD şiddeti ile arttığı bu nedenle hastalık progresyonu açısından bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (13). Ancak, kan eozinofil düzeyinin AD belirteci veya hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**).

Alerjene özgü spesifik IgE

Alerjene özgü spesifik IgE, IgE aracılı besin alerjilerinde ve inhalen alerjen duyarlılığını tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Alerjene spesifik IgE'nin AD belirtici ya da hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Alerjene spesifik IgE inhalen/besin alerjen duyarlılığını in-vitro olarak gösteren bir test olduğu için AD'li bir hastada sadece inhalen/besin alerjisi kuşkusuna olduğunda DPT yapılamıyor ya da değerlendirilemiyor ise yapılması uygundur.

Spesifik IgE'nin ilaçlardan etkilenmemesi, sistemik reaksiyon riski oluşturmaması, dermatografizm ve yaygın deri reaksiyonu varlığında yapılabilmesi avantajları iken, testin sonuçlarının hemen alınamaması ve pahalı olması dezavantajları olarak sayılabilir.

Spesifik IgE, immünoassay yöntemleri (örneğin Phadia Immucap assay, ImmunoCAP veya UniCAP, fluor enzim immünoassay-PEIA ve Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile ölçülmektedir. Bu yöntemler dolaşımda alerjene karşı oluşmuş IgE antikorlarını ölçer ve sonuçlar kUA/L biriminde verilir. Besin sIgE düzeyleri 6 sınıfta derecelendirilir. Klas 0 negatif olup, çoğunlukla besin duyarlanma olmadığını ve IgE aracılı besin alerji olasılığının çok düşük olduğunu gösterir. Klas 1 ve üzeri (>0.35 kUA/L) pozitifdir. Spesifik IgE değerinin 0,35 kUA/L üzerinde olması pozitif kabul edildiğinde, negatif prediktif değeri %90'ın üstünde iken spesifisite ve pozitif prediktif değerleri dü-

şüktür (15). Bu nedenle besin alerjenleri ile klinik anlamlılık için pozitif prediktif kestirim değerleri tanımlanmıştır. İnek sütü, yumurta, buğday, yer fıstığı gibi birçok alerjen için bu değerler mevcuttur ve klinik pratikte kullanımı oldukça yararlıdır (16). Test sonuçlarını değerlendirirken yaşanan coğrafya ve hastanın yaşı da dikkate alınmalıdır. Aynı alerjenler için farklı ülkelerde ve farklı yaşlarda, farklı kestirim noktaları tesbit edilebilmektedir. İnek sütü alerjisi tanısı için inek sütü sIgE kestirim noktası çocuklarda Amerika'da yapılan ve yaygın kabul edilen çalışmada 5 kUA/L iken ülkemizde yapılan çalışmada 1,1 kUA/L bulunmuştur (17). Yakın dönemde yapılan meta-analiz ile belli alerjenler için maksimum sensitivite ve spesifisitede kestirim noktaları, tüm tanısal testler için belirlenmiştir (**Tablo 1**) (18).

Bileşene dayalı tanı testi

Bileşene dayalı tanı (BDT) yöntemi, bir alerjeni oluşturan proteinlerin farklı gruplara ayrıştırılıp spesifik protein anti-jenlerine bağlanan IgE antikorlarının ölçülmesine dayanır. Bu şekilde kişiye özgü duyarlı olunan alerjenler moleküler düzeyde belirlenebilmektedir. Bu yöntem ile gerçek duyarlanma çapraz reaksiyonlardan ayırt edilebilmekte, alerji tanısı ve prognozunun belirlenmesinde doğruluk oranı artmaktadır. Besin alerjisinde, alerjenin alımı ile ortaya çıkacak hafif veya şiddetli reaksiyonlar BDT ile öngörülebilir, böylece tanı için risk içerecek besin yükleme testine gereksinim azalır.

Tablo 1. Seçilmiş Besinler İçin Tanısal Değerlendirme (Kaynak 20'den kısaltılarak alınmıştır.)

Tanısal test	İnek sütü	Yumurta	Yer fıstığı	Fındık	Susam	Buğday
Deri prik testi						
Kestirim noktası (mm)	4 (3-8)	5 (3-8)	4 (3-8)	5 (3-7)	8 (4-10)	3 (3-5)
Sensitivite	0,52 (0,24-0,79)	0,68 (0,37-0,88)	0,84 (0,69-0,92)	0,82 (0,68-0,91)	0,70 (0,55-0,82)	0,53 (0,23-0,81)
Spesifisite	0,80 (0,65-0,90)	0,77 (0,64-0,86)	0,86 (0,79-0,91)	0,78 (0,44-0,94)	0,89 (0,76-0,95)	0,72 (0,57-0,84)
Spesifik IgE						
Kestirim noktası (KU/L)	3,5 (0,9-10,5)	3,5 (1,7-5,5)	4,3 (0,35-10)	2,34 (0,6-6,3)	7,5 (0,9-50)	0,6 (0,35-5,6)
Sensitivite	0,82 (0,59-0,94)	0,85 (0,77-0,90)	0,81 (0,71-0,88)	0,79 (0,71-0,85)	0,70 (0,23-0,95)	0,72 (0,54-0,84)
Spesifisite	0,92 (0,80-0,97)	0,73 (0,63-0,80)	0,83 (0,71-0,90)	0,62 (0,38-0,81)	0,83 (0,26-0,99)	0,79 (0,68-0,86)
Bileşen spesifik IgE						
Kestirim noktası (KU/L)	Kazein 2,6 (1,0-5,3)	Ovomukoid 0,8 (0,35-3,7)	Ara h2 0,44 (0,3-1,3)	Cor a 14 0,64 (0,35-3,5)	Ses i1 2,0 (0,3-4,0)	Omega-5 gliadin 0,3 (0,1-0,6)
Sensitivite	0,67 (0,53-0,78)	0,74 (0,54-0,87)	0,82 (0,77-0,86)	0,73 (0,53-0,87)	0,77 (0,64-0,86)	0,79 (0,68-0,88)
Spesifisite	0,93 (0,85-0,97)	0,91 (0,87-0,93)	0,92 (0,87-0,95)	0,95 (0,90-0,98)	0,87 (0,77-0,92)	0,78 (0,66-0,86)
Bazofil aktivasyon testi						
Kestirim noktası (%CD 63+bazofil)			5,0 (4,7-7,1)		10,9 (8,2-11,6)	
Sensitivite			0,84 (0,76-0,90)		0,89 (0,80-0,94)	
Spesifisite			0,90 (0,83-0,94)		0,93 (0,76-0,98)	

Besin alerjisinde bileşene dayalı tanı testinin bir kullanım alanı da pişmiş ve çiğ besin formlarının hasta tarafından tolere edilebilirliği konusunda fikir verici olmasıdır. Örnek olarak inek sütü alerjenleri içerisinde yer alan majör alerjen kazeindir ve bu protein ısıya dayanıklıdır. Yüksek ısıya rağmen alerjenitesini koruyan kazeine karşı sIgE değerleri yüksek olan hastaların, pişmiş süt ürünleri ile reaksiyon verme ihtimalleri yüksektir (19).

Atopik dermatitte inhalen/besin alerjisi eşlik ediyorsa, eğer tanı ve izlemde DPT, alerjene spesifik IgE ve BYT ile karar verilemiyorsa BDT kullanılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**). Atopik dermatitte BDT besin veya inhalen alerjen duyarlılığının gösterilmesi ve çapraz reaksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır.

Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi 2023 yılında yayınladığı besin alerjisi rehberinde yer fıstığı, fındık ve kaju alerjisi şüphesi varlığında DPT ve sIgE testine ek olarak mümkün ise Ara h 2, Cor a 14 ve Ana o 3 bileşenlerinin de bakılmasını önermiştir. Özellikle polen duyarlı hastalarda, bu besin alerjilerinin kesin tanısını koymak için BDT önem arz etmektedir (20).

Atopik dermatit hastalarında BDT'nin farklı bir kullanım alanı da mikrobiyal alerjenlere karşı gelişmiş olan sIgE antikorlarının gösterilmesidir. Atopik dermatitte cilt mikrobiyomunun hastalık gelişimi ve seyrinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle bazı mikrobiyal alerjenlerin konak immün sistemi ile etkileşime girerek AD'deki cilt enflamasyonunu artırabileceği bilinmektedir (19) *Mallassezia sympodalis* adlı fungusun alerjenlerinden Mala s 11'in insan manganez süperoksit dismutaza (MnSOD) %50 oranında, *Aspergillus fumigatus* (Asp f 6) MnSOD'a ise %56 homolog olduğu, bu alerjenlerin otoreaktif T hücrelerini indükleyip insan homolog proteinleri ile reaksiyona girerek cilt enflamasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (21, 22). Yine AD için patojenik rolü olan *S. aureus* bakterisinin enterotoksinleri, superantijen familyasına ait olup T hücre ve makrofajlardan sitokin salınımına yol açmakta ve ciltteki enflamasyonu artırmaktadır. *S. aureus* alerjenlerine karşı sIgE, AD şiddeti ile korelasyon göstermektedir.

Bileşene dayalı tanı testinde az miktarda kan ile yüzden fazla bileşen çalışılmaktadır, bu nedenle ortaya çıkan verilerin hangisinin klinik olarak anlamlı olduğunu değerlendirmek deneyim gerektirmektedir. Bu testin deneyimli bir alerjist tarafından uygun endikasyonlarda istenerek yorumlanması önemlidir. Bileşene dayalı testin günlük pratikte önerilebilmesi için geniş çaplı prospektif kohort

çalışmaları ile çeşitli yüksek riskli gruplardaki sonuçlara ihtiyaç vardır (1).

Bazofil aktivasyon testi

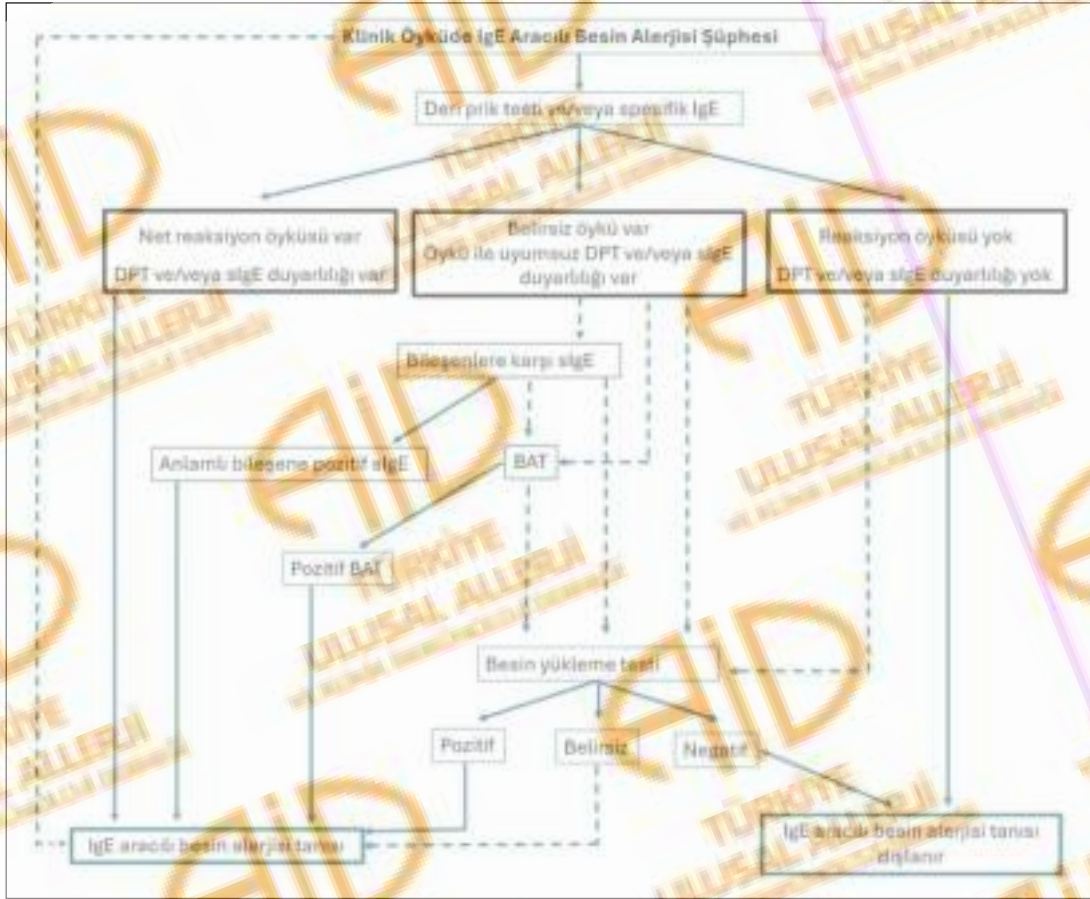
Bazofil aktivasyon testi (BAT), alerjen veya kontrolün stimülasyonu sonrası bazofil aktivasyonunu, akım sitometri ile ölçen fonksiyonel bir testtir. Hastaya ait kan alerjen ile stimüle edilir, alerjene özgü IgE düzeyi değil, bağlanma değerlendirilir. Provokasyon testi ile karşılaştırıldığında BAT daha az invaziv, daha ucuz ve konforlu bir tetkiktir (23).

Bazofil aktivasyon testinin AD tanısında kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Bazofil aktivasyon testleri için validasyon, standardizasyon, tekrarlanabilirlik ve güvenilirlik için kalite kontrolüne gereksinim vardır. Bu nedenler ile, BAT henüz alerjik hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanıma girmemiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla BAT'ın kuruyemiş, inek sütü ve yumurta alerjileri tanısında yararlı bir test olduğu, tek başına veya diğer tanısal testlerle kombine kullanımının BYT gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (24-26). Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi 2023 yılında yayınlanan besin alerjisi rehberinde, yer fıstığı ve susam alerjisinde BAT'ın tanısal performansının çok yüksek olduğunu vurgulamış, ancak sIgE ve DPT'ye göre pahalı ve her merkezde ulaşılmasının zor olması nedeniyle bu testler ile tanıda netlik olmadığında kullanımını önermiştir (20). Besin alerjileri için önerilen tanısal akış şeması **Şekil 1**'de özetlenmiştir. Bazofil aktivasyon testi için analitik ve klinik validasyon, standardizasyon, sonuçların tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği için kalite kontrolüne gereksinim vardır. Bu nedenle henüz yaygın olarak kullanıma girememiştir (23).

Biyobelirteçler

Biyobelirteç; normal biyolojik veya patolojik süreçlerin, bir maruziyetin veya tedavi dahil bir girişime yanıtın göstergesi olarak ölçülen bir parametre olarak tanımlanır. Biyobelirteçler temel olarak iki kategoriye ayrılabilir. Birinci kategori; hastalık geliştirme riskini değerlendirmek için kullanılan tarama biyobelirteçleri, aktif hastalığı olan kişilerde kullanılan tanısal biyobelirteçler ve hastalığın ilerleyişini ve nüksü göstermek için kullanılan prognostik biyobelirteçlerdir. İkinci kategori; tedavi etkisini değerlendiren hastalık şiddeti biyobelirteçleri ve yan etkileri değerlendiren farmakodinamik biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler kan, tükürük, idrar ve cilt dahil doku örneklerinden çalışılabilir. Atopik dermatitte birçok farklı potansiyel biyobelirteç olmasına karşın henüz hiçbirisi günlük kullanıma girmemiştir (27).



Şekil 1. İmmunoglobulin E aracılı besin alerjisinde tanısal algoritma

BAT: Bazofil aktivasyon testi, DPT: Deri prik testi, IgE: İmmunoglobulin E, sIgE: Spesifik immünoglobulin E

Atopik dermatit biyobelirteçleri içinde teröpatik cevabı öngören prediktif biyobelirteç ile hastalık ilerleyişini öngören prognostik belirteçlerin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Stratum korneumun lipid yapısında değişikliklerin (düşük fitosfingozin düzeyleri) ve bantla sıyrılan deri örneklerinde aktivasyon regulated kemokin (TARC)/kemokin C-C motif ligand 17 (CCL17) yüksekliklerinin AD gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Kord kanında TARC ve IgE düzeyinin yüksek olmasının süt çocukluğu döneminde AD gelişme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Birçok çalışmada çocuklarda AD şiddetinin CCL7/TARC düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29-31). CCL17/TARC daha çok timusta eksprese edilir, kemokin reseptörü olan CCR4'ün ligandı olup Th2 hücre migrasyonunu indükler (32). Atopik dermatitli deride epidermisteki keratinositlerde, vasküler endotel hücre, T hücre ve dentritik hücrelerde eksprese olur (33). Sağlıklı erişkinlerdeki düzeyi 450 ng/ml altında olup, çocuklarda ise yaşa göre

değişiklik göstermektedir (31). Bu biyobelirteç ile ilgili çalışmaların çoğu Japonya'da yapılmıştır. CCL17/TARC 2008 yılından bu yana Japonya'da ticari olarak bulunmakta ve sağlık sigortası tarafından karşılanmaktadır. En son yayınlanan Japonya Atopik Dermatit Rehberinde bu belirteç; hastalık progresyonunu, hastanın eğitim ve tedavisine cevabını yansıtmaları nedeniyle önerilmiştir (13, 34, 35).

Prediktif belirteçlerden Th17 ilişkili bir sitokin olan CXCL2 düzeyinin yüksekliğinin dupilumab tedavisine, Th1/interferon ilişkili sitokin olan CXCL9 yüksekliğinin siklosporin tedavisine yanıtı öngörmeye yardımcı olduğu belirtilmiştir (35). Başlangıçta lezyonlu derideki CCL22 ekspresyonunun ise farklı yolları etkileyen topikal krisaborol, siklosporin ve fezakimumab gibi tedavilere iyi yanıtı öngören bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (35). Klinik şiddeti gösteren biyobelirteçler içinde enflamasyonu gösteren serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ile alerji ilişkili eozinofil sayısı ve eozinofilik katyonik protein çe-

şitli çalışmalarda araştırılmıştır (34). Atopik dermatit patogenezinde yer alan Th2/Th22 yolağındaki sitokinler ve kemokinler de AD'nin şiddeti ile uyumlu bulunmuş olan diğer biyobelirteçlerdir. Bu belirteçlerin serum düzeyleri orta ve ağır AD hastalarda yüksek iken hafif AD hastalarda düşük bulunmuştur (36). Bariyer ilişkili olası biyobelirteçler olan filaggrin (FLG), lorikrin, doğal nemlendirici faktör (DNF) düzeyleri ise AD şiddeti ile ters ilişkili, periostin ise hastalık şiddetini öngörmeye yetersiz bulunmuştur (37, 38).

Sonuç olarak, AD'ye yaklaşımı kolaylaştıran ve hasta yönetimini geliştirmeye yardımcı birçok biyobelirteç olmasına rağmen, hâlen geniş ölçekli farklı fenotiplerdeki hastaları kapsayıcı ve kanıta dayalı verilerin desteklediği bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wichmann K, Heratizadeh A, Werfel T. In-vitro diagnostic in atopic dermatitis: Options and limitations. *Allergol Select*. 2017;1(2):150-159.
2. Hauk PJ. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(3):188-194.
3. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007;62(7):723-728.
4. 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(2):295-9.e27.
5. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-2744.
6. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *Atopy Patch Test Study Group*. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):187-193.
7. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, Wilson BB, Platts-Mills TA, Wheatley LM. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1273-1279.
8. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3.
9. 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(6):1218-1233.
10. 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 Dec;61(12):1377-84.
11. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59(7):690-697.
12. Smith PH, Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al., editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1108-1118.
13. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356-369.
14. 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(2):338-351.
15. Cartledge N, Chan S. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):171-179.
16. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25.e43.
17. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yazarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):284-289.
18. Riggioni C, Ricci C, Moya B, Wong D, van Goor E, Bartha I, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;79(2):324-352.
19. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34 Suppl 28:e13854.
20. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076.
21. Vilhelmsson M, Glaser AG, Martinez DB, Schmidt M, Johansson C, Rhyner C, et al. Mutational analysis of amino acid residues involved in IgE-binding to the *Malassezia sympodialis* allergen Mala s 11. *Mol Immunol*. 2008;46(2):294-303.
22. Schwienbacher M, Israel L, Heesemann J, Ebel F. Asp f6, an *Aspergillus* allergen specifically recognized by IgE from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, is differentially expressed during germination. *Allergy*. 2005;60(11):1430-1435.

23. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420-2432.
24. Jaumdally H, Kwok M, Jama Z, Hesse-Lampert R, McKendry R, Galvez O, et al. Basophil activation test has high reproducibility and is feasible in the clinical setting. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(11):e13870.
25. Santos AF, Bergmann M, Brough HA, Couto-Francisco N, Kwok M, Panetta V, et al. Basophil Activation Test Reduces Oral Food Challenges to Nuts and Sesame. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):2016-2027.e6.
26. Licari A, D'Auria E, De Amici M, Castagnoli R, Sacchi L, Testa G, et al. The role of basophil activation test and component-resolved diagnostics in the workup of egg allergy in children at low risk for severe allergic reactions: A real-life study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(8):e14012.
27. Bakker D, de Bruin-Weller M, Drylewicz J, van Wijk F, Thijs J. Biomarkers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1163-1168.
28. Rinnov MR, Halling AS, Gerner T, Ravn NH, Knudgaard MH, Trautner S, et al. Skin biomarkers predict development of atopic dermatitis in infancy. *Allergy*. 2023;78(3):791-802.
29. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, De Jong E, Bruinzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):334-340.
30. Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):346-351.
31. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K, et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(7):633-641.
32. Saeki H, Tamaki K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2006;43(2):75-84.
33. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):535-541.
34. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, et al. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1174-1190.
35. Glickman JW, Han J, Garcet S, Krueger JG, Pavel AB, Guttman-Yassky E. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3622-3625.
36. He H, Del Duca E, Diaz A, Kim HJ, Gay-Mimbrera J, Zhang N, et al. Mild atopic dermatitis lacks systemic inflammation and shows reduced nonlesional skin abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1369-1380.
37. 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.e1.
38. Uysal P, Birtekocak F, Karul AB. The Relationship Between Serum TARC, TSLP and POSTN Levels and Childhood Atopic Dermatitis. *Clin Lab*. 2017 Jul 1;63(7):1071-1077.

F. Hastalığın Şiddetinin Derecelendirilmesi

Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER

Atopik dermatit (AD) şiddetinin değerlendirilmesi, tedavi kararında ve tedaviye yanıtın izleminde hayati öneme sahiptir. Klinik pratikte kullanılacak ölçüm araçlarının geçerli, güvenilir, hızlı tamamlanabilen ve puanlanabilen, mevcut klinik çalışma akışlarına kolayca entegre edilebilir olması beklenmektedir. Bu araçlardan hasta tarafından bildirilen verilerden elde edilen ölçüm ve skorlamalarda yaşam kalitesi, kaşıntı, ağrı ve uyku bozukluğu, ruh hâli, hastalık kontrol seviyesi gibi parametreler yer alırken klinisyen tarafından bildirilen skorlarda vücut yüzey alanına göre yaygınlık ve belirtilerin şiddeti değerlendirilmektedir (1).

Günümüzde AD şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılacak herhangi bir ölçek; bütünsel olarak tek başına hastalığın cilt belirti ve bulgularını tanımlamakta, yaşam kalitesine ve ruh sağlığına etkilerini ölçmekte ve tedavi yanıtını izlemede yeterli değildir. Öte yandan farklı ölçeklerin birleşik şekilde kullanımı, tüm bu alanlarda AD şiddetinin belirlenmesine yardımcı olsa da klinisyene günlük rutin pratiğinde uygulama kolaylığı sağlayamaz ve harcanan süre açısından zorlayıcı olmaktadır. Klinisyenin ölçek seçimini yapılabilmesi için AD'de şiddetin derecelendirilmesinde kullanılabilecek farklı ölçeklerin klinik ölçüm alanlarına göre yerleşimleri **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1. Atopik Dermatit Şiddetini Değerlendirmek için Kullanılan Klinik Alanlar ve Araçlar

Klinik Bulgular	Yaşam Kalitesi	Hasta Beyanı ile Cilt Belirtileri	Uyku Belirtileri	Klinik Bulgular ve Hasta Beyanı ile Belirtiler	Hastalık Kontrolü	Ruh Sağlığı Belirtileri	Hasta Beyanı ile Klinik Belirtiler
EASI*	DLQI*	POEM*	NRS Uyku Bozukluğu	SCORAD	ADCT*	HADS	PtGA/PrtGA
IGA	ItchyQoL	NRS en kötü veya ortalama kaşıntı*	PROMIS Uyku Bozukluğu	Rajka-Langeland	RECAP*	PHQ9	
BSA	Skindex-29	PO-SCORAD	PROMIS Uyku ilişkili Kısıtlılık			PROMIS Anksiyete	
IGA*BSA	EQ-5D	VRS en kötü veya ortalama kaşıntı	PROMIS Kaşıntı Anketi			PROMIS Depresyon	
Objektif-SCORAD	SF-12/36	VAS Kaşıntı				PROMIS Bilişsel İşlev	
	PROMIS Global Sağlık	NRS-Cilt Ağrısı				GAD-7	
	PROMIS Kaşıntı Anketi	PROMIS Kaşıntı Uyarıları					

*AD için 'Harmonizing Outcome Measures for Eczema' uzlaşısında (2) klinik araştırmalarda kullanılması benimsenen araçlar.

AD: Atopik dermatit, **ADCT:** Atopik dermatit kontrol testi, **BSA:** Vücut yüzey alanı, **DLQI:** Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi, **EASI:** Egzama alanı ve şiddet indeksi, **EQ-5D:** Avrupa Yaşam Kalitesi, 5 Boyutu, **GAD-7:** Jeneralize anksiyete durumu-7, **HADS:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, **IGA:** Araştırmacı global değerlendirme, **NRS:** Sayısal derecelendirme ölçeği, **PHQ:** Hasta sağlık anketi, **POEM:** Hasta odaklı egzama ölçeği, **PO-SCORAD:** Hasta odaklı SCORAD indeksi, **PROMIS:** Hasta tarafından bildirilen sonuçların ölçüm bilgi sistemi, **PtGA:** Hasta tarafından bildirilen global değerlendirme, **PrtGA:** Ebeveyn tarafından bildirilen global değerlendirme, **QoL:** Yaşam kalitesi, **RECAP:** Atopik egzama özeti, **SCORAD:** Atopik dermatit şiddetini skorlama indeksi, **SF-12/36:** 12/36 ögeli kısa form anketi, **VAS:** Görsel analog ölçek, **VRS:** Sözel derecelendirme ölçeği.

Klinik Pratikte Atopik Dermatit Şiddetinin Değerlendirilmesi	Belirtiler	• vIGA • EASI • SCORAD • R-L
	Belirtiler	• SCORAD • R-L • NRS kauntı, ağrı, uyku • PHQ2 • PtGA/PtGA • POEM/ADCT-RECAP (yetişkin ek şiddet tanıma)
	Yaşam Kalitesi	• DLQI • CDLQI • IDLQI

Şekil 1. Klinik Pratikte Atopik Dermatit Şiddetinin Değerlendirilmesi

ADCT: Atopik dermatit kontrol testi, **DLQI:** Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (erişkin, çocuk, süt çocuğu), **EASI:** Egzama alanı ve şiddet indeksi, **vIGA:** Valide araştırmacı global değerlendirme, **NRS:** Sayısal derecelendirme ölçeği, **PHQ2:** Hasta sağlık anketi, **POEM:** Hasta odaklı egzama ölçeği, **PtGA:** Hasta tarafından bildirilen global değerlendirme, **PrtGA:** Ebeveyn tarafından bildirilen global değerlendirme, **RECAP:** Atopik egzama özeti, **R-L:** Rajka-Langeland, **SCORAD:** Atopik dermatit şiddetini skorlama indeksi.

Bu tabloda AD ile ilgili klinik araştırmalarda kullanılması 'Harmonizing Outcome Measures for Eczema' uzlaşısında önerilen ölçeklere de yer verilmiştir (2). Bu ölçekler klinik belirtilerin şiddetine göre EASI (Egzama Alanı ve Şiddeti indeksi), hasta tarafından bildirilen semptomların şiddetine göre POEM (Hasta Odaklı Egzama Ölçeği), NRS-11, uzun vadeli kontrol için RECAP (Atopik Egzama Özeti) veya ADCT (Atopik Dermatit Kontrol Aracı), yaşam kalitesi için DLQI (yetişkinler), CDLQI (çocuklar), IDQoL (bebekler) olarak sıralanmaktadır. Klinisyen, tüm bu ölçekleri günlük pratikte her bir hastaya her kontrol ziyaretinde uygulamak yerine **Şekil 1**'deki algoritmayı izlemelidir. Öncelikle AD hastalık şiddetini belirleyen klinik durum tanımlanmalı ve ölçmek istenen veriye göre gerekiyorsa sınırlı sayıda ölçeğin kombinasyonu kullanılmalıdır.

Atopik dermatit hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, klinisyenlerin kullanımı için SCORAD "AD şiddetini skorlama indeksi" (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index*), araştırmacıların kullanımı için ise EASI "Egzama alanı ve ağırlık indeksi" (*Eczema Area and Severity Index*) öne çıkmakta olduğundan daha detaylı anlatılacaktır. Ancak yaşam kalitesinin AD'ye özgü değerlendirilmesi ve bu alanın hasta odaklı AD şiddetinin değerlendirilmesinde standarde olarak yer almasına dair ihtiyaçlar, yakın zamanda ya-

yınlanan bir derlemede raporlanmıştır (3). Öte yandan AD şiddetini değerlendirmede kullanılan ölçek ve indekslerin pratik, doğru, kolay ve sık uygulanabilmesi için gerek hekimler gerekse hastaların kullanımına yönelik mobil cihaz uygulamaları günümüzde geliştirilmektedir (4).

Sonuç olarak klinisyen ve araştırmacı olarak sıklıkla kullanılması önerilen iki indeks aşağıdaki şekilde kullanılmaktadır.

SCORAD: Yaygın kullanılan, güvenilir ve iyi uyarlanmış bir testtir. Nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır (**Şekil 2**) (5, 6).

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. Pratik olarak bu sayıların akılda tutulması güç ise hastanın avuç içi kendi vücut yüzey alanının %1'i olarak kabul edilir ve egzama yaygınlığı buna oranla kolaylıkla belirlenir.

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla; 1. Eritem, 2. Ödem/ papulasyon, 3. Sulanma/ kabuklanma, 4. Ekskoriasyon, 5. Likenifikasyon ve 6. Kuruluktur.

SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi

A. Yayılım (Yüzey alanına göre hesaplanır, toplam puan 100)

2 yaşın altında

Büyük çocuklarda

Skor:

B. Yoğunluk

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

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

Şekil 2. SCORAD: Atopik dermatitin ağırlığını skorelama indeksi (Ek 1)

Her bir belirteç 0-3 arasında (0= yok; 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 yakınmalarının 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 (5). En yüksek alınabilecek puan 103'tür.

Sadece A ve B puanı toplanarak objektif SCORAD (oSCORAD) değeri elde edilir.

58

EASI: “Egzama alanı ve ağırlık indeksi” (*Eczema Area and Severity Index*), semptomların doktor tarafından değerlendirildiği, uygulaması kolay ve SCORAD gibi iyi uyarlanmış bir testtir (7, 8). Öncelikle dört vücut bölgesi değerlendirilir; baş/boyun (%10), kollar (%20), gövde (%30) ve bacaklar (%40). Bu bölgeler, vücudun toplam yüzey alanına göre yüzdelik ağırlıklarla değerlendirilmektedir. Her bölge için dört semptom (kızarıklık, kalınlaşma, kaşıntı izleri, ödem) 0-3 arasında puanlanır (0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli). Ardından etkilenen alan yüzdesinin hesaplanmasına geçilir ve her bölge için egzama kaplı alanın yüzdesi şu şekilde değerlendirilir: %0: 0 puan, %1-9: 1 puan, %10-29: 2 puan, %30-49: 3 puan, %50-69: 4 puan, %70-89: 5 puan, %90-100: 6 puan. Her bölgedeki şiddet skorları (örneğin kızarıklık ve kalınlaşma) o bölgenin etkilenen yüzey alanı yüzdesi ile çarpılır ve vücudun toplam yüzdesine göre ağırlıklandırılır. Örneğin, baş/boyun bölgesi toplam yüzeyin %10’unu kapsar, bu nedenle burada hesaplanan puan 0,1 ile çarpılır. Toplam skor olarak tüm bölgelerdeki puanlar toplanarak 0-72 arasında bir EASI skoru elde edilir. EASI skorunun yorumlanması için ise 0: hastalık yok, 1-7: hafif egzama, 8-15: orta şiddetli egzama, 16-23: şiddetli egzama, 24-72: çok şiddetli egzama olarak sınıflanmaktadır.

Bu skor, tedavi sürecini izlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Yüksek bir EASI skoru daha geniş yüzey alanında ve şiddetli semptomlarla seyreden bir egzama vakasına işaret eder. Tedavi süresince bu skorun düşmesi, semptomların azalmasını ve iyileşmeyi gösterir (Şekil 3) (8).

KAYNAKLAR

1. Narla S, Silverberg JI. Which Clinical Measurement Tools for Atopic Dermatitis Severity Make the Most Sense in Clinical Practice?. *Dermatitis*. 2024;35(S1):S13-S23.
2. Home for Eczema. Home for Eczema [Internet]. [cited 2024 Dec 30]. Available from: <https://www.homeforeczema.org/>
3. Li A, Zhang M, Yang Y, Zhang J, Xie X, Li X, Zhang H. Patient-reported outcome (PRO) instruments for disease severity and quality of life in patients with atopic dermatitis: a systematic review of English and Chinese literature. *Ann Transl Med*. 2022;10(16):906.
4. Maintz L, Bieber T, Bissonnette R, Jack C. Measuring Atopic Dermatitis Disease Severity: The Potential for Electronic Tools to Benefit Clinical Care. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1473-1486.
5. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
6. Harmancı K, Uysal P, Arga M. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(Ek 2):75.
7. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187-192.
8. EASI User Guide. [Internet]. 2017 Jan [cited 2024 Dec 30]. Available from: <https://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-jan-2017-v3.pdf>

Her belirtide şiddetinin derecesi için:

0 = temiz/yok
1 = hafif
2 = orta
3 = şiddetli

Alan Skoru*							
% Etkilenme	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100
Alan Skoru	0	1	2	3	4	5	6

EASI

Bölge	Eritem (0-3)	Ödem/ Papül (0-3)	Kaşıntı izleri (0-3)	Kalınlaşma (0-3)	Alan skoru (0-6)	Katsayı	Skor
Baş/Boyun	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.1	
Gövde	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.3	
Üst ekstermite	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.2	
Alt ekstermite	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.4 (erişkin) x 0.3 (çocuk)	
Final EASI skoru 4 bölgenin toplamıdır (0-72):							

EASI skoru yorumu

Temiz	Çok hafif	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
0	0.1-1.0	1.1-7.0	7.1-21.0	21.1-50.0	50.1-72.0

*EASI alan skoru hesaplamak için



Şekil 3. EASI: Eczama alanı ve ağırlık indeksi (Ek 2)

Eczema Area and Severity Index (EASI)

Yüzey alanı						
0	1	2	3	4	5	6
Yok	<%10	%10-29	%30-49	%50-69	%70-89	%90-100
Eritem		(E)				
0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Ağır		Güçlkle fark edilebilen hafif pembe eritem Koyu pembe rahatlıkla fark edilebiliyor Koyu kırmızı				
İnfiltrasyon/Papulasyon		(İ)				
0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Ağır		Zorlukla seçilebilen kabarıklık Kolaylıkla seçilebilen kabarıklık, yaygın değil Belirgin kabarıklık ve yaygın				
Ekskoriasyon		(Eks)				
0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Ağır		Ekskoriasyon izleri belirgin ama derin deri hasarı yok Deride çizgisel derin deri hasarını gösteren lezyonlar (Erozyon, kabuklanma) Çok sayıda erozyon ve kabuklanma bulguları				
Likenifikasyon		(L)				
0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Ağır		Sadece dokunmakla deri kalınlaşması hissedilebilir, deri çizgileri hafif artmış Deride belirgin kalınlaşma, dışardan gözle görülür çapraz çizgilenmeler Kalın deri ve aşırı çapraz çizgilenmeye bağlı deri bulguları				
Baş-Boyun		(E+İ+Eks+L)xAlanx0.1		(.....+.....+.....+.....) x.....x 0.1=		
Gövde		(E+İ+Eks+L)xAlanx0.3		(.....+.....+.....+.....) x.....x 0.3=		
Üst Ekstremité		(E+İ+Eks+L)xAlanx0.2		(.....+.....+.....+.....) x.....x 0.2=		
Alt ekstremité		(E+İ+Eks+L)xAlanx0.4		(.....+.....+.....+.....) x.....x 0.4=		
TOPLAM EASI skoru						

Şekil 3. EASI: Eczama alanı ve ağırlık indeksi (Ek 2)

G. Ayırıcı Tanı ve Eşlik Eden Hastalıklar

G1. Deri Hastalıkları

Prof. Dr. Ülker GÜL

ALERJİK KONTAKT DERMATİT

Alerjik kontakt dermatit (AKD), alerjen madde ile önceden duyarlanmış kişilerde tip dört aşırı duyarlılık yanıtı sonucu gelişen enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-3). Toplumda AKD insidansı %1-10 arasında olduğu tahmin edilse de; hastalığın bildirimi tam olarak yapılmadığından gerçek insidansı bilinmemektedir (1-3). Sanayileşme, kozmetik ürün ve kişisel bakım ürünlerinin kullanımının artmasına paralel olarak AKD prevalansında da artış görülmektedir (4).

Alerjik kontakt dermatit oluşumunda genetik duyarlılık, ırk, yaş, cinsiyet, gebelik gibi fizyolojik durumlar, temas bölgesi, deri bariyerinin bozulması, eşlik eden hastalıklar, bazı ilaçlar, yüksek ısı ve nem gibi çevresel özellikler etkili faktörlerdir (1-6). Alerjik kontakt dermatit mesleki olarak da görülebilir. Mesleki AKD'ler, kontakt dermatitlerin (KD)'lerin yaklaşık %20'sini oluşturur (5, 6).

Alerjik kontakt dermatit gelişimine yol açan 5000'den fazla alerjen bulunmaktadır ve her geçen gün alerjen sayısı artmaktadır. Alerjenler coğrafyaya, kişisel alışkanlıklara, mesleğe, hobilere ve sıklıkla yasal olarak izin verilen kimyasal maddelere bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterir (1-3, 7-9). Genel popülasyondan yama testi yapılmış 20.107 kişiyi kapsayan toplam 28 çalışmanın meta-analizinde en yaygın alerjenin nikel (%11,4) olduğu; bunu koku karışımı I (%3,5), kobalt (%2,7), myroxylon pereirae (%1,8), krom (%1,8), p-fenilendiamin (%1,5), metilklorozotiazolinon/metilzotiyazolinon (%1,5) ve kolofonyumun (%1,3) izlediği bildirilmiştir (4). Ülkemizde toplam 596 hasta üzerinde yapılan çalışmada en sık etken olan alerjenler nikel sülfat (%20), tekstil boyası karışımı (%8,6), kobalt

klorür (%8,3), potasyum dikromat (%8), p-fenilendiamin bazı (%4,5), Peru balsamı (%4,3), metilklorozotiyazolinon/metilzotiyazolinon (%3,8), tiuram karışımı (%3,6), koku karışımı I (%3) ve metilzotiyazolinon (%2,9) olarak bulunmuştur (10).

Lezyonlar akut dönemde kaşıntılı eritemli makül, papül, vezikül ve büllerin izlendiği egzamatöz görünümündedir. Bir iki hafta sonra sulantı azalır, subakut dönemde veziküllerin yerini krutlar alır ve deskuamasyon belirgindir. Alerjenle temas devam eder ise kronikleşir. Kronik dönemde lezyonda kuruluk ve likenifikasyon oluşur. Lezyonlar keskin sınırlı olup temas bölgesine lokalizedir. Lezyonlar temas olan her yerde gözlenebilir. En sık gözlenen bölgeler eller (%80) ve yüzdür (%10). Keilit ve stomatit gibi mukoza bulguları ile de ortaya çıkabilir (1-3, 7, 8). Temas direkt deriye olabileceği gibi hava yolu ile de olabilir. Ayrıca alerjenin vücudun bir kısmından diğerine aktarılması (*ektopik AKD*) ya da yakınlardaki bir kişiden aktarılması (*eşlikçi AKD*) şeklinde de gözlenebilir. Daha önce duyarlanmış bir alerjene deri dışında sistemik (örneğin solunum yolu, gastrointestinal yol, intravenöz ve intramusküler) maruz kalma ile sistemik KD de görülebilir (11, 12). Alerjik kontakt dermatit egzamatöz olmayan görünüm ile de ortaya çıkabilir: Eritema multiforme benzeri, purpurik, likenoid, lenfomatoid, pigmente, püstüler, dizidroziform ve ödematöz. Ödematöz tip AKD bazı olgularda anjioödem ile karışabilir (12, 13).

Genellikle tanı koymak kolaydır. Bazı olgularda iritan KD, numuler dermatit, eritema multiforme, purpurik deri lezyonları, likenoid ilaç erüpsiyonu, melasma, püstüler lezyonlar, tinea korporis, tinea pedis ya da anjioödem ile karıştırılabilir (1-3, 12).

Alerjik kontakt dermatitin AD'den ayrımı: akut ve kronik dönem lezyonları AD'de gözlenen lezyonların görünümüne benzer. Eğer alerjen AD'in lezyonlarının sık gözlemlendiği deri bölgelerine temas ediyor ise, AKD lezyonları rahatlıkla AD ile karıştırılabilir. Örneğin hava yolu ile alerjene temas sonucu bir çocukta gözlenen yanaklardaki AKD lezyonları, AD yanlış tanısı alabilir. Antekubital bölgeye sürülen bir şeye karşı (örneğin nemlendirici, topikal tedavi ajanları ve koku) gelişen AKD lezyonları da AD olarak yanlış tanı alabilir. Bir detektif gibi lezyon alanına temas eden tüm maddeler/ürünler sorgulanmalıdır. Diğer açıdan lezyon alanına temas eden tüm takı ve aksesuarlar da gözden geçirilmelidir. Örneğin metal sapını antekubital bölgeye sıkıştırarak çanta kullanan kişilerde AD benzeri nikel bağli AKD lezyonlarına da rastlanabilir. Bu nedenle bazen AD lezyonu mu ya da AKD lezyonu mu ayrımını yapabilmek de zaman alabilmektedir (14, 15). Alerjik kontakt dermatit lezyonunu AD'den ayrımında temas eden yer dışında AD lezyonlarına rastlanamaması, temas kesilince lezyonlarda iyileşme olması, detaylı öykü ile temas eden etkenin ya da temas yolunun tespit edilmesi, çocuklukta AD öyküsünün olmaması ya da atopi kriterlerinin eşlik etmemesi gibi faktörler bulunabilir (14, 15).

Diğer açıdan değerlendirildiğinde AD'li olgularda AKD de gelişebilir. Daha önceleri AD'li olgularda AKD gelişiminin nadir olduğuna inanılıyordu. Bu görüş, AD'de bağışıklık tepkilerini karakterize eden Th2 eğilimi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında temas duyarlılığı riskini düşürüyor gibi görünmesine bağlanmaktaydı. Ancak, AD'li olgularda AKD'in de birlikte gözlemlendiğine dair yayınlar son yıllarda dikkati çekmektedir. Atopik dermatitte AKD gelişimine yatkınlık oluşturan bozulmuş bir epidermal bariyer fonksiyonu vardır. Filaggrin gen mutasyonunun AKD geliştirme riskini de artırdığı gösterilmiştir. Atopik dermatitte enflamasyonlu deri yapısı ve bozulmuş deri bariyeri nedeni ile, zayıf alerjenik özellikli maddelere karşı bile KD gelişebilir. Tedavide nemlendirici ve topikal ilaçların kullanımı da kokulara ve nemlendiricilerdeki diğer bileşenlere karşı duyarlılığa neden olabilir. Ayrıca AD'de metal alerjisinin yaygınlığı, AD'li hastaların stratum korneumunda metallerin bozulmuş şelasyonu nedeniyle artmış gibi görünmektedir (14, 15).

Klinik olarak, AKD şüphelenilen olgularda, etken olan maddeyi tespit edebilmek için atopi yama testi (AYT) yapılır. Uygulanacak alerjenler, detaylı öykü ile hasta özelinde belirlenir. Atopi yama testi 48 saat kapalı tutulur ve sonra açılır. İlk okuma açıldıktan 30 dakika sonra gerçekleştirilir. Takiben açık dönemdeki 24 ve 48. saatte okumalar yapılır.

Bazı alerjenler geç pik reaksiyonlar gösterebilir. Negatif sonuç varlığında, geç pik reaksiyondan şüphelenildiğinde; 7 ila 10 gün sonra geç bir okuma düşünülmelidir. Yama testi sonucunda pozitif reaksiyona neden olan alerjen ve pozitiflik derecesi not edilir (1-4). Pozitif AYT varlığında; dikkatli öykü ve fizik muayenenin AYT sonucuyla ilişkilendirilmesi gerekir. Özellikle mesleki KD'de KD ve meslek arasındaki ilişkiyi kurmak da önemlidir. Bu amaçla Mathias kriterleri kullanılır. Yedi sorudan dördüne verilecek olan "evet" yanıtı, olası mesleki bağlantıyı kurmak için yeterli görülmüştür (5, 6) (**Bakınız Bölüm D/3, Tablo 2**).

Alerjik kontakt dermatitte alınacak koruyucu önlemlerin başında etken olan maddenin temasından korunmak gelir (16, 17). Hastalara etken alerjene özel detaylı eğitim verilmelidir. Elde KD'i bulunan olgulara, sık su, sabun, deterjan, kolonya, dezenfektan gibi maddelerin temasının deri bariyerini bozabileceği anlatılmalıdır. En sık kullanılan koruyucu yöntemler bariyer kremler, uygun eldiven kullanımı, bazı alerjenler için oral alım kısıtlamalarıdır. Eldivenlere karşı da KD gelişebilir. Lateks duyarlılığını azaltmak için, pudralı eldiven kullanımından kaçınılmalı ve protein düzeyi azaltılmış eldiven kullanılmalıdır. Alternatif olarak neopren, nitril, sitren-butadien, sitren-etilen-butilen-stüren, vinil gibi eldivenler kullanılan materyallere karşı da KD gelişebilir. Oral alım kısıtlamalarına örnek nikeldir: Metal boruda beklemiş su, metal kapta pişirilen veya saklanan yemekler ile metal çaydanlık kullanımının hastalığı artırabilir. Ayrıca soya (örneğin unu, sosu, eti ve peyniri) gibi nikel içeren gıdalardan sakınılmalıdır. Çapraz reaksiyon veren gıdalar hakkında da hastalara bilgi verilmelidir; muz, kivi, avokado, şeftali, mango, armut, incir, kiraz, erik, domates, patates, kestane, kereviz, fındık ve diğer kabuklu çerezler lateks ile çapraz reaksiyon verir.

Tedavide altın standart temasın engellenmesidir. Lezyonların yaygınlığı ve ciddiyetine göre topikal (akut dönem lezyonlarında krem, kronik dönem lezyonlarında pomad), yine ciddi ve yaygın lezyon varlığında kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi kullanılır. Nemlendiriciler, özellikle de bariyer fonksiyonunu onarıcı ürünler önemli destek ve tedavi ürünüdür. Diğer tedavi seçenekleri topikal kalınörin inhibitörleri, kronik KD'de ise fototerapi veya immün supresif ilaçlardır (örneğin metotreksat, siklosporin ve azatiyoprin) (1-6). Tedavi için verilen ilaçlar da KD'ye neden olabilir. Örneğin topikal kortikosteroidler ile AKD ortaya çıkabilir. Tedaviye cevap yok ise ya da lezyonlarda alevlenme var ise kullanılan tedavi ürünü ile de AYT yapılmalıdır (18).

İRRİTAN KONTAKT DERMATİT

İrritan kontakt dermatit (İKD) deri hücreleri ve bariyerine zarar veren maddeler ve/veya faktörlerle temasın neden olduğu derinin alerjik ve immünolojik olmayan enflamatuvar hastalığıdır (19-21). Tüm kontakt dermatitlerin %80'ini İKD'ler oluşturur. El egzamasının en sık nedeni İKD'dir. Mesleki dermatozlar içinde en sık gözlenen de İKD'dir (5, 6, 22). Deri bariyerine zarar veren faktörlerin başında ıslak çalışma, sabun, deterjan ve çözücülere maruziyet bulunur. Islak çalışma için yüksek riskli meslekler arasında temizlikçiler, kasaplar, aşçılar, güzellik uzmanları ve sağlık çalışanları bulunur (16, 19-21). İrritan maddeler; asitler, alkaliler, metaller, solventler ve dezenfektanlardır. Nitekim Covid-19 pandemisi sırasında sabun ve alkol bazlı el dezenfektanlarının kullanımı ile el yıkama sıklığının önemli ölçüde artması elde İKD sıklığını artırmıştır (22). Dermatitin gelişimini ve şiddetini etkileyen faktörlerin başında irritan maddenin konsantrasyonu ve miktarı ile maruziyetin süresi ve sıklığı gelir. Deri bariyerinin bozuk olması nedeniyle atopik kişilerde İKD daha sık ortaya çıkar. Bu nedenle AD'li kişilerin irritan maddelerle temasın olmadığı bir meslek seçimine dikkat edilmelidir. Son yıllarda atopiden bağımsız olarak İKD'de bazı genetik faktörlerin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (19-21, 23). Bir çalışmada TNF-308 polimorfizminin yüksek irritasyon eğilimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (23). İrritan kontakt dermatit farklı klinik şekillerde gözlenebilir (19, 20):

- Akut İKD: Kuvvetli asit ve bazlar gibi potent iritanların deriye temasından sonraki dakikalar içinde ortaya çıkan, temas bölgesinde keskin sınırlı şiddetli reaksiyondur.
- Subakut İKD (Gecikmiş akut İKD): Antralin, benzalkonyum klorür, tretinoin, podofilin, etilen oksit ve epiklorhidrin gibi bazı maddelerle temas sonrasında genellikle 8-24 saat sonra gecikmiş bir enflamatuvar cevap görülür. Geç ortaya çıkması nedeni ile yanlışlıkla AKD tanısı konulabilir.
- Kümülatif İKD (Kronik İKD): İrritan kontakt dermatitin en sık görülen formudur; sıklıkla İKD denilince akla gelen bu formdur. Zayıf iritanlar (örneğin su, sabun, deterjanlar ve çözücüler) ile tekrarlayan temas sonrasında ortaya çıkar. Deri bariyeri bozulup, derinin tamir kapasitesi aşıldığında dermatit tablosu ortaya çıkar. Kümülatif İKD en sık ellerde, avuç içi ve el sırtında, parmak aralarında lokalize dermatit şeklinde izlenir ancak

vezikül görülmez. Deride kuruluk, eritem, skuam, hiperkeratoz ve ragatlar izlenir.

- Subjektif irritasyon (irritasyon hissi): Lezyon olmaksızın yanma, batma, kaşıntı veya ağrı hissi ile ortaya çıkan bir tablodur. En sık laktik asit ve propilen glolikol sebep olur.
- Diğer klinik formlar: İrritan kontakt dermatit püstüler ve akneiform dermatit (örneğin metal, katran, yağ ve klorlu bileşikler ve bazı kozmetikler), asteatotik iritan dermatit, friksiyonel dermatit, airborne dermatiti ve diaper dermatiti şeklinde de gözlenebilir.

İrritan kontakt dermatit en sık AKD ile karıştırılabilir. İrritan kontakt dermatitin temas eden her kişide gözlenmesi, duyarlanma süresi gerektirmemesi, etken olan maddenin doza bağlı etkisi, lezyonun sadece temas bölgesine sınırlı olması ve subjektif yakınmanın (örneğin yanma, batma ve ağrı) farklı olması ile ayrılır. Alerjik kontakt dermatitte lezyonlar genetik olarak yatkın kişilerde duyarlanma süresi sonrasında ortaya çıkar, alerjenin küçük bir miktarı reaksiyonu başlatır, lezyon temas bölgesinden çevreye yayılım gösterir ve kaşıntılıdır. Bazı olgularda ayırıcı tanıda ayrıca dishidrotik ekzema, nummuler dermatit, kserotik egzama, staz dermatiti, seboreik dermatit, psoriasis, yüzeysel mantar enfeksiyonları, impetigo, fotoalerjik dermatit, fototoksik reaksiyon, güneş yanığı, kutanöz T hücreli lenfoma ve yüz lokalizasyonunda lupus eritematozus akla gelmelidir.

Anamnez ve klinik bulgular tanı koymada yardımcıdır. İrritan kontakt dermatitin AKD'den ayrılamadığı olgularda ayırıcı tanı YT ile yapılır. Diğer bazı dermatozlardan ayırımı için nadiren biyopsi gerekebilir. İrritan olduğu düşünülen madde/maddelerden uzaklaşma ve ıslak ortamdan sakınma ile lezyonların gerilemesi/iyileşmesi tanıda yardımcı olan faktörlerdir.

Tedavide temel yaklaşım iritan maddelerle temasın engellenmesidir. Bu amaçla hastalar koruyucu önlemler açısından eğitilmelidir. Sık yıkama ve uzun süre eldiven kullanma gibi davranışlarının düzeltilmesi sağlanmalıdır. İçine saf pamuklu eldiven üzerine işin özelliğine uygun koruyucu eldiven kullanımı alışkanlık hâline getirilmelidir. Terleme ile nemlendiğinde içteki pamuklu eldiven ile üzerindeki koruyucu eldiven değiştirilmelidir. Deri bariyer fonksiyonu onarılmalıdır. El temizliği ılık suyla, nötr sabun veya sindetlerle yapılmalı; takiben nemlendiriciler uygulanmalıdır. Nemlendiriciler hastalıklı deride enflamasyonu arttırabileceğinden, sadece normal deri alanlarında

kullanılmalıdır. Etkinliklerinin nemlendiricilerden iyi olup olmadığı tartışmalı olsa da bazı yayınlarda bariyer kremlerin kullanımı da önerilmektedir. Tedavide TKS'ler erken dönemde kısa süreli önerilir. Dirençli olgularda fototerapi uygulanabilir (5, 6, 16, 17, 19, 20).

UYUZ (SCABIES, GALE)

Uyuzun etkeni *Sarcoptes scabiei*'dir. Şiddetli kaşıntı ile karakterize bir hastalıktır. *Sarcoptes scabiei*'nin tüm yaşam siklusu insanda geçer. Hastalığın bulaşı iki şekildedir. *Direkt bulaş* yakın deri deri teması ile olur. En sık bulaş yolu cinsel ilişkidir. Bu nedenle eş, çocuk, aile fertlerinde ya da birlikte yaşadıkları kişilerde (örneğin bakımevi ya da kreş) olup olmadığı sorgulanmalıdır. Sarkopt giysilerde ve dış ortamda iki ila üç gün yaşamını sürdürür. Daha az sıklıkla da aynı yatağı paylaşma ya da ortak çamaşır kullanma ile *indirekt bulaş* görülür (24, 25).

Uyuz tanısı için aşağıdaki beş bulgu çok önemlidir:

1. **Kaşıntı:** Parazitin kendisine, yumurtalarına, dışkılarına ya da salgıladığı maddelere karşı gelişen duyarlılık sonucudur ve uyuzda kaşıntı gözlenir. Kaşıntı bulaştan 2-8 hafta sonra ortaya çıkar; tedaviden sonra 4-8 hafta içinde kaybolur. Kaşıntı, parazitin sıcak ortamda hareket etmesine bağlı olarak gece ve sıcak ortamlarda daha fazladır. Kaşıntı şiddetlidir. Kaşıma ile tüneller ekskoriye edilerek yumurtalar harap edilir. Böylece hastada bulunan erişkin parazit sayısı azaltılmış olur.
2. **Tünel (Sillon):** Parazitin stratum korneum içinde açtığı yaklaşık bir cm uzunluğunda, deriden hafif kabarık, S veya Z şeklinde ya da eğik görünümde tünel şeklinde yuvalardır. Tünelin sonunda genellikle içinde sarkopt bulunan küçük vezikül vardır (vesicul perlée). Tüneller orijinal halleri ile görülemez, şiddetli kaşıntı nedeni ile ekskoriyedir. Bu nedenle tünelleri orijinal halleri ile görmek zor olabilir.
3. **Polimorfik lezyonlar:** Kaşıntı, parazitin uyardığı immünolojik yanıt ve sekonder enfeksiyonlar sonucu polimorfik lezyonlar oluşur. Bunlar, eritemli maküller, papüller, vezikül, püstül, krut, ekskoriyasyon, erozyon ve likenifikasyon gibi belirtilerdir. Bazı olgularda uyuz püstüller, vezikül/büller, prurigo nodularis ya da ürtiker tarzında ortaya çıkabilir.
4. **Lezyonların simetrik yerleşmesi:** Uyuzun simetrik yerleşim göstermesi, tanı açısından çok önemlidir. Enfes-

tasyona ait lezyonlar tipik olarak el parmak araları ve bileği, dirsek, koltuk altı ön duvarı, karında kuşak tarzında ve gluteal bölgede lokalizasyon gösterir. Kadınlarda meme başı ve çevresi yerleşimi, erkeklerde glans penis, korpus penis ve skrotum lokalizasyonu oldukça sık görülen ve tanı koydurucu olan lokalizasyonlardır. Erkeklerde genital bölge lezyonlarına '*chancre scabieux*' adı verilir. Çocuklarda daha yaygın bir tutulum vardır; saçlı deri, yüz, boyun, el içi ve ayak tabanında lezyonlar gözlenir.

5. **Aile öyküsü:** Bulaşıcı özelliğinden dolayı bu enfestasyon hastanın yakın ilişkide olduğu bireylerde gözlenir. Bireyler sıklıkla ailesi ile birlikte yaşadığı için, 'aile öyküsü'nün araştırılması çok önemlidir. Anamnezde öncelikle hastanın nerede yaşadığı ya da bulunduğu, hobileri ya da çalıştığı iş öğrenilmelidir; kreş, bakım evleri, güreş sporu gibi yakın temas bunlara birkaç örnektir. Aile öyküsünün bulunmaması uyuz tanısından uzaklaşmaya neden olmamalıdır aksine anamnez derinleştirilmelidir. Hasta tek yaşıyor olabilir veya hastalık bulaşmıştır ancak henüz kaşıntılı döneme gelmediği için fark edilmemektedir ya da aile bireylerinin hasta ile teması yoktur (örneğin hasta iki haftadır kaşınyordur veya eşi üç aydır yurtdışındadır).

Şiddetli kaşıntılara bağlı ekskoriyasyonlar ve hijyen bozulduğu ile sekonder deri enfeksiyonları ortaya çıkar. Enfeksiyon geliştiği durumda glomerulonefrit, romatizmal ateş, romatizmal kalp hastalığı ve hatta sepsis gözlenebilir.

Tünel, tipik kaşıntı, polimorfik simetrik yerleşimli lezyonlar ve aile hikâyesinin bulunması ile tanı kolayca konulur. Tünel ya da vezikülden yapılan kazıntıdan KOH ile hazırlanan preperat ile mikroskop altında parazitin kendisi ya da yumurtaları görülebilir.

Uyuz tanısı için "International Alliance for the Control of Scabies" (IACS, 2018) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1) (26).

Uyuzun ayırıcı tanısında pek çok hastalık yer alır. Tünel görünümü uyuz hastalığı için spesifiktir. Ancak tünellerin kaşıntıya bağlı ekskoriyasyonun yarattığı değişiklikler ile görülemediği durumlarda polimorfik lezyonlar pek çok hastalığı akla getirebilir. Ayırıcı tanıda sıklıkla dermatitis herpetiformis, pediküloz ve AD akla gelmelidir. Bu hastalıklarda tünel yoktur. Erkeklerde chancre scabieux ile sifiliz şankrı bazen birlikte bulunabileceği de (*Gale maske*) akıld tutulmalıdır.

Tablo 1. International Alliance for the Control of Scabies” Tanı Kriterleri (26)

A-Onaylanmış uyuz: Aşağıdakilerden en az biri:

- A1- Işık mikroskopisinde deri kazıntılarında akarlar, yumurtalar veya dışkıların gözlenmesi
- A2- Yüksek güçlü görüntüleme cihazı kullanılarak bireysel olarak görüntülenen akarlar, yumurtalar veya dışkıları
- A3- Dermoskopi ile sarkoptun gözlenmesi

B-Klinik uyuz: Aşağıdakilerden en az biri:

- B1- Tüneller
- B2- Erkek cinsel organını etkileyen tipik lezyonlar
- B3- Tipik bir dağılımda tipik lezyonlar ve iki aile öykü özelliği

C-Şüpheli uyuz: Aşağıdakilerden biri:

- C1- Tipik bir dağılımda tipik lezyonlar ve bir aile hikayesi
 - C2- Atipik lezyonlar veya atipik dağılım ve iki aile öyküsü
- Anamnez özellikleri:
- H1- Kaşıntı
 - H2- Kaşıntı veya tipik dağılımlı tipik lezyonları olan bir kişiyle yakın temas

Tedavi ve İzlem

- Tedavide en önemli faktör yakınmaları olsun ya da olmasın ailedeki ya da başka ortamlardaki yakın temaslı tüm bireylerin aynı gün aynı anda tedavi edilmeleridir.
- Kaynatılabilen giysiler ve yatak takımları kaynatılmalıdır. Kaynatılamayacak giysiler ve yatak takımları delik olmayan naylon torbada bir hafta tutulmalıdır. Yaşam alanları elektrikli süpürge ile temizlenmelidir.
- Pomad Wilkinson ve presipite sülfür eskiden bu yana uygulanan tedavi ilaçlarıdır. Keseli banyoyu takiben ilaç üç gün üst üste boyundan aşağı tüm vücuda ovularak tatbik edilir. Hastanın üzerine leke yapmayacak giysiler giyilir. Tedavi bitimi olan dördüncü günde hastaya tekrar banyo yaptırılır ve kaynamış veya kızgın ütüden geçmiş çamaşırlar giyilir. Presipite sülfür çocuklar, bebekler, emziren anneler ve gebelerde kullanılabilir.
- Permetrin hem sarkopta hem de yumurtalara etkilidir. Gebelikte B kategorisindedir. İki aylıktan büyük bebeklerde kullanılır. Emzirenlerde süt sağılarak atılmak kaydıyla, üç gün emzirilmeye ara verilmelidir. Sürüldükten sonra 8-12 saat kalır. Direnç gelişimi nedeniyle, 7-14 gün arayla iki kez kullanılabilir.

- Benzil benzoat iritan bir tedavi etkenidir. Çocuklarda ciddi nörolojik yan etkilere neden olabilir. İki yaşın altındaki çocuklar, emzirenler ve gebelerde güvenli değildir. Tedavi sonrasında kullanılan ilacın irritasyonuna bağlı kaşıntı artabilir.
- Topikal %1 ivermektin yumurtalara etki yapmaz. Bir hafta ara ile iki doz kullanılmalıdır.
- Oral ivermektin: Uygun hastalara da bir hafta ara ile iki doz oral ivermektin (200 µg/kg/doz) yemekle birlikte alınmalıdır.
- Sekonder enfeksiyon varsa öncelikle enfeksiyon tedavi edilerek, takiben uyuz tedavi edilmelidir. Başlangıç tedavisi topikal ve sistemik antibiyotik olmalıdır.

Uyuz hastalığında tedavi sonrasında hasta mutlak takip edilmelidir. Kaşıntının başarılı tedaviden sonra bir süre daha devam etmesi nedeni ile hastalar uyuz hastalığının iyi olmadığı konusunda endişe duyarlar. Başarılı tedaviden sonra, kaşıntının 4-8 hafta sürebileceği hastaya söylenmelidir. Bu dönemde yeni tünel oluşumu ve sarkopt görülüyor ise nemlendiriciler ile hasta rahatlatılmaya çalışılmalıdır (24, 25).

SEBOREİK DERMATİT

Seboreik dermatit (SD) etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, enflamatuvar kaşıntılı bir hastalıktır. Hastalık uzun yıllar aktivasyon ve remisyonlar ile seyreder. Seboreik dermatitli bazı olgularda kaşıntı bulunabilir 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 kasıktır (27, 28).

Lezyonlar sarımsak eritemli zeminde sarımsı yağlı skuamlar şeklindedir (**Resim 1**). Özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde SD'nin yüz lezyonları, yanlışlıkla AD ile karıştırılabilir: Seboreik dermatitte lezyonlar yüzün orta hattı ve kaşlar ile birlikte T şeklinde yerleşim gösterirken AD'de bu bölgelerde lezyon gözlenmez. Lezyonlar yanaklarda daha belirgindir. 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. Tedavide sıklıkla TKS kullanılır (27, 28).



Resim 1. Seboreik dermatit

PSÖRİYAZİS

Her yaşta gözlenebilen ve toplumda sık görülen enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler (örneğin enfeksiyonlar, fiziksel travmalar ve stres) rol alır (29-31). Psoriatik hastalarda sağlıklı bireylere göre daha sık atopi gözlenir. Psoriatik hastalarda ortalama total IgE düzeyi ve akar pozitifliği sağlıklı kontrol grubuna göre yüksektir (32). Normal bireylerde epidermal yenilenme bir ay iken psöriyazisli olgularda sekiz kata kadar hızlanarak 3-5 güne kadar düşer.

En sık gözlenen klinik formu, plak tip psöriyazisdir (*psoriasis vulgaris*). Hastalığın tipik lezyonları keskin sınırlı, eritemli bir zemin üzerinde sedefi beyaz renkli kompakt skuamalar ile karakterize plaklardır. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde gözlenebilir. Lezyonların en sık yerleşim yerleri saçlı deri, diz, dirsek, sakral alan ve intergluteal kıvrımdır. Aksilla, meme altı, inguinal bölge gibi nemli alanlarda yerleşen lezyonlarda nemden dolayı skuamalar gözlenmez (*invers psoriasis*). Nadiren psöriyazis lezyonları vücudun %80-90'ını kaplayabilir (eritrodermik psöriyazis) (29-31).

Yuvarlak veya oval, bir santimden küçük lezyonlara '*guttat psoriasis*' adı verilir. Bu görünüm sıklıkla çocuk ve ergenlerde gözlenir. *Guttat psoriasis* çoğu kez boğaz enfeksiyonunu (sıklıkla streptokokal farenjit) takip ederek 1-2

hafta içinde gelişir. Psöriyazis steril püstüler lezyonlar ile de gözlenebilir (*püstüler psöriyazis*). Püstüler lezyonlar palmoplantar yerleşimli ya da yaygın olabilir (29-31).

Psöriyazisli bazı olgularda tırnak değişiklikleri de görülebilir: Tırnak yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (*pitting*), tırnak plağının altında sarımsı renk değişikliği (yağ lekesi görünümü), subungual hiperkeratoz, distal onikoliz (tırnağın yatağından ayrılması) ve tırnağın bir bölümünün kaybı gibi bulguların biri ya da birkaçı bir arada bulunabilir. Psöriyazisin subungual hiperkeratoz şeklindeki tırnak görünümü, tırnağın mantar hastalığı ile karıştırılabilir (29-31). Psöriyazisli olgularda eklem tutulumu, obezite, Crohn hastalığı veya kardiyovasküler hastalıklar eşlik edebilir. Metabolik sendrom görülme insidansı artmış ve yaşam kaliteleri bozulmuştur (29-31).

Psoriasiste tedavi hastanın yaşı, cinsiyeti, fizyolojik durumu (gebe, emzirme), ek hastalıkları, kronik ilaç kullanımı, lezyon cinsi, lezyon yerleşim yeri, tırnak ve eklem tutulumuna göre planlanır. Topikal tedavi ilaçları, fototerapi, klasik sistemik tedavi ilaçları ve biyolojik ilaçlar hastanın özelliklerine göre tek ya da kombine kullanılır (29-31).

NUMULER EGZAMA (NUMULER DERMATİT)

Eritemli zeminde papül ve veziküller ile oval/para şeklinde plaklar ile karakterize kaşıntılı bir hastalıktır. Veziküllerin açılması ile erozyon, sulantı ve krutlanmalar ortaya çıkar. Kronik seyirlidir. Sonbahar ve kış aylarında ataklar hâlinde

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 (26, 33). Son yıllarda, numuler egzamayı AD'nin bir varyantı olarak değerlendiren yayınlar da dikkati çekmektedir (Resim 2)(34).

DİAPER DERMATİT

Diaper dermatit bebeklerde en sık görülen, çocuk bezinin temas ettiği alanda gelişen enflamatuvar lezyonlar ile karakterize bir hastalıktır. Aslında bir İKD'dir. Hazır gıda ve inek sütüyle beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenenlere kıyasla daha fazladır. Bez alanında idrar veya dışkı teması, bezin sürtünmesi ve nemli ortam deride hasarlanmaya neden olur. Bebeklerin derisi erişkine kıyasla daha incedir ve deriden emilim daha yüksektir. Bunların sonucunda irritasyon ve enfeksiyona daha yatkındır. İdrar ve dışkı ile derinin teması uzun süre olursa ve bez kullanımının etkisi ile ortam kapalı kalırsa lezyonlar daha ciddi hale gelir. Bezin yarattığı kapalı ortam, idrardaki amonyak ve dışkıdaki proteaz veya lipaz gibi maddelerin tahriş edici etkisi diaper dermatite neden olan faktörlerdir (26).

Diaper dermatit tanısı klinik görünüm ile konulur. Diaper dermatitte deri kıvrımlarında lezyon gözlenmez. Lezyonlar idrar temas eden bölgelerdedir. Labiya majör, skrotum, mons pubis, uyluk üst kısımları ve iç kısımları ile abdomenin alt kısmı en şiddetli tutulan alanlardır. Lezyonlar perianal bölgeye de yayılabilir. Başlangıçta eritem, hafif

maserasyon ve ödem görülür. Tedavi edilmez ise lezyon yayılmaya başlar. Eritemli bölgelerde ülserasyon ve erozyonlar gelişebilir. Bakteriler ve *Candida albicans* hasarlı deri üzerine yerleşerek sekonder enfeksiyona neden olabilir (26).

MİKOZİS FUNGOİDES VE SEZARY SENDROMU

Mikozis fungoides ve Sezary sendromu, kutanöz T hücreli lenfomaların en sık iki alt tipidir. Mikozis fungoides, epidermotropik CD4+ T hücrelerinin monoklonal çoğalmasıyla karakterizedir. Lezyonlar yamadan tümör formuna ilerleyici yavaş bir seyir gösterir. Sezary sendromunda ise eritrodermi ve generalize lenfadenopati vardır. Sezary sendromu mikozis fungoidesden daha ciddi bir hastalıktır. Deride, lenf nodlarında ve periferik kanda serebriform hücreli neoplastik T hücreleri bulunur (35).

Geleneksel olarak mikozis fungoidesin teşhis edilmesi birçok nedenden dolayı oldukça zordur. Birincisi, hastalık her zaman klasik formunda ortaya çıkmaz. İkinci olarak, klasik formunda bile mikozis fungoidesin deri lezyonları çok çeşitli olabilir ve hatta AD, alopesi ve egzama gibi diğer iyi huylu dermatolojik durumları taklit edebilir; bu da yanlış tanıya veya gecikmiş tanıya yol açabilir. Üçüncüsü, tanının temelini deri biyopsileri oluştursa da, histolojide belgelenen yanlış negatif oranı %40, yanlış pozitif oranı ise %44'tür. Bunun temel nedeni, mikozis fungoidesin erken evrelerindeki histolojik bulgularının genellikle hastalığa özgün olmamasıdır (36).



Resim 2. Çocukta numular dermatit

ERİTRODERMİ

Vücudun %90'nından fazlasının eritem ve skuam ile kaplı olduğu enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde birçok hastalık/faktör yer alır (örneğin AD, psoriasis, seboeik dermatit gibi deri hastalıkları; dahili hastalıklar, maligniteler ve ilaçlar). Klinik görünüm etiyopatogenez ne olursa olsun aynıdır. Bu nedenle, çoğu olguda klinik görünüme bakılarak primer hastalık hakkında karar verilemez. İyi bir tıbbi öykü sonrasında ileri tetkikler, görüntüleme ve biyopsi gerekebilir. Bazı olgularda neden bulunamayabilir (37).

KAYNAKLAR

- 1- Brar KK. A review of contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):32-39.
- 2- Murphy PB, Atwater AR, Mueller M. Allergic contact dermatitis. Last Update: July 13, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532866/> (Accessed March 30, 2024).
- 3- Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1029-1040.
- 4- Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019;80(2):77-85.
- 5- Gül Ü. Mesleki kontakt dermatitler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2011;4(1):49-57.
- 6- Gül Ü. Mesleki kontakt dermatitler. *Dermatoalerji kitabı. Kongre kitabevi.* 2022: 527- 536.
- 7- Fonacier L, Noor I. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(6):592-598.
- 8- Rozas-Munoz E, Gamé D, Serra-Baldrich E. Allergic contact dermatitis by anatomical regions: Diagnostic clues. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109(6):485-507.
- 9- Kocak O, Gul U. Patch test results of the dental personnel with contact dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(4):299-302.
- 10- Koca R, Kocatürk E, Savk E, Baskan EB, Aydın F, Yalcin B, et al. Patch Test Results to European Baseline Series in Turkey: A Prospective and Multicenter Study. *Dermatitis.* 2021;32(6):3
- 11- Gul U. Allergic contact dermatitis on face: Do we search for the cosmetic products your husband use? *Allergy.* 2018;73(S105):736-736.
- 12- So JK, Hamstra A, Calame A, Hamann CR, Jacob SE. Another great imitator: Allergic contact dermatitis differential diagnosis, clues to diagnosis, histopathology, and treatment. *Curr Treat Options in Allergy.* 2015;2:333-348.
- 13- Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Angelini G. Noneczematous contact dermatitis. *ISRN Allergy.* 2013;2013:361746.
- 14- Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):78-88.
- 15- Dhar S, Srinivas SM, Bajaj AK. Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2018;19(4):304-307.
- 16- Gül Ü. Kontakt dermatitte koruyucu hekimlik. *Dermatolojide Koruyucu Hekimlik Özel Sayısı.* Editör: Ülker Gül. *Türkiye Klinikleri.* 2010;3(2):57-63.
- 17- Dickel H. Management of contact dermatitis. *Allergo J Int.* 2023;32(3):57-76.
- 18- Gönül M, Gül U. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis.* 2005;53(2):67-70.
- 19- Patel K, Nixon R. Irritant Contact Dermatitis - a Review. *Curr Dermatol Rep.* 2022;11(2):41-51.
- 20- Frosch PJ, John SM. Clinical aspects of irritant contact dermatitis. Available from: <https://eknygos.lsmu.lt/springer/99/255-294.pdf> (Accessed April 13, 2024).
- 21- Brar KK. A review of contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):32-39.
- 22- Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):1751-1759.
- 23- Allen MH, Wakelin SH, Holloway D, Lisby S, Baadsgaard O, Barker JN, et al. Association of TNFA gene polymorphism at position -308 with susceptibility to irritant contact dermatitis. *Immunogenetics.* 2000;51(3):201-205.
- 24- Gül Ü. Ektoparazitik hastalıklar. Yakıncı C, Topal E, editörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları -1. İnönü Üniversitesi.* 2022;193-195.
- 25- Gül Ü. Depremde uyuz ve bitlenme. *Actual Medicine.* 2023;31(1):1-6.
- 26- Engelman D, Yoshizumi J, Hay RJ, Osti M, Micali G, Norton S, et al. The 2020 international alliance for the control of scabies consensus criteria for the diagnosis of scabies. *Br J Dermatol.* 2020;183(5):808-820.
- 27- Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the diagnosis and management of seborrheic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:1537- 1548.
- 28- Naldi L. Seborrheic dermatitis. *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:1713.
- 29- Alan S, Gül Ü, Tuna S. All aspects of psoriasis. *Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences.* 2014;1(5):32-36.
- 30- Gül U, Kiliç A, Gönül M, Soylu S, Bilgili S, Han O. Psoriasis of the lips: an unusual localization. *Int J Dermatol.* 2006;45(11):1381-1382.
- 31- Kayaçetin S, Öcalan DT, Gül Ü. Comparison of Histopathological Findings in Psoriasis According to the Lesion Location From Biopsy. *Am J Dermatopathol.* 2024;46(6):353- 357.

- 32- Ünal ES, Gül Ü, Dursun AB, Öner Erkeköl F. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis. Turk J Med Sci. 2017;47(2):577-582.
- 33- Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Nummular Eczema: An Updated Review. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2020;14(2):146-155.
- 34- Böhner A, Jargosch M, Müller NS, Garzorz-Stark N, Pilz C, Laufer F, et al. The neglected twin: Nummular eczema is a variant of atopic dermatitis with codominant TH2/TH17 immune response. J Allergy Clin Immunol. 2023;152(2):408-419.
- 35- Gül Ü. Deri tümörleri. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi. Deri ve Zührevi Hastalıklar Kitabı. 2021:18-25.
- 36- Alsayyah A. Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. Ann Diagn Pathol. 2020;47:151546.
- 37- Tso S, Satchwell F, Moiz H, Hari T, Dhariwal S, Barlow R, et al. Erythroderma (exfoliative dermatitis). Part 1: underlying causes, clinical presentation and pathogenesis. Clin Exp Dermatol. 2021;46(6):1001-1010.

G2. Primer İmmün Yetmezlikler

Prof. Dr. Sevgi KELEŞ

Orta dereceli ve şiddetli egzamaya eşlik eden yüksek serum IgE varlığı, atopik dermatitin (AD) karakteristik özelliği olup bu durum bazen primer immün yetmezlikler (PİY)'e de eşlik edebilir. Primer immün yetmezlikler, immün savunma ve regülasyondan sorumlu genlerde monogenik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Bu mutasyonlar sonucu immün sistemi oluşturan hücrelerin çalışmasında yetersizlikler veya aşırı aktivasyon olur. İmmün sistemin yetersiz çalışması kendini çoğunlukla tekrarlayan enfeksiyonlarla gösterirken, immün sistemin aşırı çalışması durumunda da hastalar daha çok alerjik, otoinflamasyon veya otoimmün hastalıklarla kendini gösterir (1-3). Yeni nesil dizilemenin hayatımıza girmesi ile atopik hastalıklara yakınlıkla giden ve ön planda AD ile ilişkili olabilen pek çok monogenik PİY tanımlanmıştır.

Beklenenden daha erken başlangıçlı AD varlığı veya standart tedaviye cevap vermeyen AD durumunda tanı gözden geçirilmelidir. Atopik dermatite eşlik eden enfeksiyonlar, ailede akrabalık ve immün yetmezlik hikâyesi varlığı her hastada detaylı sorgulanmalı ve bu hastalar altta yatan PİY açısından değerlendirilmelidir. Alerjik fenotiple başvuran hastalarda altta yatan PİY varlığının bilinmesi, semptomların kontrol altına alması için en uygun tedavinin seçilmesi, tedaviye yanıtın tahmin edilmesi, hastalığın seyrinin öngörülmesi ve gerekli durumlarda bireye özgü ileri düzey tedavi yaklaşımlarının planlanması açısından önemlidir (4).

Atopik fenotiple başvuran PİY'ler klinik bulgu ve laboratuvar özellikleri dikkate alınarak altı farklı fenotip olarak sınıflandırılmıştır (5):

- 1- Omenn sendromu
- 2- İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı kalıtım sendromu (IPEX) ile IPEX benzeri durumlar
- 3- Wiskott Aldrich sendromu (WAS)
- 4- Hiper IgE sendromları (STAT3 ve DOCK8 eksikliği)

5- CARD (Caspase recruitment domain) - BCL10 (B hücre-CLL/Lenfoma10)- MALT1 parakaspaz- proteinlerinden oluşan CBM kompleksinde mutasyon sonucu oluşan CMB- opatiler

6- Atopik durumla seyreden diğer PİY'ler

Atopik fenotiple başvuran, erken başlangıçlı (doğumda veya hayatın ilk birkaç ayında başlayan), standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda ne zaman PİY'den şüphelenilmesi gerektiği **Tablo 1'**de özetlenmiştir.

Atopik fenotip ile seyreden tüm bilinen PİY'ler ve bunları diğer alerjik hastalıklardan ayıran özellikler **Tablo 2'**de ve bu hastalara algoritmik yaklaşım **Şekil 1'**de gösterilmiştir.

OMENN SENDROMU

Omenn sendromu ağır kombine immün yetmezliğin (AKİY) bir formu olup eksfoliyatif eritrodermi, deskuamasyon, alopesi, kronik diyare, büyüme geriliği, hepatosplenomegali, lenfadenopati, eozinofili ve yüksek serum IgE düzeyi ile karakterize bir hastalıktır (5, 6). Bu hastalarda enfeksiyonlara karşı artmış bir eğilim vardır. Hastalarda görülen eritrodermi AD ile karışabilir. Antijene spesifik immün yanıtın oluşmasında ve T hücre gelişiminde önemli olan V (D) J rekombinasyon genleri (örneğin RAG1, RAG2 ve Artemis) ve AKİY nedeni olan diğer genlerdeki pek çok hipomorfik mutasyonlar Omenn sendromuna neden olabilmektedir (7). Hastalar genellikle ilk bir yaşta tekrarlayan veya ağır seyirli enfeksiyonlarla başvurur. Hastaların T hücrelerinde sayısal ve fonksiyonel bozukluklar vardır. B hücreleri genellikle izlenmez ve IgA, G ve M seviyeleri düşüktür. Hastalarda görülen yüksek serum IgE düzeyi ve eozinofilinin sebebinin klonal olarak çoğalan T hücrelerinden salınan yüksek IL-4 ve IL-5 ve abartılı Th2 yanıtı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın kesin tedavisi hematopoetik kök hücre nakli olup (HKHN) nakil yapılana kadar enfeksiyonların uygun tedavisi ve fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi hedeflenmelidir (8).

Tablo 1. Atopik fenotipli hastalarda primer immün yetmezlikten şüphelenilmesi gereken durumlar

Hayatın ilk 3 ayında serum IgE düzeyi > 2000 kU/L	Atopik diyatez + Lenfopeni
Neonatal eritrodermi	Atopik diyatez + Sitopeni (nötropeni, trombositopeni, anemi)
Konjenital iktiyozis	Atopik dermatite eşlik eden + Diyare
Atopik dermatite eşlik eden + Serum IgE düzeyi > 2000 kU/L + Tekrarlayan cilt ve solunum yolu enfeksiyonları ± İskelet anormallikleri ± Nörogelişimsel gerilik	+ Endokrinopati ± Büyüme geriliği
Atopik dermatite eşlik eden + Özellikle fırsatçı etkenler ve Herpes grubu virüslerle (EBV, CMV, HHV-6) tekrarlayan/ağır enfeksiyonlar	Atopik dermatite eşlik eden + Diyare + Kanama diyatezi ± Büyüme geriliği
Atopik dermatite eşlik eden + Otoimmünite ± Tekrarlayan enfeksiyonlar	Eozinofilik gastrointestinal hastalık + Ağır eozinofili (>1500 hücre/mm ³) ± Atopik diyatez

Tablo Castagnoli ve arkadaşlarının çalışmasından alıntılanmıştır (5).

**Şekil 1. Primer immün yetmezlikten şüphelenilen atopik dermatitli hastalara algoritmik yaklaşım**

*Castagnoli ve arkadaşlarının çalışmasından alıntılanmıştır (5).

AD: Atopik dermatit; **AKIY:** Ağır kombine immün yetmezlik; **CBM-opatiler:** CBM kompleksinde mutasyon sonucu oluşan hastalıklar; **Ig:** Immunoglobulin E; **IPEX:** İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı kalıtım sendromu, **KIY:** Kombine immün yetmezlik; **PIY:** Primer immün yetmezlik; **WAS:** Wiskott Aldrich Sendromu

Tablo 2. Primer immün yetmezlikler ve bunları diğer alerjik hastalıklardan ayıran özellikler

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	En önemli bulguları	Alerjik hastalıklardan ayıracı özellikleri
STAT3 eksikliği	STAT3	OD	Egzama, cilt apsesi, mukokütanöz kandidiyazis, tekrarlayan pnömoni sonucu pnömatosel gelişimi, iskelet ve bağ doku tutulumu	Erken başlangıçlı egzama, kaba-tipik yüz görünümü, aksiller ve kasık bölgesinde ağır follikülit, soğuk apse, iskelet sistemi tutulumu, tipik kaba yüz, nadiren diğer alerjik hastalıklar
DOCK8 eksikliği	DOCK8	OR	Ağır egzama, ciddi alerjik hastalıklar, tekrarlayan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, otoimmünite ve maligniteye artmış yatkınlık	Persistan veya tekrarlayan siğillerin eşlik ettiği ağır egzama, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
ZNF341 eksikliği	ZNF341	OR	STAT3 ile aynı	STAT3 ile aynı
IL-6 sinyal iletim eksikliği (IL6ST)	IL6ST	OD veya OR	STAT3 eksikliğine çok benzer bir klinik tablo: egzama, tekrarlayan solunum ve cilt enfeksiyonları, kraniyosinostoz, nörogelişimsel gerilik	Ağır egzama, tekrarlayan kutanöz ve solunum yolu enfeksiyonları, iskelet sistemi tutulumu
IL6 reseptör eksikliği (IL6R)	IL6R	OR	Kısmen STAT3 eksikliğine benzer sadece iskelet sistemi tutulumu yok	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve soğuk apse
ERBIN eksikliği		OD LOF	Egzama, eozinofilik özofajit, STAT3'e benzer şekilde iskelet ve bağ doku tutulumu	iskelet ve bağ doku tutulumu
Loeys Dietz sendromu (TGFB1)		OD	Marfan benzeri sendrom ve alerjik hastalık sıklığında artış	iskelet ve bağ doku tutulumu
PGM3 eksikliği		OR	iskelet displazisi, immün yetmezlik, kemik iliği yetmezliğine artmış eğilim, ağır atopi, nörogelişimsel gerilik, renal, intestinal ve kardiyak defektler	Atopi ile ilişkili kompleks sendromik özellikler
Comel Netherton sendromu	SPINK5	OR	Konjenital iktiyoz, bambu saç, atopik diyatez, bakteriyel enfeksiyonlar, büyüme geriliği	Konjenital iktiyoz
Tyk2 eksikliği	Tyk2	OR	Salmonella ve mikobakteri gibi intraselüler mikroorganizmalar ve virüslerle enfeksiyonlara artmış yatkınlık, dermatit	Tekrarlayan enfeksiyonlar
Omenn sendromu	RAG1, RAG2, IL2RG, IL7R, LIG4, ADA, DCLRE1C, RMRP, CHD7, ZAP70, 22q11del vb	OR, X'e bağlı	Eritrodermi, lenfadenopati, eozinofili ve T hücre yetmezliği	Eritrodermi ve neonatal egzamatöz raş, immün yetmezlik
WAS ve WAS ilişkili durumlar				
WAS	WAS	X'e bağlı	Trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, egzama, kanlı diyare, hematolojik maligniteler, otoimmünite	Egzama ile birlikte trombositopeni ve tekrarlayan enfeksiyonlar
WIP eksikliği	WIPF1	OR	Küçük trombosit hacmi, trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, egzama, kanlı ishal	WAS benzeri fenotip
ARPC1B eksikliği	ARPC1B	OR	Hafif trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, dermatit	WAS benzeri fenotip
NOCARH	CDC42	OD	Yenidoğan dönemi başlangıçlı sitopeniler, oto-enflamasyon, raş, hemofagositik lenfhistiositoz epizodları; fenotipik heterojenite	Oto-enflamasyon, sitopeni, HLH epizodları

Tablo 2 devam

IPEX ve IPEX benzeri durumlar				
IPEX	FOXP3	X'e bağlı	Otoimmün enteropati, tip I diyabet, tiroidit, hemolitik anemi, trombositopeni, ağır erken başlangıçlı egzama, tekrarlayan enfeksiyonlar, yüksek serum IgE ve IgA düzeyi	Çoklu organı etkileyen otoimmünite ile birlikte ağır erken başlangıçlı egzama
CD25 eksikliği	IL2RA	OR	IPEX benzeri sendrom; kronik viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar	IPEX benzeri klinik
STAT5b eksikliği	STAT5B	OR veya OD LOF	Büyüme hormonu duyarlı cücelik, dismorfik özellikler, egzama, otoimmünite (OD formunda OR'den farklı olarak immün özellikler görülmez)	IPEX benzeri klinik, cücelik, dismorfik özellikler
STAT1 GOF	STAT1	OD GOF	KMK, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite (örneğin tiroidit, diyabet, sitopeni) ve enteropati	KMK, otoimmünite
ITCH eksikliği	ITCH	OR	Otoimmünite, büyüme geriliği, gelişim geriliği, dismorfik fasyal özellikler	Otoimmünite, dismorfik fasyal özellikler
CMB-opatiler				
CADINS	CARD11	OD LOF	Atopik hastalık, solunum yolu hastalıkları, kutanöz viral enfeksiyonlar, yüksek serum IgE düzeyi, eozinofili, Th2 yönünde kaymış immün yanıt	Ağır atopik hastalıklarla birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar ve immün disregülasyon
CARD14 eksikliği	CARD14	OD LOF	Atopik hastalık, tekrarlayan bakteriyel ve viral cilt enfeksiyonları, solunum yolu hastalıkları	CARD11 ile aynı
MALT1 eksikliği	MALT1	OR	Cilt, solunum yolu ve gastrointestinal sistemde tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme geriliği, peridontal ve gastrointestinal hastalıklar	Tekrarlayan enfeksiyonlar ve gastrointestinal hastalıklar
Atopik durumla seyreden diğer PİY'ler				
Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Sıklıkla asemptomatik, enfeksiyonlara duyarlılık, otoimmünite ve alerji, en az iki farklı değerlendirmede serum IgA düzeyi <7 mg/dl, serum IgM ve IgG düzeyi normal	İzole serum IgA eksikliği
RLTPR eksikliği	CARMIL2	OR	Tekrarlayan enfeksiyonlar, EBV ilişkili lenfoproliferasyon ve diğer maligniteler, atopi	Enfeksiyon, malignite ve atopik hastalıklar
JAK1 GOF	JAK1	OD GOF	Eozinofili, hepatosplenomegali, eozinofilik enterit, büyüme geriliği, viral enfeksiyonlar	Hipereozinofilik sendrom
Myd88 eksikliği	MYD88	OR	Bakteriyel enfeksiyonlar, yüksek serum IgE düzeyi	Özellikle piyogenik enfeksiyonlara duyarlılık
IKBKG (NEMO) mutasyonu sonucu EDA-ID eksikliği	IKBKG (NEMO)	X'e bağlı	Anhidrotik ektodermal displazi, enfeksiyonlara duyarlılık (bakteriyel, viral, fungal)	Anhidrotik ektodermal hiperplazi
NFKB1 eksikliği	NFKB1	OD	Tekrarlayan enfeksiyonlar, EBV ilişkili lenfoproliferasyon ve otoimmünite	Enfeksiyonlara ve otoimmüniteye (alopesi ve endokrinopatiler) duyarlılık
NFKB2 eksikliği	NFKB2	OD	Tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmünite	Enfeksiyonlara ve otoimmüniteye (sitopeni, alopesi ve tiroidit) duyarlılık
STAT5b'de somatik mutasyon sonucu hipereozinofilik sendrom	STAT5B (GOF) - somatik mutasyon	-	Eozinofili, atopik dermatit, ürtikeryal raş, diyare	Hipereozinofilik sendrom

Tablo Castagnoli ve arkadaşlarının çalışmasından alıntılanmıştır (5).

KMK: Kronik mukokutanöz kandidiyazis; **OD:** Otozomal dominant; **OR:** Otozomal resesif; **GOF:** Fonksiyon artırıcı mutasyon (gain of function); **LOF:** Fonksiyon azaltıcı mutasyon (loss of function).

İMMÜN DİSREGÜLASYON, POLİENDOKRİNOPATİ, ENTEROPATİ VE X'E BAĞLI KALITIM SENDROMU (IPEX SENDROMU)

Hastalar genellikle erken bebeklik döneminde kronik ishal veya endokrinopati (örneğin tip 1 diyabet veya tiroidit) ile başvurur. Bununla birlikte birçok organı etkileyen her türlü otoimmün hastalık (örneğin otoimmün hepatit veya otoimmün sitopeni) ortaya çıkabilir. Regülatuar T hücrelerinin (Treg) transkripsiyon faktörü olan FOXP3 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (9). Regülatuar T hücreleri immün sistemin aktivasyonla inhibisyonu arasında dengeyi kuran hücreler olup bu gendeki mutasyonlar T hücrelerinin aşırı aktivasyonuna yol açar.

Hastalarda erken bebeklik döneminde AD yanında zamanla gelişen alopesi universalis veya diffüz eritem gibi deri bulguları ile IgE aracılı şiddetli besin alerjileri görülmektedir. Laboratuvar bulguları arasında sitopeniler, IgE yüksekliliği ve eozinofili yer alır. Otoantikör pozitifliği sık görülen bir bulgudur. Lenfosit alt gruplarının akım sitometrik analizinde CD4+CD25+ Treg hücreleri veya CD4+FOXP3+ Treg hücrelerinde düşüklük saptanabilir (10).

Tedavinin önemli bir kısmı destek tedavisidir (örneğin Tip1 diyabet, tiroidit, nütrisyonel destek ve enfeksiyonlar). Otoimmün hastalık ve alerjik enflamasyona yol açan immün disregülasyonu kontrol etmek için ise steroid, siklosporin, takrolimus ve infliksimab gibi immünsüpresanlar ile tedavi gerekir. Hastalığın kesin tedavisi ise HKHN olup olabildiğince erken dönemde yapıldığında mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (5, 9-11).

WISKOTT ALDRİCH SENDROMU

Wiscott-Aldrich Sendromu (WAS) X'e bağlı kalıtım gösteren, egzama, mikrotrombositopeni, eozinofili, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ve maligniteye artmış yatkınlıkta karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kanama diyatezi mevcuttur. Hastalar doğumdan itibaren tekrarlayan enfeksiyonlar ve egzama ile de başvurabilir.

WAS geni, hücre iskeletinin reorganizasyonu ve aktin polimerizasyonunda görev alır. Bu gende oluşan mutasyonlar ise immünolojik sinaps oluşumu ve T hücre sinyalizasyonunda bozulmaya yol açar. WAS genindeki mutasyonlar geniş bir klinik spektruma yol açtığından, mutasyon tipinin belirlenmesi hastalığın fenotipini öngörmek açısından

çok önemlidir. Hastalarda T, B, NK hücreleri sayısal olarak normal gözükmeyle birlikte fonksiyonlarında bozukluk vardır. Bu bozulmuş fonksiyon sebebi ile hastalık kombine immün yetmezlik olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalıkta görülen küçük trombositler ve trombositopeni kanama eğilimi ile sonuçlanır. Yetersiz Treg fonksiyonu ve B hücre toleransında bozulma hastalarda görülen otoimmünitenin nedeni olarak düşünülmektedir. Başta B hücreli lenfoma olmak üzere malignitelere karşı artmış bir yatkınlık söz konusudur (5, 12).

NETHERTON SENDROMU

Netherton sendromu, otozomal resesif kalıtılan, konjenital iktiyoziform eritrodermi, trikoreksis invaginata olarak adlandırılan spesifik kıl gövdesi anomalisi ve alerjik bulgularla seyreden nadir bir kornifikasyon bozukluğudur. Lenfoepitelyal Kazal tip 5 inhibitörü (LEKTI) olarak bilinen serin proteazı kodlayan serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bu gende oluşan mutasyonlar epitelyal bariyer disfonksiyonuna yol açar (13).

Hastalarda görülen cilt bulguları ve eritrodermi, yaşamın erken dönemlerinde başlar. Deri bulguları hipernatremik dehidratasyon, sepsis ve gelişme geriliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açar. '*Trichorrhexis invaginata*' veya '*bambu kılı*' olarak tanımlanan kırılğan saçlar hastalığın patognomonik bir özelliğidir (13). Hastalığın seyrinde besin alerjisi, saman nezlesi, anjiyoödem, anafilaksi ve astım da görülebilir. Solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu riski artmıştır.

Tedavi çoğunlukla semptomatiktir. Sık enfeksiyon geçiren hastalarda intravenöz immunoglobulin G (IVIG) replasman tedavisi ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir. IVIG replasman tedavisinin cilt bütünlüğünü iyileştirdiği de bildirilmiştir (13).

STAT3 EKSİKLİĞİ

STAT3 eksikliği otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olup deri, bağ dokusu, iskelet, vasküler ve immün sistem başta olmak üzere pek çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzama, cilt/organ absesi ve kemik kırıkları hastalığın en tipik klinik özelliklerindendir (14).

Hastalarda egzamatöz döküntü ilk bulgu olup genellikle doğumu takiben ilk birkaç hafta içinde başlar. Yüz ve baş-

ta egzamatöz erüpsiyon veya püstüler lezyonlar şeklinde görülür ve histolojik olarak lezyonlarda eozinofiller saptanır. Lezyonlar kendiliğinden iyileşebilir veya egzamatöz dermatite dönüşebilir. Stafilokoksik enfeksiyonlar, lezyonların kötüleşmesine neden olan önemli bir faktördür. Bu hastalarda gelişen apse ve fronküllerde enflamasyon belirtileri görülmeyebildiği için soğuk apse olarak adlandırılmıştır (5, 14-16).

STAT3 eksikliği olan hastalarda iskelet sistemi, kraniofasiyal ve vasküler sistem dahil olmak üzere pek çok sistem etkilenmiştir. Bu hastalığın tanısında önemli olan karakteristik yüz görünümü geç çocukluk çağı ve erken adölesan döneminde belirgin hâle gelir. Belirgin alın ve çene, derin yerleşimli gözler, gözler arası mesafede artış, kaba cilt, yüksek damak ve asimetrik yüz bu hastalarda görülen tipik yüz özellikleridir.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları bu formun diğer bir önemli özelliğidir. Hastaların, %50'den fazlası üç veya daha fazla pnömoni atağı geçirir. Pnömonilere sebep olan en sık etkenler *S. aureus*, *S. pneumonia* ve daha az oranda *H. influenzae*'dir. Pnömoni sonrası hastaların %75'inde pnömotosel veya bronşektazi gelişir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve fungal etkenler ile geçirilen enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin asıl nedenidir. Hastaların yaklaşık %80'inde mukokutanöz kandidiyazis görülür. *Cryptococcus* ve *Histoplasma* ile ekstra pulmoner fungal enfeksiyonlara da sık rastlanmaktadır (5, 14-16).

Küçük travmalar sonucu kemik kırıkları, osteopeni, skolyoz ve eklem hiperekstansibilitesi bu hastalıkta görülen diğer immünolojik olmayan bulgulardandır. Hastaların %60'ında skolyoz gelişir ve cerrahi gerektirebilecek kadar ağır olabilir. Hiperekstansibilite ise hastaların yaklaşık %68'inde görülür ve erken dönemde dejeneratif eklem hastalıklarının gelişmesine neden olabilir. Orta çaplı arterlerde anevrizma ve dilatasyon, laküner infarkt, koroner arter anevrizmaları gibi vasküler anomaliler, ateroskleroz ve hipertansiyon da bildirilmiştir. STAT3 eksikliği olan hastalarda Non-hodgkin lenfoma başta olmak üzere tümörlerle karşı artmış bir eğilim vardır.

Serum IgE düzeyinin 2000 IU/ml'nin üzerinde olması oldukça önemli olup yaşla birlikte bu değerlerin normale dönebileceği de bildirilmiştir. Süt çocuklarında ise IgE düzeyinin yaşa göre normal IgE değerinden en az 10 kat daha yüksek olması tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hastaların %90'nın da eozinofili mevcuttur.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, cilt apseleri ve yüksek IgE düzeyi olan hastalarda mutlaka hiperimmüno-globulin E sendromu (HIES) akılda bulundurulmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında yaptıkları çalışmalar sonucu HIES skorlama sistemini geliştirmiştir. Günümüzde hâlen tanı için bu skorlama sistemi kullanılabilir. Skorlamadan 40'ın üzerinde puan alanlarda OD-HIES olasılığı çok yüksek olup 20-30 arası bir puan alanlarda OD-HIES olma ihtimali vardır ve bu hastalar takip edilerek skorlamalarının tekrarlanması önerilmektedir. Skoru 20 puan altında olanlarda ise OD-HIES olası değildir. Son dönemlerde STAT3 mutasyonu olan hastaları daha iyi belirlemek için HIES skorlama sisteminde yer alan bulgulardan faydalanılarak STAT3 skorlama sistemi de geliştirilmiştir. Bu skorlamadan 30 ve üzerinde puan alanlarda STAT3 geninde mutasyon olma olasılığı çok yüksektir. Ayrıca STAT3 eksikliğinde, Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve IL17 salınımında azalma olduğu bilinmekte ve bu test hem tanıyı desteklemek hem de önemi bilinmeyen varyantların patojenitesini değerlendirmek amacı ile de kullanılabilir. Kesin tanı için mutlaka genetik analiz ile mutasyonun gösterilmesi gerekmektedir.

Tedavide temel prensip, enfeksiyonların agresif tedavisi ve iyi bir cilt bakımudur. Bu hastalarda yetersiz enflamasyon yanıtı olduğu ve enfeksiyona rağmen akut faz reaktantlarının negatif olabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple, iyi bir anamnez, fizik muayene ve en uygun görüntüleme yöntemleri ile enfeksiyon durumu detaylıca değerlendirilip elde edilen verilere göre tedavi planlanmalıdır. Ayrıca belirli patojenlere karşı artmış duyarlılık söz konusudur. Örneğin vakaların çoğunda cilt enfeksiyonlarına *S. aureus* neden olmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak enfeksiyonları önlemek için trimaksazol ile antibiyotik profilaksisi önerilmelidir. Diğer önemli etken fungal enfeksiyonlardır. Onikomikozis, oral/vajinal kandidiyazis gibi fungal enfeksiyonlar, oral anti-fungal ilaçlar ile kontrol altına alınabilir. Ayrıca tekrarlayan fungal enfeksiyonları önlemek için anti-fungal ilaçlar ile profilaksi de verilmelidir. IVIG replasman tedavisi sık enfeksiyon geçiren ve aşılarla karşı yetersiz antikor yanıtı olan hastalara önerilmektedir (14-16).

DOCK8 EKSİKLİĞİ

Tekrarlayan enfeksiyonlar, persistan/viral cilt enfeksiyonları, ağır AD başta olmak üzere alerjik hastalıklara yatkınlık, yüksek serum IgE düzeyi ve eozinofili ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Akraba evliliğinin

sık görüldüğü toplumlarda tedaviye dirençli AD'lerde akılda bulundurulması gerekmektedir.

Hastalar genellikle hayatın erken dönemlerinde tekrarlayan enfeksiyonlarla başvurur. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzama, özellikle kutanöz viral enfeksiyonlar ve atopik hastalıklar bu hastalarda en sık hekime başvuru nedenidir. Besin alerjisi başta olmak üzere AD, astım, alerjik rinit, ilaç alerjisi, anafilaksi ve çevresel alerjenlere karşı alerjiye bu hastalarda sık rastlanmaktadır. Vakaların %72'sinde atopik hastalık saptanmıştır. Egzamanın başlangıç yaşı STAT3 eksikliğindeki kadar erken değildir.

Olguların büyük çoğunluğunda *Varicella zoster virüsü* (VZV), *Molluscum contagiosum virüs* (MCV), *Herpes simplex virus* (HSV) ve *Human Papilloma virüs* (HPV) ile persistan veya tekrarlayan viral cilt enfeksiyonları görülmektedir. Hastalarda yüzeysel, lokalize veya invazif bakteriyel enfeksiyonlara da sık rastlanmaktadır. *S. aureus*, cilt enfeksiyonlarından en sık izole edilen etkenlerden biridir. Fungal enfeksiyonlar mukokutanöz kandidiyazis gibi yüzeysel olabilir veya *Aspergillus fumigatus* ve daha az sıklıkta *Cryptococcus neoformans*ın neden olduğu invazif enfeksiyon şeklinde de olabilir. Bu enfeksiyonların tedavisi ise daha zordur (17-19).

DOCK8 eksikliğinde otoimmün ve malign hastalıklara karşı artmış bir eğilim vardır. Ayrıca alerjik enteropati ve enfeksiyöz ishaller sonucu malabsorpsiyon gelişebilir. Bazı hastaların immün disregülasyon, polienokrinopati, enteropati, X'e bağlı kalıtsal sendromda (IPEX) olduğu gibi kronik diyare ve egzama ile başvurabildikleri gözlenmiştir. En sık görülen akciğer anormallikleri bronşektazi ve akciğerde kronik değişikliklerdir. STAT3 eksikliğinden farklı olarak bu hastalarda karakteristik bir yüz görünümü yoktur. Spontan kemik kırıkları, diş düşmesinde gecikme, hiperkalsitemi, skolyoz gibi iskelet sistemi ve konnektif doku tutulumuna sık rastlanmamaktadır.

Serum IgE düzeyi neredeyse tüm hastalarda yüksek olmakla birlikte IgE düzeyi normal olan birkaç hasta bildirilmiştir (5). Serum IgA ve IgG düzeyleri ile spesifik antikor cevabı değişkendir. Olguların yarısında CD4+T hücre oranında ve serum IgM düzeyinde düşüklük vardır. T hücre proliferatif yanıtı ise olguların çoğunda düşüktür (17-19).

DOCK8 geni 48 ekzondan oluşan büyük bir genidir ve gen analizi sonucunun elde edilmesi zaman alacaktır. Western blot ile periferik kan hücrelerinde veya akım sitometri ile T/B hücrelerinde DOCK8 proteinin olmadığı gösteril-

mesi erken tanı koydurucu bir testtir. Kesin tanı için mutlaka sekans analizi ile mutasyon gösterilmelidir.

DOCK8 eksikliği erken tanı konulup tedavi edilmezse, mortalite ve morbidite oranı yüksek bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu 20 yaşına ulaşmadan kaybedilir. Hastalarda enfeksiyonlar antibiyotikler ile agresif bir şekilde tedavi edilmeli, iyi bir cilt bakımı yapılmalı ve antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Sık enfeksiyon geçiren ve spesifik antikor yanıtı bozuk olan hastalara mutlaka IVIG resplasman tedavisi verilmelidir. Viral cilt enfeksiyonlarının tedavisinde salisilik asit, kriyoterapi ve imiquimod gibi standart tedavilerin başarısı ise sınırlıdır. İnterferon alfa da tedavide kullanılabilir fakat etkinliği konusunda yeterli veri yoktur.

Kök hücre nakli bu hastalarda uygulanacak ana tedavi yöntemidir. Nakil sonrası hastalarda persistan viral ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar kontrol altına alınmakta ve IgE düzeyi normale dönmektedir. Vaskülit semptomlarında da düzelme görülmüştür. Nakil sonrası besin alerjileri devam eden olgular bildirilmiştir. Uzun dönemde mortalite ve morbidite açısından HKHN bu hastalar için en uygun tedavi seçeneği olarak ailelere sunulmalıdır (17-19).

PGM3 EKSİKLİĞİ

PGM3 N-glikanların oluşumunda önemli bir basamak olan üridin difosfat N-asetil glikoz aminin sentezi için gerekli olan ve hücre içine sinyal iletiminde görev alan bir proteindir. Bu gende oluşan mutasyonlar ise otozomal resesif kalıtsımlı tekrarlayan enfeksiyonlar, egzama, apse ve gelişme geriliği ile seyreden PİY tablosuna neden olur.

Hastalarda en sık görülen klinik bulgular tekrarlayan solunum yolu ve cilt enfeksiyonları ile atopik hastalıklar olup, serum IgE düzeyinde yükseklik ve eozinofili hastaların büyük bir kısmında mevcuttur. Sıklığı DOCK8 eksikliği olan hastalardan daha düşük olmakla birlikte vakaların %30'unda çoklu alerjiler olduğu bildirilmiştir. En sık görülen atopik hastalıklar egzama ve astımdır. Orta veya ağır AD hemen hemen vakaların tümünde bildirilmiş olup bebeklik döneminden çocukluk çağına kadar herhangi bir dönemde başlayabilir.

Bu hastalarda da STAT3 eksikliğine benzer şekilde tekrarlayan pnömoni sonrası pnömosel gelişebilir. Bronşektazi de sıklıkla rapor edilmiştir. Akut veya kronik diyare de bildirilmiştir. *S. aureus*, *Enterococcus cloacae*, *Streptococcus group A*, *Streptococcus dysgalactiae equisimilis*

ve *Klebsiella pneumonia*'da cilt ülserlerinden izole edilen diğer etkenlerdir. Vakaların 2/3'ünde mukozal kandidiyazis tespit edilmiştir. Olguların yarısından fazlası EBV, respiratory sinsityal virüs (RSV), HSV ve VZV ile enfektir. Olguların %58'inde persistan veya tekrarlayan viral cilt enfeksiyonları görülmektedir (20, 21).

PGM3 eksikliği olan hastalarda dismorfik yüz görünümü, iskelet sistemi ve bağ doku tutulumu sıktır. Vakaların yarısının burnu geniş ve dudakları büyüktür. Olguların %30'unda skolyoz vardır. Bu hastalarda erken çocukluk döneminde nörolojik anormallikler görülme riski artmıştır. En sık gelişme geriliği, zekâ geriliği, psikomotor gerilik, hipotoni, ataksi, disartri, sensörinoral işitme kaybı ve miyoklonusa rastlanmaktadır.

Serum IgE düzeyinde yükseklik ve eozinofili PGM3 eksikliğinin önemli laboratuvar bulgusudur. Serum IgE düzeyi vakaların çoğunluğunda 3000 IU/ml'nin üzerindedir. Bununla birlikte nadir de olsa serum IgE düzeyinin normal sınırlar içerisinde olduğu hastalarda bildirilmiştir. Serum IgA, IgM ve IgG düzeyleri yüksek, normal veya düşük olabilir. Tam kan sayımı normal olabileceği gibi lökopeni, lenfopeni ve nötropeni gibi kemik iliği yetmezlik bulguları da görülebilir. Hafıza B hücre sayısı genellikle düşüktür.

Bu hastalarda enfeksiyonlar antibiyotikler ile agresif bir şekilde tedavi edilmeli, cilt tutulumu olanlarda iyi bir cilt bakımı yapılmalıdır. IVIG tedavisinin etkinliği konusunda yeterli veri olmamakla birlikte sık enfeksiyon geçiren hastalara mutlaka verilmelidir (20, 21).

Atopik dermatit PİY'lerde bazen enfeksiyonlardan önce başlayıp hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Bu sebeple erken başlangıçlı veya ağır seyirli olup, standart tedavilere cevap vermeyen AD'li hastalarda mutlaka altta yatan bir PİY olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu hastalar eşlik eden tekrarlayan enfeksiyonlar, ailede PİY hikayesi, bebek ölümleri açısından detaylı olarak sorgulanmalı ve hastalarda immünolojik değerlendirme yapılmalıdır. Primer immun yetmezlik şüphesi varlığında ise genetik analizlerle tanı doğrulanmalı ve hastalara AD tedavisine ilave-ten altta yatan genetik defekte bağlı olarak uygun tedavi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109-1122.
2. Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: Where do we go from here? Arch Dermatol. 1999;135(5):583-586.
3. Wall LA, Sorensen RU. Atopic dermatitis: looking beyond the skin. J Pediatr. 2013;163(6):1547-1548.
4. Aghamohammadi A, Moghaddam ZG, Abolhassani H, Hallaji Z, Mortazavi H, Pourhamdi S, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. Allergol Immunopathol (Madr). 2014;42(4):336-341.
5. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, Leonardi L, La Torre F, et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. World Allergy Organ J. 2021;14(2):100513.
6. Yachie A. Omenn Syndrome and DNA recombination defects. Jpn J Clin Immunol (Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi). 2017;40(3):179-189.
7. Gruber TA, Shah AJ, Hernandez M, Crooks GM, Abdel-Azim H, Gupta S, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Omenn syndrome and severe combined immune deficiency. Pediatr Transplant. 2009;13(2):244-250.
8. Villa A, Santagata S, Bozzi F, Imberti L, Notarangelo LD. Omenn syndrome: A disorder of Rag1 and Rag2 genes. J Clin Immunol. 1999;19(2):87-97.
9. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ, Ochs HD, Zhu Q, Scott GA, et al. Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. Arch Dermatol. 2004;140(4):466-472.
10. Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2001;344(23):1758-1762.
11. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, Youssef N, Ochs HD, Goulet O, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). J Pediatr 2005;147(2):256-259.
12. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: A comprehensive review. Ann N Y Acad Sci. 2013;1285:26-43.
13. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. Nat Genet. 2000;25(2):141-142.
14. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydiner E, Reisli I, Artac H, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):342-348.
15. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, Esterly NB, Lai CH, Mallory SB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. J Pediatr. 2002;141(4):572-575.

16. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):228.
17. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schäffer AA, Sigmund EC, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):402-412.
18. Keles S, Charbonnier LM, Kabaleeswaran V, Reisli I, Genel F, Gulez N, et al. DOCK8 Dedicator of cytokinesis 8 regulates signal transducer and activator of transcription 3 activation and promotes TH17 cell differentiation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1384-1394.
19. Engelhardt KR, Mcghee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1289-302.
20. Stray-Pedersen A, Backe PH, Sorte HS, Mørkrid L, Chokshi NY, Erichsen HC, et al. PGM3 mutations cause a congenital disorder of glycosylation with severe immunodeficiency and skeletal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2014;95(1):96-107.
21. Yang L, Fliegauf M, Grimbacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(6):697-703.

G3. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Hastalıklar (Çocuk)

Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ

Otoimmün hastalıklar, normal bir vücut bileşenine karşı yönlendirilen anormal bir bağışıklık tepkisinin enflamasyon, hücre hasarı veya klinik belirtilerle belirlendiği patolojik bir durumla karakterizedir. Otoimmün hastalık genellikle T ve B hücre yanıtını içerir. Bu yanıt sistemik, doku- veya organa özgü, akut ya da kronik olabilmektedir.

Bağışıklık sisteminin antijenden bağımsız hiperaktivasyonu sonucu ortaya çıkan enflamasyonun, doku hasarına yol açarak monogenik periyodik ateş sendromlarına neden olduğu ilk olarak 1999'da genetik olarak gösterilmiş ve "Otoinflamatuvar" terimi kullanılmıştır (1). Otoinflamatuvar sendromlar tekrarlayan ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik, cilt bulguları, serözit, artrit ve lenfadenomegalinin birlikte görülebildiği hastalıklardır. Ataklar arasında klinik ve laboratuvar bulguları çoğunlukla normaldir. Otoinflamatuvar hastalıklarda genetik patolojinin tanımlanması, IL-1 ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolak aktivasyonu ve hiperaktif kronik tip I IFN sinyalizasyonun ortaya konulması hastalığın patogenezi aydınlatmada önemli katkılar sağlamıştır (2).

Otoimmün ve otoinflamatuvar romatizmal hastalıklar, bazen örtüşen özelliklere sahip iki romatizmal hastalığın farklı uçlarını yansıtmaktadırlar. Hastalığın klinik bulguları arasında eklem bulguları ve sistemik organ tutulumları yanı sıra cilt bulguları görülebilmektedir. Mukokütanöz lezyonlar, öncelikle ürtiker ya da makülopapüler döküntü ile ayırıcı tanıya girse de nadiren atopik dermatit lezyonları ile karışabilmektedir. Otoimmün bağ dokusu bozuklukları ve küçük-orta damar vaskülitleri sıklıkla kütanöz bulguları içerir. Lokalize veya yaygın, tekrarlayan lezyonlar, farklı morfolojik ve topografik özelliklere sahip olarak, alta yatan hastalığın prognozuna dair ipuçları sağlayabilir. Mukokütanöz belirtiler, başlangıçta bir ana belirti olarak karşımıza çıkabildiği gibi, değişken formlarda maskelenmiş olarak aylar ya da yıllar sonra klinik tabloya eklenebilir. Bağ dokusu bozuklukları veya sistemik juvenil idiyopatik artrit (JIA) gibi romatizmal hastalıklarda, remisyon sırasında cu-

taneous belirtilerin şiddetlenmesi bir aktivasyon sinyali olarak anlam taşıyabilir. Öte yandan, otoinflamatuvar hastalıkların mukokütanöz belirtileri, ataklar sırasında alevlenebilir veya hızlı müdahale gerektiren komplikasyonların habercisi olarak ortaya çıkabilir (3).

OTOİMMÜN ROMATİZMAL HASTALIKLARIN MUKOKÜTANÖZ BELİRTİLERİ

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), heterojen cilt ve sistemik belirtilere sahip kompleks bir otoimmün hastalıktır. Cilt, SLE'nin en sık etkilenen ikinci organ sistemidir. Hastalık sürecinde bireylerin %70-85'inde cilt belirtileri görülür ve hastaların %25'inde başvuru belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Mukokütanöz belirtilerin ortaya çıkışı yaşa göre değişebilir, ancak tüm monojenik lupusda, genç ve yetişkin formlarında baskındır. Malar döküntü, fotosensitivite, ciltte vaskülit, oral veya nazal ülserler juvenil SLE'de sık görülürken, subakut deri lezyonları, diskoid döküntü ve livedo retikularis yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Hastalığın klinik bulguları başta ciltle sınırlı olabilir, yıllar içinde farklı organ katılımlarıyla ölümcül bir hale dönüşebilir (4).

Amerikan Romatoloji Konseyi (ACR) tarafından 1997 yılında belirlenen SLE tanı kriterlerinin on bir tanesi, hastalığın ciltle ilgili özelliklerini içermektedir; bunlar arasında malar döküntü, diskoid döküntü, fotosensitivite ve oral ülserler bulunmaktadır. Mukokütanöz tutulumlar arasında alopesi, ciltte vasküler tutulumla ait nekroze lezyonlar sayılabilir. Yüksek faktörlü koruyucu güneş kremlerinin günlük yaşamlarında düzenli kullanması önerilir (5).

Juvenil Dermatomiyozit

Juvenil dermatomiyozit (JDM) çocukluk çağında en sık görülen idiyopatik inflamatuvar miyopati hastalık olup görülme sıklığı 2-4/1.000.000'dur. Juvenil dermatomiyozit seyri esnasında görülen döküntü hastalığın tipik bulgusu-

dur. En tipik iki bulgu Gottron papülleri ve heliotropik döküntüdür. Döküntü kas güçsüzlüğünden önce ya da sonra ortaya çıkabilir. Gottron papülleri el parmak eklemleri, diz, dirsek eklemleri ve iç malleol üzerinde simetrik olarak yerleşen üzeri düz mor- pembe renkli deriden kabarık lezyonlardır. Üst göz kapaklarında eflatun-mor renginde döküntü (*heliotropik döküntü*) JDM için oldukça tipiktir. Göğüs üst kısmında (*V-belirtisi*), boyun, omuzlar (*şal belirtisi*) diğer saptanan cilt bulgularıdır. Döküntü yazın özellikle güneşe maruz kaldığında artar. Olguların bir kısmında ise özellikle travmaya uğrayan bölgelerde (diz veya dirsek) cilt altında kalsiyum kristalleri birikir (6, 7).

Sistemik Skleroz ve Morfea

Sistemik skleroz (SS) ve Morfea cilt ve bazen yumuşak dokuların sklerozu ile karakterize ve ilerleyen enflamasyonun olduğu nadir bir otoimmün hastalıktır. Patogenez tam olarak anlaşılamamıştır olup çok faktörlüdür. Genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel tetikleyicileri de içerir. Vasküler endotelial hasar T lenfositlerinin profibrotik sitokinler üretimini tetikleyerek kolajen üretimi ve kollajen yıkımı arasında dengesizliğe yol açar (8).

Hem çocuklar hem de yetişkinlerin etkilenebildiği, cilt tabakalarında sertleşme ve vaskülopati ile karakterize; çoklu organ tutulumlarının görülebildiği morbiditesi yüksek bir hastalık grubudur. Hastaların büyük çoğunluğunda deri sklerozu ve Raynaud fenomeni görülmektedir. Gastrointestinal tutulum (~%90), interstisyel akciğer hastalığı (%40-75), pulmoner hipertansiyon (%15-18) ve dijital ülserasyonlar (%50) önemli morbidite ve mortaliteye yol açan ek belirtilerdir. SS'un deri sklerozunun dağılımı ve derecesine dayalı olarak tanımlanan alt tipleri bulunmaktadır. Lokal kütanöz SS formunda hastalarda skleroz, baş ve boyun hariç dirsek ve dizlerin distalindeki cilde sınırlıdır. Diffüz kütanöz SS olan hastalarda skleroz, dirsek ve dizlerinin proksimalindedir. Hastalık alt tipleri, oto-antikör ilişkileri ile ilişkilidir; lokal tutulumlu formda anti-sentromer antikörlerine (ACA) yüksek oranda rastlanırken, diffüz tutulumda ise RNA Polimeraz III ve Scl-70 antikörleri saptanır (2, 9).

Klinik sunum, morfea alt tipine ve deri tutulumunun derinliği ve yaygınlığına bağlı olarak heterojendir. Morfea için en yaygın kabul gören sınıflandırma sistemi, beş ana alt tipi içerir: plak şeklinde yuvarlak, yaygın, lineer (gövde/uzuv ve baş tutulumları, *en coup de sabre* ve Parry-Rom-

berg sendromları dahil), pan-sklerotik ve karışık morfea şeklindedir. Morphea, yaşam süresini genellikle etkilemez ancak derin cilt tutulumu kozmetik ve fonksiyonel kusurlara neden olabilmektedir (3, 9).

OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLARIN MUKOKÜTANÖZ BELİRTİLERİ

Ateş, çoğu otoinflamatuvar hastalık için ana bir özelliktir. Başlıca etkilenen sistemler; a) mukokütanöz sistem, cilt döküntüsü ve/veya ağız ülserleri; b) kas-iskelet sistemi, artralji ve/veya artrit ile; c) sindirim sistemi, karın ağrısı ve ishal ile seyredebilir. Diğer semptomlar nörolojik sistem (baş ağrıları, aseptik menenjit, psikiyatrik bozukluklar, zekâ geriliği), sensörinöral işitme kaybı ve konjonktivit, keratit, üveit, papil ödemi şeklindedir. Hepatosplenomegali ve periferik adenopati sık görülür ancak hastalığa özgül değildir.

Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit

Sistemik JİA, klasik otoimmün hastalıklardan farklı olarak doğal immün sistemle ilişkili bir hastalık olarak görülmekte ve sistemik JİA'daki patofizyolojinin otoinflamatuvar hastalıklardakine benzerlik gösterdiği bildirilmektedir. Interlökin-1, IL-6 ve IL-18 dahil olmak üzere güçlü proinflamatuvar sitokinlerin, otoinflamatuvar hastalıklar ve SJİA da enflamasyonda rol alan önemli sitokinler olduğu bildirilmiştir.

Aktif fazda, günde bir ya da iki kez olan halsizlik ve taşikardinin eşlik ettiği ani den 39°C ve üzerine çıkan ateş (pik yapan ateş) görülür. Aralıklı ateş, en az iki hafta boyunca devam eder ve somon pembesi olarak tarif edilen ve geçici eritematöz döküntü eşlik eder (10).

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

Genellikle Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Mağrip Araplarını etkiler. Orta Doğu Arapları, Kürtler, Dürziler, Lübnanlılar, İtalyanlar, Yunanlılar ve Aşkenazi Yahudileri arasında da sıkça görülür. Belirtiler genellikle çocukluk döneminde başlar ve tekrarlayan ateşli karın ağrısı atakları (48-72 saat süren); göğüs ağrısı (%45); özellikle ayak bilekleri, dizler ve kalçaları etkileyen iltihabi eklem tutulumu (>%50); erizipel benzeri eritem, genellikle ayak bilekleri veya ayaklarda spesifik bir cilt tutulumu (%30) şeklinde karşımıza çıkar (11).

Kriyoprinopatiler

Cryopyrin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), üç ayrı klinik tabloda kendini göstermektedir. Muckle-Wells sendromu, ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS) ve CINCA sendromunda ortak klinik bulgu soğuğa bağlı ürtikerdir. Muckle-Wells sendromu hastalarında ürtiker, kronik enflamasyon, tekrarlayan ateş, sensörinöral işitme kaybı, göz iltihabı, baş ağrısı ve artrit görülür. CINCA sendromu doğumda ortaya çıkar ve merkezi sinir sistemi enflamasyonu, deri tutulumu (*diffüz kaşıntısız ürtiker döküntüsü*), eklem tutulumu ve yüz şekil bozukluğu ile karakterizedir (12).

Mevalonat Kinaz Eksikliği

Hiper-Ig D sendromu (HIDS) olarak da bilinen ve ilk kez 1984 yılında tanımlanan bir otoinflamatuar hastalıktır. Hastalık genellikle çocuklukta başlar ve ortalama 7 gün süren ve her 4-8 haftada bir tekrarlayan iltihabi ataklarla karakterizedir. Sıklıkla 39°C'yi aşan ateş, karın ağrısı, ishal, kusma, artralji ve bazen artrit ile birlikte görülür. Deri ve mukozal belirtiler sık ve çok çeşitlidir; bunlar arasında pembe renkli maküler döküntüler, ürtikerler ve ağız ülserleri sayılabilir. Yüksek serum IgD seviyesi, hastalık için özgül değildir, ancak atak sırasında yüksek idrar mevalonik asit seviyesi tanı koymada yardımcı olabilmektedir (1, 2, 12).

Piyojenik artrit piyoderma gangrenozum ve akne sendromu (PAPA sendromu), prolin serin treonin fosfataz ile etkileşime giren protein 1 (PSTPIP1/CD2BP1) genindeki mutasyona bağlı olarak otozomal dominant kalıtılan, interlökin-1β'nin aşırı üretimi ile sonuçlanan, nadir görülen bir otoinflamatuar hastalıktır. PAPA sendromu genellikle yaşamın erken dönemlerinde artrit, kistik akne, piyoderma gangrenozum ve enjeksiyon bölgelerinde paterji benzeri steril apseler ile kendini gösterir (2, 12).

OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLARDA TANI BELİRTEÇLERİ

Tanı, tekrarlayan inflamatuvar atakların klinik öyküsüne dayanır ve genetik testlerle desteklenir; klinik tanı kriter setleri mevcuttur ve yeni sınıflandırma kriterleri yakın zamanda yayımlanmıştır. Mutasyonlar, pyrin'i kodlayan MEFV genini etkiler ve patojenik mutasyonlar özellikle 10. ekzonda bulunur. Pyrin inflamazom aktivasyonu pro-

iltihabi sitokin IL-1b ve IL-18 salınımını indükler. Hastalığın laboratuvar bulguları arasında yüksek CRP, serum amiloid A ve periferik yaymada polimorfonükleer nötrofil hâkimiyeti gibi basit biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Ayrıca, kronik enflamasyona bağlı tipik olarak mikrositik ve rejeneratif olmayan anemi sıklıkla ortaya çıkar. Tersine bir durum olarak, makrositöz VEXAS (*vaküoller, E1 enzimi, X-kromozomu bağlantılı, otoinflamatuar, somatik*) sendromunda karşılaşılabılır.

KAYNAKLAR

1. Moreira A, Torres B, Peruzzo J, Mota A, Eyerich K, Ring J. Skin symptoms as diagnostic clue for autoinflammatory diseases. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):72-80.
2. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 110(1):32-38.
3. Kurtzman D. Rheumatologic dermatology. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):439-441.
4. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* 2005;146(5):648-653.
5. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019;209:108274.
6. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol.* 2020;30(3):411-423.
7. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med.* 2016;280(1):24-38.
8. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):757-781.
9. Alves F, Gonçalo M. Suspected inflammatory rheumatic diseases in patients presenting with skin rashes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4):101440.
10. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritides. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):371-393.
11. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(3):135-147.
12. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):596-609.

G4. Otoimmün Hastalıklar (Erişkin)

Prof. Dr. Songül ÇILDAĞ

Otoimmün hastalıklar atopik dermatit (AD) ayırıcı tanısında yer alırken ayrıca hastalık ile birliktelik yani komorbidite gösterebilir. Atopik dermatit ayırıcı tanısında yer alan otoimmün hastalıkların başlıcaları otoimmün büllöz hastalıklar, bağ doku hastalıkları ve Polianjitis ile birlikte olan eozinofilik granülomatozis (EGPA) veya eski adı ile Churg-Strauss sendromu'dur (1).

AYIRICI TANIDA YER ALAN OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Dermatitis herpetiformis (DH), büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi otoimmün büllöz hastalıkların hastalığa özgü sistemik belirti ve bulguları, lezyonların atipik dağılımı ve menekşe rengi lezyonların varlığı ayırt edici klinik özellikleridir (1). Lezyonlar çölyak hastalığı ve gluten duyarlılığı ile ilişkili olan DH'de ise kaşıntılı papüller ve veziküller, büllöz pemfigoidde deride gergin büller ve kaşıntılı ürtikeryal eritem ve pemfigus vulgarisde mukoza ve deride gevşek büller ve erozyonlar şeklindedir (2). İki punch biyopsi örneğinin hemotoksilen eozin boyama ve direkt immüno Floresan (DİF) ile değerlendirilmesi, indirekt immüno Floresan (İİF) inceleme, serum otoantikor testleri, çölyak hastalığı için doku transglutaminaz antikorların varlığı hastalığı destekleyici tanısal testlerdir (1).

Otoimmün Bağ Doku Hastalıkları

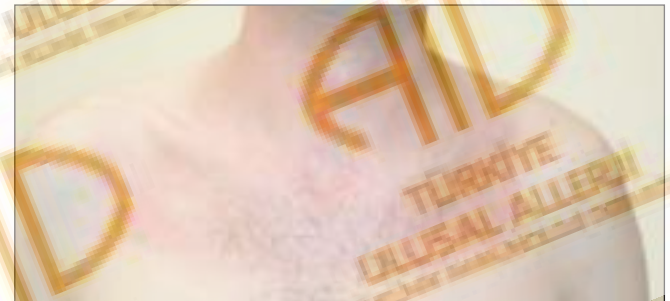
Bağ doku hastalıklarından özellikle dermatomyozit (DM) lezyonları AD ile karıştırılabilir. Klasik DM sıklıkla kas tutulumundan önce başlayan ve erken tanı fırsatı sunan kutanöz bulgularla birlikte enflamatuvar bir miyopati ile karakterizedir. İnce pullu, menekşe renkli eritematöz düz yüzeysel papüller, dirsekler ve dizler üzerinde (*Gotttron belirtisi*) ve/veya distal ve proksimal interfalangeal eklemlerde (*Gotttron papülleri*) görülmekte olup DM'nin en yaygın kutanöz bulgusudur (3) (**Resim 1**).

Hastalığın erken döneminde bu lezyonlar ekstansör dağılımları ve pullu eritematöz papüllerden oluşan morfoloji-

leri nedeniyle sıklıkla AD ile karıştırılır. Tırnak yatağı değişiklikleri, kutiküler yıpranma ve periungual telanjektaziler DM tanısı için klinik ipuçlarıdır. Ayrıca, DM'deki eritem daha mor renktedir. Periorbital deride mor-menekşe renk değişikliği ve ödem (*Heliotrop döküntü*), sıklıkla üst göğüs ve omuzlarda (*Şal belirtisi*) (**Resim 2**) ve uylukların yanla-



Resim 1. Gottron papülleri (dermatomyozit bulgusu)



Resim 2. Göğüs ön yüz ve boyunda eritem: Şal belirtisi - V belirtisi (Dermatomyozit)

rında (*Kılıf işareti*) poikilodermatoz değişiklikler de gözlenir (4). Dermatomiyoit ve diğer bağ doku hastalıkları ile ilişkili sistemik belirti ve bulgular, punch biyopsi örneğinin HE boyama ve özel boyalarla değerlendirilmesi, anti-nükleer antikor (ANA), anti-Smith antikorları (anti-Sm), kompleman seviyeleri, tam kan sayımı, kreatin fosfokinaz, aldolaz ve dermatomiyoit antikor paneli otoimmün bağ doku hastalıklarını destekleyici tanısal testlerdir (1).

Polianjitis ile Birlikte Olan Eozinofilik Granülo-matozis (EGPA) veya Churg-Strauss Sendromu

Üst ve alt solunum yolu tutulumu, doku ve kanda eozinofili ile karakterize EGPA'da, vaskülit ilişkili sistemik belirti ve bulguların varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. Polianjitis ile birlikte olan eozinofilik granülo-matozis sendromunda deri bulguları sıklıkla ekstremitelerde purpurik döküntüler ve ürtikeryal lezyonlar şeklinde olup, ayrıca papüler/nodüler lezyonlar, ülserasyonlar, livedo retikularis, büllöz lezyonlar, Raynaud fenomeni ile vezikül ve püstüller de gözlenebilir (5). Punch biyopsi örneğinin HE boyama ile değerlendirilmesi ve anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) hastalığı destekleyici tanısal testlerdir (1, 6).

ATOPIK DERMATİTE EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Atopik dermatitli erişkin hastalarda otoimmün hastalık gelişme riski yüksek olup, bu hastalıklar arasında sıklıkla kutanöz, gastrointestinal ve romatolojik hastalıklar yer almaktadır (7-9). Çelişkili olmakla birlikte tip 1 diabetes mellitus, multiple skleroz ve otoimmün tiroid hastalıklarının artmış birlikteliği de söz konusudur (7, 9-11).

OTOİMMÜN KUTANÖZ HASTALIKLAR

Alopesi areata, yama tarzı saç kaybı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (12). Atopik dermatitli hastalarda alopesi areata prevalansı artmıştır (10-13). Atopik dermatit ve alopesi areata, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerin artan seviyeleri ile karakterizedir. Bu sitokinler, T hücrelerin deriye ve saç foliküllerine infiltrasyonunu destekleyerek saç foliküllerinde enflamasyon ve hasara yol açabilir (14, 15). Atopik dermatitin Th17 hücre aktivasyonu, enflamasyon ve saç dökülmesini uyaran pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimine katkıda bulunduğu da düşünülmektedir (16, 17).

Atopik dermatitli hastalarda ayrıca vitiligo gelişim sıklığının arttığı, kronik ürtiker, pemfigoid/pemfigus ve psöria-

zis lezyonlarının da daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (7, 11, 13).

OTOİMMÜN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

Atopik dermatitli hastalarda Chron hastalığı, ülseratif kolit ve çölyak hastalığı görülme sıklığı artmıştır (7, 11, 13). Bu birlikteliği açıklayabilecek mekanizmalardan bir tanesi, bazı genetik duyarlılık lokuslarının benzer olmasıdır (18). Mikrobiyotanın homeostatik etkileşiminin sürdürülemezliği enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve AD'nin patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (19).

Ülseratif kolitte artmış Th2 yolağı epitelyal sıkı bağlanmaların bozulmasına yol açarken, dengesiz Th2 yanıtı ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı kaşıntının yanı sıra epidermal bariyerin bozulmasına da yol açar (18). Çölyak hastalığında derin ve transmural, AD ve ülseratif kolitte ise yüzeysel olan lezyonların özelliği açısından bazı benzerlikler mevcuttur (20).

Gluten tüketimi ile tetiklenen çölyak hastalığında ise Th1 immün yanıtı baskındır. Ayrıca AD ve çölyak hastalığında Th1 ve Th17 lenfositlerin rolleri önemlidir (21, 22). Bağırsak bariyerinin hasar görmesi geçirgenliği artırır ve lenfoid dokuyu daha fazla miktarda moleküle maruz bırakabilir. Böylece uzak bölgelerde alerji semptomlarını tetikleyebilir. Ayrıca AD ve çölyak hastalığı, CTLA-4 polimorfizmi gibi benzer genetik özelliklere sahiptir. Atopik dermatit aynı zamanda IgA eksikliği ile ve IgA eksikliği de otoimmün hastalıkların prevalansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (23).

OTOİMMÜN ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Atopik dermatitli hastalarda, romatoid artrit gelişme riski yüksek olup potansiyel mekanizmalardan biri de B hücre aktivasyonu ve farklılaşmasıdır. Atopik dermatitte Th2 tipi sitokinlerin baskın olması, bu sitokinlerin sitrüllinize olmuş proteinlere karşı otoantikor (romatoid artrit için ayırt edici) üreten B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünü sağlaması açıklayıcı mekanizmalardan bir diğeridir (10, 24, 25). Olası bir mekanizma ise AD'de IL-17A, IL-22 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinler salgılayan Th17 hücre artışıdır. Bu sitokinler, sinovyal fibroblastları ve osteoklastları aktive ederek eklemlerdeki kemik ve kıkırdak tahribatına yol açabilir (26, 27). Son çalışmalar Th17 hücrelerinin B hücreleriyle etkileşime girebildiğini ve sinovyumda otoantikorların üretimini destekleyebildiğini göstermiştir (28).

Atopik dermatitli hastalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte sistemik lupus eritematozus (SLE) görülme sıklığının arttığı ayrıca DM, sistemik sklerozis ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıkların da kontrollere göre daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (7, 10, 11, 13).

KAYNAKLAR

1. Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):28-33.
2. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1031-1047.
3. Hung CH. Treatment and clinical outcome of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):1-2.
4. Barret M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):11-34.
5. Bosco L, Peroni A, Schena D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of Churg- Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011;30(4):573-580.
6. Wang B, Li J, Shi W. A case of Churg-Strauss syndrome misdiagnosed as dermatitis. *J Xiangya Med.* 2017;2:57.
7. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, Dal H, Bradley M, Johansson EK. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):335-342.
8. Cipriani F, Marzatico A, Ricci G. Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2017;44(12):1341-1348.
9. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):382-389.
10. Zhou W, Cai J, Li Z, Lin Y. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023;14:1132719.
11. de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, Dennis J, McGovern A, Feeney C, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):709-713.
12. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia areata: an update on etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):403-423.
13. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, Chen Y, Li Y, Lu Q, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systemic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):96.
14. Meng J, Li Y, Fischer M, Steinhoff M, Chen W, Wang J. Th2 modulation of transient receptor potential channels: An unmet therapeutic intervention for atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2021;12:696784.
15. Ito T, Kageyama R, Nakazawa S, Honda T. Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2020;29(8):726-732.
16. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92.
17. Tanemura A, Oiso N, Nakano M, Itoi S, Kawada A, Katayama I. Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles. *Dermatology.* 2013;226(4):333-336.
18. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):130-136.
19. Lee H, Lee JH, Koh S-J, Park H. Bidirectional relationship between atopic dermatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1385-1394.
20. Nasanbat B, Uchiyama A, Amalia SN, Inoue Y, Yokoyama Y, Ogino S, et al. Kaempferol therapy improved MC903 induced-atopic dermatitis in a mouse by suppressing TSLP, oxidative stress, and type 2 inflammation. *J Dermatol Sci.* 2023;111(3):93-100.
21. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020;15(1):23.
22. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130.
23. Ress K, Annus T, Putnik U, Luts K, Uibo R, Uibo O. Celiac disease in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):483-488.
24. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136-1143.
25. Komatsu N, Win S, Yan M, Huynh NC, Sawa S, Tsukasaki M, et al. Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis. *J Clin Invest.* 2021;131(6):e143060.
26. Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1314.
27. Yang P, Qian FY, Zhang MF, Xu AL, Wang X, Jiang BP, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol.* 2019;106(6):1233-1240.
28. Lucas C, Perdriger A, Amé P. Definition of B cell helper T cells in rheumatoid arthritis and their behavior during treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):867-872.

G5. Enfeksiyonlar

Prof. Dr. Mustafa ARGÄ

Atopik dermatit (AD) ayırıcı tanısında enfeksiyon/enfeksiyonlar klinik pratikte en sık karşılaşılan durumlardan biridir (1). Aynı zamanda AD ayırıcı tanısındaki birçok enfeksiyonun AD'li ve/veya AD öyküsüne sahip bireylerde normal sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmesi bu durumu daha karmaşık ve önemli hale getirebilmektedir (2, 3). Atopik dermatitte eşlik eden epidermal bariyer defekti, deri disbiyozisi, *S. aureus* kolonizasyonu, tip 2 inflamasyonun doğal immün yanıtı baskılaması AD'li hastalarda enfeksiyon sıklığının artmasına yol açan faktörleri oluşturmaktadır (1-3).

UYUZ (SCABIES)

Uyuz (scabies), *Sarcoptes scabiei* akarının neden olduğu yaygın, oldukça bulaşıcı, parazitik bir cilt enfeksiyonudur (4). Dünya genelinde her yıl 300 milyondan fazla vaka görülmektedir. Hastalık insandan insana bulaşarak yayılır, bazen salgınlara neden olur (5). Gelişmiş, sanayileşmiş ülkelerde huzurevi, hastane, hapisane gibi kalabalık yaşam yerlerinde yaşayanlarda, gelişmekte olan ülkelerde ise genellikle çocuklarda daha sık görülmektedir. Bulaş, direkt yakın temas veya fomitler (örneğin elbise ve havlu) aracılığıyla olabilmektedir. Bu nedenle "aile hikayesi" tanı için sorgulanması gereken en önemli bulgularından birisidir (5). Ancak tanı, her zaman kolay olmayabilir, son dönemde yapılan bir çalışma dermatoloji kliniğinde uyuz tanısı konan hastaların yaklaşık %45'inin önceki başvurularında yanlış tanı alabildiğini göstermiştir (2, 6). Özellikle tanıyı geciktiren ve/veya zorlaştıran atipik klinik görünüm; genellikle topikal veya sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda (*scabies incognito*), immün sistemi baskılanmış insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda, ağır egzamaya bağlı deri değişikliklerinin baskın olduğu kişilerde, hastalık süresi uzamış sekonder bakteriyel enfeksiyonlu olgularda, süt çocuklarında ve yaşlı hastalarda görülmektedir (3, 7). Şiddetli kaşıntı ve egzamalı dermatit nedeniyle uyuz, AD'nin ayırıcı tanıları arasındadır (3). Uyuzda klinik akar sayısına, hastanın yaşına, bağışıklık durumuna göre değişkendir (8). Uyuz kliniği, yetişkin bir dişi akarın epi-

dermisin stratum korneumunda tünel açması ve günde iki ila üç yumurta bırakmasıyla başlar. Bu aktiviteye karşı 2-4 hafta içerisinde gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrasında ortaya çıkan yoğun gece kaşıntısı hastalarda görülen en önemli şikayettir (9). Ana lezyon küçük ürtikaryan papüllerdir. Şiddetli kaşıntı ile ürtikaryan papüllere ekskoriye alanlar, nodüller, sekonder enfeksiyon bulguları (örneğin impetigo, folikülit ve fronkül) ve egzamatizasyon eşlik eder (4). Çocuk yaş grubunda vezikül veya püstüller kliniğe eşlik edebilir (10). Yetişkinlerde, yuvaların yaygın yerleşim yerleri, interdigital ve bileklerin fleksural alanları, aksiller, kemer çizgisi, periumblikal alan, kasık, gluteal bölgeler, kadınlarda perianetolar alanlar ve erkeklerde penis şaftıdır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda avuç içleri, ayak tabanları, yüz, boyun ve kafa derisi sıklıkla tutulan bölgelerdir (**Resim 1**) (11). Sarkoptun kazdığı tüneller (sillon) uyuzun en karakteristik bulgusudur (5). Sıklıkla el parmaklarının yan yüzleri ve bileklerde bulunur. Tüneller beyazımsı-gri renkte boyu bir santimetre civarında S ya da kırık çizgi şeklinde-



Resim 1. Süt çocuğunda uyuz (scabies) lezyonları

dir. Dermoskopi ile tünel ucundaki akarın ve/veya yumurtanın görülmesi tanısaldır (10). Klinik pratikte aile ve/veya yakın çevrede benzer kaşıntılı döküntüye sahip bireylerin bulunması yani “pozitif aile hikayesi”, özellikle kaşıntının geceleri artış göstermesi, lezyonların AD yerleşim bölgelerinde olmaması ve lezyonların polimorfik karakteri nedeni ile AD’dan ayrımı yapılır (12).

DERMATOFİTOZ (TİNEA)

Dermatofitozis veya tinea, dermatofitlerin neden olduğu cilt, saç ve tırnakların yüzeysel mantar enfeksiyonudur (13). Dermatofitler, insanlarda yüzeysel mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir (14). Trichophyton, Epidermophyton ve Microsporum tinea’ya neden olan üç ana dermatofit grubudur (15).

Halk arasında vücut saçkıranı olarak bilinen *tinea corporis*, gövde, boyun, kollar ve bacakları etkiler. Klasik olarak lezyonlar merkezi soluk, dışı doğru eritemin arttığı, hafifçe kabarık, keskin sınırlı halka veya oval pullu plaklar şeklindedir. Lezyonlar tek veya çoklu olabilir ve boyutları değişebilir. Çoklu plaklar birleşerek polisiklik bir konfigürasyon oluşturabilir (12). Ancak hastaların AD, numuler dermatit veya pityriasis rosea olarak yanlış tanıya yol açan belirsiz morfoloji göstermesi nadir değildir (3, 7). *Tinea incognito* olarak bilinen TKS’ler ile kısmi tedavisi genellikle bu klinik özelliklerde değişikliğe yol açar ve yanlış tanı olasılığını artırır. Klinik şüphe varlığında TKS başlamadan önce *tinea corporis* dışlanmalıdır (16). Lezyonun aktif kenarından alınan deri kazıntının %10-20’lik potasyum hidroksit (KOH) ile mikroskop altında incelenmesi ve refraktil, uzun, pürüzsüz, dallanan ve septalı hiflerin gösterilmesi tanıyı koydurur. Nadiren stratum korneumdaki mantar elementlerini gösterecek Periyodik asit-Schiff (PAS) boyaması için cilt biyopsisi gerekebilir (14).

Saçlı derinin dermatofit enfeksiyonu olan *tinea capitis*, çocuklarda, özellikle Afrika kökenli Amerikalılar’da yaygın olarak görülür ve yetişkinlerde çok nadirdir (14). Bulgular, AD ile kolaylıkla karışabilen basit pullanmadan, alopesiye neden olan pullu plaklar kadar farklılık gösterebilir (12). Yaygın veya yamalı alopesi, püstüller, kırık saçlar veya posterior kulak lenfadenopatisi varlığında öncelikle ayrııcı tanıda *tinea capitis* düşünülmelidir (7).

İMPETİGO

İmpetigo, sıklıkla gram pozitif bakterilerin neden olduğu derinin yüzeysel katmanlarını tutan yaygın bir enfek-

siyondur. En sık 2-5 yaş arası çocuklarda görülür ancak her yaşta ortaya çıkabilir (17). İmpetigo, pediatrik popülasyondaki cilt şikâyetlerinin yaklaşık %10’unu oluşturur. Olguların %80’nin de *S. aureus*, %10’nunda grup A beta-hemolitik streptokok (GABHS) ve %10’nun da ise ikisi bir birlikte etken olarak rol oynar (18). Atopik dermatit başta olmak üzere genetik ve çevresel nedenlere bağlı epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu bulunan kişilerde (örneğin travma, yanıklar, kesikler, böcek sokmaları, kserozis ve viral deri enfeksiyonları) sağlam deri bariyerine sahip bireylere göre çok daha sık görülmektedir (2, 3). Epidermal bariyerin herhangi bir şekilde bozulması, *S. aureus* ve GABHS’in kolonizasyon için ihtiyaç duydukları fibronektin reseptörlerine bağlanmasını sağlar. Atopik dermatitli hastalarda sağlıklı popülasyona göre *S. aureus* kolonizasyonu daha yüksektir ve bu da onları enfeksiyona daha yatkın hâle getirir (19).

İmpetigoda tipik olarak en sık bal rengi/sarı kabuklu eritemli plaklar olarak görülür ve bu lezyonlara kaşıntı veya ağrı eşlik edebilir. İmpetigo, büllöz veya non-büllöz formda gelişebilir ve özellikle süt çocuklarında sıklıkla büllöz form görülmektedir (17). Ateş ve bölgesel lenfadenopati kliniğe eşlik edebilir. Genellikle lezyonlar vücudun açık bölgelerine (örneğin yüz, boyun, eller, kollar ve bacaklar) yerleşir, oldukça bulaşıcıdır ve kolayca yayılır (18) (Resim 2). Yaz dönemlerinde ve ılıman iklimlerde daha sık görülür (19). İmpetigo tanısı için öykü ve fizik muayene esastır.



Resim 2. Ağır atopik dermatitli bir hastada impetigo gelişimi

Bakteriyel kültür özellikle bir impetigo salgını veya metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) şüphesi varsa tanıyı doğrulamak için kullanılabilir (17).

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Molluscum contagiosum, sıklıkla çocuklarda görülen *Molluscum contagiosum* virüsünün neden olduğu deri enfeksiyonudur (20). Atopik dermatitli bireylerde daha sık görülür, ancak aralarında mutlak bir ilişki yoktur. Epidermal bariyer defekti AD'li hastaları hastalığa yatkın hâle getirir ve eşlik eden şiddetli kaşıntı otoinokülasyon yoluyla lezyonların yayılmasına yol açar (21). Aynı zamanda AD'deki molluscum contagiosum enfeksiyonu, filaggrin (FLG) mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (21). Göbekli bir çekirdeğe sahip yarı saydam ten rengi papüller, enfeksiyonu için patognomonik olsa da yaygın olarak molluscum dermatiti olarak enflamatuvar reaksiyonlar karakteristik papülleri gizleyebilir. Hastalar genellikle molluscum lezyonlarının etrafında ancak bazen de etkilenmemiş bölgelerde kaşıntılı egzamatöz döküntülerle gelebilir (20). Özellikle bu olguların çoğunda AD öyküsü de olabileceğinden lezyonlar sıklıkla AD ile karıştırılabilir (7). Deneyimli ellerde klasik papüllerin yakından incelenmesi ve tanımlanması ile tanı kolaylıkla konulabilir. Tanıda lezyonlarda merkezi göbeklenme ve Henderson-Patterson cisimleri olarak bilinen viral inklüzyon cisimciklerinin saptanması ile papillomatosis varlığının gösterilmesi gereklidir. Tanıda şüphe varsa, bir molluscum papülünden biyopsi yapılması gerekir (20).

EGZAMA HERPETİKUM

Egzama herpetikum, AD öyküsü olan hastalarda *Herpes simplex virüs* (HSV)'e bağlı gelişen, akut ve yaşamı tehdit eden bir viral enfeksiyondur. Enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan AD'li çocukların yaklaşık üçte birinde neden olan bir enfeksiyondur (22). Kaşıntılı ve ağrılı veziküllerden, erozyonlarla ülser hemorajik veya kabuklu lezyonlar gelişebilir (**Resim 3**) (12). Sistemik enfeksiyon ateş ve halsizlik semptomları ile viremi, keratokonjunktivit, ensefalit ve septik şok gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir (7). Daha erken başlangıçlı, ağır kliniğe sahip, besin alerjisi veya astımın kliniğe eşlik ettiği, yüksek serum total IgE düzeyi veya periferik eozinofilisi bulunan AD'li hastalarda diğerlerine göre hastalık daha sık gelişmektedir (3, 23).

EGZAMA COXSACKİUM

Egzama coxsackium, AD'li hastalarda *Coxsackie A6* virüsün yol açtığı klinik olarak egzama herpetikuma benzer viral enfeksiyondur (24). Yaygın hemorajik veziküller ve papüller lezyonlar görülürken daha nadiren el-ayak-ağız hastalığı semptomları da saptanabilir. Diğer olası semptomlar arasında ateş, boğaz ağrısı ve iştahsızlık bulunur. Egzama coxsackium, yaygın veziküller ve cilt erozyonu ile ortaya çıkabileceğinden ayırıcı tanıda egzama herpetikum düşünülmelidir (25). Ancak egzama herpetikumun aksine, hastalık yaşamı tehdit edici değildir ve standart AD tedavileri ile yönetilebilir (12).



Resim 3. Ağır atopik dermatitli bir hastada egzama herpetikum

KAYNAKLAR

1. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, Avcil S, Çetinkaya F, Civelek E, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: National Guideline 2018. 2018;16(2):1-95.
2. Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S. It looks like childhood eczema but is it?. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(6):744-753.
3. Barrett M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):11-34.
4. Hengge UR, Currie BJ, Jäger G, Lupi O, Schwartz RA. Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(12):769-779.
5. Anderson KL, Strowd LC. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Scabies in a Dermatology Office. *J Am Board Fam Med*. 2017;30(1):78-84.
6. Arlian LG, Feldmeier H, Morgan MS. The Potential for a Blood Test for Scabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004188.
7. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, Genco L, Noto M, Patruno C. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther*. 2022;35(12):e15901.
8. Chosidow O, Fuller LC. Scratching the itch: is scabies a truly neglected disease?. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1220-1221.
9. Engelman D, Fuller L, Steer AC. Consensus criteria for the diagnosis of scabies: A Delphi study of international experts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006549.
10. Chandler DJ, Fuller LC. A Review of Scabies: An Infestation More than Skin Deep. *Dermatology*. 2019;235(2):79-90.
11. Boralevi F, Diallo A, Miquel J, Guerin-Moreau M, Bessis D, Chiavérini C, et al. Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*. 2014;133(4):e910-916.
12. Bailiff OA, Mowad CM. Mimics of Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(3):493-515.
13. Kelly BP. Superficial fungal infections. *Pediatr Rev*. 2012;33(4):e22-e37.
14. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(2):77-86.
15. Kershenovich R, Sherman S, Reiter O, Huss SR, Didkovsky E, Mirmouni D, et al. A unique clinicopathological manifestation of fungal infection: A case series of deep dermatophytosis in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):697-704.
16. Alston SJ, Cohen BA, Braun M. Persistent and recurrent tinea corporis in children treated with combination antifungal/ corticosteroid agents. *Pediatrics*. 2003;111(1):201-203.
17. Johnson MK. Impetigo. *Adv Emerg Nurs J*. 2020;42(4):262-269.
18. Dollani LC, Marathe KS. Impetigo/Staphylococcal Scalded Skin Disease. *Pediatr Rev*. 2020;41(4):210-212.
19. Bonamonte D, Hansel K, Romita P, Fortina AB, Girolomoni G, Fabbrocini G, et al. Contact allergy in children with and without atopic dermatitis: An Italian multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2022;87(3):265-272.
20. Olsen JR, Piguet V, Gallacher J, Francis NA. Molluscum contagiosum and associations with atopic eczema in children: a retrospective longitudinal study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;66(642):e53-e58.
21. Berger EM, Orlow SJ, Patel RR, Schaffer JV. Experience with molluscum contagiosum and associated inflammatory reactions in a pediatric dermatology practice: the bump that rashes. *Arch Dermatol*. 2012;148(11):1257-64.
22. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3017-3027.
23. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):1-18.
24. Zhao M, Li X, Ma L. Eczema Cocksackium: Atypical Manifestations in the Comorbidity of Atopic Dermatitis With Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Cocksackievirus A6 in a Pediatric Case. *Dermatitis*. 2024 Apr 25.
25. Ganguly S, Kuruvila S. Eczema Cocksackium. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):682-683.

G6. Atopik Marş

I. Besin Alerjisi ile İlişkisi ve Tolerans Üzerine Etkisi

Prof. Dr. Bülent Enis ŞEKEREL

Atopik dermatit (AD), dünya çapında 230 milyondan fazla insanı etkileyen kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1). Küresel prevalansın artmasıyla birlikte, bugün gelişmiş ülkelerde çocukların %20'si ve yetişkinlerin %10'u AD'den etkilenmektedir (2-4). Ülkemiz verileri, prevalansın gelişmiş ülkelere benzer olduğunu desteklemektedir (5). Atopik dermatit, altta yatan karmaşık patofizyolojisiyle birlikte şiddeti, klinik özellikleri ve seyri açısından büyük bir heterojenite gösterir. Atopik dermatit gelişiminin bozuk cilt bariyeri, immün düzensizlik ve çevre arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğuna inanılır (6, 7).

Atopi; kişisel veya ailesel olsun, yaygın olarak karşılaşılan çevresel alerjenlere yanıt olarak IgE antikorları üretme eğilimi olarak tanımlanır ve bu durum potansiyel olarak astım, rinokonjunktivit, AD ve/veya besin alerjisi gelişimi ile ilişkilidir (8). Bununla birlikte, AD'li hastaların hepsinde IgE aracılı alerjik duyarlılık görülmez ve dolayısıyla bu kişiler atopik değildir (4). Atopik dermatitli çocukların neredeyse %50'si ve yetişkinlerin %35'i yaygın çevresel ve besin alerjenlerine karşı duyarlıdır (9, 10). Çalışmalarda, AD hastalarında besin alerjenlerine duyarlılık oranları %30 ila %80 arasında değişmektedir, ancak klinik olarak anlamlı besin alerjisi, özellikle AD'nin hafif fenotiplerinde yok denecek kadar azdır (9, 10). Atopik dermatite eşlik eden besin alerjisi prevalansı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek ise de, bu oran erken başlangıçlı, şiddetli veya persistan AD'li hastalardan ileri gelmektedir (11).

Genel olarak besin alerjisi prevalansının %0,1-6 civarında olduğu tahmin edilmektedir (12). Ancak AD varlığı, besin duyarlılığı ve IgE aracılı besin alerjisi için önemli bir risk faktörüdür (11, 13). Genel popülasyona dayalı çalışmalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında AD hastalarında üç aylıkken besin duyarlılığı olasılığının altı kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (11). Çok sayıda çalışma, AD'nin şiddetli fenotiplerinin, %33-%39 oranında besin alerjisi

ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (14-16). Danimarka Alerji Araştırma kohortu (DARC), altı ay ile altı yaş arasındaki AD'li çocukların %53'ünün besin alerjenlerine karşı duyarlı olduğunu, bunların %15'inde ise besin alerjisinin doğrulandığını bildirmiştir (10). Nüfusa dayalı büyük bir Avustralya çalışması olan Health Nuts çalışmasında (n=4453), AD'li bebeklerin AD olmayanlara göre yumurta alerjisine sahip olma olasılığının altı kat (%95 CI 4,6-7,4) ve yer fıstığı alerjisi olasılığının 11 kat (%95 CI 6,6-18,6) daha fazla olduğu gösterilmiştir (17). Her ne kadar önceki çalışmalar AD'nin varlığının, özellikle de daha şiddetli formunun, uzun süreli süt ve yumurta alerjisi ile ilişkili olduğunu öne sürse de, son veriler bunu doğrulayıcı değildir (18-20). Bu tür tutarsızlıklar, farklı çalışma tasarımlarına ve farklı hastalık şiddetine sahip popülasyonlara atfedilebilir.

Özet olarak; AD'nin besin duyarlılığı ve besin alerjisi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ise de, besin alerjisinin varlığı AD'nin hem şiddetine hem de süresine bağlıdır. Atopik dermatitli hastalarda IgE aracılı besin duyarlılığı oranları yüksek olmasına rağmen besin yükleme testi (BYT) ile doğrulanan IgE aracılı besin alerjisinin sıklığı oldukça düşüktür. Özellikle şiddetli AD'in besin alerjisiyle daha sık ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

Besin alerjenlerine karşı duyarlılık, gastrointestinal sistem, ağız boşluğu, cilt ve bazen solunum yolu yoluyla gelişir. Son kanıtlar, özellikle yer fıstığıyla ilgili olarak AD'li hastalarda deri yoluyla alerjene erken yaşlarda maruz kalmanın duyarlılığa ve ardından gelişen besin alerjisine yol açtığını, erken yaşlarda oral yol ile besin alerjenlerine maruz kalmanın ise toleransı desteklediğini göstermektedir. Bu teori "ikili alerjen maruz kalma hipotezi" olarak bilinir (21, 22).

Atopik dermatitli bir hastada IgE aracılı besin alerjisi öyküsü olması durumunda alerji testi yapılmalıdır, çünkü yaklaşık yarısında eşlik eden başka bir besin alerjisi olması

beklenir. Uluslararası kılavuzlara göre, orta-şiddetli AD'li beş yaşın altındaki tüm çocuklarda, özellikle topikal tedaviye yanıt vermeyenlere, besin alerji testleri yapılmalıdır (23). Atopik dermatitli hastalarda besinlere yönelik deri prik testlerinin negatif prediktif değeri %90-95 iken, pozitif prediktif değeri %50'den azdır; bu durum, bu testlerin besin alerjisini dışlamada yüksek değere sahip olduğunu düşündürmektedir (24, 25).

Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) çalışmasının sonuçlarının ışığında, Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) yer fıstığı alerjisine ilişkin yayınladığı uzlaşi raporuna yeni eklemeler yapmıştır: (a) Şiddetli AD'li bebeklerde ve/veya yumurta alerjisi olan bebeklerde diyetle eklenmeden önce mutlaka yer fıstığı alerji testi yapılmalıdır; (b) hafif ila orta dereceli AD'li bebekler yer fıstığı duyarlılığı açısından test edilmemeli, ama yer fıstığı yaklaşık altı aylıkken diyetle dahil edilmelidir; ve (c) AD olmayan bebeklerde ise yer fıstığı ve diğer besinlerin başlanması konusunda aileler serbest bırakılmalıdır (23, 26). Yer fıstığı ülkemiz mutfak kültüründe yaygın kullanılmadığından ve ülkemizdeki yaygın besin alerjenleri düşünüldüğünde buradaki "yer fıstığı" ifadesini kabuklu ağaç yemişleri (tree nuts) ve susam olarak okumak düşünülebilir (27). Ancak kabuklu ağaç yemişlerinin maliyetlerinin artmasına paralel olarak yer fıstığı tüketiminin arttığı düşünüldüğünde yer fıstığının da test paneline eklenmesi uygun olacaktır. Sonuç olarak bu uzlaşi raporunun yazarları, yumurta, süt, çerezler (kuru yemişler) ve susamın test panelinde yer almasını uygun görmekteyler.

Avrupa Dermatoloji ve Zührevi Bilimler Akademisi (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV)'nin son kılavuzunda, IgE aracılı duyarlılığın saptanmadığı bir besin alınmasına rağmen egzama alevlenen hastalarda, besin eliminasyon diyetinin uygulanabileceği belirtilmektedir (28). Ancak eliminasyonun potansiyel placebo etkisi nedeniyle, fayda görenlerde tanıyı doğrulamak için kısa bir süre sonra diyetin sonlandırılarak tanının doğrulanması önerilmektedir (29). Atopik dermatitli hastalarda önceden tüketilebilen bir besinin diyetten çıkarılmasının ardından yeniden diyetle eklenmesinin IgE aracılı besin alerjisine yol açabileceğine dair çok sayıda kanıt vardır, zira duyarlı denekler immün toleransı kaybedebilir (30). Nitekim daha önce ortalama 2,3 yıl boyunca sütü tolere eden çocuklarda, AD'yi iyileştirmek için süt eliminasyonu yapılması ve ardından yeniden verilmesi ile erken tipte reaksiyonlar ortaya çıkmıştır (31). Daha önce süt proteinleri-

ne karşı toleranslı olmasına rağmen duyarlı hâle gelen 18 yaşındaki bir kız çocuğuna, kalıcı egzama nedeniyle uzun süreli eliminasyon diyeti uygulanmış, tekrar verilmesini takiben ölümcül IgE aracılı reaksiyon rapor edilmiştir (32). Ayrıca eliminasyon diyetleri; özellikle besinlere karşı çoklu duyarlılığı olan hastalarda, beslenme riskleri, bunu takip eden büyüme geriliği ve beslenme eksiklikleri ile ilişkilendirilmekte, hastaların ve ailelerinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde de önemli bir negatif etki oluşturmaktadır (33-35). Sonuç olarak, eliminasyon diyetleri yalnızca AD şiddetini iyileştirecek şekilde değil aynı zamanda beslenme risklerinden hayatı tehdit eden alerjik reaksiyonlara kadar olumsuz etkilerden kaçınacak şekilde tasarlanmalıdır. Bu nedenle, bir besinin AD alevlenme tetikleyicisi olarak açıkça tanımlanması durumunda, hasta ve aileyi eliminasyon diyetinin sınırlı ama mevcut yararları ve olası zararları konusunda bilgilendirdikten sonra aile ile birlikte karar verilerek eliminasyona başlanması önerilir.

Bir dönüm noktası olan LEAP çalışması, orta-şiddetli AD hastalığı ve/veya yumurta alerjisi olan yüksek riskli bebeklerde (4-11 ay) yer fıstığı tüketiminden kaçınmaya karşı erken başlamayı değerlendiren ilk randomize kontrollü çalışmadır. Beş yaşında çift-kör, placebo kontrollü besin yüklemeleri değerlendirildiğinde, tüketim grubundaki çocuklarda fıstık alerjisi insidansı, kaçınma grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (%1,9'a karşı %13,7) (alerjide azalma %81). Bu çalışma, besin alerjisi geliştirme potansiyeli olan orta-şiddetli AD hastaları gibi yüksek riskli çocuklarda, besin alerjisinin önlenebileceğini açıkça belirten ilk girişimsel çalışmadır (36). Aynı grubun takip çalışması (LEAP-On), 60 aya kadar yer fıstığı tüketen çocuklarda, sonraki 12 ay boyunca yer fıstığı tüketmekten kaçınmanın yer fıstığı alerjisi riskini artırmadığını göstermiştir ki bu da böyle bir stratejinin uzun süreli bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (37, 38). Bununla birlikte, yer fıstığına erken başlanmasının zaman içinde AD seyri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı unutulmamalıdır. Besin alerjenlerinin ve özellikle yer fıstığının erken tanıtılmasının, belirli besin alerjenlerine atfedilen besin alerjisi oranlarını azalttığı gösterilmiştir, ancak zaman içinde AD seyrinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu nedenle, alerjenik besinlerin bebeklerin diyetlerine erken dahil edilmesi stratejisinin, besin alerjisinin azaltılmasında faydalı bir etkiye sahip olabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak besin alerjisi ile AD arasında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır; AD'nin besin alerjisi üzerinde nedensel bir rol oynadığını ve bunun tersinin ise geçerli

olmadığını destekleyen yeterince kanıt vardır. Atopik dermatit, kronik enflamatuvar bir cilt bozukluğudur ve besin alerjisi, bunun potansiyel tetikleyicilerinden sadece biridir. Tedavisi güç bir **egzama** vakasını değerlendirirken, cilt bakımı her zaman öncelikli olmalıdır. Alerjik bir incelemenin gerekliliği durumunda, asemptomatik duyarlılık olduğunda yaygın olduğundan, bu dikkatli ve hedefe yönelik bir şekilde yapılmalıdır. Ülkemiz çocukları için yumurta, süt, çerezler ve susam alerjenlerini içeren standart bir panelin kullanılması yeterli gibi durmaktadır. Çok geniş panelin tercih edilmesi, hem çocuk hem de aile için olumsuzluklara yol açma riski taşır. Besin alerjisinin teşhisinde BYT altın standarttır ve hekimler saptanan duyarlılıkların alerji ile ilişkisini doğrulamak durumundadırlar. Seçilmiş AD vakalarında, özellikle IgE aracılı duyarlılığın olmadığı durumlarda, eliminasyon diyeti düşünülebilirse de çok dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Onlarca yıldır ön planda olmasına rağmen, eliminasyon diyetlerinin artık AD tedavisinde sınırlı fayda sağladığı ve potansiyel zarar taşıdığına inanılmaktadır. Bu nedenle, AD’i kontrol altına almak için potansiyel besin alerjenlerinden kaçınma konusunda çok dikkatli karar verilmelidir. Hekimler, AD’i iyileştirmek için önceden tolere edilen bir besinden kaçınmanın potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir alerjene dönüşebileceğinin her zaman akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, eliminasyon diyetleri, iyi seçilmiş AD vakalarında kullanılmadığı takdirde, faydadan çok risk taşır (39, 40).

KAYNAKLAR

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-1494.
2. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asker MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-1258.
3. 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(5):1132-1138.
4. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360.
5. 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(4):270-277.
6. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-1143.
7. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1.
8. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824.
9. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis?. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):150-158.
10. 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(7):1023-1029.
11. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1071-1078.
12. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
13. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):161-168.
14. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(2):95-100.
15. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
16. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998;132(1):132-136.
17. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255-264.
18. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-812.
19. Kim JH. Clinical and Laboratory Predictors of Egg Allergy Resolution in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):446-449.
20. Giannetti A, Cipriani F, Indio V, Gallucci M, Caffarelli C, Ricci G. Influence of Atopic Dermatitis on Cow's Milk Allergy in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):460.
21. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331-1336.
22. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.
23. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel report. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):175-192.

24. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58.
25. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21(3):183-192.
26. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR Jr, Beck LA, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(2):166-173.
27. Sekerel BE, Ocak M, Sahiner UM, Soyer O. An Algorithmic Approach for Allergy Testing in Exclusively Breastfed Infants with Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):723-724.
28. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-2744.
29. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22-28.
30. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1984;59(10):983-986.
31. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006;61(3):370-374.
32. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004;59(6):668-669.
33. Hobbs CB, Skinner AC, Burks AW, Vickery BP. Food allergies affect growth in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):133-134.
34. Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):236-242.
35. DunnGalvin A, Polloni L, Le Bovicage J, Muraro A, Greenhawt M, Taylor S, et al. Preliminary Development of the Food Allergy Coping and Emotions Questionnaires for Children, Adolescents, and Young People: Qualitative Analysis of Data on IgE-Mediated Food Allergy from Five Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):506-513.
36. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-813.
37. du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, Bahnson HT, et al. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the learning early about peanut allergy study cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1343-1353.
38. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1435-1443.
39. Singh AM, Anvari S, Hauk P, Lio P, Nanda A, Sidbury R, et al. Atopic dermatitis and food allergy: Best practices and knowledge gaps-A work group report from the AAAAI Allergic Skin Diseases Committee and Leadership Institute Project. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):697-706.
40. Papapostolou N, Xepapadaki P, Gregoriou S, Makris M. Atopic dermatitis and food allergy: A complex interplay what we know and what we would like to learn. *J Clin Med*. 2022;11(14):4232.

G5. Atopik Marş

II. Hışıltılı Çocuk, Alerjik Rinit ve Astım Gelişimi Riski

Prof. Dr. Hasan YÜKSEL

Alerjik hastalıkların görülme sıklığındaki artış, özellikle çocukluk çağında izlenmektedir. Çocuklarda yaşla birlikte birden çok alerjik hastalık görülebilmekte, zamanla bunlar değişim gösterebilmektedir. Her ne kadar önceki yıllarda olduğu kadar, rasyonel bir kuram olmasa da “*atopik marş*” ya da “*alerjik yürüyüş*”, alerjik hastalıkların yaş ile birlikte değişerek ve bir sırayı takip ederek ortaya çıkışını ifade eden bir tanımdır (1).

İlk bulgu olarak bebeklik döneminde atopik dermatit (AD) ve besin alerjisi şeklinde başlar, zamanla bağışıklık toleransı geliştikçe 3-5 yaşına kadar geçebilir, ancak alerjik rinit ve bronşiyal astıma da dönüşebilir (2). Anatomik yapı açısından ilerleyiş deri-gastrointestinal sistem-solunum sistemi şeklinde birbirini takip eder. Ailede atopi öyküsü önemli bir risk faktörüdür (3-5).

Erken çocukluk döneminde AD ile başlayan atopik marş ya da çoklu atopik komorbiditelerin gelişiminde rolü olan risk faktörleri arasında hastalığın şiddeti ve süresi, başlangıç yaşı, ebeveynde atopi öyküsü, filaggrin (FLG) gen mutasyonları ve endüstriyel yaşam koşullarının yer aldığı gözlenmektedir (6).

Genel olarak erken başlangıçlı ve ağır seyirli AD olan çocuklarda erken yaşlarda hışıltı görülme sıklığı %46,3 ile %60 iken aynı oran hafif AD'li çocuklarda %20 bulunmuştur (7, 8). Erken başlangıçlı AD ve eşlik eden erken hışıltısı olan çocuklarda yedi yaşında akciğer fonksiyonlarında azalma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (7). Bu verilere rağmen, AD'li her hastada astım gelişmediğini ve astımlı her hastada önceden AD oluşmadığını belirtmek gerekir.

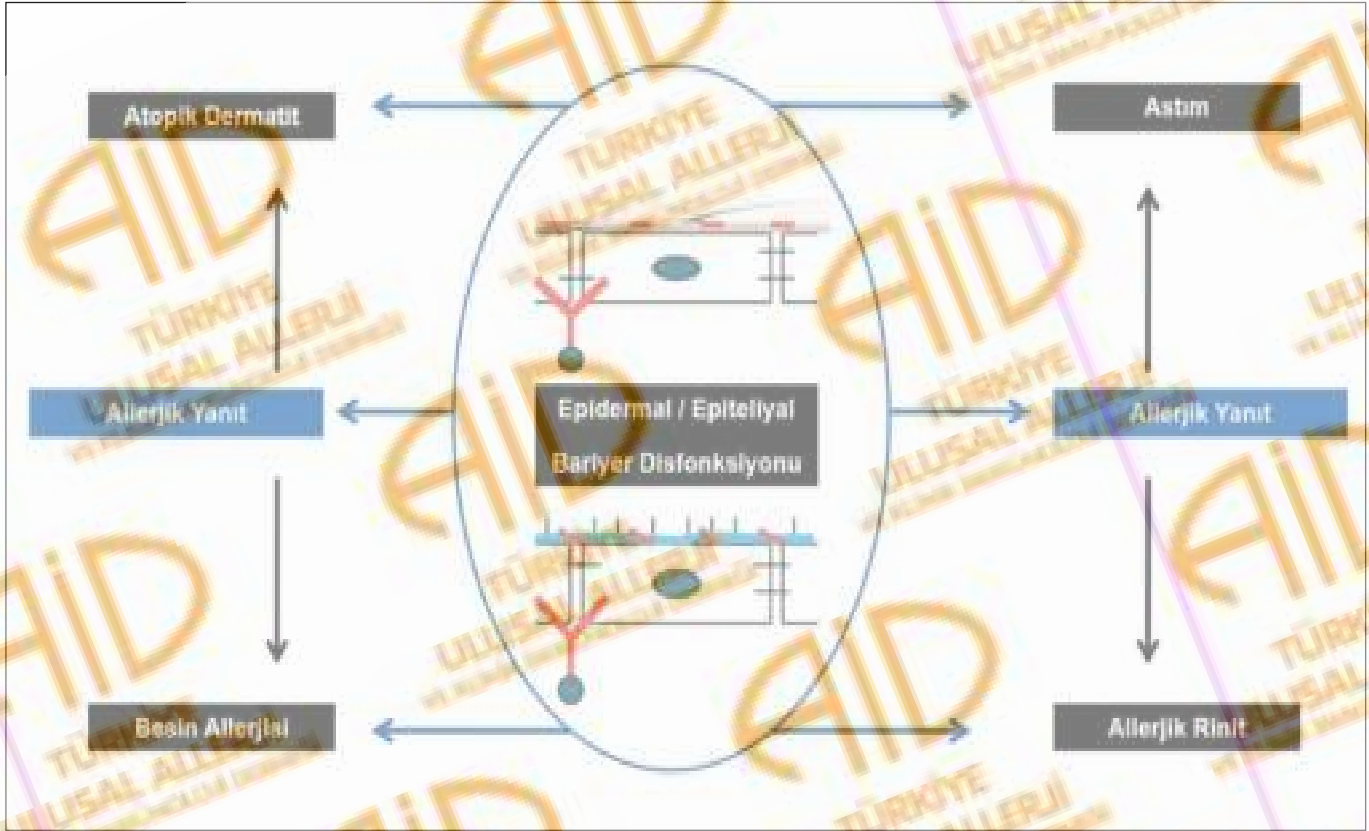
Atopik dermatit ile astım ve alerjik rinit arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan bazı genetik çalışmalarda anlamlı ipuçları elde edilmiştir. Bu üç hastalık immün yanıt genlerinde birçok ortak lokusu paylaşmaktadır ve atopik marş için güçlü bir genetik temel olabilir (9).

Atopik dermatit için çok güçlü bir predispozan risk faktörü olan FLG proteinini kodlayan gendeki fonksiyon kaybıyla giden iki genetik varyant (R510X ve 2282del4), astımla da anlamlı ilişki göstermiştir. Atopik dermatit patogeneğinde ilk tanımlanan FLG disfonksiyonu havayolunda ve intestinal epitelde de kendini gösterebilir (10).

Besin alerjisi varlığı, aynı zamanda alerjik rinit ve astım gelişimi için bir risk faktörüdür. Erken yaşta besin alerjisi gelişen çocuklarda hışıltı/astım, AD ve alerjik rinit gelişme riski artmıştır (11). Yer fıstığı, süt ve yumurta alerjileri ile sonrasında astım ve rinit gelişimi arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur. Ek olarak, birden fazla besin alerjisi olan hastaların, tek bir besin alerjisi olan hastalarla karşılaştırıldığında astım geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (12).

Alerjik astım, bildiğimiz gibi hava yollarında inflamasyon, aşırı duyarlılık ve yeniden şekillenme ile karakterize bir kronik hava yolu hastalığıdır. Yaşam tarzındaki, çevresel faktörlerdeki ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve diğer birçok faktör nedeniyle alerjik astım görülme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Alerjik rinitte ise burun mukozasında enflamasyon vardır ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Alerjik astım ile alerjik rinit arasında yüksek oranda birliktelik görülmektedir. Astımlı hastaların %74 ile %81'inde, spesifik alerjenlere bağlı olarak alerjik rinit bildirilmiştir (13). Alerjik rinit aynı zamanda astım şiddetiyle ilişkilidir ve alerjik rinit tedavisi ile astım kontrolünde düzelme olmaktadır (14).

Alerjik rinit temel olarak üç ana mekanizmayla alt hava yollarının fonksiyonunda değişikliklere yol açabilmektedir. İlk mekanizma; nazal mukozanın uyarılması, nazal-trakeal refleks yoluyla bronşiyal düz kasları kasar. İkinci mekanizma; nazal mukoza alerjisine neden olan antijenik uyarıyla salınan çeşitli kimyasal mediyatör ve sitokinler kan yoluyla dolaşıma katılır. Solunum sistemine ulaşarak tra-



Şekil 1. Atopik marş ve alerjik hastalık kombinasyonunda ortak patogenezi

kea ve bronşlara etki eder, düz kas spazmına neden olur. Üçüncü mekanizma; enflamatuar araçlar ve nazal sekresyonlar, nazal geçiş yoluyla alt solunum yollarına ulaşır, bu da β -adrenerjik reseptörlerin fonksiyonel tepkisinde azalmaya neden olur (15).

Cilt bariyer hasarı, epiteliyal bariyer disfonksiyonu, mikrobiyom değişiklikleri, hücrelerin ve moleküllerin işlev bozukluğu, epigenetik faktörler ve öngörülen diğer genlerin kombine varyasyonları atopik marşın mekanizmasında rol oynaması muhtemel diğer önemli mekanizmalardır (16). Sonuç olarak yatkınlığı olan bireyde, ayrı ya da aynı zaman aralığında atopik dermatit, besin alerjisi ve astım kliniği gözlemlenebilir. Bunların kombinasyon durumu; çevresel etkenler, immün yanıtın davranımı ve evrilmeleri ile belirlenebilir (Şekil 1). Atopik marş veya alerjik hastalıkların biriktirlikleri ve bunların prognozunda ayrı dokularda aynı genetik varyasyonun temel rol oynadığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118-S127.
2. Galli E, Gianni S, Auricchio G, Brunetti E, Mancino G, Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):540-543.
3. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58.
4. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122.
5. Chiesa Fuxench ZC. Atopic dermatitis: Disease background and risk factors. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:11-19.
6. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55.
7. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-931.

8. 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(3):240–245.
9. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017;49(12):1752–1757.
10. 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):441–446.
11. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008;63(5):564–569.
12. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137.
13. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénégou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):86–93.
14. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016;71(1):77–89.
15. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(2):611–618.
16. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

I. Çevresel ve Tetikleyici Faktörlerin Kontrolü

Prof. Dr. Tuba TUNCEL

Atopik dermatit (AD) alevlenmesine neden olan çevresel ve tetikleyici faktörlerin saptanması ve kontrolü başarılı bir AD tedavisinin en önemli parçasıdır.

İRRİTANLAR VE ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN KONTROLÜ

- Atopik dermatitli hastaların iritanlardan etkilenme eşiği düşüktür. Hastaların genel olarak fiziksel ve kimyasal iritanlardan kaçınması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (1). Atopik dermatitte derinin bariyer özelliği bozulmuştur. Deriyi tahriş edici maddelerden ve ev içi hava kirleticilerinden uzak durulmalıdır.
- Atopik dermatitli hastaların kıyafet seçiminde pamuk ve ipek gibi doğal ve/veya ince liflerden dokunmuş, yumuşak ve dar olmayan kıyafetlerin seçilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü pozitif**) (1-3).
- Saçlar kısa kesilmeli veya deriye teması engellenecek şekilde toplanmalıdır (**Kanıt düzeyi D**) (4).
- Kaşıntının kontrol altına alınması için kaşımayı önlemeye yönelik tedbirler önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Kaşıntının fiziksel iritan etkisinden korunmak için tırnakların kısa kesilmesi, gerekirse eldiven kullanılması ve uyurken uzun kollu ve bacakları örten kıyafetlerin giyilmesi uygundur (**Kanıt düzeyi D**) (4).
- Banyo ve cilt temizliği sırasında deri nazik bir şekilde yıkanmalı, kese yapılmamalıdır. (**Kanıt düzeyi D**).
- Cildin temizlenmesi için daha az yan etkiye sahip olan ürünler; düşük (4-6) pH'lı sabunlar, sodyum lauril sülfat (SLS), parfüm ve koruyucu gibi kimyasal maddeleri içermeyen temizleyiciler kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi C**) (1, 5).

- Bitki ekstresi içeren temizleyiciler ciltte irritasyona neden olabileceği için tercih edilmemelidir (**Kanıt düzeyi C**) (6).
- Cilde temas eden şampuan, saç kremi gibi ürünlerin aşırı kullanımından kaçınmalı, bu ürünler kalıntı kalmadığından emin olunacak şekilde iyice durulanmalıdır (**Kanıt düzeyi D**) (4).
- Kıyafetin üretimi sırasında kullanılan formaldehit gibi kimyasal maddelerin deriye temas etmemesi amacıyla kıyafetler ilk alındığında giyilmeden önce yıkanmalıdır (**Kanıt düzeyi D**) (1).
- Kıyafetlerin yıkanması sırasında kullanılan deterjanların kalıntıları da kimyasal irritasyona yol açabilmektedir. Bu nedenle da başta SLS olmak üzere deri bariyerini bozan ve ileride kontakt dermatite yol açabilecek kimyasal maddeler, enzim, parfüm/koku içeren deterjanlar tercih edilmemelidir (**Kanıt düzeyi C**) (7-11).
- Kıyafetlerin yıkanmasında toz yerine sıvı deterjanlar kullanılabilir (**Kanıt düzeyi C**) (1, 8, 9).
- Kıyafetler deterjan kalıntısı kalmaması için en az iki kez durulanmalıdır (**Kanıt düzeyi D**) (1, 8).
- Çamaşır yumuşatıcıları yıkama sırasında son durulama suyuna eklendiği için yıkama işlemi bittiğinde kıyafet üzerinde kalmaktadır. Yumuşak kıyafet giyilmesinin fiziksel irritasyonu azaltılabileceği gösterilmiş de kim-

yasal irritasyondan kaçınmak amacıyla yumuşatıcı kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi C**) (2, 9, 10, 12).

- Atopik dermatitli hastalarda sonuçlar çelişkili olsa da düşük sıcaklık ve düşük nemin cilt kuruluğunu ve kaşıntıyı artırdığına dair veriler vardır. Ancak yüksek sıcaklık ve nem de terlemeyi artırmakta ve alevlenmelere neden olmaktadır (13, 14). İdeal ortam sıcaklığı 18-22°C'dir (15). Atopik dermatitli hastalara uygun çevre sıcaklığı ve nemin kontrolü önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**) (1, 8). Yüksek sıcaklık ve nem terlemeyi artırarak alevlenmelere neden olabilir.
- Terlemenin önlenmesi önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**). Terleme, AD lezyonlarını alevlendirebilir. Terlemeyi azaltmak amacıyla hava geçiren ve terin kolay buharlaşmasına yardım eden iç çamaşırları giyilmelidir. Ayrıca duş alma, ıslak kıyafetleri değiştirme, terleyen bölgeleri ıslak bezle silme veya yıkama gibi önlemlerle ter vücuttan uzaklaştırılmalıdır (**Kanıt düzeyi D**) (4).
- Spor ve egzersiz yapmak terlemeyi artırmaktadır. Bu nedenle aşırı fiziksel temasın olduğu, ağır kıyafet ve ekipman kullanılmasını gerektiren ve terlemenin yoğun olduğu sporlardan kaçınma önerilebilir (**Kanıt düzeyi D**) (1, 8).
- Spor olarak yüzmeye tercih edilebilir (**Kanıt düzeyi D**) (1, 8). Ancak yüzmeye havuzlarında kullanılan klorun irritan özellikte olması bazı hastalarda alevlenmelere neden olabilmektedir (16, 17). Bundan kaçınmak amacıyla yüzmeye sonrası hemen duş alınmalı ve deri nemlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi D**) (1, 8).
- Güneş ışığının AD'li hastalar için yararlı olduğuna dair çalışmalar olmasına rağmen güneşe aşırı maruz kalma terlemeye ve alevlenmelere neden olabilir (1, 8, 13, 14). Güneşten korunma önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Güneş yanıklarından kaçınmak için güneşe çıkmadan önce güneş kremi sürülmeli ve sürülen güneş kremlerinin irritan maddeler içermemesine dikkat edilmelidir (**Kanıt düzeyi D**) (1, 8).
- Hava kirliliği ve sigara dumanının irritan özellikte olduğu, AD gelişimini artırdığı ve lezyonları alevlendirebildiği gösterilmiştir (18, 19). Bu nedenle, evde sigara içilmesinin engellenmesi ve mümkün olduğunca ev içi hava kirleticilerinden (örneğin kimyasal kirleticiler, ocak veya sobalardan çıkan gazlar) uzak durulması önerilir (**Kanıt düzeyi D**).

ALERJENLERDEN KORUNMA

Atopik dermatitte tetikleyici alerjenler ile olan temasın engellenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü pozitif**). Ev tozu akarları, hayvan epiteli alerjenleri, polenler ve besin alerjenleri AD alevlenmesine neden olabilir. Temizlik önlemlerinin tek yönlü çevresel müdahale yöntemi olarak kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü negatif**). Ev içi alerjen konsantrasyonunun azaltılmasında bir yöntemin kullanılması başarılı bulursa da alerjik hastalıkların tedavisi için tek başına yeterli değildir.

a. Besin alerjenleri

- Sadece AD ve kanıtlanmış IgE aracılıklı besin alerjisi olan hastalara alerjik oldukları besin ile eliminasyon diyeti önerilmelidir (**Kanıt düzeyi A**) (20).
- Atopik dermatitli hastalara rutin veya ampirik geniş besin eliminasyon diyetleri veya elementer diyet başlanmasının yararı gösterilememiştir (**Kanıt düzeyi B**) (21).
- Atopik dermatiti olan hastalarda sadece besin spesifik IgE veya deri testi pozitifliklerine dayanarak eliminasyon diyeti başlanmamalıdır (**Kanıt düzeyi B**) (1).
- Atopik dermatitli hastalara rutin olarak süt ve yumurta diyeti başlamanın yararı gösterilmemiştir (**Kanıt düzeyi B**) (21, 22).

b. Aeroalerjenler

- Ev tozu akarları, hayvan alerjenleri ve polenler AD alevlenmesine neden olabilir, duyarlı hastalar bu alerjenlerle olan temas azaltılmalıdır (**Kanıt düzeyi A**) (1).
- Akar alerjisi olan hastalarda tek başına ev akarı önlemleri hastalığın tedavisi için yeterli değildir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Ev tozu akarlarını azaltmak amacıyla elektrik süpürgesi kullanma; yatak, çarşaf, nevresim vb. haftalık değiştirilmesi ve sıcak suyla yıkanması; yatak odasında halı kullanılmaması; oda içi sıcaklığının ve nemin azaltılması gibi önlemlerin ev tozu akarı miktarına etkisi sınırlıdır (1, 23). Ev tozu akarı duyarlı hastalarda ev tozu akarlarının azaltılmasına yönelik önlemler ile AD şiddetinin azalması konusunda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (24, 25).
- Akar alerjisi olan hastalarda akarisitler veya HEPA filtreleri gibi çevresel müdahale yöntemlerinin tek başına kullanımı önerilmeyebilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: zayıf**).

negatif) (26). Ev içi akar konsantrasyonunun azaltılmasında çevresel müdahale yöntemlerinin yararı olsa da AD tedavisi için kanıt düzeyi yeterli değildir.

- Buna rağmen ev tozu akarı duyarlı olan ve AD'nin kontrol altına alınamadığı hastalara akar kılıfları önerilebilir (**Kanıt düzeyi D**) (2). Akar alerjisi olmayan erişkinlerde de ev tozu akarı geçirmeyen yatak yorgan yastık kılıflarının kullanılması AD semptomlarının azaltılmasında yararlı olabilir (**Kanıt düzeyi D**) (8, 27).
- Kedi alerjisi olan ve semptomları kedi teması ile artan AD'li hastalarda kedinin evden uzaklaştırılması veya temastan kaçınılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**) (28).
- Polen alerjisi olan hastaların atmosferdeki polen yoğunluğunu izlemeleri önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Ülkemizde Ankara ve İzmir ilinde yayınlanan alerjenik polen bültenleri ile atmosferdeki polen yoğunluğu günlük olarak aşağıdaki sitelerden takip edilebilir. <https://polenalerji.ankara.edu.tr/> <https://polenalerji.ege.edu.tr/>
- Polen yoğun olduğu dönemlerde dış ortam aktivitelerinden kaçınılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Polen duyarlı AD'li hastaların polen döneminde dış ortamdaki eve geldiklerinde el ve yüzlerini yıkaması, kıyafetlerini değiştirmesi yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- 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(2):295-299.
- 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(6):1218-1233.
- Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric selection in atopic dermatitis: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):467-482.
- Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356-369.
- Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10 Suppl 1:13-7.
- Reuter J, Merfort I, Schempp CM. Botanicals in dermatology: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(4):247-267.
- Andersen PH, Bindslev-Jensen C, Mosbech H, Zachariae H, Andersen KE. Skin symptoms in patients with atopic dermatitis using enzyme-containing detergents. A placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(1):60-62.
- Bouniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis. In: Burks AW, O'Hehir RE, Broide DH, Holgate ST, Bacharier LB, Khurana Hershey GK, Peebles RS Jr, editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9th ed. Elsevier Ltd; 2020. p. 530-552.e1.
- Robinson MK, Kruszezski FH, Al-Atrash J, Blazka ME, Gingell R, Heitfeld FA, et al. Comparative assessment of the acute skin irritation potential of detergent formulations using a novel human 4-h patch test method. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(12):1703-1712.
- Caress SM, Steinemann AC. Prevalence of fragrance sensitivity in the American population. *J Environ Health*. 2009;71(7):46-50.
- Kiriya T, Sugiura H, Uehara M. Residual washing detergent in cotton clothes: a factor of winter deterioration of dry skin in atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2003;30(10):708-712.
- Hermanns JF, Goffin V, Arrese JE, Rodriguez C, Piérard GE. Beneficial effects of softened fabrics on atopic skin. *Dermatology*. 2001;202(2):167-170.
- Engelbrechtsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):223-49.
- Kantor R, Silverberg JL. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15-26.
- Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szweczyk A, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(6):409-420.
- Seki T, Morimatsu S, Nagahori H, Morohashi M. Free residual chlorine in bathing water reduces the water-holding capacity of the stratum corneum in atopic skin. *J Dermatol*. 2003;30(3):196-202.
- Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, Deleuran M, Jemec GB, Mortz CG, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):948-957.
- Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JL. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-1125.
- Cansever M, Oruç Ç. What plays a role in the severity of atopic dermatitis in children?. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2494-2501.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025.

21. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD005203.
22. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD000133.
23. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):122-126.
24. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, et al. Atopic dermatitis, house-dust mite, and the placebo effect. *Allergy*. 2001;56(12):1226-1227.
25. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):500-506.
26. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD008426.
27. Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis--a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy*. 2001;56(2):152-158.
28. Jaworek AK, Szafraniec K, Jaworek M, Doniec Z, Zalewski A, Kurzawa R, et al. Cat allergy as a source intensification of atopic dermatitis in adult patients. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1251:39-47.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

II. Atopik Dermatitte Ailenin Eğitimi ve Tedavi Sürecine Katılmasının Sağlanması

Prof. Dr. Figen GÜLEN

Atopik dermatit (AD), çocuğun ve ailenin yaşam kalitesini fiziksel, psikolojik ve psikososyal olarak olumsuz etkilemektedir (1, 2). Hastalığın en belirgin özelliklerinden biri olan kaşıntı ve sebep olduğu uyku bozukluğu, çocuk ve aile bireylerinin yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Semptomların özellikle gece şiddetlenmesi nedeniyle oluşan yetersiz uyku; okulda konsantrasyon kaybı ve devamsızlık, çocuğun arkadaşları ile sağlıklı ilişki kuramama, psikososyal fonksiyonlarda bozulma ve yaşam alanlarında kısıtlanmaya yol açabilmektedir (3-5). Tekrarlayan ataklar, hastalık hakkında bilgi eksikliği, aile ve çocuklarda çaresizlik ve suçluluk hissi, tükenmişlik hâli ve hayal kırıklığı gibi olumsuz duyguların gelişmesi tedaviye olan güveni ve uyumu azaltarak, tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir. Bu kısır döngüye giren ailelerde hastalığın kontrolü zorlaşmaktadır (6, 7).

Atopik dermatit tedavisi dinamik bir tedavidir. Tedavi ailenin koşullarına, uygulanabilirliğine ve eğitim düzeyine göre düzenlenmelidir. Hastaların ailelerine yönelik yapılandırılmış tedavi yaklaşımlarından uygun deri bakımı, tetikleyicilerden kaçınma, antiseptik önlemler, alevlenmelerin kontrolü, farmakolojik tedavi ile birlikte psikolojik yaklaşımları içeren eğitim programları, tedavinin uzun dönemde başarısını artırabilir. Ailelerin tetikleyici faktörleri bilmeleri, bunlardan korunma yöntemlerini uygulamaları ve derinin nemlendirilmesinin önemini kavrayarak antiseptik önlemler almaları remisyon dönemlerinin uzamasını sağlayabilir. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, ebeveynler için hastalık ile ilgili eğitim programı ve psikolojik danışmanlık yapılması, ailelerin desteklenmesi kaygı düzeylerinin azaltılması tedavinin seyrini olumlu yönde etkiler ve hastalığın iyileştirilmesine önemli katkıda bulunur (**Kanıt düzeyi A**) (6-10).

Çocukluk ve ergenlik döneminde, orta ile şiddetli AD'nin yönetiminde tıbbi, beslenme ve psikolojik konuları kapsa-

yan, farklı disiplinleri içeren eğitim programının etkilerini belirlemek için yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda, tedaviden duyulan memnuniyetin arttığı ve maliyette önemli bir azalma sağlandığı sonucuna varılmıştır (6, 11). Atopik dermatitli çocuklarda, kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili ebeveyn fobisinin yönetiminde, yanlış anlaşılmalara giderilmesi ve tedaviyle ilgili kaygının azaltılmasında yine eğitimin önemi vurgulanmaktadır (12, 13).

Çocukluk çağı AD'nin ebeveynlerin üzerindeki psikolojik etkileri ve bu durumun ortadan kaldırılabilecek çözümlerine yönelik stratejileri içeren eğitimlerde, hasta ve ailenin psikolojik sağlığının ele alınması önemlidir (12, 14).

Sistemik bir derleme; yazılı egzama eylem planları, eğitim çalıştayları, ek muayene ziyaretleri ve AD eğitimcilerinin kullanımı gibi farklı yaklaşımların, hastaların tedaviye uyumunu artırmadaki etkinliğini vurgulamıştır (15). Bu eğitimler, imkânlar dahilinde, hasta ve ailesinin poliklinik ziyaretleri sırasında sorumlu hekim ve/veya yardımcı sağlık personeli tarafından verilebilir. Hasta yoğunluğunun fazla olduğu polikliniklerde yapılandırılmış bir paket eğitim programı hazırlanarak, hasta ve ailelerine poliklinik saatleri dışında haftada 1-2 saat olacak şekilde verilebilir. Aynı amaçla hasta ailelerine yılda bir kez yarım günlük "*Atopik Dermatit Hasta Okulu*" formatında eğitim programlarının uygulanması yararlı olabilir (16, 17).

Sonuç olarak, çalışmalardan elde edilen kanıtlar, çocuklarda AD'nin etkili yönetiminde ebeveyn eğitiminin kritik rolünün altını çizmektedir. Eğitim müdahaleleri sadece tedaviye uyuma katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda hastalık yönetimi ve semptom kontrolü üzerinde de olumlu bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, yapılandırılmış eğitim programlarının ve AD eğitimcilerinin tedavi yönetim yaklaşımına dahil edilmesi, AD'li çocuklar için sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: Mimics, overlaps, and complications. *J Clin Med*. 2015;4(5):884-917.
2. Bilaç C, Bilaç Ö, Öztürkcan S. Çocuklarda Dermatolojik Hastalıklarda Yaşam Kalitesi. *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars*. 2014;48(2):60-66.
3. Basra MKA, Gada V, Ungaro S, Finlay AY, Salek SM. Infants' Dermatitis Quality of Life Index: A decade of experience of validation and clinical application. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):760-768.
4. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of atopic dermatitis with sleep quality in children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):e190025.
5. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004;114(3):607-611.
6. 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(2):84-90.
7. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: The impact of an educational intervention. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(5):428-436.
8. 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 multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res*. 2010;68(4):353-358.
9. Ricci G, Bendandi B, Aiazzi 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):1-5.
10. Kotrulja L, Milavić T, Bulić SO, Šitum N, Konsuo AB, Muršić I, et al. Importance of educational intervention and parental knowledge on atopic dermatitis in children. *Acta Clin Croat*. 2016;55(1):29-34.
11. Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K. Effects of a short-term parental education program on childhood atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):438-443.
12. Smith SD, Hong E, Fearn S, Blaszczyński A, Fischer G. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australas J Dermatol*. 2010;51(3):168-174.
13. Bos B, Antonescu I, Osinga H, Veenje S, de Jong K, de Vries TW. Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):100-104.
14. Lou TM, Zhang KL, Slesinger NC, Taddeo M, Serrano E, Begolka WS, et al. Positive Psychology Themes in Interviews of Children with Atopic Dermatitis: Qualitative Study. *JMIR Pediatr Parent*. 2022;5(3):e38725.
15. Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. Interventions to increase treatment adherence in pediatric atopic dermatitis: A systematic review. *J Clin Med*. 2014;4(2):231-242.
16. 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(4):383-388.
17. Cohen DE, Cordero KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Dermatology* 2014;71(6):1218-1233.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

III. Besin Alerjisi Tedavisi ve İzlemi

a. Diyet ve Modifikasyonu

Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN

Diyet ve modifikasyonu konusu, besin alerjisi tedavisi ve önlenmesi olarak iki farklı alt başlık altında ele alınacaktır.

BESİN ALERJİSİNİN TEDAVİSİNDE DİYET VE MODİFİKASYONU

Besin alerjisinin tedavisinde birincil yaklaşım; alerjik besinin diyetten çıkarılması ya da alerjik besinin alerjik reaksiyonlara neden olmayan miktarda tüketimine izin verilmesi şeklindedir. Yaşamın ilk altı ayında alerjik besinin kısıtlanması, gerektiğinde bebeğe anne sütüne alternatif mamaların verilmesi veya emziren annenin diyet yapmasını kapsar. GA2LEN 2022 Besin alerjisi tedavisi raporu, bebeklerindeki besin alerjisi nedeniyle emziren annelerin büyük çoğunluğunun diyetlerinde bir değişikliğe gitmesine gerek olmadığını önerir (1). Eğer emziren annede bir diyet kısıtlaması zorunluluğu varsa doktorun sorumluluğu diyeti; annenin sağlığı ve emzirmenin devamlılığı için yeterli enerji, kalori, protein, yağ, mineral ve vitamin içerecek şekilde düzenlemektir.

GA2LEN 2022 çalışma raporu inek sütü alerjisinde, annenin sütü yeterli değilse süt proteini içermeyen mamalardan yoğun hidrolize veya amino asit mamaları önermektedir. Diğer taraftan, kısmi hidrolize mamalar, diğer memelilerin sütleri ve altı aydan küçük bebeklere soya bazlı mamalar ise önerilmemektedir. Bitkisel kaynaklı hidrolize mamalar (örneğin pirinç hidrolize mamalar) için ise tavsiye veya karşıt görüş şeklinde bir öneri getirilmediği belirtilmiştir. Benzer şekilde besin alerjisi tedavisinde prebiyotik, probiyotik veya sinbiyotiklerin kullanımı konusunda tavsiye veya karşıt görüş belirtilmemiştir (1).

Besin alerjisi olan bebeklerde tamamlayıcı beslenmenin gecikmeden 4-6 ay arasında başlanması önerilse de ebeveynin kaygı ve korkusu nedeniyle tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanlamasının sıklıkla geciktiği gözlenmektedir (2).

BESİN ALERJİSİNİN ÖNLENMESİNDE DİYET VE MODİFİKASYONU

Besin alerjisinin tedavisinde bağırsak mikrobiyotasına yönelik bir yaklaşım yer almamaktadır. Alerjik hastalıklarda bağırsak, deri, üst ve alt solunum yolları epitelinin disfonksiyonu görülmektedir. Bağırsak epitel bariyerinin, yaşamın erken evrelerinde besin alerjisi ve diğer alerjik hastalıkların önlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Beslenme elementlerinin bağırsak mikrobiyotası (tür ve çeşitlilik) ve fonksiyonları (komponentler ve metabolitler) ile bağırsak epitel hücreleri ve immün sistem üzerine doğrudan etkisi vardır. Günümüzde "immunonutrition" olarak isimlendirilen ve dilimize "bağışıklık beslenmesi" olarak çevirebileceğimiz yaklaşım; makrobesin, vitamin, mineral ve eser elementlerin bağışıklık sistemi gelişimi, işlevleri ve yanıtları üzerine doğrudan ve dolaylı etkileşimlerini kapsamaktadır (3). Hastalıkların önlenmesinde tüketilen besinlerin çeşitliliği, bireyin mikrobiyomu, epitelyal bariyerler, metabolizma ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim önemlidir. Henüz alerjik hastalıkların tedavisi ile ilgili yeterli bilgi olmamasına rağmen varolan çalışmalar; diyet çeşitliliği artırıldığında bağırsak içindeki lif miktarının arttığını ve böylece sağlıklı yaşam lehine olumlu etkileri olan mikrobiyomun desteklendiğini ve bağışıklık sistemini daha az alerjik hastalık çıktısı yönünde şekillendirdiğini düşündürmektedir (4, 5). Bu çalışmaların kanıt düzeyleri A ve C arasında değişmektedir.

Backheld ve ark.nın çalışmasında, İsveç'li anneler ve ilk bir yaşındaki bebeklerin dışkıları metagenomik olarak incelenmiş ve analizler üç grup arasında kıyaslanmıştır (6). Bu gruplar i. Vajinal doğum ve anne sütü ile beslenme; ii. Vajinal doğum ve mama ile beslenme; iii. Sezaryen doğumdur. Dışkı örnekleri bebeklerden dört günlük, dört aylık ve bir yaşında iken alınmıştır. Sezaryen ile doğan bebeklerin bağırsak mikrobiyomu, vajinal doğanlara kıyasla annelerinin-

kine daha az benzermektedir. Roduit ve ark.'nın çalışmasında 24 sağlıklı bebekte diyet çeşitliliği arttıkça bağırsak mikrobiyom zenginliğinin (*species*) ve Shannon çeşitliliğinin (*alfa çeşitlilik*) arttığı gösterilmiştir (7). Bifidobacteri taxa'larının artışı ile diyet/besin çeşitliliği arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Tamamlayıcı beslenme ile katı besinlerin ilk bir yaşta beslenmeye katılmasının, bağırsak mikrobiyom çeşitliliği ile doğrudan ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın (PASTEUR) önemli çıktılarından biri de meyve, sebze, balık ve yoğurttan zengin diyetin, daha fazla butirat yapımı ve altı yaşında daha az alerjik hastalık ile sonuçlanmasıdır. Butirat kısa zincirli yağ asididir. Lifli besinler çok tüketildiğinde bağırsak bakterileri tarafından kısa zincirli yağ asitleri (butirat, propiyonat ve asetat) daha fazla sentezlenmektedir. Bütiratin Th2 hücrelerini durdurarak ve doku ile bağırsaklarda immün düzenleyicileri olumlu yönde etkileyerek oral tolerans gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (8-10).

ERKEN BEBEKLİKTE TAMAMLAYICI BESLENMEYE BAŞLANMASI

Kore'de yumurta alerjili bebeklerin ilk iki yıllık izlemi değerlendirilmiş, yaşamın 3.-5. ayları arasında yüksek diyet çeşitliliği olan bebeklerin bağırsak mikrobiyom çeşitliliğinin de yüksek olduğu rapor edilmiştir (11). Aynı çalışmada pro-enflamatuar ve Th2 sitokin ve kemokin genlerin ekspresyonu, diyet çeşitliliği düşük olanlarda daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. The Enquire About Tolerance (EAT) çalışmasında da erken bebeklikte çeşitli alerjenik besinlerin diyetle eklenmesinin bağırsak mikrobiyom çeşitliliği (alfa çeşitlilik) ve artmış *Proteaceae* and *Proteobacteria* ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). En yeni ve büyük kohortlardan birisi de Fransa'da 6662 çocukta tamamlayıcı beslenmenin alerjik hastalık sıklığı üzerine etkisini inceleyen ELFE kohortudur (13). Üç ile 10 ay arasında başlanan besinlerin sayısı ve alerjik besinleri içerm durumları kaydedilmiş ve 5,5 yaşında alerjik hastalık tanısı ile ilişkisine bakılmıştır. Altıncı aydan daha geç tamamlayıcı beslenmeye başlanması, artmış besin alerjisi riski ile [OR %95CI:1,35 (1,02-1,78)], 8 aylıkken tüketilen gıda çeşitliliğinin düşüklüğü, artmış astım riski ile [OR %95CI:1,22 (1,1-1,48)], 10 aylıkken iki veya daha fazla alerjik besinin başlanmamasının ise daha yüksek rinokonjunktivit [OR %95CI:1,20 (1,00-1,44)] ve besin alerjisi riski ile [OR %95CI:2,46 (1,77-3,42)] ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Besin alerjisi gelişimi için en yüksek risk alerjenik besinlerin (örneğin süt, yumurta, buğday ve balık) geç başlanmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. World Allergy Organ J. 2022;15(9):100687.
2. Venter C, Roth-Walter F, Vassilopoulos E, Hicks A. Dietary management of IgE and non-IgE-mediated food allergies in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(3):e14100.
3. Venter C, O'Mahony L. Immunonutrition: The importance of a new European Academy of Allergy and Clinical Immunology working group addressing a significant burden and unmet need. *Allergy*. 2021;76(7):2303-2305.
4. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr*. 2007;98 Suppl 1:S133-139.
5. Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, Agostoni C, Reese I, du Toit G, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2020;75(3):497-523.
6. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703.
7. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799-809.
8. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Laiola M, Paparo L, Calignano A, et al. Specific Signatures of the Gut Microbiota and Increased Levels of Butyrate in Children Treated with Fermented Cow's Milk Containing Heat-Killed *Lactobacillus paracasei* CBA L74. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(19):e01206-17.
9. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRosos P, Liu H, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451-455.
10. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139(9):1619-1625.
11. Lee BR, Jung HI, Kim SK, Kwon M, Kim H, Jung M, et al. Dietary Diversity during Early Infancy Increases Microbial Diversity and Prevents Egg Allergy in High-Risk Infants. *Immune Netw*. 2021;22(2):e17.
12. Marrs T, Jo JH, Perkin MR, Rivett DW, Witney AA, Bruce KD, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):613-621.
13. Adam T, Divaret-Chauveau A, Roduit C, Adel-Patient K, Deschildre A, Raherison C, et al. Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort. *Allergy*. 2023;78(9):2456-2466.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

III. Besin Alerjisi Tedavisi ve İzlemi

b. Besin Alerjisi Tedavisinde Tetikleyicilerden Kaçınma ve Etiket Okuma

Prof. Dr. Ayşen BİNGÖL

Besin alerji tanısı konulduktan sonra yapılması gereken, ilgili besinden uzak durulmasıdır. Besin alerjisi hafif reaksiyonlardan ağır yaşamı tehdit eden anjiyoödem veya anafilaksiye kadar neden olabilen şiddetli reaksiyonlara neden olur. Bu nedenle besin eliminasyonu tam yapılmalıdır. İdeal besin eliminasyonu; bizzat besin proteininin kendisinden, moleküllerini içeren yiyeceklerden ve bunların karıştığı diğer yiyeceklerden kaçınmakla mümkündür (1-6).

Besin alerjisine bağlı reaksiyonlar; genelde ev ve hastane dışında, okul, seyahat ve restoranlarda ortaya çıkar. Alerji-immünoloji uzmanının hastaya kaçınması gereken besinlere ait etiket bilgilerini açıklaması gerekir. Etiketlerde besinin direkt ismi bulunabileceği gibi içerdiği moleküller de olabilir. Bunların hangi besine ait olduğu konusunda detaylı bilgilendirme yapılmalıdır. Ayrıca çapraz bulaş konusunda da açıklama yapılmalıdır (1, 7, 8).

Besin alerjili çocukların aileleri, bu uzun süreçte durumu iyi kontrol edebilmelidirler. Aile ve çocuk hem risk faktörlerini iyi bilerek korunmalı, hem sosyalleşebilmeli hem de reaksiyon durumunda ne yapacağını bilmelidir. Tüm bunların iyi bir şekilde yönetilmesi hastalığın emosyonel yükünü de azaltacaktır. Çocuk adölesan döneme doğru büyüdükçe tüm bu kontrolü kendisi yapmaya başlayacak örneğin adrenalin kalemini kendisi taşıyacaktır. Adölesan dönemin sosyal ve ruhsal özellikleri dikkate alınarak çocuğa yaklaşım göstermeli ve riskin artması önlenmelidir (9, 10). Besin hizmeti sağlayan kurumlar da bu önemli riskler açısından sorumluluk taşımaktadır. Örneğin toplu yaşanan yerlerde yemek işi yapan kurumlar gereken dikkat ve uyarıları yapmakla yükümlüdürler.

Bazı hastalar eser miktardaki besinle bile reaksiyon gösterebilir. Eşik dozlar kişiden kişiye büyük değişim gösterir (1-5). Besin alerjik kişide bu eşik değer tam olarak bilin-

miyor ve hastaya bildirilmiyorsa alınan önlemler yeterli olmayacaktır. Düşük eşik değer, her zaman şiddetli reaksiyon anlamına gelmemektedir. Riskin derecesi; eşik değer, çapraz kontamine besinler ve diğer kofaktörlere bağlı olarak artar. Reaksiyon sırasında riski artıran başlıca kofaktörler; kontrolsüz astım, ileri yaş, besin alerjisi tipi, egzersiz, enfeksiyon, menstrüasyon, besin katkı maddeleri, ilaçlar (örneğin nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, beta blokerler, ACE inhibitörleri) ve alkol kullanımıdır (8, 11, 12). Bu kofaktörler için bazı olası mekanizmalar öne sürülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Besin Alerjisinde Reaksiyonlarla İlgili Kofaktörler ve Olası Mekanizmaları

Kofaktör	Olası mekanizma
Astım	Artmış Th2 ağırlıklı inflamasyon
Yaş	Küçük yaş: Semptom tanıma güçlüğü İleri yaş: Artan kofaktör sayısı
Egzersiz	Gastrointestinal perfüzyon ve absorpsiyon değişimi, mast hücre ve diğer efektör hücrelere direkt etki
Besin çeşidi ve işlenmiş besin	Yaşa bağlı değişen besin alerji sıklığı ve besinin işlenme/pişirilme şekli
Enfeksiyon	Mast hücrelerinin direkt aktivasyonu
Menstruasyon	Östrojenle tetiklenen efektör hücre degranülasyon
Besin katkı maddesi	Lökotrien üretiminde artma
İlaçlar	Besin alerjen absorpsiyonunu artırma ve direkt efektör hücre uyarısı
Alkol	Mast hücre ve bazofilin direkt aktivasyonu ve intestinal permeabilite artışı
Risk alma davranışı	Adölesan dönem, yaşlılık, alkol
Diğer sistemik durumlar	Kardiyovasküler hastalıklar, mastositoz, klonal mast hücre hastalıkları, diğer atopik hastalıklar, stres

Bazı hastalar sadece çoklu kofaktör ve çoklu besin alerjisi varlığında reaksiyon göstermektedir; örneğin, egzersiz sırasında iki besin alerjisi aynı anda alındığında risk artmaktadır. Yine bazı ilaçların tüketimi ile egzersize bağlı anafilaksi riskinin daha da arttığı rapor edilmiştir (13). Bazı besin alerjileri sadece kofaktör varlığında ortaya çıkabilmektedir (3, 7, 10, 11). Bu nedenle hastaya besin alerjisinden kaçınma önlemleri ve tedavi bilgileri verilirken kofaktörler konusunda da bilgi verilmelidir.

Besin alerjisi olan hasta, özellikle başkalarının hazırladığı yiyeceklerin içeriğini iyi bilmelidir. Paketli yiyeceklerde ise içerik etiketi iyi okunmalıdır. Bu etiketlerde besinin bizzat kendisi yazmasa bile komponentleri varsa yine alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle doktor eliminasyon önerdiği besin komponentleri konusunda hastayı bilgilendirmelidir. Paketli gıdalarda besin alerjen varlığının etiketlenmesi oldukça önemlidir ancak ülkeye göre farklı şekilde uygulanmaktadır. Bu etiketlerde besin alerjisi var veya yok uyarısı dışında 'içerilebilir' veya 'fabrikada üretilmiştir' gibi risk içeren yazılar da yer alabilmektedir (14-16).

Besin alerjisi olan hastaların seyahat etmesi önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle yurt dışı seyahat ve uçak seyahati daha büyük risk taşır. Farklı kültürlerle ait yemekler bilinmezlik oluşturur. Uçakta ise hem alan küçük ve temas riski yüksek, hem de sağlıkla ilgili yapılabilecek acil girişimler sınırlıdır. Havayolu şirketlerinin besin alerjisi ile ilgili aldığı önlemler ise hepsinde standart değildir (5, 6, 8). Uçakta oluşan medikal acillerin %2,2'sinin besin alerjilerine bağlı olduğu bildirilmiştir (17). Uçuş öncesi kabin ekibi, besin alerjisi olan yolcu tarafından tetikleyici besin konusunda uyarılmalıdır. Acil ilaçlar, bagajda değil kabin içinde bulundurulmalıdır.

Ağır yaşamı tehdit eden reaksiyonların çoğunda saptanan risk faktörleri; alerjenin yiyecekte içerik olarak bulunması ve adrenalini hasta yanında bulunmaması veya uygulanmamasıdır. Besin alerjisinde en güvenli ortam evdir. Ancak dış ortamda ve okul ortamında besinler konusunda çok daha fazla dikkatli olmak gerekir. Aile okulu bu konuda bilgilendirmeli, yazılı eylem planı ve gerekli ilaçları okula bırakmalıdır. Yazılı eylem planı; alerjisi olduğu besinleri, olası reaksiyonları ve hangi ilaçları kullanması gerektiğini içermelidir. Eğer anafilaksi riski söz konusu ise adrenalini kalemi de okula bırakılmalı ve kullanımı anlatılmalıdır. Çok duyarlı çocuklarda besin alerjenleri temas ve inhalasyon yolu ile de ulaşarak reaksiyonlara yol açabileceğinden çocuğun ortak yemek alanlarından uzak durması sağlanmalıdır.

dir. Alerjik reaksiyon gözlenmesi durumunda hemen aile bilgilendirilmeli ve şiddetli reaksiyonlar için acil servis ile bağlantıya geçilmelidir (1-3).

KAYNAKLAR

1. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy*. 2014;69(8):1046-1057.
2. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):587-593.
3. Sara Anvari Jennifer Miller & Chih-Yin Yeh & Carla MANvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):244-260.
4. Motohiro Ebisawa, Komei Ito, Takao Fujisawa. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):370-386.
5. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, Hodes M, Gore C, Warner JO, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(11):1621-1636.
6. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1584-1593.
7. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Baseggio Conrado A, Deschildre A, Gerdtts J, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(9):2634-2652.
8. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food?. *Allergy*. 2016;71(9):1241-1255.
9. Sanagavarapu P, Dadich A, Hussain W. Interventions to Promote Food Allergy Literacy in Childhood: A Systematic Scoping Review. *J Sch Health*. 2023;93(8):733-742.
10. Newman KL, Chater A, Knibb RC. Beliefs about food allergies in adolescents aged 11-19 years: A systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(4):e12142.
11. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012;67(10):1316-1318.
12. Sadighara P, Safta M, Limam I, Ghanati K, Nazari Z, Karami M, et al. Association between food additives and prevalence of allergic reactions in children: a systematic review. *Rev Environ Health*. 2022;38(1):181-186.
13. Kulthanan K, Ungprasert P, Jirapongsananuruk O, Rujitharanawong C, Munprom K, Trakanwittayarak S, et al. Food-Dependent Exercise-Induced Wheals/Angioedema, Anaphylaxis, or Both: A Systematic Review of Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1926-1933.

14. Bahna SL, Assa'ad AH. Food Allergy. Catering for the Needs of the Clinician Immunol Allergy Clin North Am. 2021;41(2):331-345.
15. Carter CA, Pistiner M, Wang J, Sharma HP. Food Allergy in Restaurants Work Group Report. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):70-74.
16. Alerji ve İmmünoloji Derneği. Besin alerjisi olan çocuklarda dikkat edilmesi gereken besin içerikleri [internet]. [erişim tarihi: 2025 Ocak 4]. Erişim adresi: <https://www.aid.org.tr/besin-alerjisi-olan-c%CC%A7ocuklarda-dikkat-edilmesi-gereken-besin-i%CC%A7c%CC%A7erikleri/>.
17. Turner PJ, Mamula J, Laktabi J, Patel N. How Common Are Allergic Reactions During Commercial Flights? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(11):3400-3406.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

III. Besin Alerjisi Tedavisi ve İzlemi

c. Eliminasyon Diyeti, Süresi ve Hastanın İzlenmesi

Prof. Dr. Betül BÜYÜKTİRYAKI

Besin alerjisi tedavisinde temel basamak, tanısı doğrulanmış hastalarda alergen besinin diyetten elimine edilmesidir (**Kanıt düzeyi A**) (1, 2). Eliminasyon diyeti önerilen hastalar, özellikle büyüme gelişme çağında çocuklar ise beslenmenin yeterli miktarda protein, kalori, eser elementler ve vitaminleri kapsayacak şekilde düzenlenmesi, gerekirse beslenme ve diyet uzmanından destek alınması gereklidir. Bu durum çoklu besin alerjisi durumunda daha da önem kazanmaktadır. Uzun süreli eliminasyon yapılan bebek ve çocuklarda büyüme ve gelişme yakından takip edilmelidir (**Kanıt düzeyi C**) (3-6). Hastalar, aileleri ve bakıcıları eliminasyon diyeti konusunda eğitilmeli, kreş ve okullardaki öğretmenleri konu hakkında bilgilendirilmelidir. Eliminasyon diyeti yapılırken alergen ve alerjeni içeren tüm besinlerin diyetten çıkarılması gereklidir. İnek sütü ve yumurta alerjeni içeren besinler **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de verilmiştir (www.aid.org).

Anne sütü alan bebeklerde de besin alerjisi görülebilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından anne sütü ile beslenme iki yaşına kadar önerilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda anne sütü ile beslenmeye devam edilmeli, alerjik bulgular ile annenin şüpheli besini tüketmesi arasındaki ilişki gösterilmişse alergen besin annenin diyetinden çıkarılmalıdır. Bu durumda annenin diyeti de gözden geçirilmelidir. Örneğin, inek sütü protein alerjisi olan bir bebekte annenin diyetinden süt ve süt ürünleri elimine edilirse anneye günlük 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamin desteği yapılmalıdır (7). İnek sütü protein alerjisi olan bebeklerde formüla ihtiyacı olursa hipoalerjen formülalar tercih edilmeli, çapraz reaksiyon nedeniyle keçi, koyun sütleri gibi diğer hayvanların sütlerinden kaçınılmalıdır (8). Besin alerjili bebeklerde tamamlayıcı beslenmeye geçiş ertelenmemelidir (9).

Tablo 1. İnek Sütü Proteini İçerebilen Besinler

• Süt	• Bisküvi	• Kazein
• Yoğurt	• Gofret	• Kazein hidrolizat
• Tereyağı	• Kraker	• Kazeinat
• Margarin	• Beşamel sos	• Laktalbumin
• Labne	• Muhallebi	• Laktalbumin fosfat
• Ayran	• Sütlaç	• Laktitol monohidrat
• Dondurma	• Salep	• Laktoferrin
• Kefir	• Keşkül	• Laktoz
• Peynir	• Kazandibi	• Galaktoz
• Peynir altı suyu	• Supangle	• Laktuloz
• Çökelek	• Güllaç	• Diasetil
• Kaymak	• Krem şanti	• Rekaldent
• Lor peyniri	• Süt tozu	• Rennet kazein
• Süzme peynir	• Kahve kreması	• Tagatoz
• Kaşar peyniri	• Milkshake	• Peynir altı suyu (Whey)
• Tulum peyniri	• Kek, muffin	• Peynir altı suyu protein hidrolizat
• Krema ve ekşi krema	• Boza	
	• Süt protein hidrolizat	

Tablo 2. Yumurta Proteini İçerebilen Besinler

• Yumurta	• Makarna ve eriştelere	• Lizozim
• Omlet	• Marzipan	• Vitellin
• Menemen	• Nugat	• Ova- veya ovo- ile başlayan içerikler (ovalbumin, Ovoglobulin, Ovomucin, Ovomuroid, Ovotransferrin, Ovovitella, Ovovitellin)
• Krep	• Galeta unu ile yapılmış ürünler	• Lesitin
• Mayonez	• Köfte	• Yapay tat vericiler, doğal tat vericiler
• Beze	• Makaron	
• Surimi (beyaz balıkların ezilmesi ile yapılan işlenmiş gıda türü)	• Tartar sos	
• Pankek, muffin, sufle	• "Marshmallow" (Marşmelov)	
• Unlu mamüller	• Albumin (albumen)	
• Dondurma	• Globulin	
	• Livetin	

Besin alerjisinde uzun süreli diyet eliminasyonları, hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Her ne kadar dikkat edilse de kazara karşılaşmalar olabilmekte, aileler ve çocuklarda anksiyete ve kaygı bozuklukları görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların tolerans gelişimi açısından belli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Besin alerjisinin erken yaşta başlaması, ağır reaksiyonlar ile belirti vermesi, beraberinde diğer alerjik hastalıkların (örneğin AD, alerjik rinit veya astım) eşlik etmesi ve ağır seyretmesi besin alerjilerinin persistansında etkilidir (10-12).

İnek sütü protein alerjisine karşı yaşla birlikte tolerans geliştiği düşünülmekle birlikte son yayınlar beş yaş civarında alerjinin %50-60 oranında düzeldiğini, 16 yaşına gelindiğinde hala %21'inde devam ettiğini göstermektedir (13-15). Yumurta alerjilerinde beş yaşında tolerans oranı %50 olarak bildirilmektedir (16, 17).

İnek sütü ve yumurta alerjisi olan hastaların %70'i fırınlanmış alerjeni reaksiyon olmaksızın tüketebilmektedir (18). Hâlâ tartışmalı olmakla birlikte fırınlanmış ürünleri tüketmenin direkt süte ve yumurtaya karşı olan toleransı artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (18-20).

Tolerans gelişimini değerlendirirken hastanın yaşı, klinik bulguları, alerjen besin ve laboratuvar sonuçları dikkate alınmalıdır. İmmünoglobulin E aracılı besin alerjilerinde toleransın değerlendirilmesinde deri prik testi (DPT) ve spesifik IgE (sIgE) testleri karar vermede yardımcı olabilir. Besin yükleme testleri (BYT) planlanırken yüzde elli prediktif değere sahip değerler yol gösterici olabilir (Tablo 3) (21).

Tablo 3. Besin Alerjilerinde Tolerans Gelişiminin Değerlendirilmesi

Besin alerjisi	%50 Pozitif Prediktif Değer		%95 Pozitif Prediktif Değer	
	Yaş	Spesifik IgE (kUA/L)	Yaş	Spesifik IgE (kUA/L)
İnek sütü	-	2	<1 >1	5 15
Yumurta	-	2	<1 5	1,7 6
Yer fıstığı	-	2	1 4	34 2
Buğday	>1 >1	1 20	-	-
Soya	-	20-30	-	-

İMMÜNOGLOBULİN E ARACILI BESİN ALERJİLERİNDE ELİMİNASYON DİYETİ

İmmünoglobulin E aracılı besin alerjilerinde reaksiyonlar, alerjen besinin alımından sonraki ilk iki saat içerisinde gözlenir. Alerjen besin süt ve yumurta ise daha erken tolerans gelişimi öngörüldüğünden hasta 6-12 ayda bir değerlendirilirken, balık, kabuklu deniz ürünleri, kuruyemiş alerjisi olan bir hastalarda tolerans daha geç ortaya çıkabileceğinden bu süre iki yılda bir değerlendirme şeklinde olabilir (22). Belli aralıklarla bakılan sIgE düzeylerinde ve DPT çapında azalma saptanması besine karşı tolerans gelişmesi lehinedir. Ağır şiddette IgE aracılı bulguları olan hastalarda eliminasyon diyetinin 12-18 ay devam etmesi önerilmektedir (22). Süt ve yumurta alerjilerinde diyetin açılması en az alerjik üründen başlayarak alerjen protein miktarının artırılması ve daha alerjenik yapıdaki süt ve yumurta ürünlerine kademeli geçiş olarak “*merdiven tedavisi*” şeklinde yapılabilir.

NON-İMMÜNOGLOBULİN E ARACILI BESİN ALERJİLERİNDE ELİMİNASYON DİYETİ

i. Besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP)

Sıklıkla sağlıklı bir bebekte kanlı dışkılama ile karakterize, non-IgE aracılı bir besin alerjisidir. Olguların %60'ı anne sütü alan, sağlıklı, kilo alımı iyi olan bebeklerdir (23). Hastaların çoğunda bir yaşından önce tolerans gelişmektedir (23, 24). Besin protein ilişkili alerjik proktokolitte tanı konduktan sonra 3-6 ay veya bebek 9-12 aylık olana kadar eliminasyon diyeti önerilir, hastalar aralıklı takip edilmelidir (25).

ii. Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES)

Akut, kronik, yetişkin başlangıçlı veya atipik alt tipler olarak sınıflandırılabilir. En yaygın alt tip, hastaların tahmini %90'ını etkileyen akut BPİES'tir (4). Tolerans denemesi açısından hastaların 12-18 ay aralıklarla değerlendirilmesi önerilir (26). Besin yükleme testlerinin hastane ortamında doktor gözetiminde yapılması uygun olur.

iii. Mikst tip besin alerjileri

Mikst tip besin alerjilerinde eozinofilik özofajit ve asıl konumuz olan AD sık görülmektedir.

Eozinofilik özofajit (EoÖ) izole olarak özofagusta eozinofilik infiltrasyon ve beraberinde özofageal disfonksiyonla karakterize bir hastalıktır. Çocuklarda ve ergenlerde, klinik

tablo yaşa göre değişir ve temel olarak besin reddi, tekrarlayan kusma, gelişme geriliği, karın/epigastrik ağrı ve disfajiyi içerir (27, 28). Sadece amino asit bazlı elemental diyet ve ampirik altı-besin eliminasyon diyeti (süt ürünleri, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı/ağaç yemişleri ve balık/kabuklu deniz ürünleri) yanında dört-besin (süt, buğday, yumurta, baklagiller) veya iki-besin (süt ve buğday) eliminasyon diyeti gibi daha az kısıtlayıcı diyetler tedavide önerilebilmektedir (29).

Atopik dermatitli bazı çocuklarda belirli besinlerin alınından sonra alerjenlerin enflamasyona neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, orta ila ağır şiddetli AD'li çocukların yaklaşık üçte birinde besin alerjisinin eşlik ettiğini göstermektedir (30). İnek sütü, yumurta, yer fıstığı, buğday, soya, fındık ve balık, AD'li çocuklarda görülen besin alerjilerinin >90'ından sorumludur. Görülme sıklığı ve besin alerjen türü yaşa göre değişebilir. Bebeklerde inek sütü, yumurta, kuruyemişler; daha büyük çocuklarda ise buğday, balık, ağaç yemişleri ve kabuklu deniz ürünleri en yaygın besin alerjenleridir. Atopik dermatitte besin alerjisi tanısı klinik öykü, DPT veya sIgE testleri ve ardından besin eliminasyon diyeti ve/veya BYT'ye dayanmaktadır. Altta yatan bir besin alerjisi doğrulandıktan sonra, alerjen besinin diyetten eliminasyonu tavsiye edilir ve genellikle AD'nin iyileşmesine yol açar (30).

Besin eliminasyon diyetleri ile vitamin ve mineral eksiklikleri bildirilmiştir. Besin alerjisi olan AD'li çocukların yer aldığı bir araştırmada süt alerjili hastaların günlük kalsiyum, çinko ve riboflavin; yumurta alerjili olanların vitamin A, tiyamin, riboflavin, niyasin ve kolesterol; buğday alerjili olanların kalsiyum, fosfor, demir, potasyum, çinko, riboflavin, pridoksin ve niyasin ve et alerjili hastaların demir alımlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (31). Atopik dermatitli çocuklar eşlik eden besin alerjileri varlığında alerjen besine karşı tolerans gelişimi açısından belli aralıklarla değerlendirilmelidir, 6-12 aylık aralıklarla düzenli takip ziyaretleri planlanabilir.

Atopik dermatitte IgE-aracılı reaksiyon da eşlik edebileceğinden uzun süreli eliminasyon diyetleri sonrasında diyet açma sırasında erken tip ve ağır şiddetli reaksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle BYT'lerin hastane ortamında yapılması uygun olacaktır. Geç tip reaksiyonlar açısından hastanede yapılan BYT sonrası hastanın evdeki gözlemi 72 saat sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
2. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119-1128.
3. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orie T. Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(2):668-679.
4. Papachristou E, Voutsina M, Vagianou K, Papadopoulos N, Xepapadaki P, Yannakoulia M. Dietary intake, diet diversity and weight status of children with food allergy. *J Acad Nutr Diet*. 2024;124(12):1606-1613.
5. Sackesen C, Buyuktiryaki B, Gokce T, Gogebakan E, Gundogdu BS, Eltan SB, et al. The association of milk and multiple food avoidance with growth parameters in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(6):745-751.
6. Jardim-Botelho A, Martins TG, Motta-Franco J, Meyer R, Fontes Vieira SC, Protasio BF, et al. Growth and Nutritional Biomarkers in Brazilian Infants with Cow's Milk Allergy at Diagnosis and 18-Month Follow-Up: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2023;26(6):355-369.
7. Coppola S, Carucci L, Oglio F, Di Sarra C, Ozen G, Berni Canani R. Nutritional Strategies for the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in the Pediatric Age. *Nutrients*. 2023;15(15):3328.
8. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):251-258.
9. Adam T, Divaret-Chauveau A, Roduit C, Adel-Patient K, Deschildre A, Raherison C, et al. Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort. *Allergy*. 2023;78(9):2456-2466.
10. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196-203.
11. Lee ECK, Trogen B, Brady K, Ford LS, Wang J. The Natural History and Risk Factors for the Development of Food Allergies in Children and Adults. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024;24(3):121-131.
12. Jeong K, Lee S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(12):504-511.
13. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisk S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):284-289.
14. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-812.

15. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-1177.
16. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):492-499.
17. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):485-491.
18. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-347.
19. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125-131.
20. Sackesen C, Suarez-Farinas M, Silva R, Lin J, Schmidt S, Getts R, et al. A new Luminex-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy*. 2019;74(2):327-336.
21. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B, et al. Besin Alerjisi Türk Ulusal Rehberi 2017. *Astrım Allerji İmmunoloji Dergisi* (ek sayı 1) 2017;15:76.
22. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025.
23. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):574-579.
24. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):69-73.
25. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020;75(1):14-32.
26. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6-17.
27. Votto M, De Filippo M, Caimmi S, Indolfi C, Raffaele A, Tosca MA, et al. A Practical Update on Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Children* (Basel). 2023;10(10):1620.
28. Bauer M, Nguyen N, Liacouras CA. Clinical Evaluation of the Child with Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024;44(2):157-171.
29. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):649-663.
30. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22-28.
31. Kim J, Kwon J, Noh G, Lee SS. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract*. 2013;7(6):488-494.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

III. Besin Alerjisi Tedavisi ve İzlemi

d. Makro ve Mikronutrient Eksikliği ve Büyüme Takibi

Prof. Dr. Ebru ARIK YILMAZ

Besin alerjisi olan hastaların eliminasyon diyeti sırasında nutrisyonel izlemi çok önemlidir. Beslenmeden çıkarılan besinler; önemli protein, mineral ve vitamin içeriğine sahip olduğunda ve nutrisyonel olarak eş değerleri beslenmeye eklenmediğinde, protein, karbonhidrat, yağ gibi makronutrient veya vitamin, mineral gibi mikronutrient eksiklikleri görülebilir (1-3). Bu eksiklikler ve eksikliklerin derecesi, beslenmeden çıkarılan besinin içeriği, sayısı ve eliminasyon süresinin yanı sıra hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden diğer alerjik hastalıklar gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (3). Ayrıca, çocuklarda zamanla büyüme parametreleri de etkilenebilmekte ve değişen derecelerde büyüme gerilikleri veya kilo fazlalığı sorunları ortaya çıkabilmektedir (4). Bu bölümde genel hatları ile besin alerjisi olan çocuklarda görülebilecek makro ve mikronutrient eksiklikleri ile ilgili bilgiler özetlenmiş; takipte gelişebilecek eksiklikleri ve büyüme sorunlarını önlemek için birtakım öneriler sunulmuştur.

MAKRONUTRİENT VE MİKRONUTRİENT EKSİKLİKLERİ

Çocukluk çağında en sık görülen besin alerjenleri genellikle yüksek protein içerikli, çeşitli mineral ve vitaminlerden zengin besinlerdir (Tablo 1) (5, 6). Besin alerjisi tanısı konan çocuklarda eliminasyon yapılan besinin nutrisyonel olarak eşdeğeri beslenmeye eklenmediğinde besinin içeriğine bağlı olarak değişen derecelerde makro ve mikronutrient eksiklikler görülebilmektedir (3). Özellikle çoklu besin veya majör besinlerin eliminasyonu nutrisyonel eksiklikler için risk oluşturmaktadır (6).

Olası nutrisyonel eksiklikleri belirlemek için diyet ile alımlarının hesaplanması veya nutrientlerin serumdaki düzeylerinin ölçümleri yapılabilir de diyetle alımdaki eksiklikler her zaman serum örneklerindeki makro ve mikronutrient

ölçümleri ile uyumlu olmayabilmektedir (3). Dahası anne sütü alan bebeklerde anne beslenmesi bebekteki mikronutrient düzeylerini etkileyebilmektedir (7).

Besin alerjenlerinde elimine edilen besinin içeriği ve yerine ne oranda eşdeğerinin konulabildiği nutrisyonel eksiklikler için belirleyici olmaktadır. Özellikle inek sütü alerjisi olan ilk iki yaştaki bebeklerde yerine konulmadığı takdirde kalsiyum ve D vitamini eksikliğinin yanı sıra demir, çinko ve B12 vitamini eksikliği sıklıkla görülebilmektedir (8). Yakın zamanda Brezilya'dan yapılan bir çalışmada inek sütü alerjisi olan ve eliminasyon yapılan altı ayıktan küçük bebeklerde kontrol grubuna göre transferrin saturasyonu, serum ferritin düzeyi ve idrarda iyot atılımı belirgin olarak düşük bulunmuş; 18 aylıktaki değerlendirmelerinde ise ek olarak vitamin B12 vitamini eksikliği saptanmıştır (9). Yakın zamanda yayınlanan, tekli inek sütü, yumurta

Tablo 1. Sık görülen Besin Alerjilerinde Besinlerin Makro ve Mikronutrient İçerikleri (5, 6)

Alerjen	Makrobesinler	Mikrobesinler
İnek Sütü	Karbonhidrat, protein, yağ	Kalsiyum, iyot, A vitamini, B12 vitamini, D vitamini
Yumurta	Protein	Selenyum, demir, çinko, A vitamini, B vitaminleri, D vitamini
Buğday	Karbonhidrat, lif	Folat, demir, magnezyum, selenyum, çinko, B vitaminleri
Deniz ürünleri	Protein, yağ	İyot, kalsiyum, fosfor, demir, çinko, magnezyum, D vitamini, Riboflavin, B12 vitamini, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
Ağaç yemişleri ve tohumlar	Protein, karbonhidrat, yağ,	Omega 3, demir, kalsiyum, magnezyum, selenyum, E vitamini

ve yer fıstığı alerjisi olan 94 çocukta yapılan bir çalışmada ise inek sütü alerjisi olan çocuklarda kalsiyum alımının belirgin düşük bulunmuştur (10). Önemli bir kalsiyum ve D vitamini kaynağı olan inek sütünün elimine edildiği hastalarda nutrisyonel bir eksiklik varsa belirlenmeli ve gerekli takviyeler yapılmalıdır. İnek sütü alerjisi olan ve anne sütü yetersiz olan bebeklerde ise nutrisyonel eksiklikleri önlemek için uygun mama takviyesi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (11-14). Diğer memeli hayvanların sütleri inek sütü ile yüksek oranda çapraz reaksiyon gösterdiğinden ve içerikleri birebir inek sütü ile eşdeğer olmadığından bu sütler doğrudan önerilmemektedir (15). Büyük çocuklarda kalsiyum ile zenginleştirilmiş bitki bazlı sütler kullanılabilir de protein oranlarının düşük olduğu bilinmelidir (16). Özellikle inek sütü alerjisinde annenin beslenmesinden inek sütü proteinin çıkarılması gerekiyorsa annenin de günlük kalsiyum ve D vitamini ihtiyacı karşılanmalıdır (17).

BÜYÜMENİN ETKİLENMESİ VE BÜYÜME TAKİBİ

Besin alerjisi tedavisinde elimine edilen besin veya besin grupları, uygun şekilde yerine konulamadığı durumlarda zamanla büyüme parametreleri de etkilenebilmektedir. Bir sistematik derlemede besin alerjisi olan çocuklarda özellikle yaşa göre boy olmak üzere büyüme parametrelerinin sağlıklı çocuklara göre olumsuz yönde etkilenmeye daha eğilimli olduğu vurgulanmıştır (3). Yakın zamanda Japonya Çevre ve Çocuk Çalışması verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada 0-3 yaş arası 4070 besin alerjili çocuğun antropometrik ölçümleri 32048 sağlıklı çocukla karşılaştırılmış ve besin alerjili çocukların ilk üç yaşta boy ve kilo için standart sapma skorlarının aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (18). Çalışmada inek sütü eliminasyonu yapanlarda ve AD olanlarda bu düşüklüğün daha belirgin olduğu, besin eliminasyonunun üç yaşına kadar devam etmesinin ise cinsiyetten bağımsız olarak boy ve kilo için belirgin olarak daha düşük standart sapma skorları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (18).

Besin alerjisi olan çocuklarda büyüme parametrelerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmaların çoğu, inek sütü alerjisi olan kohortları içermektedir. İlk kez 1998 yılında Isolauri ve ark., besin alerjisi nedeni ile inek sütü eliminasyonu yapan çocuklarda bir yaşta boy ve boya göre ağırlık ölçümlerinin sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak düşük olduğunu bildirmiştir (19). Robbins ve ark., 2-17 yaş arası inek sütü alerjisi olan 6189 çocukta boy, kilo, vücut

kütle indeksi ölçümlerinde ve toplam kalori alımında düşüklük olduğunu göstermiştir (20). Jensen ve ark., dört yıl boyunca inek sütü eliminasyonu yapan çocukların kemik yoğunluğunun sağlıklı çocuklara göre belirgin azaldığını; kemik yaşında ortalama 1,4 yıllık bir gerilik olduğunu bulmuşlardır (21). Yanagida ve ark., iki yaşından büyük 253 çocukta, inek sütü eliminasyonunu sonlandırdıktan bir yıl sonra büyümede belirgin bir artış olduğunu bildirmiştir (22). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, en az bir yıl boyunca süt eliminasyonu yapılan çocuklarda enerji ve protein bakımından dengeli bir beslenmeye rağmen boy standart sapma skorları sağlıklı çocuklara göre düşük saptanmış ve beş yaşına kadar yaşitlarını yakalayamadıkları görülmüştür (23). Buna karşın tekli inek sütü, yumurta ve yer fıstığı alerjisi olan çocuklarda yaklaşık beş yıllık izlemde büyüme parametrelerinin kontrol grubuna göre etkilenmediği bulunmuştur (10).

Besin alerjili çocuklarda büyümenin etkilenmesi büyük oranda eliminasyon yapılan besinlerin nutrisyonel olarak eşdeğerinin yerine konulamaması ile ilgilidir (24). Yerine konulması gereken alerjen içermeyen besinler, çoğunlukla maliyeti yüksek besinler olabildiğinden bu besinlere ulaşım zorluğu düşük sosyoekonomik düzey ile de ilişkili görünmektedir (25).

Besin alerjisi olan çocuklarda büyüme parametrelerinin araştırıldığı çalışmalarda özellikle ilk üç yaşta, inek sütü alerjisi veya çoklu besin alerjisi olması, eşlik eden AD ve düşük sosyoekonomik düzey gibi faktörlerin büyüme geriliği riskini artırdığı gösterilmiştir (23, 26, 27). Buna karşın beslenme içeriğindeki dengenin karbonhidratlar yönüne kayması sonucu fazla kilolu veya obez olma oranının da yüksek olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28).

Sonuç olarak, besin alerjili çocukların tedavilerinin temelini oluşturan besin eliminasyonunun çocuklarda değişen derecelerde nutrisyonel eksikliklere ve büyüme geriliklerine yol açabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Beslenmeden uzaklaştırılan her besin ve besin grubunun besinsel olarak eşdeğeri diyetle eklenmeli, hastanın yaşına göre beslenmesi aile ve diyetisyen ile bir iş birliği içinde düzenlenmelidir (2, 29-31). Hastaların düzenli olarak boy ve kilo ölçümü yapılmalı, bu ölçümlere özellikle ilk üç yaşta baş çevresi ölçümü de eklenmelidir. Besin alerjisi tanısı ile izlenen tüm çocuklar tolerans gelişimi açısından belirli aralıklarla takip edilmeli, uzun süreli ve gereksiz besin eliminasyonlarından kaçınılmalıdır (1).

KAYNAKLAR

- Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100687.
- Skypala JJ, Reese I, Durban R, Hunter H, Podesta M, Chaddad MCC, et al. Food allergy-A holistic approach to dietary management. A joint EAACI Research & Outreach Committee and INDANA review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(9):e14019.
- Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):689-704.
- Pavić I, Kolaček S. Growth of Children with Food Allergy. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):91-100.
- Skypala JJ, McKenzie R. Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):166-78.
- Durban R, Groetch M, Meyer R, Coleman Collins S, Elverson W, Frieber A, et al. Dietary Management of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021;41(2):233-270.
- Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):646-662.
- Kvammen JA, Thomassen RA, Eskerud MB, Rugtveit J, Henriksen C. Micronutrient status and nutritional intake in 0- to 2-year-old children consuming a cows' milk exclusion diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(5):831-837.
- Jardim-Botelho A, Martins TG, Motta-Franco J, Meyer R, Fontes Vieira SC, Protásio BF, et al. Growth and nutritional biomarkers in Brazilian infants with cow's milk allergy at diagnosis and 18-month follow-up: A prospective cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;26(6):355-369.
- Poredoš T, Vesel Tajnšek T, Koren Jeverica A, Zajc Avramovič M, Markelj G, Emeršič N, et al. Comprehensive care and education can improve nutritional and growth outcomes in children with persistent cow's milk, egg, or peanut allergies: A five-year follow-up study of nutritional status. *Nutrients.* 2023;16(1):48.
- McWilliam V, Netting MJ, Volders E, Palmer DJ. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines update - X - Breast-feeding a baby with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2023;16(11):100830.
- Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, Chu DK, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guideline update - XII - Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J.* 2024;17(4):100888.
- Canani RB, Nocerino R, Frediani T, Lucarelli S, Di Scala C, Varin E, et al. Amino acid-based formula in cow's milk allergy: Long-term effects on body growth and protein metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):632-638.
- Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):599-606.
- Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):251-8.
- Merritt RJ, Fleet SE, Fifi A, Jump C, Schwartz S, Sentongo T, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper: Plant-based milks. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):276-281.
- Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Węgrzyn A, et al. An update to the milk allergy in primary care guideline. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:40.
- Saito M, Hasunuma H, Okuda M, Hotta A, Fujino T, Takeshima Y, et al. Relationship between growth and food avoidance with food allergy at age 3 years: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *World Allergy Organ J.* 2023;16(10):100826.
- Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr.* 1998;132(6):1004-1009.
- Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1466-1468.
- Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB, Mølgaard C, Prah P. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):562-565.
- Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Does Terminating the avoidance of cow's milk lead to growth in height. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):56-60.
- Tuokkola J, Luukkainen P, Nevalainen J, Ahonen S, Toppari J, Ilonen J, et al. Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye, increases the risk of growth deceleration and nutritional inadequacies. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1142-1149.
- Tepler E, Wong KH, Soffer GK. Health disparities in pediatric food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(4):417-423.
- Perez-Escamilla R, Bermudez O, Buccini GS, Kumanyika S, Lutter CK, Monsivais P, et al. Nutrition disparities and the global burden of malnutrition. *Bmj.* 2018;361:k2252.
- Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):669-675.
- Meyer R, Wright K, Vieira MC, Chong KW, Chatchatee P, Vlieg-Boerstra BJ, et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(2):175-184.
- Bin Obaid MA, AlSedairy SA, Alghamdi HA, Aljameel GM, Alidrisi E, AlZahrani M, et al. The effect of food allergen exclusion on the growth of Saudi children. *Children (Basel).* 2023;10(9):1468.
- Venter C, Meyer R, Bauer M, Bird JA, Fleischer DM, Nowak-Węgrzyn A, et al. Identifying children at risk of growth and nutrient deficiencies in the food allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):579-589.
- Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Järvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(2):133-138.
- Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, Riva E, Nocerino R, Ruotolo S, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multicenter intervention study. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(9):1432-1439.

H1. Tedavide Genel Yaklaşımlar

IV. Deri Bakımı

Prof. Dr. Özlem YILMAZ ÖZBEK, Prof. Dr. H. İlbilge ERTÖY KARAGÖL

Atopik dermatit (AD) yönetiminde lezyonsuz deriden, hafif-ağır şiddetteki AD'ye kadar tüm basamaklarda tedavinin temeli deri bakımındır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Deri bakımının, bariyer fonksiyonlarının sağlanmasında da önemli rolü vardır. Deri bakımı içinde düzenli banyo yapılması ve nemlendirici kullanımı yer alır. Düzenli banyo yapılması ile hem cilt nemlendirilir hem de alevlenmeleri tetikleyebilecek bakteri, kir, kabuklanma ve diğer iritanlar uzaklaştırılır (1). Nemlendirici kullanımı AD'nin birincil tedavisidir. Eritem, fissürleşme ve kaşıntı gibi belirtileri hafifletir. Uygun bir nemlendirici kaşıntı-kaşıma döngüsünü önleyerek, alevlenme sıklığını ve topikal ilaçlara olan ihtiyacı azaltır (2).

BANYO

Deri temizliği, AD'de topikal tedavinin temel amaçlarından biridir ve her hastanın tedavisinde ilk yaklaşım olarak önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Düzenli banyo yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Deri temizliğinin düzenli ve uygun bir şekilde yapılması deri bariyerinin bozulmasını, semptomların kötüleşmesini ve bakteri üremesini engeller. Çalışmalar, uzun süre suya maruz kalmanın stratum korneumun bozulmasına neden olabileceğini, bu durumun da deri geçirgenliğinin ve iritanlar ile enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, banyodan sonra buharlaşma yoluyla trans epidermal su kaybı (TESK) olabileceği ve cilt kuruluğunun kötüleşebileceği gözlenmiştir (3).

Güncel sistematik bir derlemede haftada yediden fazla veya az sıklıkta banyo yapmanın egzama alanı ve şiddet indeksi (EASI) için anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (4). Son dönemde yapılan bir kohort çalışmada ise günde bir kez ya da daha az sıklıkta duş/banyo yapmanın AD skorları üzerine etkisinin olmadığı, günde birden daha sık duş/banyo yapmanın ise daha yüksek AD skorlarıyla iliş-

kili olduğu gösterilmiştir (5). Aynı çalışma da duş/banyo sonrası düzenli ve hatta düzensiz nemlendirici uygulamasının daha düşük AD şiddet skorlarıyla ilişkili olduğu da saptanmıştır (5).

Banyo sıklığı, süresi, banyo suyu sıcaklığı, sabun/deterjan ve banyo yağı kullanımı hakkında rehberlerde farklı öneriler yer almaktadır. Pek çok rehberde ılık su ile 5-10 dakikalık banyo ve hemen ardından nemlendirici uygulanması önerilmektedir. Banyonun kısa süreli (10 dakikadan kısa süreli) yapılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Rehberlerin AD için banyo önerilerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmiştir (3, 6). Atopik dermatitli hastalarda banyo önerileri **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

BANYO KATKILARI, SABUN VE YAĞLAR

Birçok banyo katkı maddesi, çamaşır suyu banyoları, ticari temizleyiciler, bebek yağları, banyo tuzları gibi umut vadeden ek tedaviler olarak ortaya çıkmıştır. Ancak banyo katkı maddelerinin klinik faydası belirsizdir (3, 7). Bazı rehberlerde semptomları azaltmak için banyo katkı maddelerinin kullanılması önerilmesine karşın AD tedavisinde banyo katkı maddelerinin kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır (3). Banyo katkıları ve yağların kullanılması önerilmeyebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf negatif**). Sabun ve içeriğinde alerjen/irritan madde içeren cilt temizleyicilerinin kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**).

Banyo yağlarının, banyo sonrası kullanımı deri yüzeyinde bir lipid film tabaka oluşturarak doğal bir deri bariyeri sağlayacağı düşünülür. Ancak banyo yağlarının deri bariyer fonksiyonu üzerindeki etkisinin minimal olduğu görülmektedir çünkü yüzeyde sürekli bir film oluşturmazlar (3).

Banyo katkı maddeleri ile ilgili rehber önerilerinde farklılıklar bulunmaktadır. Japonya ve Asya Pasifik grubu rutin olarak katkı maddelerinin banyoya eklenmesini önerirken,

Tablo 1. Atopik Dermatit Rehberlerinin Banyo Önerilerinin Karşılaştırılması

	2015 Kore Rehberi	2021 Japonya Rehberi	2021 Asya-Pasifik Grubu Rehberi	2022 Avrupa Rehberi
Banyo süresi	Kısa süreli banyo (5-10 dakika)	Hastaya, mevsime ve semptomlarına göre	Kısa süreli banyo (5-10 dakika)	Kısa süreli banyo (sadece 5 dakika) ve son 2 dakika içinde banyo yağı kullanımı
Sıklık	Günde bir kereden sık değil	-	Günde bir ya da iki kez duş	Günde bir kez banyo yapmanın haftada iki kez banyo yapmaktan farkı yok
Banyo-suyu sıcaklığı	27-30C°	38-40C°	27-30C°	Su sıcaklığı fazla yüksek olmamalıdır. İnfanlar için 27-30C°
Sabun/deterjan kullanımı	Nötr/düşük pH'lı, sabun olmayan, non-iritan, parfüm içermeyen temizleyiciler önerilir.	Hastanın yaşı, lezyonlu bölge ve mevsime göre kullanımları düşünülebilir.	Hipoalerjenik sabun kullanılabilir.	pH 5-6 arasında olan, antiseptikli/antiseptiksiz temizleyiciler kullanılabilir. Alkali sabun önerilmez.

**Şekil 1. Atopik dermatitli hastalarda banyo ve nemlendirme önerileri**

Avrupa rehberleri bu konuyu irdilememiştir (8, 9). Orta-ağır AD olup sık bakteriyel enfeksiyon geçiren hastalarda seyreltilmiş çamaşır suyu banyolarının kullanımını ise Avrupa rehberleri ve Asya Pasifik grubu desteklemektedir (6, 8).

Kuru deriye sahip çocuklar ve erişkinlerde banyo/duş için yağ içermeyen deri temizleyicileri ile banyo yağı ilavelerinin etkinliği karşılaştırıldığında düzenli banyo yağı kullanımının artmış TESK'i normalize ettiği ve doğal nemlendirici faktörlerin (DNF) kaybını azalttığı gösterilmiştir (10).

Lipid bariyer bütünlüğünü sağlamak için farklı tip ve kapasitede banyo yağları bulunmaktadır. Mineral yağı (petrolün rafine edilmesiyle elde edilen bir tür hidrokarbon bazlı yağ), stratum korneumun üst katmanlarına nüfuz eden yarı-oklüziv bir içeriktir. Transepidermal su kaybını azaltarak deri bariyerini güçlendirir. Diğer sık kullanılan bir ürün lanolindir ve kanıtlar lanolinin deri bariyerini yenilemede, bakterilerinin penetrasyonunu azaltmada faydalı olduğunu göstermektedir. Ancak lanolin kullanılırken alerjik kontakt dermatit (AKD) açısından dikkatli olunmalıdır (3).

Farklı deri hastalıklarının tedavisinde uygulanan 17 bitkisel yağın kullanımını inceleyen bir derlemede; enflame deride doymamış yağ asidi içeren bitkisel yağların, irritasyona neden olduğu belirtilmiştir (11). Bu nedenle, bu tür yağların kullanımı konusunda dikkatli olmak gerekir. Özellikle oleik asitin (zeytinyağı gibi) iritan etkisi ve penetrasyon artırıcı etkisi iyi bilinmektedir ve kullanımı sakıncalı olabilir (12). Buna karşın linoleik asit gibi esansiyel yağ asidinden zengin yağlar (örneğin ayçiçek yağı, aspir veya mısır yağı) ve doymuş yağ asitleri yüksek olan yağların (örneğin hindistan cevizi yağı) *S. aureus* kolonizasyonunun azaltılması gibi faydalı etkileri olabilir (11). Randomize kontrollü bir çalışmada, hindistan cevizi yağı ve mineral yağ uygulamaları karşılaştırmış ve hindistan cevizi yağının egzamalı deriyi iyileştirmede daha iyi bir etkisinin olduğu bulunmuştur (13). Benzer sonuçlar, ayçiçeği ve argan banyo yağlarının kullanıldığı çalışmalarda da görülmüştür (3, 11).

Soya fasulyesi yağı ve yulaf yağının da AD üstüne etkileri araştırılmaktadır. Yaşları 1-11 arasında değişen 483 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada yulaf yağı ya da yulaf içeren emolyentin 12 ay boyunca banyo sonrası düzenli kullanılması, kontrol grubuna göre klinik bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (14). Buna karşın güncel bir sistematik derlemede yulaf ezmesi veya doğal yağlar gibi bazı banyo katkı maddelerinin deriyi iyileştirebileceği ve farmakolojik tedavilere olan ihtiyacı ve yan etkilerini azaltabileceği belirtilmiştir (3, 7).

Bitkisel yağların istenmeyen bazı etkileri olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bitkisel yağların birçoğu kararsızdır ve hidroliz-oksidasyon yoluyla bozulur, bu da özellikle stratum korneum olgunlaşması ve doğal bağışıklık fonksiyonunun gelişimi devam eden bebek cildinde mikrobiyal çoğalmaya neden olabilir. Diğer önemli nokta, özellikle enflame cilt üzerine uygulandığında besin kaynaklı cilt ürünlerine (örneğin fıstık yağı, yulaf yağı ve ayçiçeği yağı) karşı duyarlanma riskidir (3). Bitkisel yağlar besin duyarlılığını artırabileceği için önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**).

Sonuç olarak, banyo yağlarının AD yönetimindeki faydasını değerlendirmek için farklı türlerin ve potansiyel alerji riskinin dikkate alındığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

DERİNİN NEMLENDİRİLMESİ

Atopik dermatit tedavisinin her basamağında derinin nemlendirilmesi gerekir ve derinin düzenli nemlendirilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Nemlendiriciler

epidermisin yeterli hidrasyonunun sağlanması, bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi ve TESK'in azaltılmasını sağlar. Hücreler arası lipid lamellerini ve DNF'yi yenilemek için işlev görür ve nemlendirmeyi artırmak için deri yüzeyinde hidrolipid bir film oluşturur.

Nemlendiriciler AD temel tedavisinde kullanılır. Atopik dermatit alevlenmesini, kortikosteroid ihtiyacını ve ilaç yan etkilerini azaltır (**Kanıt düzeyi A**) (2, 15).

Nemlendirici kullanımı hafif AD de birincil tedavi, orta-ağır AD'de de tedavinin bir parçası olmalıdır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (16, 17).

Genel olarak nemlendiriciler yumuşatıcı (emolyent), kapatıcı (oklüziv) ve su tutucu (humektan) şeklinde farklı oranlarda üç ana bileşenden oluşur (18). Nemlendiriciler içerikleri dışında; losyon, krem, jel ve merheme kadar değişen farklı formülasyonlarda olabilir (19-21). Bu formülasyonların özellikleri ve avantajları **Şekil 2**'de gösterilmiştir (22).

Emolyentler (örneğin gliserol ve gliseril stearat ve soya steroller) stratum korneumun daha derinlerine nüfuz ederek deriden ayrılan korneositler arasındaki boşlukları doldurur ve cildi yumuşatır.

Oklüzivler (örneğin petrolatum, dimetikon ve mineral yağlar) çoğunlukla merhem, krem ve losyonlar şeklindedir. Oklüzivler stratum korneum üzerinde fiziksel bir bariyer oluşturarak TESK'i azaltır ve deriyi dış irritanlardan korur.

Humektan içeren nemlendiriciler, atmosferden su emerek ya da epidermis ve dermis arasından suyu epidermise çekip hapsederek deriyi nemlendirir (19, 20). Su içinde yağ ve yağ içinde su emülsiyonları şeklindeki krem ve losyon formülasyonlarından oluşur. Atmosferden su emen gliserinden, derinin DNF bileşenlerine (örneğin üre, laktat, amino asitler, pürolidon karboksilik asit ve hyaluronik asit) kadar çeşitli humektanları içeren nemlendiriciler vardır (19, 20). Humektan içeren nemlendiriciler epidermis ve dermis arasından suyu epidermise çekip tutarlar, bu nedenle dermisin daha fazla kurumasını önlemek için humektanlar genellikle vazelin (petrolatum) gibi bir oklüziv madde ile eşleştirilir (21).

Klasik sınıflama dışında deri bariyer fonksiyon bozukluğunu azaltmak için epidermiste doğal olarak bulunan lipidleri (örneğin palmitoil etonolamid ve glisiretinik asit) içeren nemlendiriciler de mevcuttur (21). Yeterli konsantrasyonlarda olduğunda, topikal seramidler bariyer fonksiyonunu



Şekil 2. Nemlendirici Formülasyonları ve Avantajları

ve stratum korneumun nemlenmesini iyileştirebilir, ancak çoğunun konsantrasyonu ölçülebilir faydalar sağlamak için düşüktür. Ayrıca seramid, diğer iki temel fizyolojik lipid olan kolesterol ve serbest yağ asidi uygun oranda eklenmeden kullanılırsa, bariyer fonksiyonunu iyileştirmek yerine kötüleştirir (21, 23).

Bu fizyolojik lipidler, stratum korneum yüzeyinde oklüziv bir tabaka oluşturmazlar. Bunun yerine, hızla alttaki çekirdekli hücre tabakalarında emilirler ve burada stratum spinosum ve granülozum hücrelerinde yeni oluşan lameller cisimciklere katılırlar. Yeni sentezlenmiş lipidlerle birleşir ve hemen ardından hücreler arası boşluklara salgılanırlar. Ancak sadece sentez değil, AD'de lipidlerin salgılanması da bozulduğundan bu üç büyük fizyolojik lipitte (seramidler, kolesterol ve serbest yağ asitleri) total bir azalma mevcuttur. Yani AD de stratum korneumun normal ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturan lipid içeriği yaklaşık %5'e düşmüştür. Dolayısıyla fizyolojik lipid desteği ideal olarak en az %5'lik bir konsantrasyonda sağlanmalı, Th2-sitokin kaynaklı seramid içeriğinde daha fazla azalma olduğundan ideal olarak bu üç lipid seramid-dominant karışım şeklinde yaklaşık 3:1:1 (seramid, kolesterol, serbest yağ asidi) molar oranında olmalıdır (21, 23).

Nemlendirici kullanımında dikkat edilecek özellikler:

- Nemlendirici seçiminde hastanın yaşı, AD şiddeti, lezyonun bölgesi, derinin kuruluğu göz önüne alınmalıdır.
- Hastaya nemlendirici önerildiğinde nasıl ve ne sıklıkta kullanılacağı ayrıntılı anlatılmalıdır.
- Nemlendiriciler temiz ellerle tüylerin çıkış yönünde aşağı doğru hareketlerle (folikül riskini azaltmak için) ovalamadan sürülmelidir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü pozitif**).
- Nemlendiriciler günde en az bir kez ve düzenli uygulanmalıdır, cilt kuruluğuna göre daha sık uygulanabilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü pozitif**).
- Nemlendiriciler banyo/duş sonrası yarı ıslakken 2-3 dakika içinde sürülmelidir.
- Nemlendiriciler yeterli miktarda ve sıklıkta kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**).
- Süt çocuklarında nemlendirici kullanımı günde en az 15 gr, çocuklarda 30 gr, erişkinlerde 60-90 gr olmalıdır. Çocuklarda haftada ortalama 100 gr, erişkinlerde

haftada 250 gr nemlendirici kullanımı önerilir. Atopik dermatitli hastalarda nemlendirici önerileri Şekil 1'de gösterilmiştir.

- Yazın hidrofilik nemlendiriciler kışın ise cilt kuruluğu arttığı için lipid içeriği yüksek nemlendiriciler önerilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**).
- Nemlendiriciler diğer topikal ilaçlarla karıştırılarak uygulanması önerilmeyebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf negatif**).
- Nemlendiricilerin ağır enflamasyonlu/sızıntılı/enfekte lezyon üzerine doğrudan sürülmesi önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Enflame deri üzerine sürüldüğünde yanma, batma gelişebilir ve bu nedenle hasta nemlendirici kullanımını bırakabilir.
- Nemlendiriciler koruyucu, parfüm/koku, iritan madde, gıda maddesi (örneğin yulaf veya buğday) ve alergen içermemelidir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf negatif**).
- Lanolin ya da metilizotiyazolinon gibi koruyucular içerenler, alerjik kontakt dermatit yapabileceğinden özellikle iki yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.
- Çocuk yaş grubunda %5 üre içeren nemlendiriciler kullanılabilir. Üre konsantrasyonu çocuklar için %10, erişkinler için %20'nin üzerinde olması durumunda deriden emilebilir.
- Zeytinyağı ya da hindistan cevizi yağı gibi saf yağların kullanımı önerilmez.
- İdeal nemlendirici güvenilir, etkili, ulaşılabilir ve ekonomik olmalıdır (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü pozitif**).
- En uygun nemlendirici, hasta uyumunun en iyi olduğu nemlendiricidir.
- Nemlendirici önerildikten 2-4 hafta sonra, AD şiddeti, tedavi uyumu ve yan etkilerin değerlendirilmesi için hasta kontrole çağrılmalıdır.

NEMLENDİRİCİLER VE MİKROBİYOM

Son zamanlarda geliştirilen nemlendiriciler; kanabinoidler, biyoaktif lipidler, mikrobiyom düzenleyicileri ve antioksidan enzimler gibi farklı bileşenleri içerebilmektedir. Bu biyoaktif içerikler ve AD'de kullanım hedefleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Bunlar geleneksel nemlendiricilerin

tüm işlevlerine sahip olmayı amaçlar, ancak aynı zamanda deri fonksiyonunu iyileştirmek için lipid sentezini artırma, kaşıntı sinyallerinin nörosensör iletimini azaltma, oksidatif stresi tersine çevirme, inflamatuvar hücre aktivitesini ve sitokin salınımını azaltma ve cilt mikrobiyotasını düzenleme gibi ek biyolojik etkiler de gösterebilmektedir (24).

Son zamanlarda AD'de mikrobiyom tabakasının onarımına odaklanılmıştır. Prebiyotik ve probiyotikler de dahil olmak üzere oral mikrobiyom düzenleyicilerin, Th2 ve Th17 aracılı bağışıklık yanıtını bastırmada ve cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirmede bazı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (24).

Farklı ürünlerin deri mikrobiyomu üzerinde farklı etkileri olduğu bildirilmiştir. Nemlendiriciler *S. aureus* gibi patojen organizmaların aşırı büyümesinden kaynaklanan deri bariyerine verilen zararı önlemeye yardımcı olabilir (25, 26). Emolyent tedavinin deri bakteri popülasyonlarını değiştirdiği, *S. aureus*'u azalttığı ve genel mikrobiyal çeşitliliği artırdığı gösterilmiştir (27). Diğer taraftan paraben içeren nemlendiricilerin disbiyozu teşvik edebileceği ve AD'yi kötüleştirebileceği bilinmektedir (26, 28).

Günde iki kez uygulanan topikal probiyotiklerin de sağlıklı kişilerin ve AD hastalarının deri bariyerini iyileştirebileceği düşünülmektedir. İki randomize kontrollü çalışmada, *Lactobacillus brevis* veya *Lactobacillus sake* içeren nemlendiricilerin uygulanması, TESK, cilt kuruluğu ve kaşıntısında

Tablo 2. Biyoaktif içerikler ve Atopik Dermatit'de Kullanım Hedefleri

Biyoaktif içerik	Hedef fonksiyon
Kanabinoidler	Kaşıntıyı ve enflamasyonu azaltmak, lipid üretimini uyarmak
Petrolatum	Oklüzyon, TESK'i azaltma, lipid katmanı güçlendirme
Seramidler	Stratum korneum lipid matrisini, su geçirgenliğini ve bariyer fonksiyonunu yenilemek
Antioksidanlar	Reaktif oksijen radikallerini azaltarak oksidatif hasarı önlemek
Niasinamid	TESK'i azaltarak ve seramidleri artırarak epidermal bariyer fonksiyonu iyileştirmek ve stratum korneumu kalınlaştırmak. Anti-enflamatuvar.
Pre/probiyotikler	TESK'i azaltarak ve seramid seviyelerini artırarak deri bariyerini iyileştirmek

TESK: Transepidermal su kaybı

azalma sağladığı, *Streptococcus thermophilus* içeren krem uygulaması ile seramid seviyelerinde artış ile birlikte ciltteki kızarıklık ve pul pul dökülmede iyileşmeyi sağladığı görülmüştür (29-31). *Bifidobacterium longum* lizat kremi ve *Roseomonas mucosa* çözeltisi kullanılarak yapılan ek çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, bazı hastalarda 10 haftada TKS kullanımında azalma bildirilmiştir (19). Sağlıklı gönüllülerden alınan *Roseomonas mucosa* izolatlarının, AD'li çocuk ve erişkinlerde AD skorunu yarıdan fazla azalttığı görülmüştür (32).

Güncel çalışmalar topikal probiyotiklerin, AD'nin önlenmesi ve tedavisinde umut verici olduğunu gösterse de AD tedavisinde probiyotik ve/veya prebiyotiklerin kullanımına ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (33). Temel sorun yayınlanmış çalışmaların heterojen olmasıdır. Bazıları probiyotikleri tek başına veya prebiyotik kombinasyonu ile karşılaştırırken, tek suş ile probiyotik suşlarının karışımlarını karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca tedavi dozları veya süresi, tedavi sonrası izlem süresi, dahil edilen hastaların yaşları, AD şiddeti konusunda da çeşitlilik söz konusudur (33, 34).

KAYNAKLAR

1. 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.
2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Sys Rev.* 2017;2(2):CD012119.
3. Pagliaro M, Pecoraro L, Stefani C, Pieropan S, Piacentini G, Pietrobello A. Bathing in Atopic dermatitis in pediatric age: Why, How and When. *Pediatr Rep.* 2024;16(1):57-68.
4. Hua T, Yousaf M, Gwillim E, Yew YW, Lee B, Hua K, et al. Does daily bathing or showering worsen atopic dermatitis severity? A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(9):729-735.
5. Rakita U, Kaundinya T, Silverberg JI. Associations Between Shower and Moisturizing Practices with Atopic Dermatitis Severity: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Dermatitis.* 2023;34(5):425-431.
6. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):145-155.
7. Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing additives for atopic dermatitis - A systematic review. *Dermatitis.* 2019;30(3):191-197.
8. 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.
9. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema-part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904-1926.
10. Kottner J, Kanti V, Dobos G, Hahnel E, Lichterfeld-Kottner A, Richter C, et al. The effectiveness of using a bath oil to reduce signs of dry skin: A randomized controlled pragmatic study. *Int J Nurs Stud.* 2017;65:17-24.
11. Poljšak N, Kočevr Glavač N. Vegetable butters and oils as therapeutically and cosmetically active ingredients for dermal use: A review of clinical studies. *Front Pharmacol.* 2022;13:868461.
12. Karagounis TK, Gittler JK, Rotemberg V, Morel KD. Use of "natural" oils for moisturization: Review of olive, coconut, and sunflower seed oil. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):9-15.
13. Agero AL, Verallo-Rowell VM. A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin coconut oil with mineral oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis. *Dermatitis.* 2004;15(3):109-116.
14. Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Chorozioglou M, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ.* 2018;361:k1332.
15. Angelova-Fischer I, Rippke F, Richter D, Filbry A, Arrowitz C, Weber T, et al. Stand-alone emollient treatment reduces flares after discontinuation of topical steroid treatment in atopic dermatitis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled, left-right comparison study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(5):517-523.
16. 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(6):606-612.
17. 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(5):531-537.
18. 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;71(1):116-132.
19. Chandan N, Rajkumar JR, Shi VY, Lio PA. A new era of moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(8):2425-2430.

20. Hebert AA, Rippke F, Weber TM, Nicol NH. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for atopic dermatitis: An updated review of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):641-655.
21. Elias PM. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(5):505-511.
22. Ridd MJ, Roberts A, Grindlay D, Williams HC. Which emollients are effective and acceptable for eczema in children? *BMJ*. 2019;367:l5882.
23. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, Chittock J, Albenali L, Cork MJ. The effect of an emollient containing urea, ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29(3):135-147.
24. Yang EJ, Hendricks AJ, Beck KM, Shi VY. Bioactive: A new era of bioactive ingredients in topical formulations for inflammatory dermatoses. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13101.
25. Bouslimani A, da Silva R, Kosciolk T, Janssen S, Callewaert C, Amir A, et al. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. *BMC Biol*. 2019;17(1):47.
26. Rajkumar J, Chandan N, Lio P, Shi V. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Skin Pharmacol Physiol*. 2023;36(4):174-185.
27. Shams K, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(6):573-577.
28. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:479-483.
29. Holz C, Benning J, Schaudt M, Heilmann A, Schultchen J, Goelling D, et al. Novel bioactive from *Lactobacillus brevis* DSM17250 to stimulate the growth of *Staphylococcus epidermidis*: a pilot study. *Benef Microbes*. 2017;8(1):121-131.
30. Park SB, Im M, Lee Y, Lee JH, Lim J, Park YH, et al. Effect of emollients containing vegetable-derived *Lactobacillus* in the treatment of atopic dermatitis symptoms: split-body clinical trial. *Ann Dermatol*. 2014;26(2):150-155.
31. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2003;12(5):615-620.
32. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608.
33. Marques-Mejias A, Bartha I, Ciaccio CE, Chinthrajah RS, Chan S, Hershey GKK, et al. Skin as the target for allergy prevention and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133(2):133-143.
34. Fanfare IS, Boda D, Ion LM, Hosseini D, Leru P, Ali S, et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1376.

H2. Medikal Tedavi

I. Topikal Tedaviler

Doç. Dr. İlknur KÜLHAŞ ÇELİK, Prof. Dr. Emek KOCATÜRK, Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

Atopik dermatit (AD), kronik enflamasyon ve yoğun kaşıntıya neden olan yaygın bir deri hastalığıdır. Hastalığın yönetimi, semptomların hafifletilmesi, deri bariyerinin onarılması ve alevlenmelerin önlenmesi amacıyla çeşitli tedavi yaklaşımlarını içerir. Atopik dermatitin tedavisinde ilk basamak genellikle topikal tedavilerdir. Bu tedavi yaklaşımı, hastalığın şiddetine, yayılımına ve hastanın yaşına göre bireyselleştirilir.

1. TOPIKAL TEDAVİNİN TEMEL AMAÇLARI

Deri Bariyerinin Onarılması

Atopik dermatit hastalarında deri bariyerinde bozulmalar görülür. Bu nedenle deri bariyerini onarıcı ve nemlendirici özelliklere sahip emoliyentlerin düzenli kullanımı esastır. Emoliyentler, ciltteki kuruluğu azaltarak ve nemi koruyarak bariyer fonksiyonunu destekler.

Enflamasyonun Kontrol Altına Alınması

Atopik dermatitte enflamasyonu kontrol altına almak için topikal kortikosteroidler (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) kullanılır. Topikal kortikosteroidler, enflamasyonu hızlı bir şekilde azaltan ve alevlenmeleri kontrol altına alan birinci basamak tedavi ilaçlarıdır. Topikal kalsinörin inhibitörleri ise özellikle yüz ve intertriginöz bölgeler gibi hassas cilt bölgelerinde uzun süreli kullanım için uygundur ve deri atrofisi riski taşımamaktadır.

Kaşıntının Azaltılması

Kaşıntı, AD'nin en belirgin ve rahatsız edici semptomlarından biridir. Kaşıntının hafifletilmesi, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirir. Topikal tedaviler, kaşıntının azaltılmasına yönelik etkili bir çözüm sunar.

Alevlenmelerin Önlenmesi

Proaktif tedavi stratejileri, AD'nin alevlenmelerini önlemeye yöneliktir. Bu stratejiler, belirli bölgelerde düzenli aralıklarla düşük doz topikal tedavi uygulanmasını içerir. Bu yaklaşım, semptomların yeniden ortaya çıkmasını engelleyerek uzun vadeli kontrol sağlar.

2. ATOPIK DERMATİTTE TOPIKAL TEDAVİLERİN UYGULANMASI İLE İLGİLİ GENEL ÖNERİLER

Etkili topikal tedavi üç temel prensibe bağlıdır: yeterli etki, yeterli doz ve doğru uygulamadır. Topikal tedavi ideal olarak nemli cilt üzerine uygulanmalıdır (1). Topikal anti-enflamatuar tedavi iki yaklaşımla yapılabilir: reaktif ve proaktif yöntem. Reaktif tedavi yönteminde, anti-enflamatuar topikal tedavi sadece lezyonlu deride uygulanır ve gözle görülür lezyonlar temizlendiğinde veya neredeyse temizlendiğinde durdurulur veya hızla azaltılır. Proaktif tedavi yönteminde ise uzun süreli, anti-enflamatuar tedavinin genellikle haftada iki kez önceden etkilenmiş deri bölgelerine uygulanması ve tüm vücutta günlük yumuşatıcıların serbestçe kullanılmasının bir kombinasyonu olarak tanımlanır (1). Proaktif tedavi yöntemi, akut hastalığın anti-enflamatuar tedaviyle başarılı bir şekilde tedavisinden sonra başlatılır. Proaktif tedavinin süresi genellikle hastalığın ciddiyetine ve kalıcılığına göre ayarlanır (Tablo 1).

3. TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Topikal kortikosteroidler (TKS) AD'nin tedavisinde enflamatuar deri üzerine uygulanacak ilk anti-enflamatuar tedavi seçeneğidir (Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif) (2). Tek başına nemlendirmeye dirençli, kontrolsüz AD'li hastalarda ilk seçenek olarak TKS'lerin lezyon üzerine kullanılması önerilir (Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif) (2). Amerikan Joint Task Force (JTF) rehberi, tek başına nemlendirmeye dirençli, kontrolsüz AD'li hastalarda, TKS'nin tedaviye eklenmesini önermektedir (3).

Tablo 1. Atopik Dermatitin Topikal Tedavisinde Temel İlkeler

Temel yaklaşım	Günlük ve yeterli nemlendirici kullanımı Alerjenlerden ve iritanlardan kaçınma Cildi tahriş eden kıyafetlerden sakınılması (örneğin yün) Stresle mücadele teknikleri Cildin kabuk ve krutlardan temizlenmesi Aile ve hastanın eğitimi
Hafif şiddette AD	Akut tedavi : Topikal kortikosteroidler (TKS) Reaktif tedavi: Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) Proaktif tedavi: Haftada iki kez TKS veya TKİ
Orta şiddette AD	Akut tedavi: Topikal kortikosteroidler (TKS) Reaktif tedavi: Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) Proaktif tedavi: Haftada iki kez TKS veya TKİ
Notlar	* Özellikle TKS uygulaması nedeniyle cilt atrofisi riski olan cilt bölgelerinde (örneğin yüz, intertriginöz bölgeler ve anogenital bölge) TKİ kullanılması önerilir. * Ciltte batma ve yanma riskini azaltmak için TKİ'ye geçmeden önce TKS'ler ile başlangıç tedavisi önerilir. * Atopik dermatitin "baş ve boyun" varyantından muzdarip olan ve <i>Malassezia</i> spp'ye karşı IgE duyarlılığı kanıtlanmış olanlarda topikal veya sistemik anti-fungal tedavi önerilir.

Tablo 2. Topikal Kortikosteroidlerin Güçlerine Göre Sınıflandırılması (Niedner sınıflaması)

Sınıf 4 (Çok güçlü)	Klobetazol propiyonat Betametazonon dipropiyonat Diflukortolon valerat
Sınıf 3	Mometazon furoat Diflukortolon valerat Flutikazon propiyonat Betametazon valerat Halometazon monohidrat Halsinoid Fluokortolon
Sınıf 2	Fluokortolon Flumetazon pivalat Halsinoid Flusinolol asetonid Prednikarbat Metiprednizolon aseponat Hidrokortizon butirat Klobetazon butirat Triamsinolol aseponid
Sınıf 1 (Az güçlü)	Klokortolon Prednizolon Hidrokortizon asetat Hidrokortizon

Topikal kortikosteroidlerin lipofilik karakterde ve düşük moleküler ağırlıkta olmaları, deriye daha iyi nüfuz ederek sitoplazmadaki steroid reseptörüne bağlanmalarını sağlamaktadır. Kortikosteroid-reseptör kompleksi, transkripsiyon faktörü olarak görev yapmakta ve pro-enflamatuar sitokinlerin sentezini azaltırken, anti-e-flamatuar mediatörlerin sentezini artırmaktadır. Bunun sonucu olarak, T lenfosit fonksiyonları da dahil olmak üzere immün yanıtın birçok yönü inhibe olmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin AD'deki anti-enflamatuar etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (4).

Topikal Kortikosteroidlerin Etki Güçleri ve Kullanımları

Çeşitli formülasyonlarda çok sayıda TKS bulunmakta ve güçleri değişmektedir. Uzun süredir kullanılan Niedner sınıflamasına göre TKS'lerin gücü, düşük güçten (sınıf I) çok yüksek güce (sınıf IV) kadar değişen dört gruba ayrılmıştır (Tablo 2) (5).

Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflaması ülkeler arası farklılık göstermekte olup, Amerikan Dermatoloji grubu tarafından önerilen sınıflamada VII'den (en az güçlü) I'e (en güçlü) kadar yedi gruptur (Tablo 3) (6, 7).

Japon AD rehberinde bulunan sınıflamada TKS'ler güçlerine göre beş gruba ayrılmıştır (Tablo 4) (6, 7).

Topikal kortikosteroidler seçilirken, TKS'nin gücü (potensi) ve içeriğine ek olarak hastanın yaşı, vücut alanı ve uygulanacak vücut bölgesi de dikkate alınması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Çok güçlü TKS'ler (sınıf IV) çocuklarda AD tedavisi için önerilmez (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Çocuklarda yetişkinlere göre daha zayıf TKS'ler (sınıf I ve II) kullanılmaktadır. Güçlü TKS'ler ergen ve yetişkin hastalarda akut AD alevlenmelerinde kullanılabilir. Çok güçlü TKS'leri ergen ve yetişkin hastalarda palmar ve plantar bölgelerde kısa süreli tercih edilmelidir. Lokal yan etkiler nedeni ile yüzde özellikle periorbital bölgede, genital bölgede ve diğer hassas bölgelerde (örneğin boyun) TKS kullanılacaksa mümkün olduğu kadar kısa süreli ve yalnızca düşük veya orta güçte (sınıf I ve II) TKS'ler kullanılmalıdır (4, 8). Japon rehberinde yer alan AD lezyonlarının özelliklerine göre TKS seçimi **Şekil 1**'de verilmiştir.

Ülkemizde bulunan ve AD tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidlerin özellikleri **Şekil 2** ve **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Amerikan Dermatoloji Grubu)

Sınıf	Jenerik isim	Formülasyon	Güç (%)
I. Çok yüksek Güçlü	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 Güçlü	Amsinonid	Krem, losyon, merhem	0,1
	Güçlendirilmiş betametazon dipropiyonat	Krem	0,05
	Betametazon dipropionat	Krem, köpük, merhem, solüsyon	0,05
	Desoksümetazon	Krem, merhem	0,25
	Desoksümetazon	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
III-IV. Orta Güçlü	Betametazon valerat	Krem, köpük, losyon, merhem	0,1
	Klokortolon pivalat	Krem	0,1
	Desoksümetazon	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
V. Düşük-orta Güçlü	Triamsinolon asetonid	Krem, merhem	0,1
	Hidrokortizon butirat	Krem, merhem, solüsyon	0,1
	Hidrokortizon probutat	Krem	0,1
	Hidrokortizon valerat	Krem, merhem	0,2
VI. Düşük Güçlü	Prednikarbat	Krem	0,1
	Alklometazon dipropiyonat	Krem, merhem	0,05
	Desonid	Krem, köpük, losyon, merhem	0,05
VII. Çok düşük Güçlü	Fluosinolon asetonid	Krem, solüsyon	0,01
	Deksametazon	Krem	0,1
	Hidrokortizon	Krem, losyon, merhem, köpük	0,25-0,5-0,1
	Hidrokortizon asetat	Krem, merhem	0,5-0,1

Tablo 4. Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Japon Alerji Grubu)

Sınıf	Jenerik isim	Formülasyon (%)
En Güçlü	Diflorazon diasetat	0,05
	Klobetazol propiyonat	0,05
Çok Güçlü	Mometazon furoat	0,1
	Betametazon butirat propiyonat	0,05
	Fluosinonid	0,05
	Betametazon dipropiyonat	0,064
	Difluprednat	0,05
	Amsinonid	0,1
	Diflukortolon valerat	0,1
	Hidrokortizon butirat propiyonat	0,1
Güçlü	Deprodon propiyonat	0,3
	Deksametazon propiyonat	0,1
	Deksametazon valerat	0,12
	Halsinonid	0,1
	Betametazon valerat	0,12
	Fluosinolon asetonid	0,025
Orta	Prednizolon valerat asetat	0,3
	Triamsinolon asetonid	0,1
	Alklometazon dipropiyonat	0,1
	Klobetazon bütirat	0,05
	Hidrokortizon bütirat	0,1
	Deksametazon	0,1
Zayıf	Prednizolon	0,5



Şekil 1. Atopik Dermatit Lezyonlarının Özelliklerine Göre Topikal Kortikosteroid Seçimi



Şekil 2. Ülkemizde bulunan ve atopik dermatit tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidler (Aralık 2024 itibarı ile hazırlanmıştır)

126

Etkin Madde	Ticari isim	Formulasyon	Uygulama yaşı *	Kullanım Dozu	Yaygın görülen yan etkiler **	Kontrendikasyon oluşturan durumlar ***
NİEDNER SINIF I						
Hidrokortizon asetat	Düşük potent (Az güçlü)					
	Hipokort®	Krem %0.5 Merhem %0.5	≥6 yaş çocuklar Adölesan Erişkin	Günde 1-2 kez uygulanır. Tedavi süresi 2 haftayı geçmemelidir. Bebek ve altı yaşından küçük çocuklarda kullanım süresi 5-7 günü geçmemelidir.	Setostearil alkol Bütül hidroksi anizol (E320) nedeniyle lokal deri reaksiyonu görülebilir. Fenitoin, barbiturat, rifampisin ile ilacın hepatik eliminasyonu artabilir. Ankikoagülanlara cevap azalabilir.	Gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır. Altı yaşından küçük çocuklarda doktor kontrolünde kullanılabilir.
Prednizolon	Precort®	Krem %0.125 Merhem %0.125	Her yaşta kullanılabilir.	Günde 2-3 kez uygulanır, olumlu yanıt alındığında tek doza düşülebilir. Tedavi süresi 2 haftayı geçmemelidir.	Setil alkol, propilen glikol, metil parahidroksi benzoat (E218) ve propil parahidroksi benzoat (E216) alerjik reaksiyonlara neden olabilir.	Uzun süreli tedavilerde küçük çocukların büyüme ve gelişmeleri dikkatle izlenmelidir. Yenidoğanlarda uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. Kullanım süresince güneş ışığı ile doğrudan temastan kaçınılmalıdır.
	Prednol®	Krem %0.125 Merhem %0.125	Çocuk Adölesan Erişkin	Günde 2-3 kez uygulanır, olumlu yanıt alındığında tek doza düşülebilir. Tedavi süresi 2 haftayı geçmemelidir.	Stearyl alkol Setil alkol Sodyum lauril sülfat Nipajin (metilparahidroksi benzoat) Nipazol (propilparahidroksi benzoat) i propilen glikol içerir: Metilparahidroksi benzoat, propilparahidroksi benzoat alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Setil alkol, stearyl alkol nedeniyle lokal deri reaksiyonu (kontak dermatit) görülebilir.	Süt çocuğu ve çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanılmamalıdır. Uzun süreli kullanımda büyüme ve gelişme dikkatli izlenmelidir. Kullanım süresince güneş ışığı ile doğrudan temastan kaçınılmalıdır.
NİEDNER SINIF II						
Hidrokortizon 17-bütirat	Orta Potent					
	Locoderm®	Krem %0.1 Lipokrem %0.01 Merhem %0.01	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiş)	Krem / merhem: Günde 1-3 kez uygulanır. En fazla 4 hafta süre kullanılmamalıdır.	Setostearil alkol Propil parahidroksi benzoat (E216) nedeniyle lokal deri reaksiyonu görülebilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmemektedir. Genel olarak haftada 30-60 gr'dan fazla kullanılmamalıdır.

Tablo 5 devam

Eumovate®	Krem %0.05 50 gr Merhem %0.05 50 gr	≥ 12 yaş çocuk Adölesan Erişkin Bebek ve çocuklarda doktor kontrolünde kullanılabilir	Günde 1-2 kez uygulanır. ≥12 yaş 7 gün aralıksız kullanımı ile sınırlanmıştır. En fazla 4 hafta süre ile kullanılmalıdır. Sonrasında doz azaltılmalı veya başka ilaca geçilmelidir. Merhem formu kuru, likenifiye ve pullanan lezyonlarda günde 1-2 kez, en fazla 4 hafta süre ile uygulanır.	Setostearil alkol nedeniyle lokal deri reaksiyonu (kontakt dermatit) gelişebilir. Parafin içermesi nedeniyle sigara içmemeli ve ateş yanında bulunulmamalıdır. Gliserol baş ağrısı, ishal ve kusma yapabilir. CYP3A4 ile etkileşir, Ritonavir ve İtrakonazol ile etkileşime girebilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir. 12 yaş altı çocuklarda uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır, çocuklarda uygulama 7 günü gerekiirse uygulama 7 günü geçmemelidir.
Advantan®	Krem %0.10 30 gr Merhem %0.10 30 gr Yağlı merhem %0.10 15 gr M emülsiyon %0.1 50 gr	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez kullanılır. Çocuklarda genelde en fazla 4 hafta süre ile kullanılabilir. Yetişkinlerde en fazla 12 hafta süre ile kullanılabilir. <i>M emülsiyon:</i> Seborrheik egzamada yüze en fazla 1 hafta uygulanır. Erişkinde en fazla 2 hafta süre ile kullanılabilir.	Setostearil alkol Butilhidroksitoluen lokal deri reaksiyonuna neden olabilir. Butilhidroksitoluen gözlerde veya mukus membranlarda tahrişe sebep olabilir.	4 ay-3 yaş arası çocuklarda fayda/risk değerlendirilmesi yapılarak kullanılmalıdır.
	M emülsiyon %0.1 50 gr	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez kullanılır. Ciddi enfleme seboreik egzamada kullanılır. Çocuklarda 1 hafta, erişkinlerde 2 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.	Stearyl alkol deri reaksiyonuna neden olabilir.	Vücut yüzey alanının %40'ından fazlasına kullanılmamalıdır. 4 ay-3 yaş arası çocuklarda kullanımında fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.
Alocort®	M emülsiyon %0.1 50 gr	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez kullanılır. Ciddi enfleme seboreik egzamada kullanılır. Çocuklarda 1 hafta, erişkinlerde 2 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.	Stearyl alkol deri reaksiyonuna neden olabilir.	Vücut yüzey alanının %40'ından fazlasına kullanılmamalıdır. 4 ay-3 yaş arası çocuklarda kullanımında fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.
	M emülsiyon %0.1 50 gr	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez kullanılır. Ciddi enfleme seboreik egzamada kullanılır. Çocuklarda 1 hafta, erişkinlerde 2 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.	Stearyl alkol deri reaksiyonuna neden olabilir.	Vücut yüzey alanının %40'ından fazlasına kullanılmamalıdır. 4 ay-3 yaş arası çocuklarda kullanımında fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.
Ectopix®	Krem %0.1 30 gr Merhem %0.1 30 gr M losyon %0.1 50 gr S çözelti %0.1 20 mL	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez kullanılır. Yetişkinlerde en fazla 12 hafta süre ile kullanılabilir. Çocuklarda en fazla 4 hafta süre ile kullanılabilir. <i>M-losyon:</i> Yetişkinlerde en fazla 2 hafta süre ile kullanılabilir. Yüze uygulamalarda bu süre en fazla 1 hafta olmalıdır.	Setostearil alkol lokal deri reaksiyonlarına (örn. kontakt dermatit) sebep olabilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmez. 4 ay ile 3 yaş arasında çocuklarda kullanımı, yarar/ risk değerlendirilmesi dikkatli biçimde yapılmalıdır. Yüzey alanının %40'ından fazla alan kullanılmamalıdır. S çözeltinin çocuklarda kullanımı uygun değildir.
	S çözelti %0.1 20 mL	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez damlatılır. Saçlı deri enfamasyonunda kullanılır. Yetişkinlerde en fazla 4 hafta süre ile kullanılabilir.	Setostearil alkol lokal deri reaksiyonlarına (örn. kontakt dermatit) sebep olabilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmez. 4 ay ile 3 yaş arasında çocuklarda kullanımı, yarar/ risk değerlendirilmesi dikkatli biçimde yapılmalıdır. Yüzey alanının %40'ından fazla alan kullanılmamalıdır. S çözeltinin çocuklarda kullanımı uygun değildir.

Klobetazon butirat

Metil prednizolon aseponat

Tablo 5 devam

Efederm®	Losyon %0.1 50 gr/100 gr	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1 kez kullanılır. Yetişkinlerde en fazla 2 hafta süre ile kullanılabilir. Seboreik egzamada yüze uygulamalarda bu süre en fazla 1 hafta olmalıdır.	Poliokstietilen-stearyl alkol lokal deri reaksiyonuna neden olabilir.	Vücut yüzey alanının %40'ından fazlasına kullanılmamalıdır.
Exenate®	Krem %0.1 30 gr Merhem %0.1 30 gr Losyon %0.1 50 gr	≥4 ay çocuk Adölesan Erişkin	<i>Krem/Merhem:</i> Günde 1 kez kullanılır. Yetişkinlerde en fazla 12 hafta süre ile kullanılabilir. Çocuklarda en fazla 4 hafta süre ile kullanılabilir. <i>Losyon:</i> Günde 1 kez kullanılır. En fazla 2 hafta süre ile kullanılabilir.	Setostearil alkol ve bütildihidroksitoluen lokal deri reaksiyonlarına (örn. kontakt dermatit) sebep olabilir. Bütildihidroksitoluen gözlerde ve mukoz membranlarda da irritasyona sebep olabilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmez. Yüzey alanının %40'ından fazla alana kullanılmamalıdır. 4 ay ile 3 yaş arasında çocuklarda kullanımında, yarar/risk değerlendirmesi dikkatli biçimde yapılmalıdır.
Dermatop®	Krem %0.25 30gr Merhem %0.25 30gr Topikal çözelti %0.25 20 mL	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiştir)	<i>Krem/merhem:</i> Günde 1 kez uygulanır. Gerekli görürse 2 doza çıkılır. En fazla 4 hafta süre ile kullanılmalıdır. <i>Topikal çözelti:</i> Baş, kılı ve sakallı bölgeler Avuç içi Ayak tabanı	<i>Krem/merhem:</i> Stearyl alkol Setil alkol kontakt dermatit yapabilir. <i>Topikal çözelti:</i> Propilen glkol deride irritasyon yapabilir.	Bebeklerde kullanılmamalıdır. Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalındığı takdirde kullanılmamalıdır.
Peitel®	Krem %0.25	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiş)	Akut seyir gösteren ve sultanlı lezyonlarda günde 1 (gerekirse 2) kez uygulanır. Uzun süreli devam tedavisi 4 haftayı geçmemelidir.	Stearyl alkol Setil alkol kontakt dermatit yapabilir. Parafin lateks prezervatiflerin yırtılmasına veya sızdırmasına neden olabilir.	Bebeklerde kullanımı önerilmez. Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmez. Üç haftadan uzun süre kullanımlarda deride atrojenik etkiler (deride atrofi, telenjektazi) olabilir. Vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır.
Kenacort-A® asetonid Triamsinolon	Merhem/ pomad %0.1 20 gr	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiş)	Günde 2-4 kez uygulanır. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen dermatozların tedavisinde endikedir.		Çocuklarda kısa süreli kullanılmamalıdır. Bebeklerde bez bölgesine uygulanırsa o alan sıkı olarak kapatılmamalıdır.

Tablo 5 devam

NİEDNER SINIF III Potent		Betametazon valerat			
Betnovate®	Krem %0.1 30 gr Losyon %0.1 20 mL Merhem %0.1 30 gr Saç solüsyonu %0.1 30 mL	≥ 1 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Krem/merhem: Günde 1-2 kez sürülür En fazla 4 hafta süre uygulanmalıdır. Çocuklarda ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanmalıdır. Saç losyonu: Saçlı deride şiddetli kepeklenme, seborrhea capitis durumunda sabah ve akşam kullanılır.	Metilhidrokortizon ve setostearil alkol yardımcı maddesi nedeniyle lokal deri reaksiyonlarına (örn. kontak dermatite) neden olabilir. CYP3A4 ile etkileşir. Ritonavir ve itrakonazol ile etkileşime girebilir. Parafin içermekte sigara kullanırken sürülmez, alev alma tehlikesi vardır.	Çocukluk yaş grubunda zorunlu kalınlımda kullanımı önerilmemektedir. 12 yaş altında adrenal supresyon nedeni ile 5 günden uzun kullanılması önerilmez. Saç losyonunu saçlı deri enfeksiyonunda kullanmayınız.
Seroderm®	Merhem/ pomad %0.1 15 gr/30 gr	≥ 1 yaş çocuk Adölesan Erişkin Pomad kuru, sert ve pullanmanın görüldüğü lezyonlar için uygundur.	Kuru, likenifiye ve pullanan cilde günde 1-2 kez sürülür. Yüz bölgesinde uygulama 5 gün ile sınırlanır. En fazla 4 hafta süre uygulanmalıdır.	Sağ kullanımı: Parafin içermekte sigara kullanırken sürülmez, alev alma tehlikesi vardır. Setostearil alkol yardımcı maddesi nedeniyle lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) neden olabilir. CYP3A4 ile etkileşir, ritonavir ve itrakonazol ile etkileşime girebilir.	Çocuklarda zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. 1-12 yaş arasında adrenal supresyon nedeni ile 5 günden uzun süre kullanılmamalıdır.
Temetex®	Krem %0.1 10 gr	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiş)	Günde 2-3 kez uygulanır iyileşme sağlandıktan sonra günde 1 kez uygulanmalıdır. Derinin saçlı ve kıllı bölgeleri ve eller için uygundur.	Paraben içermektedir. Steraril alkol içeriği kontakt dermatit yapabilir.	Çocuklarda uzun süre uygulanmamalıdır. Bebek ve 4 yaş arası çocuklarda bez bölgesi uygulaması 3 haftadan uzun olmamalıdır. Vücut yüzeyinin %10'undan fazlasında uygulanmamalıdır. Uzun süreli kullanımı (4 haftayı aşan) sonucunda atrofi gibi deri belirtileri meydana gelebilir.
Cutivate®	Merhem %0.005 30 gr	≥ 3 ay çocuk Adölesan Erişkin	Kuru, likenifiye ve pullanan cilde günde 1-2 kez sürülür. Kortikosteroid yanıt vermeyen kaşıntılı enflamasyonlu dermatitlerin tedavisinde kullanılır. En fazla 4 hafta süre ile kullanılmamalıdır.	Propilen glkol içerir, deride irritasyon yapabilir. CYP3A4 ile etkileşir, ritonavir ve itrakonazol ile etkileşime girebilir.	Üç ayın üzerindeki küçük çocuklarda en düşük miktarlar tercih edilmelidir. 12 yaşın altındaki çocuklarda adrenal supresyon riski nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmez.
Flutikazon propiyonat					

Tablo 5 devam

Sicorten® Halometazon monohidrat	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiş)	Krem %0.5 30 gr	Günde 1-2 kez sürülür. 2 yaş altı çocuklarda en fazla 7 gün süre ile uygulanmalıdır. Çocuklarda en fazla 2 hafta süre ile uygulanmalıdır.	Stearil alkol Setil alkol Propilen glikol Sodyum lauril sülfat kontakt dermatit yapabilir.	Vücut yüzeyinin %10'undan fazlasında uygulanmamalıdır.
Coderm® Mometazon furoat	≥2 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Krem %0.1 30 gr Merhem %0.1 30 gr Losyon %0.1 30 mL	Günde 1 kez kullanılır. Çocuklarda ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile kullanılır. En fazla 4 hafta süre ile uygulanmalıdır.	Propilen glikol içerir, deride iritasyon yapabilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmez. Kasık ve koltukaltı bölgesine uzun süre uygulamayınız.
Eloco®	≥2 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Krem %0.1 30 gr Losyon %0.1 30 mL Merhem %0.1 30 gr	<i>Losyon:</i> Saçlı deri veya kıllı cilt bölgelerine günde 2 kez kullanılır. Günde 1 kez kullanılır. Çocuklarda ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile kullanılır. En fazla 4 hafta süre ile uygulanmalıdır.	Propilen glikol içerir, deride iritasyon yapabilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmez. Kasık, koltukaltı bölgesine uzun süre uygulamayınız.
K-mexader®	≥2 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Krem %0.1 30 gr Losyon %0.1 30 mL Merhem %0.1 30 gr	<i>Losyon:</i> Saçlı deri veya kıllı cilt bölgelerine günde bir kez birkaç damla şeklinde kullanılır. <i>Krem/merhem:</i> Günde 1 kez sürülür. Gerekli görürse 2 doza çıkılır. Çocuklarda ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanmalıdır.	Propilen glikol, stearil alkol, stearet içerir, deride iritasyon yapabilir. Losyon izopropil alkol içerir, iritasyon yapabilir. Sigara içilmemeli ve çıplak ateşe yaklaşılmamalı - ciddi yanma riski mevcuttur.	Doktorun önerisi dışında 2 yaşın altında kullanılması önerilmemektedir. Kasık, koltukaltı bölgesine uzun süre uygulamayınız.
M-furo®	≥2 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Krem %0.1 30 gr Losyon %0.1 30 mL Merhem %0.1 30 gr	Günde 1 kez sürülür. Çocuklarda ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanmalıdır.	Propilen glikol, stearil alkol, stearet içerir, deride iritasyon yapabilir.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Tablo 5 devam

Momecon®	Krem %0.1 30 gr	Krem /pomad: ≥2 yaş çocuk Adölesan Erişkin Losyon: Yaş sınırı belirtilmemiştir.	Çocuklarda ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanmalıdır.	Propilen glkol içerir, deride iritasyon yapabilir. Sigara içilmemeli ve çıplak ateşe yaklaşılmamalı - ciddi yanma riski mevcuttur.	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmez.	
	Losyon %0.1 30 mL Pomad %0.1 30 gr					
NİEDNER SINIF IV						
Güçlü potent (Çok güçlü)						
Betametazon dipropiyonat	Dermabel®	Krem %0.05 30 gr Merhem %0.05 15 gr/30 gr	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiştir)	Günde 2 kez kullanılır. En fazla 3 hafta süre ile uygulanmalıdır.	Steraril alkol içeriği kontakt dermatit yapabilir.	Doktor tarafından aksi önerilmedikçe çocuklarda bez bölgesine kullanılmamalıdır. Çocukluk yaş grubunda zorunlu kalmadıkça kullanımı önerilmemektedir.
	Dipropix®	Merhem %0.05 30 gr	≥12 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Günde 2-3 kez kullanılır.		Çocuklarda en fazla 5 gün süre ile uygulanabilir. Tedavi süresi 3 haftayı geçmemelidir.
Diflukorton valerat	Temetex®	Merhem %0.1 10 gr Forte merhem %0.3 10 gr	Çocuk Adölesan Erişkin (yaş sınırı belirtilmemiştir)	Günde 2-3 kez uygulanır iyileşme sağlandıktan sonra günde 1 kez uygulanmalıdır.	Steraril alkol içeriği kontakt dermatit yapabilir. Hidroksibenzoat içeriği gecikmiş tip alerjik reaksiyon yapabilir.	Çocuklarda uzun süre uygulanmamalıdır. Bebekler, çocuklar ve yetişkinlerde 3 haftadan daha fazla kullanılmamalıdır.
						Vücut yüzeyinin %10'undan fazlasında uygulanmamalıdır. Uzun süreli kullanımı (4 haftayı aşan) sonucunda atrofi gibi deri belirtileri meydana gelebilir.
Klobetazol 17-propiyonat	Clobesol®	Krem %0.05 50 gr Merhem %0.05 50 gr	≥12 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1-2 kez kullanılır. Çocuklara ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanabilir. Tedavi süresi 4 haftayı geçmemelidir. Krem nemli ve sıztırlı lezyonlarda kullanılır.	Propilen glkol içerir, deride iritasyon yapabilir. Steraril alkol içeriği kontakt dermatit yapabilir. Klorokrezol, alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. CYP3A4 ile etkileşir, ritonavir ve itrakonazol ile etkileşime girebilir.	Çocuklarda zorunda kalmadıkça kullanılmamalıdır. Haftada en fazla 50 gr kullanılmalıdır.

Tablo 5 devam

Cloivate®	Krem %0.05 50 gr Merhem %0.05 50 gr Saç losyonu %0.05 25 mL	≥1 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1-2 kez kullanılır. Çocuklara ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanabilir. Krem nemli ve sıztılı lezyonlarda kullanılır. <i>Saç losyonu:</i> Günde 2 kez, saç kuru iken uygulanır.	Propilen glkol içerir, deride irritasyon yapabilir. Steraril alkol içeriği kontakt dermatit yapabilir. CYP3A4 ile etkileşir, ritonavir ve itrakonazol ile etkileşime girebilir.	Çocuklarda zorunda kalmadıkça kullanılmamalıdır. Tedavi süresi 4 haftayı geçmemelidir. Haftada en fazla 50 gr kullanılmamalıdır.
	Dermovate®	Krem %0.05 50 gr Merhem %0.05 50 gr Saç losyonu %0.05 25 mL	≥1 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1-2 kez kullanılır. Çocuklara ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanabilir. Tedavi süresi 4 haftayı geçmemelidir. Krem nemli ve sıztılı lezyonlarda kullanılır. Merhem kuru, pullu ve likenifiye lezyonlar için günde 1-2 kez kullanılır. <i>Saç losyonu:</i> Saç deriye az miktarda uygulanır.	Çocuklarda zorunda kalmadıkça kullanılmamalıdır. Özellikle bebeklerde ve 12 yaşından küçük çocuklarda adrenal supresyon nedeni ile geniş alanda, yüksek doz, uzun süre uygulanmasından kaçınılmalıdır. Haftada en fazla 50 gr kullanılmamalıdır.
Klobate®	Krem %0.05 50 gr Merhem %0.05 50 gr	≥12 yaş çocuk Adölesan Erişkin	Günde 1-2 kez kullanılır. Çocuklara ve yüz bölgesine en fazla 5 gün süre ile uygulanabilir. Tedavi süresi 4 haftayı geçmemelidir. Krem nemli ve sıztılı lezyonlarda kullanılır. <i>Krem:</i> Nemli ve sıztılı yaralara kullanılır.	Propilen glkol içerir, deride irritasyon yapabilir. Steraril alkol içeriği kontakt dermatit yapabilir. CYP3A4 ile etkileşir, ritonavir ve itrakonazol ile etkileşime girebilir.	Çocuklarda zorunda kalmadıkça kullanılmamalıdır. Haftada en fazla 50 gr kullanılmamalıdır.

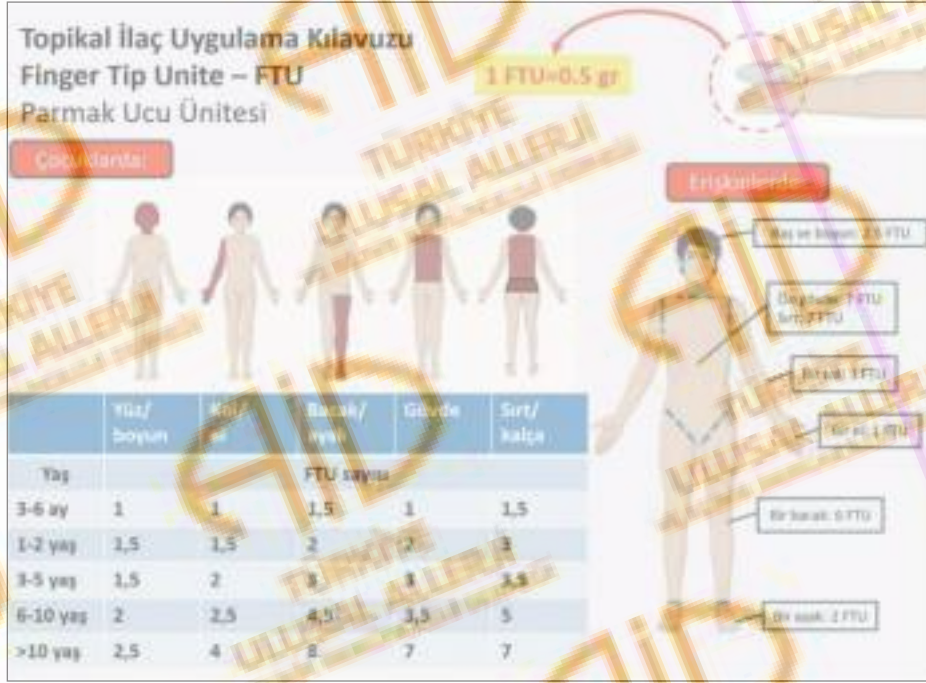
Ülkemizde 2024 yılında atopik dermatit tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidler isim sırası ile listelenmiştir.

*Tüm topikal kortikosteroidler için gebelik kategorisi C'dir. Genel bir kural olarak hamileliğin ilk üç ayında kortikosteroid içeren haricen uygulanan ilaçların kullanılması sakıncalıdır. Hamilelikte doktorun bilgisi ile en az miktarda ve en kısa süre kullanılmamalıdır. Topikal kortikosteroidlerin genel olarak anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütü ile atıldığı için bu ilaçlar emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. Emzirme sırasında kullanılırken bebeğin yutması için memeye uygulanmamalıdır.

**Geril dönüşümlü HPA baskılanması, Cushing sendromu, stria oluşumu, lokal hipersensitivite reaksiyonu tüm topikal kortikosteroidlerin doz aşımalarında görülen yan etkiler olması nedeni ile tabloda bahsedilen tüm ilaçlar için geçerlidir.

***Deri tüberkülozu, sfiliz/frengi deri lezyonları, gibi viral enfeksiyonlar, mikotik hastalıklar, facial rozasea, akne vulgaris, deri atrofi, perioral dermatit, perianal ve genital kaşıntı, bakteriyel enfeksiyonlar (impetigo, piyodermi) viral enfeksiyonlar (suçiçeği ve çiçek hastalığı, herpes virüs enfeksiyonu, kondiloma akuminata, molluskum contagiosum), paraziter enfestasyonlar, aşı sonrası reaksiyonlar, glokom, hipertansiyon gibi durumlar tüm topikal kortikosteroidlerin doz aşımalarında görülen yan etkiler olması nedeni ile tabloda bahsedilen tüm ilaçlar için kontrendikasyon geçerlidir.

Tekrarlayan uygulamalarda katarakt (göze perde inmesi) ve glokoma (göz tansiyonu) neden olabileceği düşünüldüğünden göz içine ilacın kaçmamasına dikkat edilmelidir. Çocuk bezi, kapalı pansuman etkisi oluşturabilir. Özellikle geniş bir alana uygulama, uzun süreli kullanım veya kapalı pansumandan kaçınmak gereklidir.



Şekil 3. Çocuk ve erişkinlerde topikal kortikosteroidlerin kullanılması için parmak ucu ünitesinin (PUÜ) hesaplanması

Topikal Kortikosteroidlerin Dozu ve Uygulanma Süresi

Topikal kortikosteroidler akut AD alevlenmelerin tedavisinde kısa süreli kullanılmalarının yanı sıra remisyonu sağlamak için daha uzun süre uygulandıkları proaktif tedavi şeklinde de kullanılmaktadır (9-11).

Topikal kortikosteroidlerin yeterli dozda ancak olabildiğince az miktarlarda kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Akut atakların tedavisinde günde iki kez (doğru dozda ve uygun şekilde uygulanırsa günde bir kez de olabilir) uygulanması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Doz olarak iki avuç içine eşdeğer bir alana uygulanan ‘bir parmak ucu ünitesi, PUÜ’ (0,5 cm yarıçaplı bir tüpten çıkan ve yetişkin işaret parmağında, distal interfalangeal eklemden parmak ucuna kadar olan alanı kaplayan krem veya pomad miktarı) kullanılır. Bir parmak ucu ünitesi yaklaşık 0,5 gram (gr) ilaçtır. Tüm vücudun kaplandığı alan 50 PUÜ ya da 25 gramdır (2, 10). Çocuk ve erişkinlerde kullanılan PUÜ hesaplanması Şekil 3’te gösterilmiştir.

Lezyonların ağır ve tedaviye dirençli olması durumunda TKS uygulamasında basamak veya doz artırımı; iyileşme durumunda ise basamak düşme veya doz azaltılması düşünülmelidir. Kaşıntı tedavi yanıtını değerlendirmede

anahtar semptom olup, kaşıntı ve enflamasyon belirgin derecede azaldıktan sonra TKS dozu azaltılabilir. Lezyon yerindeki kaşıntı düzelene kadar TKS’lerin kesilmemesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Taşifilaksi gözönüne alındığında 15 günlük uygulama sonrasında tedaviye ara verilmesi önerilebilir. Doz azaltımı, daha az etkili bir TKS’ye geçmek veya uygulama sıklığını azaltmak şeklinde olmaktadır (2). Doz azaltılmadan TKS’lerin kesilmesinin, rebound alevlenme oranını artıracak düşünülse de, bu durum kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir.

Akut, sızıntılı ve eroziv lezyonları olan hastalar ve çocuk hastalar her zaman topikal tedaviyi tolere edemezler ve böyle durumlarda sızıntı geçinceye kadar ‘ıslak sargı’ uygulanabilir. Islak sargıların seyreltilmiş kortikosteroidlerle 14 güne kadar (genellikle üç güne kadar) uygulanması, ağır ve dirençli AD ataklarının tedavisinde güvenli bir yöntemdir. Seyreltilmiş TKS’li ıslak sargılar, akut AD’de kısa süreli periyotlar hâlinde kullanılabilir ve kortikosteroidlerin etkinliğini artırır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (12). Ancak bu tedavi yaklaşımı henüz standardize edilmemiştir ve AD’de TKS’ler ile yapılan konvansiyonel tedaviden daha etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Topikal kortikosteroidlerin, alevlenmelerin sık görüldüğü dirençli AD’li hastalarda akut alevlenme tedavisini takiben

proaktif tedavi şeklinde daha uzun süreli kullanılmaları alevlenme sıklığını azaltmaktadır (13). Proaktif tedavide TKS'lerin alevlenmelerin sık görüldüğü yerlere haftada iki gün olacak şekilde uygulanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (14). Hafif akut alevlenmelerde haftada iki veya üç kez az miktarda TKS'in (bebeklerde ortalama 15 gr, çocuklarda 30 gr ve ergenler ve yetişkinlerde 60-90 gr'a kadar olan aylık miktarlar) nemlendiriciler ile birlikte kullanımı etkili bir tedavi sağlamaktadır. Orta veya şiddetli AD'li hastalar, orta veya güçlü etki gücüne sahip bir TKS ile uzun süreli proaktif tedaviden fayda görebilir. Flutikazon propiyonat ve metilprednizolon aseponatın haftada iki kez kullanılmasının AD alevlenmelerini belirgin azalttığı gösterilmiştir (15-17). Topikal kortikosteroidler proaktif tedavi olarak en az 20 haftaya kadar güvenle kullanılabilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**) (16).

Topikal kortikosteroidler, merhem, krem ve losyon formunda bulunmaktadır. Atopik dermatitte lezyon likenifiye, skuamli veya çok kuru olduğu zaman TKS'lerin merhem formlarının tercih edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü pozitif**). Yağ içeriğinin yüksek olması nedeni ile merhem formunun kuru ciltte emilimi daha iyidir. Merhem formunun oluşturduğu yağlılık hissi nedeniyle ilaç uyumunun azaldığı durumlarda (örneğin yaz aylarında) krem formu tercih edilebilir. Losyon formunun saçlı deri ve kıllı bölgelerdeki lezyonlarda kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü pozitif**). Losyon formundaki TKS'lerin su bazlı olması nedeni ile saçlı deri ve kıllı bölgelerde uygulanması kolaydır (7).

Topikal Kortikosteroidlerin Yan Etkileri

Topikal kortikosteroidler deriden emilerek lokal veya sistemik yan etkilere neden olabilirler. Yan etkilerin görülme sıklığı ve şekli, kullanılan TKS'nin gücüne, tedavi süresine, uygulanan bölgeye ve hastanın yaşına göre değişmektedir.

Lokal yan etkiler

Çoğunlukla deri atrofi sonucunu gelişen çeşitli yapısal deri değişikliklerini içerir. Bu değişiklikler; deride incelleme, telanjiektazi gelişimi (rubeosis steroidea), spontan skarlar (psödoliktris stellaires), ekimoz, çatlaklar (stria distensae), «kirli boyun» (cutis punctata linearis colli) ve hipertrofik şeklinde görülebilir (2). Güçlü TKS'lerin hassas cilt bölgelerinde (örneğin yüz ve boyun) kullanımı cilt atrofi sine daha çok neden olduğu için kısa süreli kullanılmaları önerilmektedir. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında (>4-6 hafta) hastaların lokal yan etkiler

açısından izlenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**).

Uygunsuz ve uzun süreli güçlü TKS kullanımı yüzde, ro-sesea benzeri dermatite veya perioral dermatite neden olabilir. Kalıcı eritem, yanma ve batma hissi karakteristik özellikleri olup çoğunlukla kadınlarda bildirilmiştir (18).

Topikal kortikosteroidler nadiren, AD'den ayırt edilmesi zor olabilecek kontakt dermatite neden olabilir. Bebeklerde diaper bölgeye güçlü TKS'lerin uygulanması 'granülo-ma gluteale infantum'a yol açabilir (19).

Topikal kortikosteroidler kullanımı ile göz komplikasyonu gelişme riski oldukça düşüktür. Yetişkinlerde göz kapakları ve periorbital bölgeye uzun süreli TKS kullanımında bile glokom veya katarakt gelişimi gösterilmemiştir. Bununla birlikte, TKS uygulanmasından sonra göz içi basıncında artışa ilişkin izole vaka raporları bildirilmiştir (20, 21). Tedavi eden hekimler bu riskin farkında olmalıdır.

Sistemik Yan Etkiler

Çok güçlü ve güçlü TKS'lerin sistemik emilimi mümkündür. Bu yüzden, güçlü TKS kullanımı sonrasında bazı vakalarda adrenal fonksiyon baskılanması nadir de olsa bildirilirken, zayıf TKS kullanımında adrenal fonksiyon baskılanması ve büyüme bozuklukları gözlenmemiştir. Özellikle çocuklarda uzun süreli güçlü TKS kullanımı hipotalamo-pitüiter adrenal (HPA) aksın baskılanması, Cushing sendromu ve büyüme geriliği gibi sistemik yan etkilere neden olabilmektedir (2, 4, 22). Güçlü TKS'lerin yüksek doz veya uzun süreli kullanımında (>4-6 hafta) sistemik yan etkiler açısından hastaların yakından takip edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**).

Bu ilaçların uygun doz ve şekilde kullanılması halinde sistemik yan etkiler daha az görülmektedir. Hastaların TKS'lerin yan etkilerinden korkması (kortikofobi) oldukça yaygın olup tedavi uyumsuzluğunu artırarak hastaların yetersiz tedavi olmasına neden olmaktadır. Bunu önlemek için hastalar TKS başlanmadan önce bu konuda yeterince bilgilendirilmelidir.

Gebe ve Emziren Kadınlarda Kullanımı

Gebelikte sınıf II veya III TKS'lerin kullanımı alevlenmelerin tedavisi ve proaktif tedavide önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**). On dört çalışmayı (5 kohort ve 9 vaka kontrol çalışması) içeren ve 2015 yılında güncellenen bir Cochrane sistematik derlemesinde, gebelikte TKS kulla-

nımının riskleri incelemiştir. Genel olarak tüm güçlerde TKS'lerin kullandığı bu çalışmalarda TKS kullanımı ile doğum şekli, konjenital anomaliler, erken doğum, fetal ölüm ve düşük Apgar skoru dahil olmak üzere gebelik sonuçları arasında hiçbir nedensel ilişki gösterilememiştir. Ancak çok güçlü TKS'lerin kullanımının düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (23). Gebelikte, proaktif tedavi olarak haftada iki kez TKS uygulaması güvenli kabul edilmekle beraber güçlü TKS'ler geniş vücut yüzey alanlarında ve meme ve inguinal bölge derisi gibi hassas bölgelerde düzenli olarak kullanılacaksa dikkatli olunması önerilmektedir. Plasenta tarafından metabolize edilmediği bilinen tek TKS olan flutikazon propiyonatin gebelikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (24). Emzirme döneminde emzirmeden hemen önce meme cildine TKS sürülmemelidir.

4. TOPİKAL KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ), AD tedavisinde etkili anti-enflamatuar ilaçlardır. (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (2). Topikal kalsinörin inhibitörleri, TKS gibi geleneksel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen veya bunları tolere edemeyen AD'li hastaların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Topikal kalsinörin inhibitörleri, TKS yan etkilerinin daha fazla görülebileceği hassas deri bölgeleri için ve TKS kullanımının uygun olmadığı koşullarda ise ilk basamakta yani nemlendirici tedavisine yanıtsız tercih edilir.

İmmünsüpresif etkilerini sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosforilaz enziminin aktivitesini azaltarak gösterirler. Bunun sonucunda, T lenfositler, keratinositler ve Langerhans hücrelerinde enflamatuar sitokinlerin sentezini baskırlar (6). Topikal kalsinörin inhibitörlerinin, AD tedavisinde kısa ve uzun süreli kullanımlarının etkili olduğu gösterilmiştir (25-28). Proaktif takrolimus pomad tedavisinin çocuk ve erişkinlerde alevlenme sıklığını azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede bir yıla kadar güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Atopik dermatit tedavisinde iki TKİ (takrolimus ve pimekrolimus) kullanılmaktadır. Avrupa ve ülkemizde, pimekrolimus %1'lik krem 3 ay ve üzerinde, takrolimus %0,03'lük pomadın 2 yaşından sonra, takrolimus %0,1'lik pomadın ise 15 yaşından itibaren kullanımı onaylanmıştır (4). Amerikan JTF paneli, tek başına nemlendirmeye dirençli, kontrolsüz AD'li 3 aydan büyük hastalarda, tedaviye TKİ

(pimekrolimus veya takrolimus) eklenmesini önermektedir. Transepidermal penetrasyonları TKS'lere göre daha düşüktür. Böylece, TKİ'ler TKS'ler gibi cilt atrofisi yapmadıkları için yüz gibi hassas cilt bölgelerinde kullanılmaları önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (3).

Takrolimus %0,1'lik pomadın anti-enflamatuar etkisi, orta etkili bir kortikosteroide benzer ve %1'lik pimekrolimus kremden daha fazladır (31, 32). Atopik dermatitteki sonuçlarına göre ise %1'lik pimekrolimusun etkinliği, Amerikan sınıflamasına göre TKS sınıf 5 ve 6/7 arasındadır. Takrolimus %0,03'lük pomad, TKS sınıf 5 ile benzer iken, takrolimus %0,1'lik pomad, TKS sınıf 4'e benzerdir (3).

Akut alevlenme döneminde TKİ'lere geçmeden önce ilk bir hafta, TKİ ve TKS'lerin birlikte kullanımı önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Topikal kortikosteroid ile birkaç günlük başlangıç tedavisi yanma hissini azaltabileceği için TKİ ile birlikte kullanılabilir.

Topikal Kalsinörin İnhibitörlerinin Uygulaması

Çocuk ve erişkinlerde AD alevlenmelerinde reaktif tedavi olarak TKİ'lerinin günde iki kez lezyon üzerine uygulanması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (33). Erişkin hastalarda ilacın kanda konsantrasyonunun artmasını önleyen ve ilaç güvenliğini sağlayan ilaç dozu %0,1'lik takrolimus pomad için uygulama başına en fazla 5 gr olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde çocuklarda, %0,03'lük pomad 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 (7).

Topikal kortikosteroidlerden farklı olarak eroziv ve ülsere cilt bölgelerinde etkinlikleri sınırlı olduğu için uygulanması önerilmeyebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf negatif**) (7). Eroziv lezyonlarda etkinlikleri sınırlıdır ve iritan etkileri nedeniyle tolere edilemeyebilirler. En sık görülen yan etki tedavinin ilk günlerinde görülen ve uygulama yerinde hissedilen geçici sıcaklık hissi veya yanmadır.

Takrolimus pomad ile uzun süreli tekli tedavinin etkinliği çocuk ve yetişkinlerde gösterilmiştir (31, 32, 34). Yetişkinlerde %0,1'lik takrolimus merhem ile uzun süreli proaktif tedavinin sınıf III TKS'ye benzer şekilde alevlenmelerini önlediği bildirilmiştir (31). Proaktif kullanımda takrolimus merhem, çocuk ve yetişkinlerde alevlenme sayısını azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede bir yıla kadar güvenli ve etkili olduğu gösterilmesine rağmen pimekrolimus %1 krem için bu etki gösterilememiştir (29).

Çocuklarda haftada iki kez takrolimus %0,03 merhem ile tedavinin alevlenme sayısını azalttığı ve alevlenme oluşma aralıklarını uzattığı bildirilmiştir.

Topikal Kalsinörin İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Her iki TKİ güvenlik verileri birçok klinik araştırmada bildirilmiş olup, bu ilaçların günlük rutin kullanımda güvenli olduklarını göstermektedir (1). Cilt atrofisine neden olmadığı için göz kapağı, ağız çevresi, genital bölge ve koltuk altı bölgesi gibi hassas vücut bölgelerinde uzun süreli kullanılabilen bu ilaçlarla en sık lokal yan etkiler bildirilmiştir.

Lokal Yan Etkiler

En sık görülen yan etki tedavinin ilk günlerinde görülen ve uygulama yerinde geçici sıcaklık hissi veya yanmadır. İlaçın uygulanmasından yaklaşık beş dakika sonra başlayan bu bulgular bir saate kadar sürebilir ve genellikle birkaç gün içinde kaybolur (35). Bu yan etkiler takrolimus merhemde pimekrolimus kreme göre daha fazla görülmekte olup akut enflamasyonlu deriye uygulandığında ise daha sık gelişmektedir. Bazı hastalarda bu belirtiler tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir.

Akut atak geçiren hastalarda TKİ'lere geçmeden önce TKS ile birkaç günlük başlangıç tedavisi yanma hissini azaltabileceği için ilk bir hafta TKİ ve TKS beraber kullanılabilir (2).

Topikal kalsinörin inhibitörü kullanılan bazı hastalarda, alkol alımını takiben geçici bir kızarıklık hissi gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu yan etki, alkol tüketiminden yaklaşık 30 dakika önce 500 mg asetilsalisilik asit alınarak engellenebilir. Tedavinin erken bırakılmasını önlemek ve tedavi uyumunu artırmak için hastalar potansiyel yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir (36, 37).

Bazı çalışmalarda hastalarda TKİ tedavisi sırasında egzama herpetikum veya egzama molluskum gibi viral cilt enfeksiyonları gözlemlenmiştir. Tekrarlayan egzama herpetikumu olan hastalarda oral valasiklovir ile profilaktik tedavi verilmesi düşünülebilir (37-39).

Topikal kalsinörin inhibitörü kullanımının melanom dışı cilt kanseri, diğer maligniteler ve fotokarsinogeneze riskinde artış ile ilişkisi bulunmamıştır (37).

Sistemik Yan Etkiler

Sistemik kalsinörin inhibitörlerinin suprafizyolojik dozlarının verildiği hayvanlarla ilgili bazı çalışmalar ve organ nakli sonrası sistemik kalsinörin inhibitörü kullanan hastalardan

elde edilen veriler sonucunda 2006 ve 2011 yılları arasında Amerikan Besin ve İlaç Heyeti (Food Allergy and Drug Administration, FDA) tarafından TKİ kullanımı ile malignite arasındaki ilişki nedeniyle kara kutu uyarısı verilmiştir (3). Ancak, randomize ve gözlemsel çalışmaların dahil edildiği bir derlemede (10 yıla kadar takip edilen 3,4 milyondan fazla hastanın olduğu) bebek, çocuk ve yetişkinlerde TKİ kullanımının malignite riskinde artış ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Malignite gelişimi tüm yaşlarda TKİ kullanmayanlarda 1000 kişi başına 4,56 iken TKİ kullananlarda 1000 kişi başına 4,7'dir (40).

Topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı ile fotokarsinogeneze riskinde artış olduğu gösterilmemiştir. Ancak sistemik bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporinin organ nakli olan hastalarda uzun süreli kullanımının fotokarsinogeneze riskinde artışla ilişkili olduğu bildirildiğinden, TKİ kullanımı sırasında cildin güneş ışığına maruziyetinin en aza indirilmesi ve etkili UV koruması olan güneş kremlerinin kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü pozitif**). Ayrıca, TKİ ve fototerapinin kombine kullanımından kaçınılmalıdır (41).

Gebe ve Emziren Kadınlarda Kullanım

Gebelerde TKİ kullanımı önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Kesin kanıt olmamasına rağmen teratojenik etkileri gösterilmediği için gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir. Her ne kadar teratojenik etkileri gösterilmese de gebelik ve emzirme döneminde TKİ kullanımı bazı rehberlerde onaylanmamıştır (1). Avrupa Dermatoloji Akademisi kılavuzunda AD alevlenmesi olan gebelerde, TKİ'lerin fazla TKS kullanımıyla stria oluşumu riskinin arttığı yüz, intertriginöz bölgeler ve karın, meme ve kalça derisinde tercihen endikasyon dışı kullanılabileceğini önermektedir (1).

5. TOPİKAL ANTİHİSTAMİNİKLER

Atopik dermatitli hastalarda oral H1-antihistaminiklerin TKS ve TKİ gibi lokal anti-enflamatuar ilaçlar ile birlikte kullanımının kaşıntıyı azalttığı bazı çalışmalarda bildirilmiş olsa da topikal uygulamadaki etkileri daha çok doksepin için incelenmiştir. Kontrollü çalışmalarda %5 doksepin kremin anti-pruritik kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir. Doksepinin topikal uygulanmasının bazı hastalarda kısa sürede kaşıntıyı azalttığı gösterilse de hastalığın kontrolü ve şiddetini azaltmadığı bildirilmiştir. Ayrıca sedasyon, lokal yanma batma hissi ve alerjik kontakt dermatit gibi yan etkilere yol açabilir (42, 43). Topikal doksepin tedavisi, özellikle teda-

vinin sekiz günü aştığı durumlarda artan kontakt alerji riski nedeniyle hiçbir Avrupa ülkesinde ruhsatlandırılmamıştır ve hâlen kullanılmamaktadır.

Atopik dermatit tedavisinde topikal antihistaminiklerin kullanımı önerilmez (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (1, 2). Erişkinlerde doksepinin topikal uygulanmasının kısa sürede kaşıntıyı kısmen azalttığı gösterilse de hastalığın kontrolü ve şiddetini etkilemediği bildirilmiştir. Mepiramin maleat içeren topikal antihistaminikler AD tedavisinde endike değildir.

• Topikal Fosfodiesteraz (PDE4) İnhibitörü (Crisaborol)

Fosfodiesteraz 4 (PDE4), AD’de, siklik adenosin monofosfatı (AMP) parçalayıp inaktive ederek enflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır. Atopik dermatit tedavisi için birçok topikal PDE4 inhibitörü geliştirilme aşamasında olmasına rağmen şu anda yalnızca crisaborol mevcuttur. Crisaborol merhem, %2 bor-bazlı, siklik AMP’deki fosfatı taklit eder ve PDE-4 inhibisyonu yaparak hücrel enflamasyonu azaltmasının yanı sıra yardımcı T hücre 2 (Th2) kaynaklı sitokinleri de baskılamaktadır. Küçük molekül yapısı ve lipofilik özellikte olması nedeniyle dermise daha kolay penetre olarak enflamasyon bölgesinde etkisini göstermektedir.

Hafif-orta şiddette AD’li toplam 1869 hastanın olduğu 7 çift-kör, randomize klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde, topikal PDE4 inhibitörlerinin etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (44). Çift kör taşıyıcı (plasebo) kontrollü çalışmalarda hafif-orta AD’li 2 yaş ve üzerinde hastalarda crisaborolün 28 gün boyunca günde iki kez lezyon üstüne uygulanmasının taşıyıcıdan daha etkili olduğu ve AD belirti (kaşıntı, eritem, eksüda, eksorasyon, endurasyon/papül ve likenifikasyon) ve semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (45). Atopik dermatit belirtilerini iyileştirmedeki etkisi, etki gücü açısından Amerikan sınıflamasındaki sınıf 6/7 TKS’ye benzerdir (3).

Crisaborol merhem uygulaması ile ilk gün uygulama yerinde ağrı (yanma, batma hissi) sıklıkla olmakta ve semptomlar bir gün içinde geçmektedir. Hassas bölgelere uygulandığında yan etkiler daha belirgin olabilmektedir. Özellikle hassas bölgelerde kullanılacaksa daha geniş alanlarda kullanılmadan önce bir test alanına küçük miktarlarda uygulanması lokal yan etkilerinin şiddetinin ve ilacın tolere edilebilirliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Kısa (28 gün) ve uzun (48 hafta) dönem kullanımında güvenli olduğu gösterilmiştir (45, 46).

Crisaborol Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya, İsrail ve Hong Kong’da iki yaş ve üzeri hastalarda hafif-orta dereceli AD tedavisi için onaylanmıştır. Amerikan JTF rehberi, tek başına nemlendirmeye dirençli hafif-orta dereceli AD’li hastalarda, tedaviye %2 crisaborol merhem eklenmesini önermektedir (3).

Crisaborolün AD tedavisinde kullanımı, 2020 yılında Avrupa Birliği’nde onaylanmasına rağmen Avrupa pazarında henüz ticarileştirilmemiştir. Bu nedenle herhangi bir önevide bulunulmamaktadır (1). Ülkemizde kullanımı ise henüz onaylanmamıştır.

Gebelik sırasında crisaborol kullanımı ile ilgili bilgiler yetersiz olup, bu ilaç gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (1). Çocuklarda topikal ilaçların vücut alanlarına göre seçilimi **Şekil 4**’te gösterilmiştir.

• Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

Janus kinazlar sitoplazmada bulunurlar ve tip 1 ve 2 sitokin reseptörlerine bağlanırlar. Spesifik ligand bağlanması ile aktifleşen JAK’lar fosforilasyona uğrayarak Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) proteinlerini fosforile ederler. Fosforile olan STAT proteinleri ise dimerize olur ve çekirdeğe giderek hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır. Atopik dermatit ile ilişkili sitokinleri de içeren (interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13) çok sayıda sitokin JAK-STAT yolakını uyarır.

Küçük moleüllü ilaçlar olan JAK inhibitörleri IL-4, IL-13 ve IL-31 inhibisyonu yaparak enflamasyonu azaltmaktadır. Atopik dermatit tedavisindeki araştırma aşamasındaki topikal tedaviler arasında çeşitli topikal JAK inhibitörleri de yer almaktadır. İlk topikal JAK inhibitörü tofasitinib ile umut verici faz II klinik çalışma verileri yayınlanmış ancak sonuçlara rağmen yan etkileri nedeniyle tofasitinibin faz II çalışmaları durdurulmuştur (47). Delgocitinib krem ve/veya merhem bazı ülkelerde bulunmaktadır ancak AD yerine el egzaması tedavisi için onay almıştır (3).

Ruxolitinib selektif JAK-1 ve JAK-2 inhibitörüdür. Dört haftalık bir çalışmada hafif ve orta dereceli AD alevlenmelerinin tedavisinde ruxolitinibin etkinliği triamsinolon krem ile karşılaştırılmış, ruxolitinibin triamsinolon krem ile benzer hatta daha yüksek etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Amerika’da ruxolitinib 12 yaş üstü için AD tedavisinde kullanım onayı almıştır (48). Hafif AD’li 1400’den fazla ergen ve erişkin hastayı içeren üç randomize kontrollü çalışmayı içeren bir derlemede, topikal ruxolitinib ile standart



Şekil 4. Çocuklarda topikal ilaçların vücut alanlarına göre seçilimi

TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörü, TKS: Topikal kortikosteroid

bakım veya triamsinolon %0,1 krem alan hastalar karşılaştırıldığında, ruxolitinib ile AD şiddeti, kaşıntı, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinde orta veya yüksek derecede iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Topikal ruksolitinibin AD alevlenmeleri üzerine etkisi sınırlı sayıda olan çalışmada sonuçların net olmaması ve çalışmaların kısa süreli (4-8 hafta) olması nedeniyle oldukça belirsizdir. Topikal ruksolitinib, AD şikâyetlerini iyileştirmede pimekrolimusa göre biraz daha etkili olup, etkisi sınıf 5 TKS ile sınıf 6/7 TKS arasındadır (49).

Genel olarak, bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda, topikal ruksolitinib kullanan hastalar ile kontrol grupları arasında yan etki oranları benzer bulunmuş ve 40 haftaya kadar kullanımında olumlu bir güvenlik profilinin olduğu belirtilmiştir (50).

Hafif-orta dereceli AD hastalarının çoğunda, topikal JAK inhibitörü ile yan etki riskinin, oral JAK inhibitörü ile olan riskten daha düşük olacağı tahmin edilmektedir. Ancak, riskli popülasyonları içeren uzun süreli RKÇ olmadığı için

topikal JAK inhibitörlerinin ciddi yan etkilerde (örneğin kanser, tromboz, ciddi enfeksiyon veya ölüm) artış yapıp yapmadığı net değildir (3).

Amerikan JTF paneli; topikal ruksolitinibin ciddi yan etkilerindeki belirsizlik yüzünden hafif AD'li hastalara önermemekte, orta-ağır AD olup TKS ve TKİ'nin yeterli kontrol sağlayamadığı hastalarda kullanılabileceğini belirtmektedir. Sistemik emilimi sonucu gelişebilecek muhtemel ciddi yan etkileri en aza indirmek için, ilacın vücut yüzey alanının %20'sinden daha azında, immünsupresyonu veya immün yetmezliği olmayan hastalarda ve kısa süreli veya aralıklı kullanılmasını önermektedir (3).

Benzer veya farklı seçiciliğe sahip diğer JAK inhibitörleri (örneğin brepocitinib) topikal tedavi için hazırlık aşamasındadır, ancak hiçbiri şu anda Avrupa'da lisanslı değildir.

Ülkemizde AD tedavisinde sık kullanılan topikal tedavilerin etki mekanizmaları ve yan etkileri **Tablo 6'da**, son dönemde uygulamaya giren ya da geliştirilme aşamasında olan yeni topikal tedaviler **Tablo 7'de** sunulmuştur.

Tablo 6. Atopik Dermatit Tedavisinde Kullanılan Başlıca Topikal İlaçlar ve Yan Etkileri

İlaç Grupları	Kullanım Yaşı	Etki Mekanizması	Yan Etkileri
Topikal kortikosteroidler Düşük potensliler - Hidrokortizon (Hipokort) - Prednizolon (Prednol A) Orta potensliler - Mometazon furoat (Elocon krem, M-furo krem) - Triamsinolon asetonid (Kenacort-A) - Prednikarbat (Dermatop) Yüksek potensliler - Diflukortolon valerat (İmpetex) - Mometazon furoat (Elocon pomad, M-furo pomad) - Metilprednizolon aseponat (Advantan)	Çok güçlü TKS'ler, özellikle çocuklarda AD tedavisi için önerilmemekte Çocuklarda yetişkinlere göre daha zayıf etkili TKS'ler kullanılmalı	Pro-enflamatuar sitokinlerin sentezini azaltılması, anti-enflamatuar mediatörlerin sentezinin artırılması	Lokal yan etkiler - Ciltte atrofi - Telanjektazi (rubeosis steroidika), - Spontan skarlar (psödosikatrik stellaires), - Ekimoz, çatlaklar (stria distensae), - Kirli boyun (cutis punctata linearis colli), - Hipertrikoz, - Yüzde rosesea benzeri dermatit, perioral dermatit, - Kontakt dermatit, - Granüloma gluteale infantum Sistemik yan etkiler - Adrenal fonksiyon baskılanması (güçlü TKS kullananlarda) - Hipotalamo-pitüiter aksın baskılanması, Cushing sendromu ve büyüme geriliği (çocuklarda uzun süreli güçlü TKS kullanımında)
Topikal kalsinörin inhibitörleri - Pimekrolimus %1 (Elidel) - Takrolimus %0,1 pomad (Tacrolin 0,1, Protopic) - Takrolimus %0,03 pomad (Tacrolin 0,03)	3 ay ve üzeri için onaylı 15 yaş üzeri için onaylı 2 yaş üzeri için onaylı	Kalsinörin fosforilaz enziminin aktivitesini azalması sonucunda, T lenfositlerde, keratinositlerde ve Langerhans hücrelerinde enflamatuar sitokinlerin sentezinin baskılanması	Lokal yan etkiler Uygulama yerinde geçici sıcaklık hissi ve yanma

Tablo 7. Atopik dermatitin topikal tedavisinde uygulanan ve geliştirilmekte olan yeni tedaviler

Klas	İlaç	Etki mekanizması	Gelişim fazı
Fosfodiesteraz-4 İnhibitörü	Crisaborole	Fosfodiesteraz-4'ü (PDE4) inhibe ederek enflamasyonu ve kaşıntıyı azaltır.	Onaylı
	Roflumilast	Crisaborole'e benzer şekilde, PDE4'ü inhibe ederek enflamatuar mediatörlerin azalmasına neden olur.	Faz 3
	Difamilast	PDE4'ü inhibe ederek enflamatuar sitokin üretimini azaltır.	Faz 3
Janus Kinase İnhibitörü	Ruxolitinib	AD'de yer alan çeşitli sitokinlerin sinyal yollarını bloke ederek JAK1/2'yi inhibe eder.	Onaylı
	Delgocitinib	Birden fazla JAK yolunu hedefler, enflamasyonu ve kaşıntıyı azaltır.	Faz 3
Tapinarof	Aril Hidrokarbon Reseptör Agonisti	Aril hidrokarbon reseptörünü (AhR) modüle ederek cilt bariyeri fonksiyonunu ve iltihabı etkiler.	Faz 3
Asivatrep	Anti-TRPV	Kaşıntı ve enflamasyonda rol oynayan bir reseptör olan TRPV1'i bloke eder.	Faz 2
Zileuton	5-Lipoksijenaz İnhibitörü	Araşidonik asit yollarını hedefler ve potansiyel olarak iltihabı azaltır.	Faz 2

KAYNAKLAR

- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-1926.
- 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.
- Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312.
- Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis: Part 1 - General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(1):137-153.
- Niedner R. Therapie mit systemischen glukokortikoiden. *Hautarzt*. 2001;52(11):1062-1074.
- 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;71(1):116-132.
- Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356-369.
- Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015;38(5):493-509.
- Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):293-296.
- Lawrence F, Eichenfield, Jusleen Ahluwalia, Andrea Waldman, Jenna Borok, Jeremy Udkoff, and Mark Boguniewicz. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S49-S57.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M 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(5):729-747.
- Gonzalez-Lopez G, Ceballos-Rodriguez RM, Gonzalez-Lopez JJ, Feito Rodriguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688-695.
- 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(2):415-428.
- Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema - an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(2):117-121.
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Hooteghem OV, 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.
- 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(4):801-807.
- 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(3):528-537.
- 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(3):541-549.
- Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(5):561-563.
- Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):275-281.
- Chan HH, Salmon JF. Glaucoma caused by topical corticosteroid application to the eyelids. *Med J Aust*. 2019;210(4):152-153.
- Davallow Ghajar L, Wood Heckman LK, Conaway M, Rogol AD. Low risk of adrenal insufficiency after use of low- to moderate-potency topical corticosteroids for children with atopic dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58(4):406-412.
- Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD007346.
- Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, M. Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1644-1659.
- Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 1997;337(12):816-821.
- Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1998;134(7):805-809.

27. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot J, 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(8):999-1006.
28. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology*. 2002;205(3):271-277.
29. 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(6):742-750.
30. 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(6):1348-1356.
31. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009864.
32. 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(3):144-156.
33. Luger T, De Raeye 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(6):758-766.
34. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):539-546.
35. Bornhøvd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(5):708-712.
36. Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Wollenberg A. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2253-2263.
37. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen J P, de Bruin-Weller M. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-2744.
38. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology*. 2000;201(3):249-251.
39. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004;14(1):73-74.
40. Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(1):13-25.
41. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis - an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(3):167-172.
42. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):455-461.
43. 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(2):145-148.
44. Yang H, Wang J, Zhang X, Zhang Y, Qin ZL, Wang H, et al. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(5):585-593.
45. 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(3):494-503.
46. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, Fowler Jr J, Hebert AA, Spellman M, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):641-649.
47. 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(5):902-911.
48. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):572-582.
49. Chu DK, Chu AWL, Rayner DG, Guyatt GH, Yepes-Nunez JJ, Gomez-Escobar L, et al. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1493-1519.
50. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Forman SB, et al. Longterm safety and disease control with Ruxolitinib cream in atopic dermatitis: results from two phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1008-1016.

H2. Medikal Tedavi

II. Sistemik Tedaviler

Prof. Dr. Özge SOYER

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

- Kortikosteroidler; IL-1, IL-6, IL-13 ve TNF- α gibi önemli pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini baskılar. Bu sitokinler, enflamasyonu ve bağışıklık hücrelerinin deriye göçünü teşvik ederek AD patogeneğinde kritik rol oynar. Th2 hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu azaltır. Vasküler geçirgenliği azaltarak AD'de meydana gelen ödem azaltır. Keratinosit normalleşmesine katkıda bulunabilir ve bu da deri bariyerini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kullanım deriyi inceltirerek ve enfeksiyon riskini artırarak deri bariyeri işlevini bozabilir (1-3).
- Sistemik kortikosteroidler hızlı bir etki başlangıcına sahiptir ve şiddetli, akut AD ataklarında kullanılmasına rağmen yetişkin ve çocuk hastalar üzerinde çok az çalışma vardır (4-6). Siklosporin ile etkinliğinin karşılaştırıldığı ağır AD erişkin çalışmasında, prednizolon grubunda hastaların hemen hepsi tedavi bitiminde relaps olmuş ve etkinliği siklosporinden düşük saptanmıştır (7). Bu nedenle sistemik kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemekte ve kullanımı özel durumlarla sınırlı tutulmaktadır (8-12). Başka sistemik tedavi seçeneklerinin olmadığı durumlarda, diğer sistemik tedavilere veya fototerapiye köprü olarak, acil rahatlama gerektiren akut alevlenmeler sırasında veya çok şiddetli vakalarda sistemik kortikosteroidler kullanılabilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**) (13).
- Sistemik kortikosteroidlerin (prednizolon) akut alevlenmelerde başlangıç dozu yetişkinlerde genellikle 0,5 mg/kg/gün, çocuklarda ise 0,2 mg/kg/gün olarak önerilebilir. Tedavi mümkün olan en kısa sürede kesilmeli veya azaltılmalıdır. Üç haftadan uzun kullanım önerilmemelidir. Uzun süreli SKS kullanımında doz azaltılarak kesilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Özellikle uzun süreli kullanımda, hasta-

larda adrenal baskılanma gelişebilir ve doz azaltılırken yüksek rebound riski nedeniyle tedaviyi bırakmak zor olabilir (14). Sistemik kortikosteroid uygulaması sırasında AD'nin diğer tedavileri de (örneğin TKS ve TKİ) kullanılabilir. Erişkinlerde sistemik kortikosteroidlerin UV tedavi ile kombine kullanımı mümkündür (9).

- Sistemik kortikosteroidlerle ilgili ön önemli sorunlar; ilaç kesildikten sonra hastalığın yeniden alevlenmesi ve uzun süreli veya tekrarlanan kullanımlarda gelişen yan etkileridir (8). Sistemik kortikosteroid kullanan hastaların yan etkiler açısından yakın takip edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Toksikite ortalama doza, kümülatif doza ve uygulama süresine bağlıdır. Yüksek dozlarda (>0,5 mg/kg/gün) ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkan önemli yan etkiler arasında deri atrofisi, kilo alımı, uyku bozukluğu, ruh hâli değişiklikleri, hiperglisemi veya yeni başlayan diyabet, peptik ülser/gastrit, osteoporoz ve enfeksiyonlara karşı eğilim/sepsis, tromboemboli, kırıklar yer almaktadır.

SİSTEMİK ANTİHİSTAMİNİKLER

- Histamin kaşıntıya neden olduğu iyi bilinen bir madde olduğundan, H1-antihistaminikler kaşıntıyı tedavi etmek için en sık kullanılan ilaçlardır. İnatçı kaşıntının yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren klinik bir sorun olduğu göz önüne alındığında, kaşıntının AD tedavisinde yüksek öneme sahiptir. Histaminden bağımsız kaşıntı, proteazlar, sitokinler, nöropeptidler, lipidler ve opioidler dahil olmak üzere çeşitli pruritogenler ve bunların proteazla aktive olan reseptörleri, sitokin reseptörleri, Mas ile ilişkili G proteinine bağlı reseptörler, opioid reseptörleri ve geçici reseptör potansiyel kanalları gibi ilgili reseptörler tarafından tetiklenebilir. Buna ek olarak, kutanöz hiperinnervasyon kısmen periferdeki kaşıntı duyarlılığında rol oynar. Kuru cilt, AD'de inatçı kaşıntının temel bir özelliğidir (15). Kaşıntının patoge-

nezinde histamin dışında birçok yolak yer aldığı için H1-antihistaminikler, AD'li hastalarda inatçı kaşıntıya karşı tam olarak etkili değildir.

- Antihistaminiklerin AD'de etkinliğini değerlendirmek için az sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır ve bunların çoğunluğunda kaşıntıyı azaltmada zayıf bir etki göstermiş veya hiç etki göstermemiştir (16-18).
- Birinci ve ikinci nesil antihistaminiklerin AD'de kaşıntı üzerindeki etkisi çok sınırlıdır. Sedatif olmayan H1-antihistaminiklerin özellikle ürtikerin eşlik ettiği AD olgularında ve kısa süreli kullanımı önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Özellikle birinci nesil sistemik antihistaminikler, uyku kalitesini etkileyebilir ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunu azaltabilir. Bu nedenle, sedatif antihistaminiklerin düzenli olarak veya uzun süreli kullanımı önerilmez (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü negatif**) (19).

İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR

i. Siklosporin

- Siklosporin, IL-2 sinyalini ve T lenfositlerinin işlevini engelleyen immünomodülatör bir ilaçtır (20). İnterlökin-2 yapımını baskılar, kalsinörini ve T-hücresi reseptör aktivasyonunun aracılık ettiği sinyal iletimini inhibe eder ve AD'de Th2-, Th22- ve bazı Th17- ile ilişkili moleküllerin (IL-13, IL-22, CCL17, S100A'lar ve elafin/peptidaz inhibitör 3) azalmasına yol açar (21).
- Siklosporinin AD tedavisinde etkinliğini incelemek üzere 820 hastayı kapsayan, 19 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Siklosporin yetişkinlerde hastalık semptom skorları (kaşıntı, eritem, uyku), kortikosteroide ihtiyacı ve yaşam kalitesi açısından plaseboya göre üstün bulunmuştur (22, 23). Bu çalışmaların süresi 6 ila 52 hafta arasında değişmektedir (23). Başka kontrollü çalışmalarda siklosporinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastaların SCORAD skorları karşılaştırıldığında; UV A/B fototerapisi, IVIG, oral prednizolondan üstün ve metotreksat ile benzer bulunmuştur (7, 24-27).
- Çocuk yaş grubunda (2-16 yaş), 40 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tekrarlanan kısa süreli tedavi ile sürekli tedavi karşılaştırılmış ve her iki grupta da klinik skorlarda ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme görülmüş, ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, siklosporin ile sürekli tedavi daha kalıcı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Daha düşük bir kümülatif siklosporin dozu gerektiren kısa süreli tedavi bazı hastalarda yeterince başarılı olduğundan, bireysel bir yaklaşım önerilmiştir (28). Siklosporinin çocuklarda ve ergenlerde etkili, güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (29).
- Siklosporin birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de, 16 yaşından büyük AD hastalarının tedavisi için onaylanmıştır. Siklosporin topikal ve standart tedavilere yanıt vermeyen ve ağır hastalığı olan 16 yaş ve üzeri adolesan ile yetişkin hastalar için önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**) (8, 9, 11, 12). Siklosporin topikal ve standart tedavilere yanıt vermeyen ciddi hastalığı olan hastalar için verilebilecek ilaç seçeneklerinden biri olarak kabul edilmiştir. Siklosporin kullanılırken nemlendiricilere ve ihtiyaç hâlinde topikal anti-enflamatuar ilaçlara (TKS ve TKİ) devam edilebilir (**Kanıt düzeyi A, güçlü pozitif öneri**) (11). Deri kanseri gelişimi için potansiyel olarak artmış risk göz önüne alındığında, siklosporin UV ışığı (örneğin UVA, UVB ve PUVA) ile birlikte kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi A, güçlü negatif öneri**) (11).
- Atopik dermatitte siklosporin tedavisi için önerilen dozlar aşağıda belirtilmiştir (9, 11):
 - ≥ 16 yaşından itibaren yetişkinlerde standart doz; 2,5-5 mg/kg/gün, iki doz
 - Akut alevlenme: Kısa süreli tedavi için doz 4-5 mg/kg/gün
 - Uzun süreli tedavi: Doz 2,5-3 mg/kg/gün
 - Çocuklarda endikasyon dışı tedavi için doz 2,5-5 mg/kg/gün, iki doz
- Terapötik yanıtın ardından doz iki haftada bir (yaklaşık 0,5-1 mg/kg/gün) bireysel idame dozuna düşürülebilir (10). Atopik dermatitin kısa süreli tedavisinde, daha yüksek siklosporin dozları (5 mg/kg/gün) daha hızlı yanıt verir ve daha düşük dozlara (2,5-3 mg/kg/gün) göre daha etkilidir (30). Uzun süreli tedavi temelde güvenli olsa da advers olay riskini en aza indirmek için aralıklı tedavi önerilir. Terapötik yanıt iyi ise, 4-6 ay sonra tedaviye ara verilmesi önerilir (10). Daha yeni ve daha iyi tedavi alternatiflerinin mevcudiyeti göz önüne alındığında, siklosporin iyi tolere edilse bile bir yılı aşan tedaviler günümüzde önerilmemektedir.

- Atopik dermatitli 65 yaş ve üzeri hastalarda, siklosporin ile deneyim sınırlıdır (9).
- Siklosporin ağır AD'li gebelerin tedavisinde kullanılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf pozitif**). Bugüne kadar, genel topluma oranla artmış konjenital malformasyon veya fetal kayıp riski tespit edilmemiştir. Yine de düşük doğum ağırlığı riskinde bir artış göz ardı edilemez. Gebelik sırasında daha uzun bir sistemik tedavi gerekli ise, siklosporin ilk seçenek olarak tercih edilebilir (9, 11).
- Siklosporin dar bir terapötik indekse sahiptir. Tedaviye başlamadan önce kan basıncı ve böbrek ve karaciğer fonksiyonları, idrar tetkiki, sedimentasyon, CRP ve hepatit B/C ve HIV serolojileri değerlendirilmelidir (8, 9). Hastanın yaşına uygun rutin aşılama programı tamamlanmalı, tedaviden önce, sırasında ve hemen bitiminde canlı aşılar yapılmamalıdır (31).
- Siklosporin tedavisi alan hastaların yan etkiler açısından yakın takip edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Nefrotoksisite ve hipertansiyon en önemli yan etkileridir. Siklosporin tedavisi süresince ilk 2 ay her 1-2 haftada bir, sonra her 1-3 ayda bir, hastaların monitörizasyonu gerekir (8, 11). Klinik takiplerinde hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, hipertansiyon, tremor, parestezi, gastrointestinal semptom gelişimine dikkat edilmelidir. Laboratuvar takiplerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır (11).
- Enfeksiyonlar sırasında, ciddi veya fırsatçı enfeksiyon riskinden kaçınmak için siklosporinin durdurulması veya dozunun azaltılması gerekebilir. Hastalar herhangi bir ateş durumunda acil bakım almalıdır. Ağız hijyenine dikkat edilmeli ve dehidratasyondan kaçınılmalıdır. Cilt kanseri ve kızarıklık riskini azaltmak için güneş ışınlarından kaçınma ve yüksek kaliteli güneş kremi (örneğin SPF 30 veya üzeri) kullanılması önerilebilir (8).
- Siklosporinin önemli ilaç etkileşimleri vardır. Siklosporin, sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A'nın substratıdır. Klaritromisin, eritromisin, ketakonazol, verapamil ve meyvelerden greyfurt gibi CYP3A inhibitörleri, siklosporinin metabolizmasını yavaşlatarak etkinliğini artırır. Bu nedenle siklosporin alan hastalara ilaç reçete ederken ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir (32).

ii. Azatiopürin

- Azatiopürin, imidazol yan zincirinin bölünmesini takiben in vivo olarak hızla antimetabolit 6-merkaptopürine dönüşen bir ön ilaçtır. Birincil immünosupresan etkisini 6 merkaptopürinin metabolitleri olan tiyoguanin nükleotidleri aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir. Bunlar daha sonra DNA'ya eklenerek sentezini inhibe eder (33).
- Azatiopürinin AD tedavisinde etkinliğini incelemek üzere erişkinlerde aralarında üç randomize kontrollü çalışma olan dört araştırma yapılmıştır (34-37). Azatiopürin, AD şiddeti ve kaşıntı skorunda azalma ve hayat kalitesinde artış açısından, plaseboya göre üstün bulunmuştur. Bununla birlikte, retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlarda, yan etkiler veya yetersiz etki nedeniyle, tedavi başarısızlığı %30 ila %57 arasında değişmiştir (38, 39). Azatiopürinin, AD tedavisindeki etkinliği metotreksat ile benzer olup, dupilumab ve siklosporine göre daha düşüktür (11). Azatiopürin, sistemik tedaviye aday olan AD'li hastalarda, AD için onaylanmış ajanlar etkisiz veya kontrendike ise endikasyon dışı olarak kullanılabilir (9).
- Yetişkinlerde tedavi öncesi tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivite ölçümü yapılarak doz belirlenmesi önerilir (11):
 - Çok düşük aktivite (<2,5 nmol/h/mL eritrosit); tedaviye başlanmamalıdır.
 - Orta aktivite (2,5-7,5 nmol/h/mL eritrosit); ilk 4 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün ve takiben 1 mg/kg/gün önerilir.
 - Normal aktivite (>7,5 nmol/h/mL eritrosit); ilk 4 hafta boyunca 2 mg/kg/gün ve takiben 2,5-3 mg/kg/gün önerilir.
- Azatiopürin tedavisine başlamadan önce TPMT sonuçları mevcut değilse, tam tedavi dozuna geçmeden önce, tam kan sayımı ve karaciğer profilinin yakın takibi altında yaklaşık 4-6 hafta boyunca standart tedavi dozunun yarısı verilmelidir (11).
- Plasebo ile karşılaştırıldığında azatiopürinin, kümülatif yan etki oranı yüksektir; miyelosupresyon, hepatotoksisite ve bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir (34). Ayrıca, idiyosenkratik aşırı

duyarlılık reaksiyonları (örneğin ateş, titreme, miyalji, artralji ve bazen pankreatit) ortaya çıkabilir (40).

- Tedaviye başlamadan önce kan basıncı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, TPMT aktivitesi, hepatit B/C ve HIV serolojileri değerlendirilmelidir (11). Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri; ilk 2 ay boyunca ayda iki kez, 4 ay boyunca ayda bir, daha sonra iki ayda bir veya doz artışı olduğunda tekrarlanmalıdır (11).
- Cilt kanseri gelişme riskini artırdığı için, UV ışığı (örneğin UVA, UVB ve PUVA) ile birlikte kullanılmamalıdır. Cilt kanseri ve kızarıklık riskini azaltmak için güneş ışınlarından kaçınma ve yüksek kaliteli güneş kremi (örneğin SPF 30 veya üzeri) kullanılması önerilebilir (8).
- Teratojenite riski nedeni ile hamilelerde ve uzun dönem karsinogenez riski nedeniyle emziren annelerde azatiopürin kullanılmamalıdır (11).
- Azatiopürin çocuklarda AD tedavisi için ruhsatlı değildir, ancak birkaç retrospektif pediatrik vaka serisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. En önemli dezavantajı, maksimum tedavi etkisine ancak 3-4 ay sonra ulaşmasıdır (41).

iii. Metotreksat

- Metotreksat; hücre bölünmesini, DNA/RNA sentezini ve onarımını, protein sentezini engelleyen ve bağışıklık sisteminin aktivitesini baskılayan bir folik asit antagonistidir. Atopik dermatitteki etkisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, janus kinaz (JAK)/STAT yolağının inhibisyonu yoluyla olabileceği öne sürülmüştür (42).
- Üçü randomize kontrollü çalışma olan ve 179 hastanın dahil edildiği dört yayında metotreksatın AD'deki etkinliği araştırılmıştır. Bir çalışmada metotreksat ve azatiopürin karşılaştırılmış ve her iki tedavide de 12. hafta sonunda SCORAD'da başlangıça kıyasla istatistiksel olarak anlamlı, benzer iyileşme gösterilmiştir (36). Aynı araştırmanın iki yıllık tedavi izleminde çoğu gözlemsel prospektif çalışmada olduğu gibi, hastalar 24 ay boyunca çeşitli nedenlerle tedaviyi bıraktığı için "tedavi amaçlı analiz"inin (*intention-to-treat*) yorumlanması sınırlı olmuş, yine de metotreksat ve azatiopürinin şiddetli AD'li yetişkin hastaların tedavisi için uygun ve güvenli seçenekler olduğu sonucuna varılmıştır (43).

- Metotreksat, sistemik tedaviye aday olan AD'li hastalarda, AD için onaylanmış maddeler etkisiz veya kontrendike ise endikasyon dışı kullanılabilir (9).

- Atopik dermatitte önerilen metotreksat tedavi dozları;

Yetişkinlerde: Başlangıç dozu: 5-15 mg/hafta; maksimum doz: 25 mg/hafta

Çocuklarda doz 0,3-0,4 mg/kg/hafta (11).

- Oral ve subkutan uygulama eşdeğer uygulama seçenekleri olarak kabul edilir. Haftada bir kez 15-25 mg oral metotreksatın etkisiz olduğu veya kötü tolere edildiği hastalar için subkutan metotreksat uygulaması bir alternatiftir.
- Siklosporin ve sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, etkisi daha yavaş başlamaktadır. Kullanılmaya başlandıktan en az 6 hafta sonra etkisi görülmektedir. İlacın folik asit antagonistik etkisine bağlı gastrointestinal ve diğer yan etkileri azaltmak için folik asitin birlikte kullanımı düşünülmelidir (11).
- Metotreksatın başlıca yan etkileri bulantı, yorgunluk, mukozit, hepatotoksisite, lökopeni, trombositopeni, megaloblastik anemi, artmış enfeksiyon ve malignensi riski; nadiren pansitopeni ve idiyopatik pulmoner fibrozis görülebilir (44).
- Tedavi başlangıcında, tedavinin ilk üç ayında 2-4 haftada bir, daha sonra ise 8-12 haftada bir hastaların tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesini önerilmektedir.
- Teratojenik olması nedeni ile doğurgan yaştaki kadınlarda etkili kontrasepsiyon ile kullanılmalıdır (8, 11).

JAK İNHİBİTÖRLERİ

- Janus kinaz (JAK) enzim ailesi; JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TYK2)'dan oluşur ve sitoplazmik tirozin kinaz sınıfındandır (45). JAK'lar sitoplazmada bulunur, tip 1 ve tip 2 sitokin reseptörlerine bağlanır. Spesifik ligand bağlanması aktive olan JAK'lar fosforilasyona uğrar. Daha sonra JAK'lar ilişkili STAT proteinlerini fosforile eder, STAT proteinleri dimerize olur ve çekirdeğe göç ederek gen transkripsiyonunu düzenler (46). Atopik dermatit ile ilişkili sitokinleri de içeren (IL-4, IL-5 ve IL-13) çok sayıda sitokin JAK-STAT yolağını uyarır (47).

- JAK inhibitörleri, hücre içine girebilen küçük moleküllerdir ve JAK'ların kinaz kısmını bloke ederler. Fosforilasyon engellenir ve hücre içi sinyal iletimi inhibe edilir (48). Kutanöz enflamatuvar sitokin sinyalinin bozulmasından sonra JAK inhibisyonunun kronik kaşıntıyı hafiflettiği ve deri bariyer proteini filaggrin ekspresyonunu düzenleyerek deri bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (49).
- Birinci nesil JAK inhibitörleri (örneğin tofasitinib ve barisitinib) 50'den fazla sitokin ile etkileşime girer ve böylece çok sayıda dokuyu etkiler. Atopik dermatit tedavisinde öncelikle tercih edilen ikinci nesil JAK inhibitörleridir. Bunların JAK1 selektiviteleri vardır, birinci nesil JAK inhibitörlerinden daha iyi bir güvenlik profiline ve daha yüksek etkinliğe sahiptir (50). Oral JAK inhibitörleri topikal ve sistemik tedavilere dirençli orta-ağır AD'li hastalarda kullanılabilir (50).
- Oral JAK inhibitörleri, biyolojik immünomodülatörler veya diğer immünosupresanlar ile bir arada kullanılmazlar.
- Atopik dermatit tedavisinde oral JAK kinaz inhibitörlerinin güvenliğinin dupilumab ile karşılaştırıldığı çok kapsamlı bir kohort çalışmada; oral JAK kinaz tedavisi mortalite, maligniteler, majör advers kardiyovasküler olaylar, venöz tromboembolizm, renal olaylar veya ciddi gastrointestinal olay risklerinde artış ile ilişkili bulunmamıştır. Hastalarda deri ve subkutan doku enfeksiyonu, herpes enfeksiyonu, akne, sitopeni ve hiperlipidemi riskleri anlamlı derecede yüksekken, dupilumab alanlarda oftalmik komplikasyon riski daha yüksek saptanmıştır (51).
- JAK kinaz inhibitörü ile tedavi edilmesi planlanan hastaların seçimi ve izlemde laboratuvar monitörizasyonu için yönlendirme **Şekil 1**'de verilmiştir (52, 53). Tedaviden hemen önce ve süresince canlı aşı yapılmaması önerilir. Beraberinde immünsupresif ilaçların kullanımı kontraendikedir (52). İlaç etkileşimleri açısından kısa ürün bilgisine güncel olarak bakılması önerilir.
- Oral JAK inhibitörleri arasında ülkemizde onay alanlar; upadacitinib, abrocitinib ve barisitinibdir.



Şekil 1. JAK kinaz inhibitörü ile tedavi edilmesi planlanan hastaların seçimi ve izlemde laboratuvar monitörizasyonu için yönlendirme

i. Upadasitinib

- Oral kullanım için geridönüşümlü JAK inhibitörüdür; JAK1 için JAK2, JAK3 ve TYK2'den daha fazla inhibe edici potansiyele sahiptir (54). Faz 3 çalışmaları olan Measure up 1 ve Measure up 2 araştırmalarına 1609 orta-ağır AD'li hasta alınmış, hastaların 221'i 12 yaş ve üzeri ergen hastalar olarak rapor edilmiştir. Ergen hastalarda 16. haftadaki EASI skorlarında %75'in üzerinde iyileşme (EASI-75) yanıtı, 15 mg ve 30 mg upadasitinib gruplarında benzerdir ve tedavinin 52. haftasında da devam etmektedir (55, 56). Upadasitinibin TKS ile uzun süreli kullanımının etkili ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (57, 58). Upadasitinib Faz 3 çalışmalarındaki klinik iyileşme; anksiyete, depresyon, uyku ve hayat kalitesinde düzelme ile uyumludur (59).
- Upadasitinibin, topikal ve sistemik tedavilere dirençli ya da diğer sistemik tedavilerin kontrendike olduğu orta-ağır AD'li adolesan ve erişkin hastalarda kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Çocuklarda 12 yaş ve altında kullanımı endike değildir.
- En sık görülen yan etkiler akne, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, kan kreatin fosfokinaz seviyesinde yükselme ve nazofarenjit olarak sıralanmıştır. Herpes zoster dört hastada gelişmiş, ikisinde oftalmik form olduğu için tedavi sonlandırılmıştır (60). Ergen hastalarda TKS ile birlikte kullanımının büyüme üzerine olumsuz etkisi olmamıştır (61).
- Upadasitinibin 2-6 yaş ve 6-12 yaş, 35 AD'li çocuk hastanın dahil edildiği Faz 1 çalışmasında, hastalar vücut ağırlığına göre düşük ve yüksek doz tedaviler almış, 12. haftada hastaların %70'i, %75 EASI yanıtına erişmiştir. Tedavi yanıtları her iki yaş grubunda benzer saptanmış, dört hastada yan etkiler (nötropeni ve trombositopeni, anksiyete ve majör depresyon, oftalmik herpes zoster, egzama) nedeniyle tedavi kesilmiştir (62). Dupilumaba yanıt vermeyen 6-14 yaşlarında ağır AD'li 12 hastaya upadasitinib tedavisi 16 hafta uygulanmış, median EASI skoru 16,6'dan 0,6 düşmüş ve hastaların %58,3'ü EASI 75 yanıtına ulaşmıştır (63).
- Upadasitinibin onaylanan endikasyonları ve dozları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Atopik Dermatitte Upadasitinib Tedavisinin Endikasyonları ve Dozları

Onaylayan Merkez/Ülke	Endikasyon	Başlangıç dozu	İdame dozu	Özel durumlar
FDA	Orta-ağır AD'li >12 yaş, en az 40 kg ağırlığındaki çocuk hastalar ve erişkinler diğer sistemik tedaviler (biyolojikler dahil) ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya diğer tedavilerin kullanımı önerilmeyen ise	Günde bir kez 15 mg yanıt yetersiz ise günde bir kez 30 mg'a artırılabilir. 65 yaş ve üzeri erişkinlerde doz, günde bir kez 15 mg	Etkili olan en düşük doz kullanılmalı	Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda da günde bir kez, 15 mg kullanılması önerilir.
EMA	Sistemik tedaviye aday, >12 yaş, en az 30 kg çocuk ve erişkinler	12-17 yaş için günde bir kez 15 mg	Etkili olan en düşük doz kullanılmalı	12 haftalık tedaviden fayda görülmez ise kesilmesi önerilir
Türkiye	Diğer sistemik tedavilere yeterli yanıt alınamayan ya da diğer sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli AD olan erişkin ve 12 yaş ve üzeri çocuklar	Erişkinlerde günde bir kez 15 mg-30 mg >65 yaş günde bir kez 15 mg En az 30 kg ergenler için günde bir kez 15 mg	Etkili olan en düşük doz kullanılmalı	Venöz tromboembolizm, majör advers kardiyovasküler olay ve malignite riski yüksekse günde bir kez 15 mg 12 haftalık tedaviden fayda görülmez ise kesilmesi önerilir

FDA: (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/211675s021s022lbl.pdf#page=76)

EMA: (www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf).

Türkiye: (<https://www.abbvie.com.tr/content/dam/abbvie-dotcom/tr/documents/k%C3%BCB-kub-tr-18042023.pdf>).

ii. Abrositinib

- Abrositinib, oral JAK1 selektif inhibitörüdür. Orta-ağır AD'li hastalarda monoterapi (JADE MONO-1 ve -2 çalışmaları) olarak ve topikal tedaviler ile kombine (JADE COMPARE çalışması) kullanıldığında plaseboya göre IGA ve EASI-75 yanıtlarında daha etkin bulunmuştur (64-66).
- Abrositinibin, sistemik tedavilere yanıt alınamayan ya da diğer sistemik tedavilerin kontrendike olduğu orta-ağır AD'li 12 yaş ve üzeri adolesan ve erişkin hastalarda kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Çocuklarda 12 yaş ve altında kullanımı endike değildir.
- Sadece ergen hastaların dahil edildiği JADE TEEN çalışmasına 12-17 yaş aralığında 285 hasta alınmış, 12 haftalık tedavi için hastalar abrositinib 100 mg, 200 mg ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışma sonunda 200 mg, 100 mg ve plasebo gruplarında IGA 0/1 yanıtı %46,2, %41,6 ve %24,5 ve EASI 75 yanıtı %72, %68,5 ve %41,5 (sırasıyla) bulunmuştur (67).
- Aktif karşılaştırma kolu olarak dupilumabın kullanıldığı, erişkin hastaların alındığı 16 haftalık COMPARE çalışmasında, ikinci haftadaki kaşıntı skorlarındaki iyileşme abrositinib 200 mg ile dupilumaba göre anlamlı olarak daha yüksektir (66).
- JADE REGIMEN Faz 3 çalışmasına 987 erişkin ve 246 ergen alınmış, tüm hastalara abrositinib 200 mg, günde tek doz, 12 hafta süreyle verilmiştir. Oniki hafta so-

nunda, 40 haftalık idame tedavisi için hastalar abrositinib 200 mg, 100 mg ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Ergenlerde abrositinib 200 mg grubunda %14,9, 100 mg grubunda %42,9 ve plasebo grubunda % 75,5 hastada AD gözlenmiş ve bu oranların erişkinlerle benzer olduğu bildirilmiştir (68).

- Dupilumab ve/veya tralokinumaba yanıt vermeyen veya yan etkileri nedeniyle kullanamayan 25 orta-ağır AD'li erişkin hastaya abrositinib 100 veya 200 mg, 16 hafta süreyle uygulanmıştır. Tüm hastaların %76'sı EASI-75'e ulaşmıştır ve 100 mg alan hastalara göre 200 mg alan hastaların daha yüksek bir oranı EASI 75'e ulaşmıştır (69).
- En yaygın yan etkileri mide bulantısı, baş ağrısı ve aknedir. Mide bulantısı, abrositinib (≤ 15) ile, upadasi-tinibe (≤ 3) göre daha fazla iken akne upadasi-tinib (≤ 17) ile, abrositinibe (≤ 5) göre daha siktir (70). Ayrıca, baş dönmesi, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları, epigastrik ağrı, kusma, folikülit görülebilir; bu yan etkiler hafiftir ve kendini sınırlar. Herpes zoster enfeksiyonu 200 mg abrositinib alan hastalarda relatif daha siktir. Daha ciddi yan etki olarak egzama herpetikum, herpanjina, pnömoni, akut pankreatit ve kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı bildirilmiştir (71).
- Abrositinib ile tedavi edilen hastaların trombosit değerlerinde doza bağlı düşme, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde ılımlı artış rapor edilmiştir (67). Ayrıca 65 yaş ve üzeri hastalarda malignite, lenfopeni ve venöz tromboembolizm riski artmıştır (72).

Tablo 2. Atopik Dermatitte Abrositinib Tedavisinin Endikasyonları ve Dozları

Onaylayan Merkez/Ülke	Endikasyon	Doz	Özel durumlar
FDA	Orta- ağır AD'li ≥ 12 yaş, diğer sistemik tedaviler (biyolojikler dahil) ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya diğer tedavilerin kullanımı önerilmiyor ise	12 hafta günde bir kez 100 mg kullanılır. Yeterli yanıt alınmazsa, oral 200 mg günde bir kez çıkarılabilir	Doz günde bir kez 200 mg'a çıkarıldıktan sonra yetersiz yanıt görülürse tedavi kesilmelidir
EMA	Sistemik tedaviye aday, ≥ 12 yaş orta- ağır AD		
Türkiye	≥ 12 yaş, diğer sistemik tedavilere (sistemik kortikosteroid ve siklosporin) yeterli yanıt alınamayan ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/ağır AD	Başlangıç dozu, günde bir kez 100 mg (≥ 65 yaş, ergenler, yan etki riski olanlar) veya 200 mg (şiddetli hastalık)	12 hafta sonra fayda görülmez ise abrositinib tedavisinin sonlandırılması değerlendirilmelidir.

FDA: (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213871s004lblcorrected.pdf#page=27)

EMA: (www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_en.pdf)

(<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19147>).

iii. Barisitinib

- Oral selektif JAK1/JAK2 inhibitörüdür. Patogenezde rol alan IL-4, IL-5, IL-13, IL-22 ve IL-31 dahil olmak üzere çeşitli sitokinleri inhibe eder (73).
- Barisitinibin, sistemik tedavilere yanıt alınamayan ya da diğer sistemik tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalarda kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Çocuklarda kullanımı endike değildir.
- BREEZE-AD1 ve BREEZE-AD2 Faz 3 çalışmalarında, orta-şiddetli AD'li yetişkinler 16 hafta boyunca günde bir kez plasebo, baricitinib 1 mg, 2 mg veya 4 mg'a 2:1:1 randomize edilmiştir. BREEZE-AD1'de plasebo ile karşılaştırıldığında barisitinib 4 mg ve 2 mg ile daha fazla hasta 16. haftada IGA birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. Benzer sonuç BREEZE-AD2 çalışmasında da edilmiştir. Kaşıntı skorları 4 mg grubunda 1. haftada ve 2 mg grubunda 2. haftada azalmıştır (74). BREEZE-AD4 çalışmasında siklosporine yanıt vermeyen veya kullanılamayan orta-ağır AD'li hastalara 52 hafta süresince plasebo veya barisitinib (1 mg, 2 mg veya 4 mg) verilmiştir. Barisitinib 4 mg + TKS grubu, 16. haftada tedavi yanıtı açısından plasebo + TKS'den üstün bulunmuştur. Ayrıca kaşıntı, deride ağrı ve kaşıntı nedeniyle gece uyanma sayıları barisitinib 4 mg + TKS grubunda belirgin azalmıştır. Tedavi yanıtları, 52 haftalık tedavi boyunca korunmuştur (75). Tedavi yanıtı olarak hasta tarafından bildirilen sonuçların değerlendirilmesini hedefleyen BREEZE-AD7 çalışmasında barisitinib tedavisi ile, hayat kalitesinde ve AD semptomlarının iş üretkenliği ve işlevselliği üzerindeki etkisinde iyileşme saptanmıştır (76).
- BREEZE-AD PEDs çalışmasına 2-18 yaş aralığında, orta-şiddetli AD'li pediatrik hastalar alınmış, düşük-orta potensli TKS'ler ile birlikte 1, 2 veya 4 mg barisitinib veya plasebo verilmiştir. Barisitinib 4 mg grubunda 16. haftanın sonunda IGA 0/1 birincil sonlanım noktasında iyileşme anlamlı bulunmuştur. Ayrıca EASI 75 ve 90 ve kaşıntı skorlarına göre iyileşme değerlendirildiğinde barisitinib 4 mg grubu, plaseboya göre üstün olarak rapor edilmiştir (77).
- Akne, nazofarenjit, üst solunum yolu iltihabı, yüksek kan kreatin fosfokinaz seviyeleri ve baş ağrısı tüm çalışmalarda bildirilen en yaygın yan etkiler olmuştur. Baş ağrısı çoğunlukla hafif ve kısa süreli olup hiçbir çalış-

mada ilaca ara verilmesini veya kesilmesini gerektirmemiştir (74, 78). Hem barisitinib grubunda hem de plasebo grubunda az sayıda herpes simpleks ve herpes zoster bildirilmiştir (74, 76). Ciddi enfeksiyonlar, malignite ve majör advers kardiyovasküler olaylar gibi ciddi advers etki riskinde artış görülmemiştir (79). Pediatrik popülasyonda barisitinib 4 mg dozu ile en sık görülen tedaviden kaynaklanan advers olaylar karın ağrısı, akne, baş ağrısı, diyare, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Pediatrik hastalardaki güvenlilik profili, orta-şiddetli AD'li yetişkinlerde yapılan önceki barisitinib çalışmaları ile benzerdir (77).

- Barisitinib bu kılavuzun yazıldığı tarihte AD tedavisi için FDA onayı bulunmamaktadır.
- Barisitinib için EMA onayı sistemik tedaviye aday, 2 yaş ve üzeri orta-ağır AD çocuk ve erişkin hastalardır. Erişkin AD'li hastalarda önerilen barisitinib dozu günde bir kez 4 mg'dır. Venöz tromboemboli, MAKO ve malignite riski daha yüksek olan hastalar, ≥ 65 yaş hastalar ve kronik veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalar için günde bir kez 2 mg'lık bir doz önerilir. Günde bir kez 2 mg doz ile hastalık aktivitesinde yeterli kontrol sağlanamayan hastalar için doz 4 mg/gün çıkılabilir. Günde bir kez 4 mg ile hastalık aktivitesinde sürekli kontrol elde eden hastalarda doz 2 mg/güne düşülebilir. Otuz kg ve üzerinde olan çocuk hastalara önerilen barisitinib dozu günde bir kez 4 mg'dır. Ağırlığı 10 kg ila 30 kg arasında olan çocuk hastalar için önerilen doz günde bir kez 2 mg'dır. Önerilen doz ile hastalık aktivitesinde sürekli kontrol sağlayan hastalarda dozun yarıya azaltılması düşünülebilir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf).
- Ülkemizde barisitinibin kısa ürün bilgisinde endikasyonu "sistemik tedaviye aday olan yetişkin hastalarda orta ila şiddetli AD tedavisinde endikedir" şeklindedir. Atopik dermatit tedavisinde erişkinlerde tavsiye edilen barisitinib başlangıç dozu günde bir kez 4 mg'dır. Erişkinlerde 75 yaş ve üzerindeki hastalar için günde bir kez 2 mg'lık doz uygundur. Bu doz, kronik veya rekürren enfeksiyon öyküsü bulunan hastalar için de uygun olabilir. Günde bir kez 4 mg'lık dozla hastalık aktivitesinde kalıcı kontrol elde eden ve doz azaltmaya uygun hastalar için de günde bir kez 2 mg'lık doz düşünülebilir. Sekiz haftalık tedavinin ardından terapötik faydaya dair kanıt göstermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

(https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/kubKtAttachments/kb_242a1ebc-51c4-4e5b-876b-d22fa40785de.pdf).

KAYNAKLAR

- Nakajima S, Nakamizo S, Nomura T, Ishida Y, Sawada Y, Kabashima K. Integrating multi-omics approaches in deciphering atopic dermatitis pathogenesis and future therapeutic directions. *Allergy*. 2024;79(9):2366-2379.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-1723.
- Fania L, Moretta G, Antonelli F, Scala E, Abeni D, Albanesi C, et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: From pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2684.
- Taylor K, Swan DJ, Affleck A, Flohr C, Reynolds NJ; U.K. Translational Research Network in Dermatology and the U.K. Dermatology Clinical Trials Network. Treatment of moderate-to-severe atopic eczema in adults within the U.K.: results of a national survey of dermatologists. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1617-1623.
- Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):281-285.
- Hedde RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, Atherton DJ. Combined oral and nasal beclomethasone dipropionate in children with atopic eczema: a randomised controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6446):651-654.
- Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):661-668.
- AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel, Chu DK, Schneider L, Asinowas RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312.
- Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(2):307-320.
- Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):151-168.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(9):1409-1431.
- Argenziano G, Cusano F, Corazza M, Amato S, Amerio P, Naldi L, et al. Italian S3-Guideline on the treatment of Atopic Eczema - Part 1: Systemic therapy, adapted from EuroGuiDerm by the Italian Society of Dermatology and STD (SIDEMAST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI) and the Italian Society of Allergological and Environmental Dermatology (SIDA-PA). *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(3):223-250.
- Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768-775.
- Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457-465.
- Umehara Y, Kiatsurayanon C, Trujillo-Paez JV, Chieosilapatham P, Peng G, Yue H, et al. Intractable itch in atopic dermatitis: Causes and treatments. *Biomedicine*. 2021;9(3):229.
- Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012167.
- Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1212-1221.
- Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, Umeda K, Morikawa T, Umeda-Togami K, et al. Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2015;24(3):227-229.
- Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-466.
- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):119-125.
- Khattari S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1626-1634.
- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1-191.
- Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(4):1053-1076.

24. 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(3):139-143.
25. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr.* 2013;172(3):351-356.
26. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(1):22-27.
27. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate versus cyclosporine in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):562-569.
28. Harper JJ, 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(1):52-58.
29. 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(6):1016-1021.
30. 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(2):429-438.
31. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44-100.
32. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):391-396.
33. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(4):329-339.
34. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):324-330.
35. 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(9513):839-846.
36. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):353-359.
37. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1288-1296.
38. Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, Graversgaard C, Ibler KS, Jemec GB, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1122-1124.
39. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):1905-1912.
40. Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(5):369-375.
41. Noguera-Morel L, Knopfel N, Torrelo A, Hernandez-Martin A. A retrospective study of systemic treatment of severe atopic dermatitis with azathioprine: Effectiveness and Tolerance in 11 Pediatric Patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110(3):227-231.
42. Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? *Biochem Soc Trans.* 2020;48(2):559-567.
43. Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG, Brouwer MWD, Gerbens LAA, Bos JD, et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):825-827.
44. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):216-228.
45. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847.
46. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs.* 2013;27(5):431-438.
47. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-744.
48. Lee KP, Plante J, Korte JE, Elston DM. Oral Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis.* 2023;3(1):e133.
49. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):667-677.
50. Butala S, Castelo-Soccio L, Seshadri R, Simpson EL, O'Shea JJ, Bieber T, et al. Biologic versus small molecule therapy for treating moderate to severe atopic dermatitis: Clinical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(5):1361-1373.
51. Tsai SY, Phipatanakul W, Hawryluk EB, Oyoshi MK, Schneider LC, Ma KS. Comparative safety of oral Janus kinase inhibitors versus dupilumab in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(5):1195-1203.
52. Saeki H, Akiyama M, Abe M, Igarashi A, Imafuku S, Ohya Y, et al. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatments of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2023;50(1):e1-e19.

53. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the safety of using JAK inhibitors in dermatology: Clinical and laboratory monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):729-749.
54. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23.
55. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and safety of Upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):404-413.
56. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-2168.
57. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169-2181.
58. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):977-987.
59. Reich K, de Bruin-Weller MS, Deleuran M, Calimlim BM, Chen N, Hu X, et al. Higher levels of response on clinical atopic dermatitis severity measures are associated with meaningful improvements in patient-reported symptom and quality of life measures: Integrated analysis of three Upadacitinib phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2023.
60. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, Siegfried E, Soong W, Prajapati VH, et al. Efficacy and safety of Upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2023;159(5):526-535.
61. Tanaka T, Sasaki T, Ikeda K, Liu J, Tenorio AR, Ohya Y. Growth analysis among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving upadacitinib in combination with topical corticosteroids in Japan: A case study series from a phase 3, randomized, controlled trial (Rising Up). *World Allergy Organ J*. 2022;15(9):100678.
62. Qian Y, Raymundo EM, Hao S, Unnebrink K, Levy GF, Teixeira HD, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and exploratory efficacy of Upadacitinib in children with severe atopic dermatitis. *Clin Ther*. 2024;46(10):733-741.
63. Zhao M, Zhuang Y, Liang Y, Ma L, Shen C. Upadacitinib for refractory paediatric atopic dermatitis: A real-world study on effectiveness and safety in Dupilumab nonresponders. *Clin Exp Allergy*. 2024;54(9):694-696.
64. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266.
65. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and safety of Abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-873.
66. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thači D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus placebo or Dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-1112.
67. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1165-1173.
68. Flohr C, Cork MJ, Arden-Jones MR, Eichenfield LF, Barbarot S, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2200866.
69. Keow S, Abu-Hilal M. Effectiveness of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in patients switched from dupilumab and/or tralokinumab: A real-world retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(4):734-735.
70. Mikhaylov D, Ungar B, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(5):577-592.
71. Niculet E, Bobeica C, Stefanopol IA, Pelin AM, Nechifor A, Onisor C, et al. Once-daily Abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents aged 12 years and over: A short review of current clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:399-407.
72. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop K, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated safety update of Abrocitinib in 3802 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Data from more than 5200 patient-years with up to 4 years of exposure. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(4):639-654.
73. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):28-35.
74. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242-255.
75. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contra-indication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*. 2022;187(3):338-352.

76. Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, Peris K, Lio P, Augustin M, et al. Impact of baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 Phase 3 randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1543-1552.
77. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, Paller A, Yang CY, Prakash A, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23-32.
78. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and safety of Baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1333-1343.
79. Wang B, Pan S, Yao Y, Zeng L, Zhang G. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022;49(11):1139-1149.

H2. Medikal Tedavi

III. Biyolojikler

Doç. Dr. Ayşegül ERTUĞRUL, Doç. Dr. Murat TÜRK

- Atopik dermatit (AD) patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile birlikte hedefe yönelik immünomodulator ilaçlar olan monoklonal antikorların (mAb) klinik kullanıma girmesi, hastalığın yönetimindeki yaklaşımı geniş sistemik immünsüpresiflerden hedef odaklı ve güvenli alternatiflere yöneltmiştir (1).
- Monoklonal antikorlar, diğer adıyla biyolojikler, sistemik steroidlere, immünosüpresan ilaçlara ve oral JAK inhibitörlerine kıyasla tek bir ekstraselüler reseptörü veya reseptör ligandı ilgili sitokini hedefleyen ilaçlardır. Bu nedenle biyolojiklerin ilaç güvenilirlikleri yüksektir, laboratuvar izlemi gerektirmez, geleneksel sitokrom bazlı mekanizmalarla metabolize edilmez ve renal olarak atılmazlar. Bu da olası ilaç etkileşimlerini en aza indirir (2).
- Atopik dermatit tedavisinde biyolojik ilaçlar, optimal topikal tedaviye rağmen persiste eden, orta-ağır şiddetli hastalıkta yeterli hastalık kontrolü sağlamak için kullanılır.
- Atopik dermatitli bir hastanın sistemik tedaviye aday olup olmadığını değerlendirirken, önce hastalığın şiddeti tanımlanmalı ve mevcut tedavi gözden geçirilmelidir.
- Hastaya AD'nin kronik, tekrarlayan doğası hakkında eğitim verilmeli, ilgili vücut yüzey alanı da dahil olmak üzere AD şiddeti kayıt altına alınmalıdır. Dikkat edilmesi gereken potansiyel yan etkiler gözden geçirilmelidir.
- Biyolojik bir ilaç ile tedaviye başlanmadan önce alternatif tanılar ve eşlik eden enfeksiyonlar araştırılmalı, stres faktörleri ve tetikleyiciler (örneğin iritan, alerjik veya mikrobiyal) sorgulanmalıdır.
- Atopik dermatit tanısı klinik olarak kesinleştirildikten sonra, optimal düzenlenmiş topikal tedavilere tam uyuma rağmen hastalık kontrol altına alınamıyor ve ağır seyrediyorsa hastaya sistemik tedavi başlanması düşünülmelidir. Tedavi seçimi etkinlik, güvenlik, ulaşılabilirlik, hasta tercihi ve maliyete ilişkin kanıtlara dayanmalıdır (3-5).

- Atopik dermatitte enflamasyondan sorumlu temel sitokinler Th2 yolakta yer alan IL-4 ve IL-13'dür. İnterlökin-31 ise AD'de histaminerjik olmayan kaşıntıda anahar rol oynar. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan ve çalışmaları devam eden biyolojik ilaçlar temel olarak Th2 yolağını hedefleyen ve enflamasyondan sorumlu sitokin ve reseptörler üzerinden etkisini gösterir (Tablo 1) (1, 6).

Tablo 1. Atopik Dermatit Tedavisinde Kullanımı Onaylanan veya Faz Çalışmaları Devam Eden Biyolojik Tedavi Seçenekleri

Monoklonal antikor	Bağlandığı reseptör/ligand
Dupilumab* ^y CBP-201	IL-4Rα
Omalizumab FB825/anti-CemX	Serbest IgE
Tralokinumab* ^y Lebrikizumab* ^y	IL-13
Nemolizumab	IL-31Ra
Benralizumab	IL-5Rα
Mepolizumab	IL-5
Tezepelumab	TSLP
Etokimab REGN3500 Asteogolimab MEDI3506	IL-33
Amditelimab Rocatinlimab	OX-40
Bermekimab	IL-1a
Spesolimab	IL-36R
Fezakimab	IL-22
Secukinumab	IL-17a
Risankizumab	IL-23

*AD tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. ^y AD tedavisinde EMA onayı bulunmaktadır.

DUPİLUMAB

- Dupilumab, IL-4Rα'yı bloke ederek, IL-4 ve IL-13 tarafından aktive edilen sinyali inhibe eden monoklonal IgG4 antikordur. IL-4Rα zinciri her iki IL-4R kompleksinde ortak olduğundan [tip 1 (IL-4Rα/γc; IL-4'e özgü) ve tip 2 (IL-4Rα/IL-13Rα1; IL-4 ve IL-13'e özgü)] dupilumab IL-4Rα'ya bağlanarak IL-4/IL-13 sinyalizasyonunu bloke eder (6).
- Dupilumab sistemik tedaviye aday orta-ağır AD'li altı ay ve üzeri çocuklar ile erişkinlerde kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Dupilumab, AD tedavisinde 2017'de erişkinlerde, 2019'da 12 yaş ve üzeri adölesanlarda, 2020'de 6 yaş ve üzeri çocuklarda ve son olarak 2022'de 6 aylık bebekler ve daha büyük çocuklarda FDA onayı bulunan bir biyolojiktir.
- Dupilumabın FDA onayı "Orta-ağır AD'li 6 aydan büyük çocuk ve erişkin hastaların tedavisinde, topikal reçeteli tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya bu tedavilerin kullanımı önerilmiyor ise endikedir" şeklindedir (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s042lbl.pdf).
- Dupilumabın EMA onayı "Sistemik tedaviye aday olan erişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri adölesanlarda orta ila şiddetli AD tedavisinde, sistemik tedaviye aday olan 6 ay ile 11 yaş arası çocuklarda şiddetli AD tedavisinde endikedir" şeklindedir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/dupixent-epar-product-information_en.pdf).
- Dupilumab, ülkemizde sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli AD'li yetişkin ve 6 ay ve üzeri çocuk hastaların tedavisinde endikedir. (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/DUPXENT150kb_e9f88728-b58f-4fd0-83a1-58ce524d60fd.pdf).
- Dupilumab ile yapılan çalışmalarda AD için üç farklı şiddet değerlendirme ölçeğinde (EASI, IGA, SCORAD)

önemli klinik etkiler gösterilmiştir. IGA skoru >1 olan hastalarda dupilumab ile 16 haftalık tedavi sonrasında plaseboya kıyasla birden fazla valide edilmiş değerlendirme ölçeklerinde anlamlı etkinlik gösterilmiştir (7). Bu etki intrinsik ve ekstrinsik tipte saptanmış olup kaşıntıda önemli ölçüde azalma rapor edilmiştir.

- Kabul görmüş güvenlik profili ve yüksek yanıt oranları ile dupilumab, dirençli orta-şiddetli AD'de ilk seçenek hâline gelmiştir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (6, 8). Atopik dermatitte sistemik tedavileri değerlendiren 149 RKÇ'nin dahil edildiği (52'si pediatrik hastaları, 97'si erişkin hastaları içeren toplam 28.686 hastayı değerlendiren) bir meta-analizde, dupilumabın iyi güvenlik profilinde ve orta düzeyde etkinlikte olduğu gösterilmiştir (9).
- Çocuk ve adölesanlar için uzun dönem verileri dupilumab tedavisinin kabul edilebilir ölçüde güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir (**Kanıt düzeyi A, güçlü pozitif öneri**) (8).
- Çocuklarda dupilumab tedavisine duyulan ihtiyacı destekleyen faktörler; orta-şiddetli AD, cilt tutulumu dışındaki diğer atopik morbiditelerin varlığı (örneğin astım, alerjik rinit, eozinofilik gastrointestinal hastalık ve besin alerjisi), yüksek serum total IgE ve ailede güçlü bir atopi öyküsü olarak belirlenmiştir (10).
- Çocuklarda ve erişkinlerde önerilen Dupilumab uygulama dozları **Tablo 2'** de gösterilmiştir (1, 6, 11). Ülkemizde dupilumabın önerilen dozu; 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda 5-15 kg arasında olanlarda 200 mg başlangıç dozu ve her dört haftada bir 200 mg uygulama şeklindedir. Kilosu 15-30 kg arasında olanlarda 300 mg başlangıç dozu ve ardından dört haftada bir 300 mg uygulanması önerilir. Yaşı 6-11 yaş arası olanlarda kilosu 15-60 kg arasında olanlarda başlangıç dozu 300 mg ve ardından 15. günde 300 mg uygulama sonraki dozlarda dört haftada bir 300 mg uygulanması önerilir.

Tablo 2. Çocuklarda ve Erişkinlerde Önerilen Dupilumab Uygulama Dozları (1, 6, 11)

1. Altı ay ile 5 yaş arasında vücut ağırlığı 5-15 kg arasındaki çocuklarda 4 haftada bir 200 mg, 15-30 kg arasındakilere 4 haftada bir 300 mg uygulanır.
2. Altı yaş ve üzeri 15-30 kg arasındaki çocuklara 600 mg yükleme dozu (yükleme 1. ve 15. günlerde 300 mg olarak uygulanabilir) sonrası 4 haftada bir 300 mg, 30-60 kg arasındakilere 400 mg yükleme sonrası her 2 haftada bir 200 mg uygulanır. Kilosu 60 kg üzerindeki çocuklar için 600 mg yükleme sonrası her 2 haftada bir 300 mg önerilir.
3. Kilosu 30 kg altında olan çocuklara 4 hafta aralıklarla uygulama yapılır, 6 yaşından küçük çocuklarda ise yükleme yapılmaz.
4. Erişkinlerde 600 mg'lık bir başlangıç dozu (300 mg'lık iki enjeksiyon), bunu takiben iki haftada bir 300 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir.

Kilosu 60 kg ve üzerinde olanlarda başlangıç dozu iki adet 300 mg (600 mg) ve ardından iki haftada bir 300 mg olmalıdır. Yaşı 12 ila 17 yaş aralığındaki, kilosu 60 kg'den az olanlarda başlangıç dozu 400 mg ve ardından iki haftada bir 200 mg, kilosu 60 kg ve üzeri adölesan hastalara, 600 mg'lık bir başlangıç dozu (300 mg'lık iki enjeksiyon), bunu takiben iki haftada bir subkutan enjeksiyon olarak verilen 300 mg'dır. Yetişkin hastalar için önerilen dupilumab dozu, 600 mg'lık bir başlangıç dozu (300 mg'lık iki enjeksiyon), bunu takiben iki haftada bir subkutan enjeksiyon olarak verilen 300 mg'dır. (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/DUPXENT150kb_e9f88728-b58f-4fd0-83a1-58ce524d60fd.pdf).

- Dupilumab ile TKS, TKİ ve UV ışık kombinasyon tedavilerinin eş zamanlı kullanımı pratikte iyice yerleşmiştir.
- Astım, nazal polip ve alerjik rinokonjonktivit veya eozinofil özofajit gibi tip 2 komorbiditeleri olan AD hastalarında dupilumab tedavisi komorbid hastalıklara da etkili olabilir (8).
- Dupilumab tedavisinde genel yaklaşım uzun süreli remisyonu sağlamak için bir yıl kadar tedaviye devam etmektir.
- Tedavi izlemi için herhangi bir biyokimyasal parametreye veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra, dupilumab doz sıklığı doktor-aile ortak kararı ile azaltılabilir. Örneğin, ilacın kullanım sıklığının birkaç ay boyunca iki haftada birden 3-4 haftada bire düşürülmesi, ardından tolere edildiğinde daha da azaltılması ve bu şartlarda hastalık kontrolü sadece bir TKS kullanımı ile sağlanabiliyorsa, her altı haftada bir uygulama, sonrası ilaç kesilmesi denenir (1, 8).
- Dupilumab ile 16 haftalık AD tedavisinden sonra yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Kısmi cevap veren bazı hastalarda 16. haftadan sonra tedaviye devam edilmesi durumunda klinik iyileşme daha belirgin olabilir (https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/DUPXENT150kb_e9f88728-b58f-4fd0-83a1-58ce524d60fd.pdf).
- Dupilumaba yeniden başlamak gerektiğinde (üç haftadan uzun bir ara verilirse bir yükleme dozu yapılabilir) genellikle başlangıçtaki iyileşme düzeyi sağlanır (1).
- Bir biyolojik ilacın kullanımı sırasında ara verip yeniden başlanması klinik olarak ilgili ilaç için antikor gelişimine

neden olabilir (4). Yapılan Faz 3 çalışmalarında dupilumab ile aşırı duyarlılık reaksiyonu olan iki hastada yüksek ilaç antikor titresine saptanmıştır (12).

Yan etkiler

Oküler yüzey hastalığı (OSD; konjonktivit, keratit, göz kuruluğu, yanma-batma, kaşıntı, blefarit ve bulanık görme), baş-boyunda eritem, enjeksiyon yeri reaksiyonları daha nadir olarak geçici eozinofili (özellikle ilaç başladıktan 4 ila 8 hafta sonra belirginleşir, genellikle 16. haftada gerileme eğilimindedir), alopesi areata, psöriasiform döküntüler, enflamatuar artrit, entesit/entesopati ve baş ağrısıdır (1, 2, 6, 13). Altı yaş ve üzeri 128 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama tedavi süresi 15 ay olan hastalarda dupilumab genellikle iyi tolere edilmiştir. En yaygın ve tipik yan etkiler baş ve boyun dermatiti (%20), deride eritem, kaşıntı, soyulma (%11) ve göz kuruluğu (%8) olmuştur (14).

- **Oküler yüzey hastalığı**, çocukların küçük bir kısmında görülür ve dupilumab'ın AD dışındaki kullanımlarında görülmez. Oküler yüzey hastalığı, çoğu hastada tedavinin ilk haftalarında veya aylarında ortaya çıkmış ve genellikle hafif veya orta şiddette bir kliniğe sebep olarak dupilumab tedavisine devam edilmesine rağmen düzelmiştir (14).
- Dupilumab kullanan 3300'den fazla hastayı analiz eden sistematik bir incelemede, **konjonktivit** insidansı %26,1 olarak bildirilmiştir (15). Atopik dermatit şiddetinin yüksek olması ve geçmişte oküler inflamasyon öyküsü varlığı, ilaca bağlı konjonktivit gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (2). Dupilumab alan AD'li bir hasta bilateral hiperemik ve kaşıntılı gözlerle başvurduğunda konjonktivit açısından değerlendirilmelidir. Tanıyı doğrulamak ve tedaviyi yönetmek için oftalmoloji konsültasyonu önerilir. Çoğu konjonktivit anti-enflamatuar göz damlaları ile tedavi edilebilir ve nadiren tedavinin kesilmesine neden olur (16). Hafif şiddette konjonktivit tedavisinde suni gözyaşı, sodyum hiyalüronat, trehaloz/hiyalüronat gözyaşı veya anti-histaminik göz damlası kullanılırken, orta veya şiddetli konjonktivitlerde kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri veya siklosporin içeren anti-enflamatuar göz damlaları veya merhemlerin kullanılması gerekir (16).
- Dupilumab ilişkili **baş-boyun eritemi/dermatiti** ergenlik öncesi çocuklara kıyasla ergenlik sonrası daha sık ortaya çıktığı ve yaş arttıkça görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (17). İlaç yan etkisi olarak bildirilen yüzde

eritem ve enflamasyonun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. *Malassezia* spp. kolonizasyonu, psöriazis ve alerjik kontakt dermatit gibi çeşitli tetikleyicilerin bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür (17). Baş-boyun eritemini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaçlar; TKS, TKİ, ve antifungal ilaçlardır, baş-boyunda gözlenen eriteme bağlı dupilumab kesilme oranı %11 olarak raporlanmıştır (18).

- Dupilumab tedavisi sonrası **eklem** şikâyetleri genellikle tedavinin başlamasından hemen sonra ve ilk dört ay içinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Hastalarda tedavi sonrası ortaya çıkan, bir veya birkaç eklemi tutan hafif eklem ağrısı varlığında ibuprofen gibi bir NSAİİ ilaç ile konservatif tedavi uygulanabilir. Orta-ağır şiddette ağrı ve çoklu eklem tutulumu varlığında ilaç kesilmesi düşünülmeli, hasta NSAİİ veya sistemik steroid tedavisi açısından değerlendirilmeli ve romatoloji konsültasyonu istenmelidir (19).
- Dupilumab tedavisi altında **mikozis fungoides** veya **Sézary sendromu** bildirilen vakalar, bunun tedavinin maskeleyici bir etkisi mi yoksa malign transformasyon ile mi ilişkili olduğu tartışmasını gündeme getirmiştir (20).
- Tip 2 yolağı hedef alan etki mekanizması hem immün hem de epidermal anormallikleri düzeltme potansiyeli taşısa da, klinik çalışmalarda dupilumab tedavisi artan

enfeksiyon riski açısından izlenmiştir (4). Atopik dermatiti olan 54 hastayı randomize ederek oluşturulan ve 16 hafta boyunca dupilumab (haftada 200 mg) veya plasebo ile tedavi edilen hastaların değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada dupilumab ile tedavi edilen hastalarda *S. aureus* kolonizasyonunun azaldığı ve mikrobiyal çeşitliliğin arttığı gösterilmiştir (21). Yirmi iki çalışmada yer alan 3303 hastayı ele alan bir metaanalizde dupilumab kullanımı sonrası %5,8 oranında *Herpes Simplex Virus* (HSV) enfeksiyonu (non-oküler HSV, Herpes üveitis reaktivasyonu, orofasiyal HSV reaktivasyonu) rapor edilmiştir (15).

- Atopik dermatit tedavisinde dupilumab kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkiler **Şekil 1**'de özetlenmiştir.
- Atopik dermatitli erişkinlerde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, dupilumabın **aşılara** (Tdap ve kuadrivalan meningokokal polisakkarit) verilen antikor yanıtlarını olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (22). Dupilumab kullanımı sırasında atenüe canlı aşı uygulamasının etkileri ise bilinmemektedir. Dupilumabın başlanmasından en az dört hafta önce aşılama yapılması ve vaka bazında canlı aşılarla olan ihtiyacın değerlendirilmesi önerilmektedir. Erişkin çalışmaları baz alındığında, inaktif influenza aşısı da dahil olmak üzere herhangi bir inaktif aşının uygulanması için dupilumabın kesilmesine gerek yoktur (23).



Şekil 1. Atopik Dermatit Tedavisinde Dupilumab Kullanımı ile İlişkili Yan Etkiler (22)

OMALİZUMAB

- Omalizumab, IgE'ye karşı geliştirilmiş bir antikordur ve serbest IgE'yi bağlar. IgE'nin mast hücresi, bazofil ve epidermal dendritik hücrelere bağlanmasını ve immünolojik etkilerini inhibe eder (3).
- Atopik dermatit patogeneğinde IgE aracılı reaksiyonların rol alması, IgE'yi bağlayarak mast hücresi degranülasyonunu sınırlayıp, enflamatuvar yanıtı baskılayan anti-IgE tedavisinin AD tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, literatürde etkinlikle ilgili sonuçların tartışmalı olması ve omalizumab tedavisine yanıtı değerlendirecek özgül belirteçlerin bulunmaması omalizumab için genel bir öneri yapılmasını kısıtlamaktadır.
- Omalizumab, astım ve kronik ürtiker tedavisi için lisans almasına rağmen AD tedavisi için onaylanmamıştır (8, 24). Omalizumab, ağır ve dirençli seyreden AD hastalarının bir kısmında klinik fayda sağlayan, güvenli ve iyi tolere edilen, ancak pahalı bir tedavi gibi görünmektedir (25).
- Atopik dermatit tedavisi için hastalarda genel olarak her 2-4 haftada bir, 150-450 mg arasında değişen farklı dozlar kullanılmıştır.
- Omalizumab tedavisinin daha düşük bazal serum IgE düzeyi olan hastalarda, çok yüksek düzeyde serum IgE'si olan hastalara kıyasla, daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (24).
- Atopik dermatitte omalizumab kullanımı ile ilişkili bir sistematik meta-analizde, hastaların %50'sinden azının anlamlı bir klinik iyileşme (SCORAD-50, EASI-75 veya IGA 0 veya 2 puanlık azalma) gösterdiği saptanmıştır. Omalizumab kullanımıyla ilişkili klinik sonuçlar; yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, eşlik eden astım öyküsü ve 600 mg/ay veya daha fazla omalizumab kullanımı ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir (26).
- ADAPT (Atopic Dermatitis Anti-IgE Pediatric Trial) çalışması, 24 hafta boyunca eşlik eden alerjik hastalığı (astım, alerjik rinokonjonktivit veya besin alerjisi) olan ağır pediatrik AD tedavisinde omalizumabın olası rolünü değerlendiren bir Faz 4 çalışmadır. Bu çalışmada omalizumab dozu, tedavi öncesi ölçülen bazal serum IgE (30-1500 IU/mL) ve vücut ağırlığına göre belirlenmiş ve belirli bir formül $[0,016 \times \text{ağırlık(kg)} \times \text{IgE seviyesi (kUA/L)}]$ kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışma, oma-

lizumabın atopi ve şiddetli egzaması olan bir pediatrik popülasyonda başlangıçtaki yüksek serum IgE seviyelerine rağmen AD şiddetini önemli ölçüde azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak bu gelişme, ana sonuç için (objektif SCORAD) klinik olarak önemli olan minimum farkın altında kalmıştır (27).

- Otuz dört çalışmayı (12 vaka, 15 vaka serisi, 5 prospektif çalışma, 2 küçük pilot RKÇ) değerlendiren bir sistematik derlemede omalizumab tedavisi ile 214 hastanın %79'u değişken derecelerde fayda sağlarken, %21'i fayda görmemiş ya da olumsuz etkilenmiştir (28).
- Omalizumab genel olarak iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve bazı çalışmalar dört yıla kadar mükemmel tolere edilebilirlik bildirmektedir (29).
- Omalizumab tedavisinin izlenmesi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir. Omalizumab uygulamasını takiben IgE seviyeleri yükselir ve ilacın kesilmesinden sonra bir yıl kadar yüksek kalabilir (8). Paraziter enfeksiyonlar için yüksek risk taşıyan ve solunum yolu alerjisi olan erişkin hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada omalizumab alan grupta paraziter hastalık insidansında ılımlı bir artış saptanmıştır (30).
- Omalizumabın en yaygın **yan etkileri** uygulama bölgesi reaksiyonları, boğaz ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, alerjik reaksiyonlar ve egzamada kötüleşmedir (31). Omalizumabın AD veya diğer alerjik hastalıklar için kullanılan diğer ilaçlarla bildirilmiş herhangi bir etkileşimi yoktur.

TRALOKİNÜMAB

- Tralokinumab, IL-4Rα/IL-13R1α heterodimer aktivasyonunu azaltmak için IL-13 sitokini doğrudan inhibe eden yüksek afiniteli bir IgG4 mAb'dir (1).
- IL-13'ün IL-13Rα1 ve IL-13Rα2'ye bağlanmasını kompetitif olarak bloke eden tralokinumab 2021 yılında, AD'li erişkinlerde FDA onayı (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/-761180lbl.pdf) almıştır. Tralokinumab'ın FDA onayı "Orta-ağır AD'li erişkinlerin tedavisinde, topikal reçeteli tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya bu tedavilerin kullanımı önerilmiyorsa ise endikedir" şeklindedir.
- Tralokinumab, 2021 yılında öncelikle erişkinlerde, 2022 güncellemesi ile 12 yaş ve üzeri **adölesanlarda**

EMA onayı (https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/adtralza-eparproduct-information_en.pdf) almıştır. Tralokinumab'ın EMA onayı "Sistemik tedaviye aday olan kanıt 12 yaş ve üzeri adölesan ve erişkin orta-ağır AD'li hastaların tedavisinde endikedir" şeklindedir.

- Atopik dermatitte sistemik tedavileri değerlendiren 149 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta-analizde tralokinumab, dupilumaba benzer şekilde iyi güvenlik profilinde ve orta düzeyde etkinlikte bulunmuştur (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (9).
- Tralokinumabın monoterapi olarak veya TKS'ler ile kombinasyon hâlinde etkinliği çeşitli randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tralokinumab, 1596 hastanın değerlendirildiği idantik ECZTRA-1 ve ECZTRA-2 Faz 3 çalışmalarında güvenlik/etkinliği kanıtlandıktan sonra orta-şiddetli AD'si olan yetişkinler için onaylanmıştır.
- Erişkinler için önerilen tedavi şeması, tedavinin başlangıcında 600 mg yükleme dozundan sonra iki haftada bir 300 mg'dır. On altı haftalık tedaviden sonra neredeyse tamamen düzelmiş bir cilt elde eden hastalarda her dört haftada bir doz azaltımına gidilebilir (11).
- Dupilumab ile karşılaştırıldığında IL-13 inhibitörlerinin farklı bir rolü olup olmayacağı henüz belirsizdir. İlaça bağlı istenmeyen etkiler dupilumab kullanımına benzerdir (6). Tralokinumab ile plasebo alan grup kıyaslandığında daha sık meydana gözlenen yan etkiler viral ÜSYE, konjonktivit ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (32).
- Özellikle, tralokinumabın dupilumabtan daha düşük oküler komplikasyon oranlarına sahip olduğu görülmektedir. Topikal kortikosteroid, TKİ ve UV ışık tedavisi ile kombine edilerek kullanılabilir.
- Tedavi izlemi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayene gerekmez (8). Henüz pediatrik hastalar için tralokinumab geniş ölçüde mevcut olmasa da ECZTRA-6 denemesi, yakında adölesanlar için FDA onayını almasını sağlayabilir (6).

LEBRİKİZUMAB

- Lebrikizumab, IL-4Rα/IL-13R1α heterodimer aktivasyonunu azaltmak için IL-13 sitokininini doğrudan inhibe eden yüksek afiniteli bir IgG4 mAb'dir (3).

- Anti-IL-13 monoklonal antikoru olan lebrikizumab, çözünür IL-13'e yüksek afiniteyle bağlanır ve IL-13 ile reseptör arasındaki etkileşimi bloke ederek IL-13Rα1/IL-4Rα kompleksinin oluşumunu engeller. Lebrikizumab, IL-13'ün IL-13Rα2 tuzak reseptörüne bağlanmasını engellemez, dolayısıyla bu endojen düzenleyici mekanizmayı sürdürmesine izin verir (33).
- Lebrikizumab, Eylül 2023'de EMA onayı almıştır. Lebrikizumabın EMA onayı, "Sistemik tedaviye aday olan yetişkinlerde ve vücut ağırlığı en az 40 kg olan 12 yaş ve üzeri adölesanlarda orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir" şeklindedir. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ebglyss_en.pdf)
- Lebrikizumab, Eylül 2024'de FDA onayı almıştır. Lebrikizumabın FDA onayı, "Topikal tedaviyle yeterli olarak hastalığı kontrol altında alınamayan veya bu tedavileri alamayan yetişkinlerde ve vücut ağırlığı en az 40 kg olan 12 yaş ve üzeri adölesanlarda orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir" şeklindedir. (chrome-extension://efaidnbmnnnbpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761306Orig1s000correctedlbl.pdf)
- Lebrikizumab ile yapılan Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında EASI, vücut yüzey alanı ve kaşıntı skorlarındaki anlamlı iyileşme, orta ila şiddetli AD tedavisinde lebrikizumabın etkinliğini ortaya koymaktadır (33).
- Lebrikizumab ile erişkinlerde yapılan bir Faz 2b çalışmasında EASI, IGA0/1 ve kaşıntı için doza bağımlı iyileşme saptanmıştır. Daha önce dupilumab tedavisine yanıt vermeyen 12 hasta lebrikizumab almak üzere randomize edildiğinde tedavinin 16. haftasında hastalardan beşinin EASI-75'e ulaştığı görülmüştür (34).
- Adölesan ve erişkinlerin dahil olduğu randomize çift kör Faz 3 klinik lebrikizumab çalışmaları birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (NCT04146363, NCT04178967, NCT04250337) (1, 6).
- Lebrikizumab için farklı dozların etkili olduğu kanıtlanmış olsa da, optimal doz rejimleri henüz belirlenmemiştir. Atopik dermatit alevlenmelerinde TKS'lerin lebrikizumab ile kombinasyon hâlinde kullanımı faydalı olabilir.
- İlaça bağlı gözlenen istenmeyen etkiler arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, eozinofili, HSV enfeksiyonları

ve konjonktivit rapor edilmiştir. Lebrikizumab tedavisinde dupilumab alanlara göre daha düşük oküler komplikasyon oranları saptanmıştır.

- Tedavi izlemi için herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir (8, 34).

NEMOLİZUMAB

- Nemolizumab IL-31Rα'yı hedefleyen bir mAb'dir (3). Nemolizumab, AD'de cilt bulgularına kıyasla kaşıntı üzerinde daha fazla etki gösteren bir biyolojik ilaçtır. Mart 2022'de Japonya'da mevcut tedavilerin yeterince etkili olmadığı AD ilişkili kaşıntı için onay almıştır (35).
- Nemolizumab, AD'nin en rahatsız edici semptomu olan kaşıntıyı etkili bir şekilde azaltır ve bu sayede cilt semptomlarını iyileştirir. Ayrıca uyku da dahil olmak üzere yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olur.
- Atopik dermatit patogenezinde yer alan ve kaşıntıya sebep olan sitokin IL-31'in ekspresyonunun çocuklarda erişkinlere göre daha fazla olması nemolizumab tedavisinin çocukluk çağında daha fazla etkinliğe sahip olabileceğini düşündürse de AD tedavisinde rolü hâlen belirsizdir. Bununla birlikte, nemolizumab ile yapılan Faz 2 ve Faz 3 yetişkin çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir (6).
- Erişkinlerde yapılan bir Faz 2b çalışmasında 30 mg nemolizumab ve TKS tedavisi ile hastalarda EASI skorlarında, PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale), uyku ve DLQI (Dermatology Life Quality Index) ölçümlerinde belirgin düzelme saptanmıştır (36, 37). On üç ve üzeri yaştaki AD hastalarının dahil edildiği Faz 3 çift kör bir çalışmada orta-şiddetli kaşıntısı olan hastalara 16 hafta süreyle, topikal tedavilerle birlikte her dört haftada bir subkutan nemolizumab (60 mg) verilmiş, topikal tedavilere ek olarak nemolizumab alan grupta plasebo ve topikal tedavi alan gruba göre kaşıntı şikâyetinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Tedavinin etkinliği, başlangıçtan 16 haftaya kadar pruritus görsel analog skala skorundaki ortalama yüzde değişim ile doğrulanmıştır (38).
- Topikal ilaçlar ve oral antihistaminikler ile kontrol altına alınamayan orta-ağır şiddette kaşıntısı olan hastalarda uzun dönem nemolizumab tedavisi ile yapılan Faz 3 çalışmada benzer şekilde kaşıntıda kalıcı bir yanıtla iyileşme olduğu, 16. haftada EASI, uyku ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 68

haftaya kadar olan veriler, kaşıntı, cilt semptomları ve yaşam kalitesinin iyileşmeye devam ettiğini ortaya koymuştur (39).

- Nemolizumab ile çocuk ve adolesanlarda Faz 2/3 çalışmaları hâlen devam etmektedir (NCT03921411, NCT04921345, NCT03985943, NCT03989349, NCT03989206). Mevcut çalışmalara göre, nemolizumaba ek olarak nemlendiriciler, TKS ve TKİ kullanılması (kurtarma tedavisi), AD ve ilişkili kaşıntı tedavisinde sinerjistik bir etkiye sahip olabilir (8).
- Nemolizumab kullanımına bağlı görülen **yan etkilerin** enjeksiyona bağlı reaksiyonlar, kas-iskelet ve bağ dokusu semptomları, AD'de kötüleşme, cilt enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, karın ağrısı, ishal, periferik ödem ve artmış kreatin fosfokinaz olduğu bildirilmiştir. Nemolizumab tedavisi sırasında cilt semptomları kötüleşebileceğinden, hastalar dikkatle izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (örneğin topikal anti-enflamatuvar ilaçlarla tedavinin yoğunlaştırılması veya gerektiğinde ilacın kesilmesi yoluyla).
- Nemolizumab tedavisi için izlemde herhangi bir biyokimyasal parametre veya muayenenin gerekli olduğu bildirilmemiştir.
- Nemolizumab'ın AD hastaları için kalıcı bir etkinliğe sahip olup olmadığı ve güvenli olup olmadığı daha uzun süreli büyük çalışmalar ile ortaya konulacaktır (36).

Atopik dermatit tedavisinde kullanılabilecek biyolojik ilaçlara ilişkin kanıt düzeyleri ve öneriler **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Atopik Dermatit Tedavisinde Kullanılabilecek Biyolojik İlaçlara İlişkin Kanıt Düzeyleri ve Öneriler

Kabul görmüş güvenlik profili ve yüksek yanıt oranları ile dupilumab, dirençli orta-şiddetli AD'de ilk seçenek hâline gelmiştir (**Kanıt düzeyi A**)

Çocuk ve adolesanlar için uzun dönem verileri dupilumab tedavisinin kabul edilebilir ölçüde güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir (**Kanıt düzeyi A**)

Omalizumabın AD'de kullanımı ile hastalık belirti ve bulgularında gözlemlenebilir ancak ılımlı ve değişken fayda sağladığı gözlenmiştir (**Kanıt düzeyi B**)

Atopik dermatit tedavisinde tralokinumab, dupilumaba benzer şekilde iyi güvenlik profilinde ve orta düzeyde etkinlikte bulunmuştur (**Kanıt düzeyi B**)

KAYNAKLAR

- Butala S, Paller AS. Biologics in the management of childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):681-685.
- Butala S, Castelo-Soccio L, Seshadri R, Simpson EL, O'Shea JJ, Bieber T, et al. Biologic Versus Small Molecule Therapy for Treating Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Clinical Considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(5):1361-1373.
- Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Delavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD013206.
- Boguniewicz M. Biologics for Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(4):593-607.
- De Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, Agner T, Alfonso JH, De Schepper S, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥ 2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):2153-2165.
- Kondratuk K, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern Interventions for Pediatric Atopic Dermatitis: An Updated Pharmacologic Approach. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(2):367-389.
- Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M, Thaçi D, Barbarot S, Bagel J, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):80-87.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-1431.
- Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Díaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1470-1492.
- Lockhart MK, Siegfried EC. Evolving Landscape of Systemic Therapy for Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2022;40(2):137-143.
- Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(2):307-320.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348.
- Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):628-636.
- Parmar NV, Abdula MA, Al Falasi A, Krishna CV. Long-term real-world experience of the side effects of dupilumab in 128 patients with atopic dermatitis and related conditions aged 6 years and above: Retrospective chart analysis from a single tertiary care center. *Dermatol Ther*. 2022;35(5):e15415.
- Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):139-147.
- Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis. *Drugs R D*. 2019;19(4):311-318.
- Muzumdar S, Zubkov M, Waldman R, DeWane ME, Wu R, Grants-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1520-1521.
- Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguat V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1339-1347.
- Jay R, Rodger J, Zirwas M. Review of dupilumab-associated inflammatory arthritis: An approach to clinical analysis and management. *JAAD Case Rep*. 2022;21:14-18.
- Jfri A, Smith JS, Larocca C. Diagnosis of mycosis fungoides or Sézary syndrome after dupilumab use: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1164-1166.
- Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolk T, Vrbanc A, Kotol P, et al. IL-4R α Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):191-202.
- Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158-167.
- Martinez-Cabriaes SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):443-455.
- Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100519.
- Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol*. 2017;56(1):18-26.
- 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(6):1719-1722.
- Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174(1):29-37.
- Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: evidence for and against its use. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):480-487.
- Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):788-797.

30. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207.
31. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(4):1053-1076.
32. Simpson EL, Merola JF, Silverberg JI, Reich K, Warren RB, Staumont-Sallé D, et al. Safety of tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of five randomized, double-blind, placebo-controlled phase II and phase III trials. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):888-899.
33. Bernardo D, Bieber T, Torres T. Lebrikizumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(5):753-764.
34. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, Gopalan R SE. Efficacy and safety of Lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A Phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):411-420.
35. Kaneda N. Pharmacological profiles and clinical findings of nemolizumab as treatment for pruritus associated with atopic dermatitis. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2023;158(3):282-289.
36. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):173-182.
37. Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, Lynde C, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Nemolizumab is associated with a rapid improvement in atopic dermatitis signs and symptoms: subpopulation (EASI $\geq$ 16) analysis of randomized phase 2B study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1562-8.
38. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med*. 2020;383(2):141-150.
39. Kabashima KD, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):642-651.

H2. Medikal Tedavi

IV. Alerjene Özgü İmmünoterapi

Prof. Dr. Özlem KESKİN

Atopik dermatit (AD) patogeneğinde içsel olarak deri bariyer kusuru, immüdisregülasyon ve dış uyaran olarak alerjenler, iritanlar ve mikroorganizmalar rol alır (1-3). Alerjenlere yönelik eliminasyon her zaman yeterli olmamakta ve hastaların semptomları kontrol altına alınamadığında hayat kaliteleri, emosyonel sağlıkları ve sosyalleşmeleri negatif yönde etkilenmektedir (4). Alerjene özgü immünoterapi (AİT), alerjik hastalıklar için immün- modülatör bir tedavi olması nedeniyle AD tedavisi için potansiyel olarak etkili bir seçenek olarak görülmektedir.

ATOPIK DERMATİT VE AEROALERJEN DUYARLILIĞI İLİŞKİSİ

Atopik dermatit tetikleyicileri arasında iç mekan aeroalerjenleri (örneğin ev tozu akarı, evcil hayvan tüyü ve kürkü, hamamböceği ve küf) ve dış mekan aeroalerjenleri (örneğin ağaç, çimen ve yabancı ot polenleri) bulunur (5-7). Ev tozu akarlarına duyarlılık özellikle AD'li çocuklarda yaygındır (%48,9) ve ev tozu akarlarına karşı güçlü deri prik testi (DPT) reaksiyonu olan çocuklarda AD şiddeti daha yüksektir (7).

Atopik dermatit alevlenmelerinde etkili olduğu saptanan ev tozu akarları gibi alerjenler, alerjene özgü enzimatik aktiviteleri ve doğrudan doğal ve adaptif hücre aktivasyonu yoluyla epidermal bariyerin bozulmasına katkıda bulunmanın ötesinde spesifik hücresel ve humoral mekanizmalar yoluyla doğrudan ve adaptif enflamatuar süreçleri yönlendirebilir (8, 9). Bu mekanizmalar IL-4, IL-13, TSLP, IL-25, IL-33 ve GM-CSF gibi mediatörlerin salınımına neden olarak deride enflamasyona ve kaşıntıya neden olur (10, 11).

ALERJENE ÖZGÜ İMMÜNOTERAPİ

Alerjene özgü immünoterapi (AİT) spesifik duyarsızlaştırma veya hiposensitizasyon olarak adlandırılır ve immün toleransı sağlamak için alerjik bir hastaya belirli bir alerjenin artan miktarlarda uygulanmasını içerir. Alerjene özgü immünoterapi, alerjik hastalıkların doğal gidişini değiştirebilen tek tedavi seçeneğidir. Tedavi subkutan immünoterapi (SKİT) ve sublingual immünoterapi (SLİT) şeklinde uygulanır. Subkutan immünoterapi ve SLİT, alerjik rinit ve astımlı hastalarda aeroalerjenlere karşı alerjileri gidermede güvenli ve etkili tedaviler olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (12, 13).

Alerjen immünoterapi uygulaması için bu konuda uzmanlığa sahip alerji uzmanlara erişim gereklidir. Subkutan immünoterapi, anafilaksi dahil sistemik alerjik reaksiyonları tedavi edebilen bir alerji uzmanı gözetiminde ve tam teşekküllü alerji merkezinde uygulanmalıdır (14).

i. Etkinlik

Alerjene özgü immünoterapinin, doğuştan gelen hücreler tarafından IL-10 üretimini indüklemesi, epitelyal onarım ve JAK-STAT yolunun modülasyonu dahil olmak üzere çoklu anti-enflamatuar, immünomodülatör ve protolerjenik mekanizmaları aktive etmesi, diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi AD'li hastalarda da etkili olacağını düşündürmektedir (15, 16).

Atopik dermatit tedavisinde AİT'in etkisi ve yan etkisini araştıran önemli bir sistemik derleme ve meta-analiz 2023 yılında yayınlanmıştır. Meta-analize 4 kıta (Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika) ve 13 ülkeden 23 randomize kontrollü çalışma (11 SKİT ve 12 SLİT dahil edilmiştir). SCORAD endeksine göre orta-ağır şiddette ağır AD'si olan, standart tedaviye (örneğin orta potensli TKS veya TKİ) AİT veya plasebo eklenen 1957 yetişkin ve pediatrik hastanın (ortalama yaş 19 yıl; ortalama yaş aralığı 4-34 yıl) sonuçları incelenmiştir. Meta-analize dahil edilen çalışmaların çoğu ev tozu akarı [*D. pteronyssinus* (*Der p*) ve/veya *D. farinae* (*Der f*)] ile AİT (%83), %17 si ise polen AİT veya bildirilmemiş alerjenle yapılmış olup AİT süresi 12 (3-36)

aydır. Bu kapsamlı meta-analizde, AİT'in AD şiddetini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiğini orta kesinlikle kanıtla gösterilmektedir. Ancak kaşıntı, uyku bozukluğu ve alevlenmelere etkisi düşük bulunmuştur. Atopik dermatit tedavisinde AİT başarısı ile ilgili olarak en güçlü kanıt, diğer çevresel alerjenlerden ziyade ev tozu akarı alerjenleri ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Yaş, SKİT/SLİT kullanılması, AİT süresi, bazal AD şiddeti, kullanılan ev tozu akarı tipi (*Der p* ve/veya *Der f*), tekli/çoklu alerjen AİT, tekli/çoklu alerjen duyarlı hasta gibi etkenlerin AİT'in etkisini değiştirmede gösterilmiştir (17).

Görsel Analog Skalası (VAS), AD semptomlarının 1-10 arasında derecelendirildiği indeks olup tedaviye yanıtı değerlendiren. Randomize kontrollü SLİT ve SKİT çalışmalarında bazal duruma göre 6. ve 12. ayda VAS skorunda anlamlı düzeyde iyileşme, kurtarıcı ilaç kullanımında azalma saptanmıştır (18-22).

Yedi SLİT ve üç SKİT çalışmasını değerlendiren ve 2024 yılında yayımlanan bir meta-analizde AD'li hastalara uygulanan AİT tedavisinin AD şiddetini azalttığı, semptom kontrolünde başarı sağladığı, kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığı, AİT sonrası alerjen spesifik IgG4 seviyelerinin yükseldiğini ve eozinofil sayılarının azaldığı saptanmıştır. Sistemik yan etki profilinin düşük olduğu ve sonuç olarak AD tedavisinde AİT'in etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir (23). Yine AD'de AİT'in biyobelirteçlere etkisini değerlendiren bir çalışmada ev tozu akarı SKİT'in, spesifik IgE konsantrasyonu ve periferik kan toplam eozinofil sayısını, özellikle şiddetli AD'de başlangıçtan 12 aya kadar önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (24). Bir başka çalışmada da *Der f* hem de *Der p*'ye özgü ortalama IgG4 düzeyleri, 12. ayda SLİT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükselmiştir (19).

Birçok randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının ışığında, ev tozu akarı ile yapılan SKİT ve SLİT, eşlik eden alerjik rinit ve/veya astımı olan seçilmiş hastalarda AD'nin tedavisi için ek bir tedavi aracı olarak önerilebilir (**Kanıt düzeyi A**).

Topikal tedaviye yanıt vermeyen, ev tozu akarı alerjisi olan, astım ve/veya alerjik rinitin eşlik ettiği AD'li hastalarda ev tozu akarı ile SKİT uygulaması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Topikal tedaviye yanıt vermeyen, ev tozu akarı alerjisi olan, astım ve/veya alerjik rinitin eşlik ettiği AD'li hastalarda ev tozu akarı ile SLİT uygulaması

önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**). Ev akarı alerjisi olan ve karşılaşma sonrası alevlenme yaşayan orta-ağır AD'li hastalara SKİT/SLİT uygulanabilir. Alerjene özgü immunoterapi alerjik astım ve/veya alerjik rinitin bulunması durumunda birden fazla hastalık için fayda sağlayabilir.

Hafif AD'li hastalarda standart topikal tedaviye AİT'in eklenmesi önerilmez (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü negatif**).

ii. Yan etki

Alerjik rinit ve astımda görülenlere benzer olup, SKİT için en sık lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (bireylerin %66'sı), SLİT için en sık orofaringeal kaşıntı (bireylerin %13'ü) olarak saptanmıştır. Subkutan alerjen immünoterapisi alanların yaklaşık %10'unda sistemik reaksiyonlar (%0,14) veya tedavinin kesilmesine neden olacak kadar şiddetli reaksiyonlar (%1,2) meydana gelirken SLİT ile nadir sistemik reaksiyon gözlenmiştir (17). Subkutan alerjen immünoterapisi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, bunu takip eden sistemik reaksiyonlar ve ilacın kesilmesine neden olacak kadar önemli advers olaylar olmak üzere önemli ölçüde yan etkiye neden olurken, SLİT ile advers olaylardaki (öncelikle geçici orofaringeal reaksiyonlar) artışın önemsiz olduğu saptanmıştır. Subkutan alerjen immünoterapisi ve SLİT ile ilgili yan etki profili AD çalışmalarında alerjik rinit ve astım çalışmalarına benzerdir.

ATOPIK DERMATİTTE AİT İLE İLGİLİ DİĞER REHBERLERİN ÖNERİLERİ

Amerikan Alerji Astım İmmünoloji Akademisi ve Amerikan Alerji Astım İmmünoloji Kolejinin AD Ortak Kılavuzu

Kılavuz orta-şiddetli AD olan ve orta potensli topikal tedaviye dirençli olan veya intoleransı olan veya orta potensli topikal tedaviyi kullanamayan hastalarda, AİT'in standart topikal tedaviye eklenmesini önermektedir (Orta kesinlikle kanıt, Pozitif (koşullu) Öneri) (14). Kılavuz hafif AD hastalarda, standart topikal tedaviye AİT'in eklenmesine karşı öneride bulunmaktadır (Zayıf Negatif (koşullu) Öneri) (14).

Avrupa Egzama Kılavuzu (EuroGuiDerm)

Rutin bir tedavi olarak önermemekle birlikte aeroalerjen duyarlılığı olan ve duyarlı oldukları aeroalerjenle karşılaşma sonrası alevlenme yaşayan AD'li hastalara duyarlı oldukları aeroalerjenle AİT'i %100 uzlaşma ile önermektedir (Kanıt A / Güçlü Pozitif Öneri) (25).

GALEN (The Global Allergy and Asthma European Network)

Son yıllarda, birçok randomize kontrollü çalışma, ev tozu akarı ile yapılan SLİT'in, eşlik eden alerjik rinit ve/veya astımı olan seçilmiş hastalarda hafif-orta şiddette AD'nin tedavisi için ek bir terapötik araç olduğunu belirtmiştir (26).

Mevcut kanıtlar aeroalerjen AİT'in AD şiddetini azaltıp hayat kalitesini artırarak ve kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığını, semptom kontrolü yaptığını ve hasta açısından önemli ölçüde iyileştirici olduğunu göstermektedir (17, 23). Atopik dermatitli hastalarda, aynı zamanda AİT'e yanıt vermesi muhtemel alerjik komorbiditeler (örneğin alerjik rinit veya astım) bulunması durumunda özellikle akar AİT, birden fazla hastalık için fayda sağlayabilir.

Ev tozu akarı dışında alerjenler, optimal doz veya dil altı tabletlerinin yararı gibi konularda AİT'in kısa vadeli (ay) ve uzun vadeli (yıl) sonuçlarının değerlendirilmesi için daha geniş serili RKÇ'lara ihtiyaç vardır. Mevcut SLİT çalışmaları daha çok SLİT damlalarını ele alırken, SLİT tabletleri ile yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:10-22.
2. 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(2):295-299.
3. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):233-246.
4. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JL. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:402-410.
5. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):96-103.
6. Chong AC, Chwa WJ, Ong PY. Aeroallergens in atopic dermatitis and chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(7):67-75.
7. Kutlu A, Karabacak E, Aydin E, Ozturk S, Taskapan O, Aydinöz S, et al. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(6):369-373.
8. Chevigne A, Jacquet A. Emerging roles of the protease allergen Der p 1 in house dust mite-induced airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):398-400.
9. Kim DH, Choi E, Lee JS, Lee NR, Baek SY, Gu A, et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125983.
10. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Folster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(11):1930-1938.
11. Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, Flader K, Goncharova S, Boudreau JE, et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):187-200.
12. Cox L, Nelson H, Lockett R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-S55.
13. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockett R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy: a focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(3):276-282.
14. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinowas RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):274-312.
15. Traidl S, Werfel T. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis. *Hautarzt.* 2021;72(12):1103-1112.
16. Golebski K, Layhadi JA, Sahiner U, Steveling-Klein EH, Lenormand MM, Li RCY, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity.* 2021;54(2):291-307.
17. Yepes-Núñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccacci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-158.
18. Yu N, Luo H, Liang D, Lu N. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with atopic dermatitis: A randomized controlled study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(2):69-74.
19. Kim M, Lee E, Yoon J, Jung S, Song KB, Choi EJ, et al. Sublingual immunotherapy may be effective in reducing house dust mite allergies in children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr.* 2022;111(11):2142-2148.

20. Liu L, Chen J, Xu J, Yang Q, Gu C, Ni C, et al. Sublingual immunotherapy of atopic dermatitis in mite-sensitized patients: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):3540-3547.
21. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2014;53(5):650-655.
22. Bogacz-Piaseczyńska A, Bożek A. The effectiveness of allergen immunotherapy in adult patients with atopic dermatitis allergic to house dust mites. *Medicina (Kaunas).* 2022;59(1):15.
23. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lin MJ, et al. Advancements in allergen immunotherapy for the treatment of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1316.
24. Nahm DH, Kim ME, Kwon B, Cho SM, Ahn A. Clinical efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in patients with atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1420-1426.
25. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904-1926.
26. Zuberbier T, Abdul Latiff A, Aggelidis X, Augustin M, Balan RG, Bangert C, et al. A concept for integrated care pathways for atopic dermatitis-A GA² LEN ADCARE initiative. *Clin Transl Allergy.* 2023;13(9):e12299.

H2. Medikal Tedavi

V. Diğer Tedaviler

Prof. Dr. Pinar UYSAL

ISLAK SARGI TEDAVİSİ

- Islak sargı, orta-ağır atopik dermatiti (AD) olan altı ay ve üzerindeki çocuk ve erişkinlerde kullanılan sistemik bir oklüzyon tedavisidir. Islak sargı güvenli ve etkili bir tedavi yaklaşımıdır (1, 2). Orta-ağır AD alevlenmesinde ıslak sargı tedavisi önerilebilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: zayıf pozitif**). Standard topikal tedavilere yani Niedner sınıflaması basamak I-III topikal kortikosteroid (TKS) veya takrolimusa yanıtız olgularda ve ağır veya sık tekrarlayan AD lezyonu olan hastalarda topikal ilaç ve nemlendiricilerin emiliminin artırılması amacıyla kullanılır (3, 4). Islak sargı uygulaması ve basamakları **Resim 1** ve **Tablo 1**'de sunulmuştur (3, 5, 6).



Resim 1. Islak sargı tedavisi uygulanmış bir süt çocuğu

Tablo 1. Islak Sargı Uygulaması (3, 5, 6)

- Genişliği uygun bir elastik tubular bandaj seçildikten sonra hastanın kol, bacak ve gövdesi için uzunluk ayarlanarak iki çift olacak şekilde bandajlar kesilir. Gerekli olması durumunda yüz maskesi için tubular bandaj veya gazlı bez kesilir.
- Islak sargı uygulaması öncesinde hastanın batırma ve çıkarma şeklinde 5-10 dakika süre ile ılık bir banyo yapması istenir. Yumuşak bir havlu ile cilde sürtme işlemi yapmadan fazla suyun alınması gerekir.
- Küçük çocuklarda işlemi en az iki kişinin uygulaması, üşümeyi engellemek için hızlı davranılması ve işlem öncesi eldiven giymesi gerekir.
- Banyodan sonraki 3-5 dakika içerisinde lezyon yerlerine uygun TKS (Niedner sınıflaması basamak I-III), vücudun diğer tüm bölgelerine deri üzerindeki tüylerin çıkış yönünde olacak şekilde bol miktarda vazelin sürülür.
Veya
Nemlendirici ile dilüsyon yapılmış olan TKS (süt çocuklarında yüze veya gövdeye 1:19 konsantrasyonda, erişkinlerde gövdeye 1:9 veya 1:3 konsantrasyonda) hazırlanır ve tüm vücuda sürülür.
- Ilık su içinde birinci takım bandajlar ıslatılır ve fazla su sıkılır. İkinci takım bandajlar kuru kalmalıdır.
Veya
Hastaya daha önce giydirilmiş nemli bandajlar bir sprey yardımı ile de ıslatılabilir.
- Islak sargı materyalleri ilk tabaka olarak giydirilir.
- Kuru sargı materyalleri ikinci tabaka olarak nemli tabaka üzerine giydirilir.
- Kol, gövde ve bacak bandajları birbirine iliştilererek dikilir.
- Benzer şekilde baş ve boyundaki lezyonlar en az iki kat olacak şekilde gazlı bez veya tubular bandaj ile kapatılır. Baş ve boyunun çok sıkılmadığından emin olunmalıdır.
- Hastanın üşümemesi için hafif bir pamuk pijama giydirilerek işlem sonlandırılır.
- Başlangıçta nemli tabakanın kuruması durumunda her 2-4 saatte bir bandajlar açılarak nemlendirme yapılmalıdır. Pansumanlar günde iki kez değiştirilmelidir.
- Bu işlemlerin uygulama süresi 1-24 saat/gün, tedavi süresi 4-7 gün/haftada, en az üç gün en fazla 14 gün olmalıdır.

- **Endikasyonları;** akut AD alevlenmesi, akut eritrodermik dermatit, inatçı kaşıntı ve standard topikal tedavi uygulamalarına yanısızlık durumlarıdır (5, 7). Sulu ve sıızıntılı akut AD lezyonlarında özellikle TKS emiliminin bozulması durumunda kısa süreli ıslak sargı uygulaması yapılabilir (8, 9).
- Tedavide derinin soğuması ile vazokonstriksiyon elde edilmesi, epidermal su tutulumunun artırılması böylece transepidermal su kaybının azaltılması ve epidermal interselüler yağ içindeki lamellar yapının düzenlenmesi hedeflenir (10). Deri üzerinde fiziksel bir bariyer oluşturulur ve kaşıma/kaşınma siklusu engellenir. Dış ortamdaki iritanlar ve alerjenlerin deri içine penetre olmasının engellenmesi de sağlanır (4, 6, 11).
- Islak sargı materyalleri bu işlem için üretilmiş standart elastik tubular bandajlar (örneğin Tubifast® ve Coverflex®) olabileceği gibi evde bulunan pamuklu kıyafetler (örneğin pijama ve çorap) veya gazlı bez gibi tekstil ürünleri de olabilir (12). Tubular bandajlar 20 kereye kadar kullanılabilir.
- Islak sargı, hastalar hastaneye yatırılarak ya da yakın doktor gözlemi altında evde uygulama şeklinde yapılmalı, işlemler konuda tecrübeli bir sağlık personeli tarafından hastalara detaylı olarak anlatılmalıdır. Islak sargının başarısında hasta ve yakınlarının tedaviye uyumu ve sık kontrol vizitlerine katılım oldukça önemlidir.
- Hastaların günlük rutinlerini etkileyebilmesi nedeni ile tüm vücut uygulaması yerine kişiye özel yaklaşımlar benimsenebilir, lezyon yerine lokal ıslak sargı uygulaması veya gece boyu yapılacak ıslak sargı uygulamaları tercih edilebilir. Gece uyku süresince olan uygulama, kaşınmaya bağlı deri tahrişini de azaltacaktır.
- Topikal kortikosteroid kullanılarak yapılan uygulamalar, tek başına nemlendirici kullanılması göre daha etkilidir (4, 13). Nemlendirici ile dilue edilmiş potensi I-II olan TKS'lerin (yüz için 1:19, çocuklarda tüm vücut için 1:9 oranında, erişkinlerde tüm vücut için 1:9 - 1:3 oranında) tüm vücuda uygulanması veya tercihen lezyon yerlerine TKS (Niedner sınıflaması potensi I-III) diğer vücut alanlarına sadece nemlendirici uygulanması yapılabilir.
- Tedavi esnasında kullanılan TKS'lerin (örneğin mometazon furoat vs flutikazon propiyonat) etkinlikleri arasında fark saptanmadığı gibi düşük (%5) ve yüksek doz (%25) flutikazon propiyonat konsantrasyonu eşit etkilikte bulunmuştur (14, 15). Islak sargı yönteminde TKS veya TKI'nin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamaktadır.
- Uygulama süresi günde 1 ila 24 saat, haftada 4 ila 7 gün arasında, en fazla 14 gün süre ile kullanılması güvenli bulunmuştur (2, 7, 16, 17).
- Tedavi yanıtının ortalama 3-4 gün içinde alınmaya başlaması beklenmektedir (4). Yanıt alınması durumunda uygulama sıklığı ve süresi kademeli olarak azaltılmalıdır (12). Tedavinin etkinliği uygulama kesildikten sonra bir aya kadar devam edebilmektedir (18).
- Islak sargının proaktif tedavi olarak uygulanması önerilebilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: zayıf pozitif**). Proaktif tedavide ıslak sargının dört haftaya kadar dilue edilmiş Niedner sınıflaması potensi I-II olan TKS (yüz için 1:19, gövde için 1:3 oranında) ile uygulanması, tek başına nemlendirici kullanılarak uygulanmasına göre daha etkilidir (19).
- Hastalar yakından takip edilmeli, gerekli durumda serum kortizol düzeyine bakılmalıdır. Puberte döneminde TKS kullanımına bağlı olarak stria gelişiminde artış olabilmesi nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır (5).
- Islak sargının dezavantajları pahalı ve zaman alıcı bir tedavi olması, eğitimli sağlık personeli gerektirmesi, gün içinde hastanın konforunda azalma ve üşümedir. Ayrıca TKS'lerin emiliminde artış olması, uzun süre veya yüksek doz TKS maruziyeti sonrasında ortaya çıkabilecek steroid yan etkileri, hipotalamo-pituitar aksın (HPA) baskılanması, lezyonların saçlı deri ve katlandı bölgelerinde olması durumunda uygulama zorluğu, ciltte lokal irritasyon, maserasyon, enfeksiyonlardır (*Stafilococcus* spp. folikülit, impetigo, deri çatlaklarında kutanöz *Pseudomonas* spp. ve *Herpes simplex virus* enfeksiyonu). Ağır kutanöz veya sistemik bir enfeksiyon belirtilmemiştir (2).
- Enfeksiyon gelişme durumunda tedaviye ara verilmeli ve enfeksiyonun tedavisi düzenlenmelidir (12). Yaygın impetigo varlığında antibiyotik tedavisinden 48-72 saat sonrasında alınan kültürde üreme olmaması durumunda ıslak sargı tedavisine yeniden başlanmalıdır. Egzema herpeticum enfeksiyonu ıslak sargı tedavisi için mutlak bir kontrendikasyondur (5). Islak sargı uygulamasının enfeksiyon esnasında veya enfeksiyon riski varlığında kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü negatif**).

- **Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA)** aksın geçici olarak baskılanması ve sabah kortizol düzeyinin düşmesi durumunda tedaviye ara verilmesi ile iki hafta içinde semptomların düzeldiği gösterilmiştir (15, 18). Düşük doz TKS'lerin tercih edilmesi, TKS'lerin %5-10 konsantrasyona dilue edilerek kullanılması veya uygulama dozunun azaltılması durumunda HPA aksında baskılanma riski azalmaktadır (14, 15, 17).

GİYİLEBİLİR TEKSTİL ÜRÜNLERİ

a) Gümüş kaplı giyilebilir tekstil ürünleri

Gümüş antiseptik özelliği ve mikrobiyal direnç gelişiminin düşük olması nedenleri ile uzun yıllardır cerrahi işlemlerde ve yara bakımında kullanılmaktadır. Gümüş kaplı giyilebilir tekstil ürünleri AD'li hastalarda uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Gümüş kaplı tekstil ürünlerinde (örneğin Podycare®) %20 oranında gümüş bulunur. Gümüş kaplı tekstil ürünleri deride *S.aureus*'un yanı sıra *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'ın kolonizasyonunu da azaltabilir (20).

Atopik dermatitli hastalarda (n=15) yedi gün süre ile gümüş kaplı giyilebilir tekstil ürünü giyen hastalarda tedavinin ikinci günden itibaren hastalığın şiddetinin azaldığı (SCORAD skorunda düşme) bu etkinin yedinci güne kadar devam ettiği, kıyafet çıkarıldıktan bir hafta sonra bile (14. gün) *S.aureus* kolonizasyonunun düşük kaldığı gösterilmiştir (21). Atopik dermatit tedavisinde gümüş kaplı giyilebilir tekstil ürünü kullanılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**). Gümüşün antiseptik özelliği olması nedeni ile enfeksiyon riski olan hastalarda tercih edilebilir.

Bugüne kadar yapılan toksikolojik incelemelerde yara yerinden gümüş emilimimine bağlı yan etki saptanmamıştır (22).

b) İpek dokudan oluşan tekstil ürünleri

Tekstil ürünlerinin yapısında bulunan pamuk veya yün içeriğindeki kısa ve kalın yapıdaki lif dokusu, hareket esnasındaki sürtünmenin de etkisi ile AD'li hastalarda derinin tahrişine neden olabilir. Ayrıca, pamuk ve yün içerikli tekstil ürünlerinde nemin tutulması da irritasyonu artırabilir (20, 23). İpek dokudan oluşan ve *serisin* içermeyen tekstil ürünlerinin (örneğin Dermasilk®) yapısındaki iplikçikler ise düz ve yumuşak yapıda olması nedeni ile kıyafetin kayganlığını sağlar, ter emme kapasitesini artırır, kaşınmaya bağlı irritasyonu azaltarak derideki kaşıntı döngüsünü engelleyebilir. İpek deriden su kaybını azaltır, vücut ısısının

korunmasını sağlar ve derinin kurumasını (*kserosis*) engeller. Yara çalışmalarında üzeri ipek doku ile kaplı yaraların daha hızlı epitelize olduğu görülmüştür. Ayrıca ipek tekstil kumaşına suya dirençli anti-mikrobiyal özellik gösteren kuaterner amonyum bileşiği olan AEGIS™ kaplaması *S. aureus* kolonizasyonunu engelleyebilir (20, 24). Bugüne kadar yapılan çalışmaların kısıtlı sayıda hastada yapılmış olması, birçok çalışmada randomizasyonun olmaması, çalışmaların heterojen ve sonuçların çelişkili olması, birçok çalışmanın firma destekli olması nedenleri ile gümüş kaplı giyilebilir tekstil ürünü ve ipek dokudan oluşan tekstil ürünün AD lezyonlarının iyileştirmesi üzerine güçlü bir kanıt bulunmamaktadır.

c) Nanotekstil ürünleri

Yeni teknolojiler ile üretilen nanopolyesterden oluşan nanotekstil ürünü giysilerin; geniş yüzey alanı-hacim oranı, geçirgenliği, soğutucu etkileri olması nedenleri ile AD tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir pilot çalışmada, nanotekstil ürününün elastik visküz yapıdaki standart elastik bandaj (örneğin Tubifast®) ile yapılan ıslak sargı kadar etkili olduğu gösterilmiştir (25). Bu konuda bilgilerimizin kısıtlı olması nedeni ile AD tedavisinde önerilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

FOTOTERAPİ

- Fototerapi orta-ağır derecedeki kronik, kaşıntılı ve likenifiye lezyonlarda tercih edilmesi önerilebilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**) (26-28).
- Fototerapi standart tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen, yaşam kalitesi fiziksel veya psikolojik nedenler ile önemli düzeyde bozulmuş olanlar ve dupilumab tedavisi uygulanamayan çocuk (6 yaş ve üzeri) ve erişkinlerde tercih edilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**) (26, 27).
- Atopik dermatit tedavisinde etkin olduğu gösterilmiş fototerapi seçenekleri dar-bant UVB (NB-UVB, 311-313 nm) ve orta veya düşük doz UVA1 (315-400 nm) dir (29-32). Erişkin hastalarda orta doz UVA1 ve NB-UVB uygulanırken çocuklarda NB-UVB öncelikle tercih edilmesi önerilmelidir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**).
- Fototerapi akut ve kronik AD'de monoterapi olarak uygulanabileceği gibi hastanın bireysel durumuna göre diğer sistemik tedaviler (TKS, SKS veya dupilumab) ile birlikte de kullanılabilir.

- Ultraviyole radyasyonu, deride anti-enflamatuar ve immünomodulator etki ile Th2 hücre fonksiyonunu ve sitokin salınımı azaltır, T hücre apoptozunu sağlar ve stratum korneum kalınlığını artırır. Mast hücre degranülasyonu ve beta-endorfin artışı kaşıntıyı azaltır, anti-pruritik etki ile Th2 sitokin inhibisyonu yapar (29). Ayrıca, anti-mikrobiyal etki ile *S. aureus* ve *Malassezia* spp. kolonizasyonunu azaltabilir (30).
- Seçilecek fototerapi türü hastanın klinik özelliklerine, hastanın yaşına, AD'nin tutulum yeri ve ağırlığı, derinin fotoduyarlılığı, cihazın ulaşılabilirliği ve maliyete göre belirlenir (30, 33). Akut, erode, sızıntılı ve enfekte lezyonlarda fototerapi uygulanmamalıdır (16, 34).
- NB-UVB ve düşük-orta UVA1, orta-ağır kronik AD tedavisinde birçok fototerapi çeşidine göre etkinlik, ulaşılabilirlik, maliyet ve yüksek güvenlik profili nedeniyle öncelikle tercih edilir. NB-UVB, geniş-bant UVB'ye göre deride eritem yapma riski daha düşüktür, güvenlidir ve etki profili geniştir (31, 35-39).
- Fototerapi uygulamasındaki kısıtlılıklar; yüksek cihaz maliyeti, teknik altyapı, deneyimli bir personel eşliğinde uygulama gerekliliği ve hasta uyumudur (33).
- Fototerapi genel olarak güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir. Az sayıda hastada görülen kısa ve uzun dönemli yan etkiler; deride oluşabilecek fotohasarlar (güneş yanığı, cilt hassasiyeti, geçici eritem, kaşıntı veya polimorf ışık erüpsiyonu), kserozis, aktinik keratoz, HSV enfeksiyonunun aktivasyonu ve ışığın göze teması ile gelişebilecek akut keratit ve konjunktivit. Yüksek doz veya kümülatif UV ışınına maruz kalma fotoyaşlanma ve uzun dönemde potansiyel olarak karsinogenez riski taşır (40).
- Fototerapi için kesin kontrendikasyonlar; hastanın geçmişinde deri kanseri olması veya kanser için risk taşıması, sistemik immün supresif ilaç kullanması, deri kanserine yatkınlık yaratan hastalıklardan kseroderma pigmentosum, sistemik lupus eritematosus, Rothmund-Thomson sendromu, trikotiyodistrofi, Cockayne sendromu, Bloom sendromu veya Gorlin-Goltz sendromunun eşlik etmesidir.

KAYNAKLAR

1. Devillers ACA, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: A practical guideline. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:24-27.
2. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Feito Rodríguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688-695.
3. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klennert MD. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):400-406.
4. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):123-139.
5. Oranje AP, Devillers AC, Kunz B, Jones SL, DeRaeve L, Van Gysel D, et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1277-1286.
6. Hon KL, Wong KY, Cheung LK, Ha G, Lam MC, Leung TF, et al. Efficacy and problems associated with using a wet-wrap garment for children with severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(5):301-305.
7. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-2744.
8. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis: Part 1 - General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(1):137-153.
9. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:19-24.
10. Lee JH, Lee SJ, Kim D, Bang D. The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(10):1360-1368..
11. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(1):e1-e20.
12. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinowsky RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312.

13. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Fölster-Holst R, Ring J, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial. *Dermatology*. 2002;204(1):56-59.
14. Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(4):343-348.
15. 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(5):999-1004.
16. 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.
17. Eichenfield LF, Tom W, Berger T, Krol A, Paller A, 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;71(1):116-132.
18. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):579-585.
19. Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, Rizopoulos D, Van Praag MCG, Van Gysel D, et al. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1076-1082.
20. Haug S, Roll A, Schmid-Grendelmeier P, et al. Coated textiles in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:144-151.
21. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology*. 2003;207(1):15-21.
22. Hollinger MA. Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. *Crit Rev Toxicol*. 1996;26(3):255-260.
23. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):127-131.
24. Koller DY, Halmerbauer G, Böck 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(4):335-338.
25. He H, Koh MJ, Lee HY, Ang SB. Pilot study of a customized nanotextile wet garment treatment on moderate and severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):52-57.
26. Bayer DK. A practical approach to caring for atopic dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(6):686-691.
27. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Executive summary: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(2):342-345.
28. 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(1):28-33.
29. Kurz B, Berneburg M, Bäuml W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(8):882-897.
30. Patrizi A, Raone B, Ravaoli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:511-520.
31. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-1926.
32. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther*. 2021;222:107784.
33. Grundmann SA, Beissert S. Modern aspects of phototherapy for atopic dermatitis. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:121797.
34. Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):801-806.
35. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. 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.
36. Xiao H, Gu X, Huang Y, Zhu W, Shen M. Phototherapy for atopic dermatitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(3):233-240.
37. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD013870.
38. Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):660-670.
39. Juarez MC, Grossberg AL. Phototherapy in the pediatric population. *Dermatol Clin*. 2020;38(1):91-108.
40. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):196-199.

H2. Medikal Tedavi

VI. Atopik Dermatit Alevlenmesine Yaklaşım

Prof. Dr. Koray HARMANCI

Atopik dermatit (AD) alevlenmeleri, ek tedavi müdahaleleri gerektiren AD semptomlarının akut ve klinik anlamda kötüleşmesi şeklinde tanımlanır (1). Epidermal bariyer disfonksiyonu sonucu artan hassasiyet ve kaşıma ile ilgili uyarılar, AD'nin kötüleşmesine neden olarak enflamasyonun kısır döngüsünü sürdürür. Bu nedenle ilaç tedavisi ile enflamasyonun kontrol altına alınması, AD'de alevlenmenin sıklığını da azaltacaktır (2).

Atopik dermatit alevlenmelerinin tedavi protokolü; akut semptomların etkin şekilde kontrolü, uzun süreli iyilik hâlinin korunması ve yeni alevlenmeleri önlemesini hedeflemelidir.

AKUT SEMPTOMLARIN ETKİN KONTROLÜ

a. Topikal Kortikosteroidler

Alevlenmelerde enflamasyon ve kaşıntıyı azaltabilmek için hızlı bir şekilde uygun topikal kortikosteroid (TKS) kullanmak önemlidir. Topikal kortikosteroidler, özellikle akut faz AD'de kullanılan ilk ve en önemli anti-enflamatuvar ilaçlardır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (2, 3). Topikal kortikosteroidlerin yeterli güç, doz ve sürede verilmesi durumunda tedavide başarı sağlanabilir. Topikal kortikosteroidlerin gücü Avrupa'da kullanılan Niedner sınıflamasında zayıftan (sınıf I) güçlüye (sınıf IV) kadardır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan sınıflandırmada ise TKS potensi en güçlüden (sınıf I) zayıfa (sınıf VII) doğru sıralanmıştır (4).

Akut alevlenmelerde çocuklarda kısa süreli düşük-orta potens (Niedner sınıf I-II), adolesan ve yetişkinlerde orta-güçlü potens (Niedner sınıf III-IV) tercih edilmelidir. Yüz, boyun ve genital bölge lezyonlarında yan etkiler daha hızlı gelişebileceği için hafif-orta güçte bir TKS tercih edilmelidir. Alevlenen lezyonları kontrol etmek için TKS'ler günde iki kez *parmak ucu ünitesi* (PUÜ) dozunda uygulanmalıdır. Remisyon sağlandığında TKS günde bir kez uygulanabilir

(**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (2). Topikal kortikosteroid kullanımı sırasında nemlendiricilerin de lezyon yeri dışında tüm vücuda kullanılmasına devam edilmelidir. Alevlenmelerin başlangıç aşamasında düzenli nemlendirici kullanımına ek olarak düşük veya orta potensli TKS'lerin günde bir veya iki kez lezyon yerine uygulanması yeterli olacaktır. Kaşıntı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için önemli bir semptomdur ve kaşıntı tamamen geçmeden TKS ile tedaviye son verilmemelidir (1).

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri; hastanın yaşına, tedavi süresine, TKS'nin gücüne, ilacın uygulandığı vücut bölgesine ve lezyonun yüzey alanının genişliğine bağlı olarak değişir. Lokal olarak görülen yan etkiler; deride atrofi, peteşi, stria, telenjektazi, deride renk değişikliği, yüzde rozasea benzeri dermatit, hipertrikozis, akneiform döküntü ve enfeksiyonlara yatkınlıktır. Alevlenme dönemlerinde TKS'lerin uygun dozlarda 2 ila 6 hafta kullanılması durumunda deri enfeksiyonları, atrofi veya diğer lokal cilt değişiklikleri gibi yan etkilerin belirgin oranda artmadığı bilinmektedir (5). Bir Cochrane sistematik derlemesinde çocuk ve yetişkinleri içeren 3574 RKÇ değerlendirildiğinde, kısa dönem (1-6 hafta) ve uzun dönem (16-20 hafta) boyunca hafif, orta ve güçlü TKS uygulayanların sadece %1'inden azında (26 olguda) cilt atrofisi bildirilmiştir. Sistemik yan etkiler ise özellikle çocuklarda uzun süreli güçlü potens TKS kullanımı sonrasında görülen hipotalamo-pituitar aksın (HPA) baskılanması, Cushing sendromu veya büyüme ve gelişmenin duraklamasıdır. Ancak yan etkilerin çoğu uygunsuz TKS kullanımı ile ilişkili olduğu için AD tedavisi konusunda hastalar ve hasta yakınları eğitilmelidir. Topikal kortikosteroidler; gebelik döneminde güvenli bir şekilde kullanılabilir ancak yaygın deri lezyonu olanlarda yoğun kullanım olursa fetal büyüme üzerine olumsuz etkileri olabilir. Emzirme döneminde emzirmeden hemen önce göğüs bölgesine kullanımı durumunda bebekte yan etkiler gelişebilir (6).

b. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörlerinden (TKİ) takrolimus pomad ve pimekrolimus krem, AD alevlenme tedavisinde kullanılan önemli anti-enflamatuar ilaçlardır (4). Ülkemizde pimekrolimus üç ay ve üzeri, takrolimus %0,03'lük pomadı iki yaş ve üzeri, %0,1'lik pomadı 15 yaş ve üzeri AD'nin akut alevlenmelerinde kullanım için ruhsatlıdır.

Topikal kortikosteroidlerden farklı olarak TKİ'ler deri atrofi yapmadıkları ve deri penetrasyonları daha düşük olduğu için özellikle hassas ve derinin ince olduğu vücut bölgelerinde (örneğin yüz, gözkapağı, perioral bölge, aksillar bölge, intertriginöz bölgeler ve anogenital bölge) kullanım için endikedir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Alevlenme dönemlerinde TKİ'lerin günde iki kez uygulanması lezyonların ve kaşıntının giderilmesinde etkilidir. Topikal kalsinörin inhibitörleri glokom veya katarakt yapmaz (4, 7). Topikal kalsinörin inhibitörlerinin birçok klinik çalışmada güvenlik verileri (takrolimusun 10 yıllık, pimekrolimus beş yıllık) bildirilmiştir. Başlangıçta yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen ilk verilerde TKİ'lerin lenfoma riskinde artışa neden olduğu gösterilmesi nedeniyle FDA tarafından malignensi uyarısında bulunulmasına rağmen takrolimus pomadın her iki formülasyonunun kullanıldığı çocuk ve yetişkinlerde yürütülen uzun vadeli bir güvenlik çalışmasında 10 yıldan fazla süre zarfında kanser veya lenfoma riskinde artış gösterilememiştir. Ayrıca, TKİ uygulamalarında melanom dışı cilt kanseri, diğer maligniteler veya fotokarsinogenite riskinde artış görülmemiştir (8).

Takrolimus pomad ve daha az ölçüde pimekrolimus krem, özellikle alevlenme durumunda yanma hissine ve AD'nin geçici olarak kötüleşmesine neden olabilir (**Kanıt düzeyi A**) (4). Takrolimus pomad eroziv ya da ülseratif yüzeylere uygulanamaz ve bu bölgelerde ilacın etkinliği sınırlıdır (9).

c) Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidlerin (SKS) etkileri güçlü ve hızlı başladığı için ağır AD'li hastalarda akut alevlenme döneminde veya başka bir tedaviye geçilecekse köprü tedavisi olarak kısa süreli kullanımları tercih edilmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin AD şiddetini iyileştirdiğini, yaşam kalitesi, kaşıntı veya uyku bozukluğu üzerinde çok az etki sağladığı veya bazı vakalarda ise hiç iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (7).

Sistemik kortikosteroidlerin diğer topikal ilaçlar ile birlikte, düzenli ve uzun süreli kullanımları yan etki riskini önemli ölçüde artırdığı için önerilmemektedir (10, 11). Akut alev-

lenmelerin tedavisinde bir veya iki hafta 0,5 mg/kg/gün kullanılması önerilmektedir (12). Tedavi mümkün olan en kısa sürede azaltılmalı veya kesilmelidir.

Sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli ve yüksek dozlarda (>0,5 mg/kg/gün) kullanımda cilt atrofi, kilo alımı, uyku bozukluğu, hiperglisemi, hipertansiyon, stria gelişimi, peptik ülserler/gastrit, osteoporoz ve enfeksiyonlara karşı duyarlılıkta artma gibi yan etkiler görülebilir (13).

d) Islak Sargı

Islak sargı; akut veya eroziv lezyonları olan ve standart topikal uygulamayı tolere edemeyen hastalarda uygulanan sistemik bir oklüzyon tedavisidir. Altı aydan büyük hastalar AD alevlenmesinde sızıntılı lezyonlar kontrol altına alınmaya kadar ıslak sargı tedavisi ile tedavi edilebilir. Islak sargı AD alevlenmesinde etkilidir ve ilaçlara toleransı artırır.

Dilüe edilmiş TKS'ler ile ıslak sargı pansumanlarının 14 güne kadar (genellikle üç güne kadar) kullanılması, TKS'lerin geçici sistemik aktivitesi dışında ciddi yan etkilerin rapor edilmediği güvenli bir atak tedavisi olabilir (14, 15). Ancak, bu tedavi yaklaşımı henüz standardize hâle getirilmemiştir.

e) Antimikrobiyal İlaçlar ve Antiseptikler

Staphylococcus aureus ile klinik olarak enfekte olmuş AD hastalarında, sefalosporin gibi sistemik antibiyotikler kısa süreli kullanılabilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (16). Topikal antibiyotiklerin uzun süreli uygulanması, direnç ve duyarlılık riskini artırabileceği için önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**) (16).

Topikal kortikosteroid ve TKİ tedavisine yanıt alınmazsa ya da belirgin bir enfeksiyon varsa, topikal antiseptiklerin kullanımı düşünülebilir ve bakteriyel direnç gelişimi açısından topikal antibiyotiklere tercih edilir (16). Bakteriyel süperenfeksiyonun klinik belirtileri varsa, seyreltilmiş sodyum hipoklorit ile antiseptik banyolar dahil olmak üzere topikal antiseptik ilaçlarla tedavi düşünülebilir (16).

f) Antihistaminikler

Genel olarak AD'de sistemik H1-antihistaminiklerin kaşıntı giderici etkisi için sınırlı sayıda kanıta dayalı veri bulunmaktadır. Birinci kuşak H1-antihistaminiklerin AD hastalarında kaşıntı amacı ile kullanılması önerilmemektedir. İkinci kuşak H1-antihistaminiklerin AD alevlenmelerinde sadece ürtikerin eşlik ettiği durumlarda kısa süreli kullanımları uygundur (4).

UZUN SÜRELİ REMİSYONUN KORUNMASI VE YENİ ALEVLENMELERİN ÖNLENMESİ

Proaktif Tedavi

Proaktif tedavi; akut dönemde reaktif tedavi yöntemi ile remisyona elde edildikten sonra tekrarlayan alevlenmelerin önlenmesi için nemlendiriciler ile birlikte TKS veya takrolimus pomad (haftada iki kez) uygulaması olarak tanımlanır (2).

Orta veya ağır AD tedavisinde ya da aynı vücut bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan AD'lilerde orta ya da güçlü bir TKS (Niedner sınıf II-III) ile uzun süreli proaktif tedavi kullanımı önerilmektedir (17). Proaktif tedavide sık relaps olan vücut bölgelerine haftada iki kez TKS veya takrolimus pomad uygulaması ile alevlenme oluşma zamanının uzadığı gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (17-19).

Yetişkinlerde takrolimus %0,1 pomadın, çocuklarda takrolimus %0,03 pomadın, haftada iki kez kullanımı ile alevlenmelerde azalma sağladığı, güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır (19). Ancak, proaktif tedavide tercih edilmesi gereken öncelikli ilaç, kullanım süresi, takip ve yan etkiler konularında hâlen yanıtlanmamış sorular vardır.

KAYNAKLAR

1. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-2744.
2. Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, et al. English Version of Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021. *J Dermatol*. 2022;49(10):e315-e375.
3. Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt*. 2001;52(11):1062-1074.
4. 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;32:657-82.
5. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinowas RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312.
6. Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD013356.
7. Chu DK, Chu AWL, Rayner DG, Guyatt GH, Yepes-Nuñez JJ, Gomez-Escobar L, et al. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1493-1519.
8. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):375-381.
9. 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 randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;330(7490):516.
10. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356-369.
11. Drucker A, Eyerich K, de Bruin-Weller M, Thyssen JP, Spuls P, Irvine A, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768-775.
12. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-1431.
13. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96(2):115-123.
14. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Feito Rodríguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688-695.
15. Kohn LL, Kang Y, Antaya RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):306-311.
16. 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 II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-878.
17. 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(2):415-428.
18. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hootehem 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.
19. 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(2):76-87.

H2. Medikal Tedavi

VII. Reaktif ve Proaktif Tedavi Kavramları ve Endikasyonları

Doç. Dr. Deniz ÖZÇEKER

Atopik dermatit (AD) tedavinin temel taşı olan topikal kortikosteroid (TKS) veya topikal kalsinörin inhibitör (TKİ) tedavilerinin, sadece lezyonlu deriye uygulanması ve lezyonlar düzeldikten sonra azaltılarak kesilmesi *reaktif tedavi* olarak tanımlanır. Derinin daha önce etkilenmiş veya etkilenme olasılığı yüksek bölgelerine uzun süreli düşük dozda TKS veya TKİ ile birlikte tüm vücuda nemlendirici uygulanması ise *proaktif tedavi* olarak adlandırılmaktadır (1-3) (**Şekil 1**).

Proaktif tedavinin amacı, hastalığın alevlenme süresini uzatmak ve reaktif tedavi ihtiyacını azaltmaktır. Ancak proaktif tedaviye reaktif tedavi ile tüm görünür lezyonlar

başarıyla tedavi edildikten sonra başlanmalıdır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (2). Atopik dermatitli hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında lezyonsuz deri bölgelerinde bile mikro-enflamasyon olması proaktif tedavi gereksinimini desteklemektedir (**Tablo 1**) (4, 5).

Orta-ağır AD'de lezyon bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenme yaşayan hastalara TKS ile proaktif tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (3, 6, 7). Proaktif tedavide orta ya da güçlü bir TKS (Niedner sınıf II-III) alevlenmelerin sık görüldüğü yerlere haftada iki gün olacak şekilde uygulanmalıdır.



Şekil 1. Atopik dermatit tedavisinde reaktif tedavi ile remisyonun indüksiyonu (A-C) ve devamında proaktif tedavi ile idame ilaç uygulaması (D).

Tablo 1. Proaktif Tedavinin Avantajları ve Dezavantajları

Proaktif tedavinin avantajları	Proaktif tedavinin dezavantajları
- İyi güvenlik profili (düşük yan etki riski) - Maliyet etkinliği - Alevlenmelerin sayısında ve şiddetinde azalma - Yaşam kalitesinin artması	- İlaç uyumu gerektirmesi - Uzun vadeli (>52 hafta; hastalığa bağlı) kullanımına ilişkin veri olmaması - Tedavi kesildikten sonra uzun dönem yan etkiler açısından veri olmaması

Tablo 2. Proaktif Tedavide Kullanılan Topikal İlaçlar

Topikal preparat	Doz	Süre
Flutikazon propiyonat	2 gün/hafta	20 hafta
Metilprednisolon aseponat	2 gün/hafta	20 hafta
Takrolimus	2-3 gün/hafta	40-52 hafta
Çocuklarda %0,03 Yetişkinlerde %0,1		

Orta-ağır AD'de lezyon bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenme yaşayan hastalara TKİ ile proaktif tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (1-4). Takrolimusun haftada iki kez proaktif tedavi olarak kullanılması ile AD alevlenmelerinde azalma sağlandığı, tedavinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

- Proaktif tedavi ile ilişkili ilk çalışma 2002'de yürütülmüş olup 125 yetişkin ve 247 kişi çocuk hastada flutikazon propiyonat (FP) krem 24 hafta süre ile haftada iki gün kullanıldığında AD'nin tekrarlama riski 7 kat azalmıştır (6). Bu tedavi yaklaşımı daha sonra 2008 yılında çok merkezli olarak erişkin orta ve şiddetli AD'li hastalarda tekrarlanmış ve 12 ay süre ile haftada iki kez bu kez takrolimus %1 merhem uygulanmış, ilk alevlenme süresi proaktif tedavi grubunda 142 gün iken, reaktif tedavi grubunda 15 gün olarak bildirilmiştir (8).
- Topikal kortikosteroidler ve TKİ'ler proaktif tedavi olarak kullanıldığında alevlenmeleri geciktirmektedir (7, 9, 10). Ancak TKS'ler ile TKİ'leri proaktif tedavi özelinde karşılaştıran çalışma olmadığı için hangisinin daha etkin olduğu bilinmemektedir. Bir meta-analiz çalışmasında proaktif tedavide takrolimus, FP ve metilprednisolon aseponat'ın AD alevlenmelerini önlemede etkili olduğu ancak FP'nin haftada iki kez uygulanmasının, AD alevlenmelerini önlemede takrolimus %1 merheminden daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Aynı meta-analizde TKS'ler ile proaktif tedavi süresi 4-16 hafta iken, TKİ'leri ile 40-52 hafta olarak bildirilmiş ve her iki grup ilaç ile ciltte atrofik değişiklik gösterilmemiştir (3).

- Proaktif tedavide TKS'lerden metilprednisolon aseponat ve FP, TKİ'lerinden ise takrolimus ile klinik çalışma verileri mevcut olup hastanın yaşına, hastalığın şiddetine ve tutulan bölgeye göre karar verilmelidir (**Tablo 2**) (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (3). Bu nedenle özellikle hassas cilt bölgelerinde (örn. yüz, anogenital veya cilt kıvrımları), uzun süreli TKS kullanımı mevcut ise veya TKS'lere direnç söz konusu ise TKİ'ler tercih edilmelidir (11, 12).
- Proaktif tedavinin en önemli eksikliği uzun vadeli kullanımda güvenlik sorunu olmasıdır. Takrolimus için 12 ay süre ile kullanımı sonucu ciddi olumsuz bir etki bildirilmemişken; en sık uygulama yerinde yanma ve batma hissi bildirilmiştir. Topikal kortikosteroidlerin 48 haftalık kullanımından sonra cilt atrofisi ve ACTH uyarı testinde bozukluk saptanmıştır (3, 13). Çocuklarda 20 hafta süre FP ile nemlendirici kullanımının randomize edildiği bir çalışmada da ciddi herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (14). Hiçbir çalışmada TKS'ler ile proaktif tedavi için 48 haftadan daha uzun süre kullanım bildirilmediğinden proaktif tedaviye ne kadar süre devam edileceğine ve TKİ'lerine geçiş zamanlamasına dair bilgiler yetersizdir (6, 7, 10, 15, 16).
- Takrolimusun proaktif tedavide kullanımına ilişkin yapılan maliyet analizlerinde ise orta şiddetli AD'li hastalarda maliyet açısından ek yüke yol açmadığı, şiddetli AD'li hastalarda maliyet tasarrufu bile sağladığı görülmektedir (17, 18). Ayrıca bu tedaviler ile AD'li hastalarda yaşam kalitesinde de belirgin iyileşme olduğu görülmüştür (2, 4, 5).

KAYNAKLAR

- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2717-2744.

2. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):253-260.
3. 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(2):415-428.
4. Reitamo S, Allsopp R. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(1):34-44.
5. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema--an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(2):117-121.
6. 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(3):528-537.
7. Peserico A, Stadtler 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(4):801-807.
8. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63(7):742-750.
9. Thaı 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(6):1348-1356.
10. 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.
11. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(3):351-368.
12. 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(2):338-351.
13. 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(6):1114-1121.
14. Liu L, Ong G. A randomized, open-label study to evaluate an intermittent dosing regimen of fluticasone propionate 0.05% cream in combination with regular emollient skin care in reducing the risk of relapse in pediatric patients with stabilized atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):501-509.
15. Frlund AS, Thyssen JP, Deleuran M, Vestergaard C. Appraisal of Proactive Topical Therapy in Atopic Dermatitis: Pros and Cons. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):775-783.
16. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls?. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(1):59-66.
17. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaf M, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1322-1330.
18. 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 party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):387-395.

H2. Medikal Tedavi

VIII. Komplikasyonların Tedavisi

Doç. Dr. Ayça KIYKIM

Atopik dermatit (AD), tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla komplike olan ve bu enfeksiyonlar tedavi edilmediğinde invaziv enfeksiyonlar başta olmak üzere önemli komplikasyonlara yol açabilen kronik bir enflamatuvar cilt hastalığıdır.

ATOPIK DERMATİTTE ENFEKSİYONLARA ZEMİN OLUŞTURAN NEDENLER

Atopik dermatitte bağışıklık sistemi, çevresel etkenler ve deri bariyer kusurlarının etkileşimi enflamatuvar bir döngüye neden olarak derinin doğal bağışıklığını ve mikrobiyomu bozarak enfeksiyöz komplikasyonlara neden olur. Atopik dermatitli hastalarda stratum korneum, sağlıklı bireylere göre daha incedir ve transepidermal su kaybı artmıştır (1). Stratum korneumun yapısında filaggrin (FLG) önemli rol oynar. Filaggrin yıkım ürünleri olan pirolidon karboksilik asit ve ürokanik asit doğal nemlendirici faktörlerdir ve derinin neminin korunmasının yanı sıra deri yüzeyini asidifiye ederler. Aynı zamanda da kallikrein ve serin proteazların aktivasyonunu önlerler (2).

Filaggrin bozukluklarında görülen pH artışı *S. aureus*'un üremesi ve yapışmasını kolaylaştırır. Yine kallikrein artışı da Th2 yanıtını artırarak enflamatuvar bir duruma yol açar (3). Keratinositler, derinin fiziksel bariyerini oluşturur ve protein ve lipidlerin kaynağıdır. İmmün sistemin ilk basamak yanıtını oluşturmaya katkı sağlar. Beta defensin ve katelisinlerden oluşan antimikrobiyal peptidleri (AMP) üretirler. Keratinositler AMP'lerin doğrudan mikrobiyal patojenleri öldürmesinin yanı sıra IL-33, IL-25, ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) de üreterek grup 2 doğal lenfoid hücrelerini (ILC2) aktifler, dolayısıyla Th2 sitokinler artar ve doku onarımında rol oynar (4). Normal deri mikrobiyomu deri pH'sı, keratinositler ve nemden etkilenir. Deri florası yaş, cinsiyet ve diyetle farklılık gösterse de en sık saptanan mikroorganizmalar *Propionibacterium acnes*, *S. epidermidis* ve *Corynebacterium*'dur (5). Deri mikrobiyo-

munun devamlılığı *S. epidermis*'in Toll benzeri reseptörler 2 (TLR-2) ile etkileşimine dayanır. Hücre duvarındaki lipoteikoid asitin TLR-2'ye bağlanmasıyla *S. epidermidis* TLR-3 bağımlı deri enflamasyonunu baskılar. TLR-2 aktivasyonu keratinositlerden AMP üretimini uyarır, sıkı bağlantıları artırarak deri bariyer fonksiyonlarını iyileştirir ve mast hücrelerini ortama çağırır. Kommensal bakteriler özellikle *S. epidermidis* ve *P. acnes* ve *S. aureus*'un büyümesini engelleyen proteinler üretir (6).

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları arasında impetigo, selülit ve deri apseleri görülebilir. Atopik dermatitli deride *S. aureus* kolonizasyonu en sık enfeksiyon nedenidir ve AD'li olguların yaklaşık %90'ında *S. aureus* kolonizasyonu bildirilmektedir (7). *S. aureus* yanında *Streptococcus pyogenes* de AD'li hastalarda önemli bir enfeksiyon etkenidir (8). *S. aureus*'un virulansı çoğunlukla süper antijenleri ile ilişkilidir, lokal ve sistemik enflamasyona yol açarlar. Stafilokokal enterotoksin B IL-31 üretimini artırarak FLG ve defensin yapımını baskılar. Süper antijenler aynı zamanda konakta süper antijene özgü IgE yapımını da artırarak bazofil aktivasyonu ve histamin salınımına yol açar (9). Toplum-ilişkili metisilin dirençli *S. aureus*'un (MRSA) deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında artışı da AD patogene- zinde rol oynar. Atopik dermatit MRSA taşıyıcılığı için bir risk faktörüdür ve prevalansı %11-34 arasında iken sağlıklı bireylerde bu oran %1-3'dür. MRSA ile kolonize olmuş AD'li hastalar kortikosteroidler gibi topikal anti-enflamatuvar ilaçlara karşı daha dirençlidir.

Deri bariyerinin korunmasına yönelik uygulamalar tedavinin ana hedefi olmalıdır. Atopik dermatit lezyonlarının enfekte olduğu hastalarda antibiyotiklerin kısa süreli kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Küçük lokalize alanlarda topikal antibiyotiklerin (örneğin %2'lik mupirosin) kullanılması antibiyotik direncinin artması,

sensitizasyon, deri mikrobiyotası üzerine olumsuz etkileri ve polifarmasiye neden olabilmesi nedenleri ile önerilmeyebilir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf negatif**). Daha geniş lezyonlarda enfeksiyon varlığında, invaziv veya sistemik enfeksiyon düşünülen olgularda sistemik antibiyotikler (örneğin sefalekssin) tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (10). Tedaviye dirençli, müköpürülen akıntının eşlik ettiği yaygın lezyonlarda mümkünse yara kültürü alınmalı ve antibiyotik duyarlılığı değerlendirilmelidir (11). Uygulanacak antibiyotikler hem metisilin duyarlı (MSSA) hem dirençli *S. aureus* suşlarını kapsamalıdır. Vankomisin ile beraber anti-stafilokokal etkinliği olan bir beta-laktam tedaviye eklenmelidir (11). Bakteriyemi durumunda MRSA için vankomisin (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**), MSSA için nafsilin ve sefazolin ilk seçenek olarak tercih edilebilir (11). Tedavi süresi klinik yanıtla göre belirlenmelidir ancak ortalama 7-14 gün önerilir.

Atopik dermatitli hasta ve yakın temaslı aile bireylerinde *S. aureus* eradikasyonu için özetle; günlük deri bakımının uygulanması, atakların önlenmesi için tetikleyicilerden kaçınılması, kişisel hijyen önlemlerine uyulması (örneğin günlük banyo, el temizliği, deriye temas eden ürünlerin ortak kullanılmaması, tırnakların kısa ve temiz olması), ilk kullanım öncesi havlu/nevresim gibi ürünlerin yıkanması, ortak temas edilen alanların temizliğine dikkat edilmesi gerekir.

Enfeksiyon olmayan durumlarda direnç gelişmemesi için profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Metisilin dirençli *S. aureus* kolonizasyonu ve tekrarlayan şiddetli atakları olan hastalarda 5-10 gün süreyle günde iki kez nazal mupirosin önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**). Taşıyıcı aile bireylerinin de tedavisiyle hastalarda atak sıklığının azaldığı gösterilmiştir (11, 12).

Tedaviye yanıt vermeyen bakteriyel süperenfeksiyon, sık tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon ve AD alevlenmesi durumlarında antiseptik banyolardan seyreltilmiş çamaşır suyu içeren banyolar (klorheksidin daha az deri irritasyonuna yol açması nedeni ile) önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**). Haftada iki kez 15 dakika süreyle seyreltilmiş çamaşır suyu içeren banyo yapılması (her dört litre su başına bir çay kaşığı çamaşır suyu, en fazla üç ay boyunca) önerilebilir (11, 13).

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Egzama herpetikum

Atopik dermatitte ateş, yaygın veziküller ve lenfadenopati ile seyreden, *Herpes simplex* virüsün (HSV) neden olduğu, bazen keratokonjonktivit ve menenjit gibi komplikasyonların geliştiği bir enfeksiyondur (14). Genellikle egzama herpetikumda AD'nin erken başladığı, daha ağır seyrettiği, besin alerjisi ve astım gibi atopik hastalıkların daha sık eşlik ettiği görülmüştür. Bu bireylerde tekrarlayan *S. aureus* enfeksiyonlarının da görülmesi stafilokokal alfatoksinin viral replikasyonu artırdığı görüşüyle açıklanmaktadır (15). Mortalite oranı antiviral tedavi almayan olgularda %10 ila %75 arasında bildirilmektedir.

Tedavide küçük lokalize HSV enfeksiyonu lezyonlarında oral asiklovir kullanılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif**). Ancak, küçük çocuklarda geniş alanda tutulumla beraber özellikle ateş gibi sistemik bulgular da eşlik ediyorsa ve/veya keratokonjonktivit ve menenjit komplikasyonları düşünülüyorsa ivedikle hastaneye yatırılarak intravenöz asiklovir uygulanmalıdır. İntravenöz asiklovir 7-14 gün süreyle günde 5-10 mg/kg/doz, üç dozda önerilmektedir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü pozitif**). Asiklovirin oral biyoyararlanımı düşük olduğundan geliştirilen valasiklovir 5 gün boyunca oral yolla günde iki kez 20 mg/kg/doz verilebilir (13). Topikal steroidlerin tedaviye eklenmesi tartışmalıdır (16). Küçük çocuklarda HSV meningoensefalitinin eşlik ettiği durumlarda 3-6 hafta boyunca 30-60 mg/kg/gün (yenidoğanlarda 20 mg/kg/gün, diğer çocuk ve yetişkinlerde 10 mg/kg her sekiz saatte bir) olacak şekilde yüksek dozlar seçilmelidir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (17). Korneal tutulumun önlenmesi için oftalmoloji konsültasyonu düşünülmelidir (16).

Molluscum contagiosum

Etken *Molluscum contagiosum* virüs (MCV) Poxviridae ailesinden olup çift zincirli DNA'ya sahiptir. Dört farklı genotipe sahiptir; MCV1, MCV2, MCV3 ve MCV4. MCV1 en sık görülen genotiptir (%75-96). Çocuklarda MCV1 erişkinlere göre daha sık görülür. Epidermisi enfekte eder, hücrelerin sitoplazmalarında çoğalır ve kuluçka süresi 2-6 hafta kadardır. Enfekte dokudan doğrudan temasla bulaşır, kontamine banyo lifleri ve havlu ile taşınabilir, yüzme havuzlarından bulaşabildiği gösterilmiştir (18). Sağlıklı bireylere

göre AD'de daha sık görülür. Sınırları belirgin, 2-5 mm boyutlarında, yüzeyi parlak ve göbek şeklinde çukurlu pembe papüllerden oluşur. Çocuklarda gövde, ekstremiteler, intertriginöz alanlar, genital bölge ve yüz tutulabilirken, avuç içi ve ayak tabanlarında görülmez. Oral mukoza tutulumu nadirdir (19). Lezyonların çevresinde egzamatöz plaklar gelişebilir, "molluskum dermatiti" veya "egzama molluskorum" olarak isimlendirilir. Bu tutulum AD'de daha sık görülür. Hem enflame hem de sağlıklı deride görülebilir. Olguların çoğunda lezyonlar bulaşıcı olduğu için tedavi edilmesi önerilir (16). Tedavi seçenekleri arasında yer alan topikal %5 imikimod'un plasebodan üstün olmadığı gösterilmiştir (Kanıt düzeyi A). Cochrane analizine göre %5 imikimod, kriyoterapi ve %10 KOH daha az etkindir (Kanıt düzeyi C). İmikimod ile uygulama yerinde plaseboya göre daha fazla yan etki bildirilmiştir (Kanıt düzeyi B) (20). Yeterli sayıda RKÇ olmamasından dolayı lezyonları doğal seyrine bırakmak önerilmektedir (Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf pozitif).

MANTAR ENFEKSİYONLARI

Mikrobiyom araştırmaları AD'de mantarların patogeneze rol oynadığına dair deliller sunmaktadır. Kommensal lipofilik bir mantar olan *Malassezia* spp. suşları AD'li bireylerde daha sık görülmekte ve hastalar antifungal tedaviden yararlanmaktadır. Sağlıklı deride *Malassezia* spp. mantar florasında yer almaktadır. Pek çok suş yağ asidi sentaz genlerini içermediğinden besin gereksinimlerini karşılayabilmek için ekzojen yağ asidi kaynaklarına ihtiyaç duyar (21). Bu nedenle, *Malassezia* spp. suşları yağdan zengin olan baş ve boyun bölgesini tercih eder. Çoğunlukla sağlıklı floranın bir parçası olduklarından derinin immün sistem hücreleriyle etkileşimde bulunurlar. Sağlıklı bireylerde *Malassezia*-özgü IgG ve IgM bulunabilse de IgE aracılı duyarlanma nadirdir. Buna karşın AD'li erişkinlerde %80 oranda deri testlerinde duyarlanma görülmektedir. Çocuklarda sebum üretiminin daha az olması nedeniyle sıklığının daha düşük olduğu görüşü hâkimdir.

Tedavide seçenekleri arasında yer alan topikal ilaçlar, antifungal ve/veya keratolitik etkiye sahiptir ve çoğunlukla etkilidir. Derinin mantar enfeksiyonlarında öncelikle topikal antifungal ilaçların kullanılması, yanıt alınamaz ise sistemik antifungal tedaviye geçilmesi önerilir (Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü pozitif). Sistemik tedavi topikal tedaviye yanıtız şiddetli semptomu olan olgularda kullanılmalıdır. Topikal ketokonazol üzerinde en çok çalışılmış ilaçlardan biridir ve eradikasyon oranı terbinafenden üstündür. To-

pikal ketokonazol %2 şampuan formülü beş gün boyunca günde bir kez kullanılabilir (Kanıt düzeyi A). Ketokonazol %2 krem günde 1-2 kez sürülebilir (Kanıt düzeyi A) (22). Diğer topikal alternatif tedaviler arasında %1 zinc pyrithione içerikli şampuan haftada 2-3 kez, %2.5 selenyum sülfite içerikli şampuan üç gün boyunca günde bir kez bir hafta sonra aynı kürün tekrarı şeklinde uygulanabilir. Sistemik tedavi gereksiniminde flukonazol 2-3 hafta boyunca haftada 300 mg (Kanıt düzeyi A) veya tek doz şeklinde 400 mg (Kanıt düzeyi B) verilebilir. Itrakonazol de sistemik tedavide tek doz 400 mg (Kanıt düzeyi B) veya bir hafta boyunca günde 200 mg (Kanıt düzeyi B) kullanılabilir. Flukonazol ve itrakonazolün etkinliği benzer bulunmuştur (Kanıt düzeyi A) (22).

Sonuç olarak, deri bariyer kusurları, immün sistemde regülasyon bozukluğu ve deri mikrobiyom dengesinin değişmesi, AD'de en önemli komplikasyon olan enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Enfeksiyonlardan korunmak için öncelikle deri bariyerinin düzeltilmesi ve anti-enflamatuvar tedavinin devamlılığı sağlanmalı, sonrasında gerekirse antibiyotikler kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(3):725-730.
2. Kezic S, O'Regan G, Yau N, Sandilands A, Chen H, Campbell L, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. Allergy. 2011;66(7):934-40.
3. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. J Exp Med. 2009;206(5):1135-1147.
4. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. Science. 2012;337(6093):431-435.
5. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. Appl Microbiol Biotechnol. 2014;98(1):411-424.
6. Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, Komiya A, Sugiyama Y, Inoue S. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. J Immunol. 2011;187(6):3230-3237.
7. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(3):329-337.

8. Daeschlein G, von Podewils S, Bloom T, Assadian O, Napp M, Haase H, et al. Risk factors for MRSA colonization in dermatologic patients in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(10):1015-1022.
9. Bantel H, Sinha B, Domschke W, Peters G, Schulze-Osthoff K, Jänicke RU. alpha-Toxin is a mediator of Staphylococcus aureus-induced cell death and activates caspases via the intrinsic death pathway independently of death receptor signaling. *J Cell Biol.* 2001;155(4):637-648.
10. Sun D, Ong PY. Infectious complications in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):75-93.
11. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-e55.
12. Fritz SA, Hogan PG, Hayek G, Eisenstein KA, Rodriguez M, Epplin EK, et al. Household versus individual approaches to eradication of community-associated Staphylococcus aureus in children: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):743-751.
13. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3-12.
14. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):260-269.
15. Bin L, Kim BE, Brauweiler A, Goleva E, Streib J, Ji Y, et al. Staphylococcus aureus α -toxin modulates skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):683-691.
16. 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):667-674.
17. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):303-327.
18. Santacrose L, Magrone T. Molluscum Contagiosum Virus: Biology and immune response. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1451:151-170.
19. Meza-Romero R, Navarrete-Dechent C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:373-381.
20. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, Sollie A, van Suijlekom-Smit LW, Koning S. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD004767.
21. Glatz M, Bosshard P, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Fungi in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):63-74.
22. Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Lindskov R, Foged EK, Saunte DML. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(1):12-19.

H3. Alternatif Tedaviler

Prof. Dr. Aysegül AKAN

Modern tıp uygulamaları tarafından onaylanmayan ve konvansiyonel tıbbi tedaviler dışındaki ek uygulamalar tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları olarak kabul edilmektedir. Konvansiyonel tıp ile birlikte kullanılanlar “tamamlayıcı”, konvansiyonel tıp yerine kullanılanlar ise “alternatif” tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır (1).

GELENEKSEL ÇİN TIBBİ BİTKİLERİ

Atopik dermatit tedavisinde denenen alternatif uygulamaların başında Çin tıbbında kullanılan çeşitli bitkiler yer almaktadır. Bu bitkiler Geleneksel Çin Tıbbı’nda kullanılan ve o bölgelerde endemik olarak yetişen bitkilerdir dolaşısıyla, birçoğu ülkemizde bulunmamaktadır. Bu konuda az sayıda randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmakta ve bu çalışmalar da Çin ve coğrafi komşuluğunda bulunan ülkelerde yaşayan hastalarda yapılmıştır. Meyan kökü, *Rhizoma atractylodis*, *Angelica sinensis* (çin melek otu) kökü, *Rhizoma atractylodis macrocephalae*, *Cortex dictamnii*, *Wolfiporia Extensa* ve *Rehmanniae* (canavar otu) kökü bu bitkilerden bazılarıdır. Atopik dermatit tedavisinde Çin tıbbi bitkilerinin kullanımıyla ilgili iki meta-analiz bulunmaktadır. İlk meta-analizde toplam 2306 çocuk ve erişkin katılımcının yer aldığı 28 çalışma yer almıştır (2). Diğer meta-analizde ise 1624 çocuk ve erişkin katılımcının bulunduğu 17 RKÇ dahil edilmiştir (3). Her iki meta-analize dahil edilen çalışmalarda taraflılık (bias) riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmaların çoğunda bitkiler topikal olarak uygulanmış, az sayıda çalışmada oral olarak denenmiştir. Çalışmalar arasında hasta seçimi ve sınıflaması açısından standardizasyon bulunmadığı ve az sayıda hasta olması nedeniyle çocuk ve erişkin açısından alt grup analizleri yapılamadığı belirtilmiştir. Her iki meta-analizde de Çin tıbbi bitkilerinin AD tedavisinde kullanılmasının hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi değerlendirilmesinde kullanılan valide edilmiş skorlama sistemlerine göre- objektif bir yarar sağlamadığı görülmüştür (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**). Çalışmaların çoğunluğunda yan etkiler ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yazarlar tarafından mevcut

veriler ile bu uygulamaların AD tedavisinde önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, Çin tıbbi bitkilerinin AD tedavisinde kullanılması uygun bulunmamıştır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**).

BİTKİSEL YAĞLAR

Atopik dermatit hastalarının tedavisinde zeytinyağı, ayçiçek yağı ve Hindistan cevizi yağının topikal kullanımı ile ilgili bulunan az sayıda çalışmanın olması, katılımcı sayısının düşük olması ve değerlendirme kriterlerinin objektif olmaması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Bu nedenle mevcut sonuçlarla AD tedavisinde önerilmeleri uygun değildir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (4-8).

DiĞER BESİNLER VE BİTKİLER

Kefir, *Cuscuta campestris*, gama linolenik asit ve kendir yağı gibi oral takviyeleri ve *Ficus carica L.* (incir ekstraktı), Hint saksigüzeli, ceviz, zerdeçal ve *Echinacea purpurea* bitkilerinin topikal kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (9-15). Bu çalışmalarda katılımcı sayısının yeterli olmadığı, uygulamanın etkinliği, hastalık şiddeti ve yan etkilerinin değerlendirilmesi açısından objektif parametreler kullanılmadığı görülmektedir. Bu nedenle AD tedavisinde önerilmelerini sağlayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (16, 17).

AKUPUNKTUR

Atopik dermatit tedavisinde akupunktur uygulamalarıyla ilgili en son 2015’te bir sistematik derleme yayınlanmıştır. Bu derlemede yazarlar, çok sayıda yayını değerlendirmiş ancak mevcut çalışmaların AD’li hastaları kapsayan RKÇ kriterlerini karşılamadığını görmüşlerdir. Bu nedenle, herhangi bir istatistiksel analiz yapılamamıştır. Akupunktur uygulamasıyla ilgili çalışmalarda valide edilmiş ölçüm yöntemleri kullanılmadığı için elde edildiği belirtilen klinik yararların AD tedavisinde etkisini kanıtlayacak veri bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (18).

ALP İKLİM TEDAVİSİ

Alp iklim tedavisi, yüksek rakımda bulunan kliniklerde AD hastalarının yatırılarak tedavi edilmesine dayanmaktadır. Bu konuda az sayıda, eski yıllara dayanan yayınlar bulunmaktadır. En son 2015'te bir sistematik derleme ve 2018'de RKÇ yayınlanmıştır. Derlemede incelenen yayınlarda da hasta seçimi ve metodoloji açısından ciddi kısıtlılıklar bulunduğu belirtilmiştir (19). Bu yayınların sonuçlarına göre AD tedavisinde yüksek rakımda bulunmanın hastalık üzerine kanıtlanmış bir faydası bulunmamaktadır. Mevcut verilere göre bu uygulamayı AD tedavisinde önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (19, 20).

MELATONİN

Atopik dermatit tedavisinde melatonin takviyesi ile ilgili olarak çocuklarda yapılmış bir RKÇ bulunmaktadır. Bu çalışmada melatonin AD semptomları üzerinde ve hastalığa bağlı uyku bozukluğunu düzeltmede faydalı gibi görünmekle birlikte tedavide yaygın kullanımını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (21).

Sonuç olarak konuyla ilgili çalışmalar az sayıda, çoğunlukla eski yıllara ait olan, hasta sayısı az, çalışma kriterleri çok iyi belirlenmemiş çalışmalardır ve bulunabilen birkaç derlemede de birbirinden çok farklı tedaviler az sayıda çalışmalarla değerlendirilmiştir. Çalışmaların çoğunluğunda erişkin hastalar dahil edilmiş, çocuk hasta alınan çalışmalarda hasta sayısı az olması nedeniyle yaş gruplarına göre alt analizler yapılmamış veya sonuçlarda yanlılık/bias riskinin yüksek olduğu görülmüştür.

OZON VE BİYOREZONANS

Ozon tedavisi, patojen mikroorganizmaları vücuttan uzaklaştırarak bir kısım hastalıkları iyileştirmeyi amaçlayan ve vücuda ozon gazı verilmesini içeren alternatif bir tedavi yöntemidir. Biyorezonans tedavisi bireyin hücre düzeyinde bozulan elektromanyetik dalga sinyalinin dengelenmesini amaçlayan ve vücudun elektriksel alanını etkilemeye çalışan bir alternatif terapi yöntemidir. Ozon tedavisi ve biyorezonansın AD tedavisinde kullanılması yeterli düzeyde kanıt olmaması nedeni ile önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü negatif**).

Sonuç olarak, alternatif tedavi yöntemlerinin AD tedavisinde kullanılması ile ilgili yeterli kanıt düzeyi olmadığı için önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: güçlü negatif**).

KAYNAKLAR

1. National Center for Complementary and Integrative Medicine. Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name? Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>. [Cited 2024 Mar 31].
2. 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;2013(9):CD008642.
3. Jia J, Gu SX, Mo X, Liu J, Chen D. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Chinese herbal medicine for treating atopic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2268766.
4. Verallero-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. Dermatitis. 2008;19(6):308-315.
5. Danby SG, AlEnezi T, Sultan A, Lavender T, Chittock J, Brown K, et al. Effect of olive and sunflower seed oil on the adult skin barrier: implications for neonatal skin care. Pediatr Dermatol. 2013;30(1):42-50.
6. Evangelista MT, Abad-Casintahan F, Lopez-Villafuerte L. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial. Int J Dermatol. 2014;53(1):100-108.
7. Poljsak N, Kocevar Glavac N. Vegetable Butters and Oils as Therapeutically and Cosmetically Active Ingredients for Dermal Use: A Review of Clinical Studies. Front Pharmacol. 2022;13:868461.
8. Nadora D, Burney W, Chaudhuri RK, Galati A, Min M, Fong S, et al. Prospective Randomized Double-Blind Vehicle-Controlled Study of Topical Coconut and Sunflower Seed Oil-Derived Isosorbide Diesters on Atopic Dermatitis. Dermatitis. 2024;35(51):S62-S69.
9. Alves E, Gregorio J, Baby AR, Rijo P, Rodrigues LM, Rosado C. Homemade Kefir Consumption Improves Skin Condition-A Study Conducted in Healthy and Atopic Volunteers. Foods. 2021;10(11):2794.
10. Mehrbani M, Choopani R, Fekri A, Mehrbani M, Mosaddegh M, Mehrbani M. The efficacy of whey associated with dodder seed extract on moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Ethnopharmacol. 2015;172:325-332.
11. Kawamura A, Ooyama K, Kojima K, Kachi H, Abe T, Amano K, et al. Dietary supplementation of gamma-linolenic acid improves skin parameters in subjects with dry skin and mild atopic dermatitis. J Oleo Sci. 2011;60(12):597-607.

12. Callaway J, Schwab U, Harvima I, Halonen P, Mykkanen O, Hyvonen P, et al. Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(2):87-94.
13. Abbasi S, Kamalinejad M, Babaie D, Shams S, Sadr Z, Gheysari M, et al. A new topical treatment of atopic dermatitis in pediatric patients based on *Ficus carica* L. (Fig): A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2017;35:85-91.
14. Khiljee S, Rehman N, Khiljee T, Loebenberg R, Ahmad RS. Formulation and clinical evaluation of topical dosage forms of Indian Penny Wort, walnut and turmeric in eczema. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(6):2001-2007.
15. Olah A, Szabo-Papp J, Soeberdt M, Knie U, Dahnhardt-Pfeiffer S, Abels C, et al. Echinacea purpurea-derived alkylamides exhibit potent anti-inflammatory effects and alleviate clinical symptoms of atopic eczema. *J Dermatol Sci.* 2017;88(1):67-77.
16. Weber I, Woolhiser E, Keime N, Wasvary M, Adelman MJ, Sivesind TE, et al. Clinical Efficacy of Nutritional Supplements in Atopic Dermatitis: Systematic Review. *JMIR Dermatol.* 2023;6:e40857.
17. Shi K, Lio PA. Alternative Treatments for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):251-266.
18. 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(7):711-715.
19. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy.* 2015;70(1):12-25.
20. Fieten KB, Schappin R, Zijlstra WT, Figue L, Beutler J, Raymakers F, et al. Effectiveness of alpine climate treatment for children with difficult to treat atopic dermatitis: Results of a pragmatic randomized controlled trial (DAVOS trial). *Clin Exp Allergy.* 2018;48(2):186-195.
21. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2016;170(1):35-42.

H4. Mobil Sağlık Uygulamaları ve Teletıp

Prof. Dr. A. Füsün KALPAKLIOĞLU

Tıp sağlığın korunması, hastalıkların önlenmesi, tedavi edilmesi veya hafifletilmesine olanak sağlayan bilim ve sanat dalı olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda gelişen teknoloji, mobil sağlık uygulamaları ile tedavi yaklaşımlarını mümkün kılmıştır. Cep telefonları ve internet erişimi, düşük gelirli ülkelerde de yaygın olduğundan, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), "Sağlıklı Ol, Mobil Ol" (*Be He@lthy Be Mobile*) girişimi ile mobil sağlık teknolojilerini, uzak bölgelerdeki veya sağlık altyapısına sınırlı erişimi olan nüfuslara sağlık hizmeti sağlamada değerli bir araç olarak kabul etmiştir. Mobil sağlık uygulamalarına ilişkin tanımlar **Tablo 1**'de, teletıp görüşmesinde izlenecek yol **Şekil 1**'de gösterilmiştir (1, 2).

Mobil sağlık uygulamaları ile AD'nin semptom izlemi, öz-yönetimi, hekim ile hastaların iletişimi veya araştırmaların yürütülebilmesi mümkün olabilir. Geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış anketler yardımı ile semptom günlükleri tutulması hastalığın farkındalığını artırdığı gibi hekimlere tedavinin etkinliğini daha objektif izleme imkânı sağlar. Hasta odaklı AD skorlama uygulaması (PO-SCORAD), 2011 yılında Avrupa'da geçerliliği kanıtlanmış bir uygulamadır ancak Türkçe dil seçeneği bulunmamaktadır (4).

Yapılan bir çalışmada, AD'li hastalar için geliştirilen e-danışma, hastaya özel bir web sitesi, izleme ve öz-yönetim eğitiminden oluşan bir e-sağlık portalında AD'li çocuklar ve yetişkinler için bireyselleştirilmiş e-sağlık, standart yüz yüze muayeneyle karşılaştırılmıştır. Bireysel e-sağlığın, tedavinin ilk yılında hasta başına (esas olarak işe devamsızlığın azaltılması yoluyla) 594 Euro tasarruf sağlandığı görülmüştür. Belirsizlik analizleri ile e-sağlığın maliyetleri azaltma olasılığının $\geq 73\%$ olduğu ortaya konulmuştur (5).

Atopik dermatitin yaşam kalitesi (QoL) üzerinde olumsuz etkisi vardır. Kronik seyrinin QoL üzerinde büyük bir etkisi olması nedeniyle AD yönetimi, hekimler için zordur. Teledermatoloji ve enflamatuvar deri hastalığına ilişkin vaka raporları, vaka serileri, epidemiyolojik çalışmalar ve sis-

tematik değerlendirmelerden oluşan toplam 69 bilimsel literatür, sistematik olarak incelendiğinde; çeşitli teledermatoloji deneyimlerinin uzak bölgelerde yaşayan insanlar için uzmanlaşmış dermatoloji bakımına daha iyi erişime olanak sağladığı gösterilmiştir (6).

Hastalık farkındalığının ve tedaviye uyumun artırılması, AD'nin uzun vadeli tedavisinin anahtarıdır. Dijital bir programla, hastaların kendi hastalıklarını yönetmelerini ve davranış değişiklikleri yoluyla daha sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemelerini destekleyebilir.

Hafif-şiddetli AD'li yetişkinlerde altı hafta süreyle mobil uygulama aracılığıyla gerçekleştirilen ve semptom/tetikleyici eğitimleri ile tedavi hatırlatmaları, yaşam tarzı koç-

Tablo 1. Mobil sağlık uygulamalarına ilişkin tanımlar

Teletıp
İletişim teknolojilerinin kullanılarak tıbbi bakımın verilmesi. Senkron ve asenkron olarak iki forma ayrılır.
Mobil sağlık (M-Sağlık)
Cep telefonları, tabletler ve bilgisayarlara yüklenebilen tıbbi uygulamalardır.
Elektronik sağlık (E-Sağlık)
Elektronik ortamda desteklenen sağlık uygulamalarıdır (örneğin e-Nabız)
Uzaktan hasta izlemi (Telemonitoring): Hastaların sağlık kuruluşuna gerek olmaksızın mobil tıbbi araçlar kullanılarak verilerinin doktorlara iletilmesidir.
E-Günlükler
Elektronik ortamda hastaların fizyolojik durumlarındaki gelişmelerini kaydetme imkânı veren uygulamalardır.
Giyilebilir Teknolojiler
Adımsayar uygulaması şeklinde fiziksel aktivitelerin not edildiği e-günlüklerdir.
Uzaktan Hasta İzlemi
Hasta verilerinin, sağlık profesyonellerinin izleme ve yorumlamasına imkân sağlamak için cihazlar, telefon uygulamaları, internet siteleri kullanılarak toplanmasıdır. Cihazların bilgileri objektif olarak raporlayabilmesi hasta kaynaklı taraf tutmayı azaltır.



Şekil 1. Teletıp görüşmesi için izlenecek basamakları (3)

luğu ve sağlıklı yaşam tarzı desteğini içeren bir çalışmada hastalar Atopik Dermatit Skorlaması (SCORAD), Hasta Odaklı Egzama Ölçümü (POEM), sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HR QoL), Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ile değerlendirilmiştir. Mobil uygulamanın klinik semptomlar üzerindeki etkinliğine bakıldığında 20 hastanın semptomlarında %44 oranında iyileşme, HR QoL skorlarında %41 oranında artış gözlenmiş, artan tedavi uyumu ile birlikte klinik iyileşmede anlamlı düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak tedaviye uyum ve ilgili klinik sonuçlardaki önemli gelişmelerin gösterdiği gibi AD'li hastalar, dijital olarak sunulan hedefe yönelik müdahalelere açıktır ve bundan yararlanabilirler (7).

Özellikle COVID-19 pandemisi döneminde AD tanısı alan 195 hastaya COVID-19 ile ilgili bilişsel ve önleyici davranışları ve çevrimiçi konsültasyonlar da dahil olmak üzere tıbbi desteğin erişilebilirliğinin sorgulandığı bir çalışmada, hastaların %66,1'i teletıp kullandığını beyan ederken, bunların yaklaşık yarısı teletipten memnun olmadığını belirtmiştir. Hastaların DLQI ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğine (HADS) verdikleri yanıtlar, genel popülasyona oranla daha düşük bir genel sağlık derecesi ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (8).

Yalnızca hastalar için değil hekimler için de mobil sağlık uygulamalarının önemi büyüktür. Sürekli tıp eğitiminde çeşitli eğitim stratejilerinin arasında web tabanlı öğrenme sıradan sınıf derslerine alternatif olarak ortaya çıkmıştır.

E-posta veya kısa mesaj servisi (SMS) yoluyla iletilen web tabanlı bir kursun, pratisyen hekimlerin AD tedavisindeki uygulama davranışlarını iyileştirmek için kullanılıp kullanılamayacağını araştırılan bir çalışmada; altı aylık bir süre boyunca gruplar arasında AD tedavisinde TKS kullanımının süresi ve tedavi yöntemi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak katılımcıların %54'ü kursu tamamlamadığından, birincil sonuç üzerinde bir etki görülmemiş olabilir. Ancak bu eğitimle AD'li hastaların uzmanlara yönlendirilme oranının azaldığı gözlenmiştir (9).

ÜLKEMİZDE TELETIP UYGULAMASI

Ülkemizde COVID-19 pandemisi sırasında mobil sağlık uygulamaları ve teletıp konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (10). Pediatrik popülasyonda yakın zamanda bir teletıp çalışması yapılmış, pandemi nedeni ile randevuları iptal edilen hastalara e-posta yolu ile bilgilendirme ve onam formları gönderilmiş, kabul eden hastalarla çevrimiçi uygulamalar (örneğin WhatsApp, Facetime veya Google duo) üzerinden görüntülü görüşme yapılmıştır (11, 12). Hasta ve hekimlere memnuniyet anketleri gönderilmiş sırasıyla %99 ve %87 saptanmıştır. Hastaların yarıya yakını düşük gelir ve eğitim düzeyinde olmasına rağmen teletıp kolay uyum sağladıkları görülmüştür. Hiçbirinin teletıp tecrübesi olmadığı bu çalışmada hastalar en çok yol masrafları, okul/iş günü kaybı ve zaman tasarrufu açısından teletipi avantajlı bulurken, %60'ı pandemi haricinde tekrar teletipi seçmeyeceklerini ifade etmişlerdir. Temel endişe-

lerinin ise fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yapılamayışı olduğunu belirtmişlerdir.

Pandemi sırasında hekimlerin kaygı düzeylerini ve teletıp konusundaki bilgi, bakış açısı ve istekliliklerini değerlendirmek amacı ile temel, cerrahi ve dahili bilimlerden 824 hekimin katıldığı bir anket çalışmasında sonuçlar katılımcıların teletıp hakkında düşük düzeyde bilgi sahibi olduğunu göstermiştir. Uzmanlık dalları arasında da anlamlı farklılık bulunurken, radyoloji uzmanlarının neredeyse tamamı (%97) teletıpa daha önceden duyduğunu belirtmiştir (10).

Öte yandan teletıp hizmetleri son yıllarda büyük gelişme göstermiş, e-Nabız programı ile tıbbi kayıtlar elektronik ortama taşınmış, hastaların tüm radyolojik ve laboratuvar tetkiklerine, tıbbi muayene ve klinik öykülerine, reçetelerine ulaşılabilen e-Nabız uygulaması hayata geçirilmiştir.

ETİK VE HATALI TIBBİ UYGULAMA

Hasta bilgilerinin gizliliği tüm tıp pratiklerinde esastır ve teletıp kullanımında da veri koruma yönetmeliklerine uygun sertifikalı iletişim teknolojileri kullanılmalıdır. Whatsapp gibi hızlı kısa mesaj uygulamaları hastaların rızası alındığı sürece teletıpın bir parçası olabilmekte fakat paylaşılan verilerin üçüncü kişiler tarafından görülme ve kullanılma şüphesi verilerin korunması ilkesine gölge düşürebilmektedir. E-posta yolu ile gönderilen belgelerde de benzer tereddütler yaşanmakla birlikte hukuki olarak bu yollarla veri paylaşımına izin verilmektedir (1).

Bilgi alışverişinin ve sağlık hizmetinin elektronik ortamda sağlanması kalite, güvenlik ve hizmetin sürdürülebilirliği açısından endişeler yarattığı aşikârdır ve bu kaygıların hasta ile hekim ilişkisini zayıflatabileceği bir diğer tartışma konusudur. Teknoloji sağlayıcıları ve teletıp savunucuları, teletıpa hasta bakımında yeni bir fırsat olarak sunsa da hasta mahremiyeti, tıbbi bilgilerin gizliliği ve elektronik ortamda fizik muayenenin kısıtlılıkları eleştirel bakışa neden olmaktadır. Tıp doğası gereği hasta ile hekim arasında güven sözleşmesine dayanan ahlaki bir faaliyettir. Hasta ile hekim arasında güven ve sadakat, yetkin bakım hizmeti, şeffaf bilgilendirme ve aydınlanmış onam, mahremiyete saygı ve sır saklama, bakımın sürekliliği sağlanmalıdır (13).

HASTA VE HEKİM MEMNUNİYETİ

Yapılan çalışmalar genellikle hasta memnuniyetinin yüz yüze görüşme ile benzer olduğunu göstermiştir. Yüz yüze, video ve telefon ile görüşmede hasta memnuniyetinin

benzer olduğu ifade edilmekle birlikte telefon ve video grubundaki hastalar tedavilerinin tam sonlandırılmadığını hissetmişlerdir. Bir çalışmada yeni hastaların çoğu yüz yüze olarak randevulanmış ve böyle bir hibrit yaklaşımın hasta memnuniyetini ve tam sonlandırılmışlık hissini pozitif etkileyeceği düşünülmüştür. Hastalar bir sonraki görüşmeyi şikâyetlerine göre tercih etmek istediklerini, yüz yüze görüşmede doktorları ile yakınlık kurma ve muayene olabilmelerinin bir avantaj olduğunu belirtmişlerdir (14).

Sağlık kurumlarına erişimin zor olduğu kırsal kesim, çetin kış şartları olan bölgeler, yaş, fiziksel engel, uzak mesafe gibi güçlüklerin aşılması, yüz yüze görüşme randevularının daha etkili kullanımı, yol masrafları ve yolculuklardaki zaman kayıplarından tasarruf, sağlık harcamalarının azalması, hasta ve hekim için zaman tasarrufu, ulaşım kolaylığı, okul ve iş günü kaybı olmaması teletıpın avantajlı yönleridir. Teknolojiyi iyi kullanan hekimler ve takipli hastalar için uygun bir alternatif gibi gözükmektedir.

Bunların yanı sıra teknolojik zorluklar, hatalı tıbbi uygulama ve geri ödeme tanımlarının net olmayışı, fizik muayenedeki sınırlılıklar, laboratuvar testlerinin yapılamaması, tıbbi bilgilerin mahrem görüntülerin üçüncü kişiler tarafından görülme riski, beden dili jest ve mimiklerin yüz yüze görüşme kadar etkili olmayacağı ve bunun da kadim hasta-hekim ilişkisini bozabileceği endişesi olumsuz yönleri olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, doğru seçilmiş hastalar ile en iyi koşullarda hasta-hekim memnuniyetinin sağlanması ve sağlık harcamalarından tasarruf edilmesi teletıp ile mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Portnoy JM, Pandya A, Waller M, Elliott T. Telemedicine and emerging technologies for health care in allergy/immunology. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(2):445-454.
2. Hare N, Bansal P, Bajowala SS, Abramson SL, Chervinskiy S, Corriel R, et al. Work Group Report: COVID-19: Unmasking telemedicine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2461-2473.
3. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, Antolín-Américo D, Apfelbacher C, Atanaskovic-Markovic M, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. Allergy. 2020;75(2):259-272.
4. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): A new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. Allergy. 2011;66(8):1114-1121.

5. van Os-Medendorp H, Koffijberg H, Eland-de Kok PC, van der Zalm A, de Bruin-Weller MS, Pasmans SG, et al. E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online self-management training. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1060-1068.
6. Schopf T, Flytkjaer V. Impact of interactive web-based education with mobile and email-based support of general practitioners on treatment and referral patterns of patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *Med Internet Res*. 2012;14(6):e171.
7. Sieniawska J, Lesiak A, Ciałczyński K, Narbutt J, Ciałczyńska M. Impact of the COVID-19 pandemic on atopic dermatitis patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1734.
8. Marasca C, Annunziata MC, Camela E, Di Guida A, Fornaro L, Megna M, et al. Teledermatology and inflammatory skin conditions during COVID-19 Era: New perspectives and applications. *J Clin Med*. 2022;11(6):1511.
9. Gudmundsdóttir SL, Ballarín T, Ámundadóttir ML, Mészáros J, Eysteinsdóttir JH, Thorleifsdóttir RH, et al. Clinical efficacy of a digital Intervention for patients with Atopic Dermatitis: a prospective single-center study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(11):2601-2611.
10. Demirgan S, Kargı Gemici E, Çağatay M, Altinel Y, Demirgan EB, Güneşli HC, et al. Being a physician in coronavirus disease 2019 pandemic and alternative health care service: Telemedicine: Prospective Survey Study. *Telemed J E Health*. 2021;27(12):1355-1362.
11. Mark RG. Telemedicine system: The missing link between homes and hospitals?. *Mod Nurs Home*. 1974;32:39-42.
12. Fisk NM, Vaughan JJ, Wootton R, Harrison MR. Intercontinental fetal surgical consultation with image transmission via internet. *Lancet*. 1993;341(8860):1601-1602.
13. Chaet D, Clearfield R, Sabin JE, Skimming K; Council on ethical and judicial affairs American medical association. Ethical practice in telehealth and telemedicine. *J Gen Intern Med*. 2017;32(10):1136-1140.
14. Mustafa SS, Vadmalai K, Ramsey A. Patient satisfaction with in-person, video, and telephone allergy/immunology evaluations during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1858-1863.

11. Çocuk Hastada İzlem

Prof. Dr. Semiha BAHÇECİ

Atopik dermatit (AD) semptomları, atopik olan veya olmayan komorbiditeleri nedeniyle hasta ve bakım verenler için önemli bir hastalık yükü oluşturur. Atopik dermatit hastalık yükü en yüksek deri hastalığı olarak kabul edilmektedir (1-3). Klinisyenlerin AD tanısı konduktan sonra izlemde dikkat etmesi gereken önemli noktalar **Şekil 1**'de belirtilmiştir (3).

EĞİTİM

İzlemin ilk adımı, eğitimidir. Hasta ve ebeveynlerinin tedavi sürecine aktif katılımı, izlemin kritik bir parçasıdır. Ebeveynlerin, hastanın klinik durumunu ve tedavisini doğru şekilde anlaması, tedavi uyumu ve başarısı açısından hayati öneme sahiptir (1, 4, 5). Eğitim aracı olarak, pek çok yöntem başarıyla uygulanmıştır. Bu yöntemler arasında, disiplinli bir ekip tarafından (örneğin alerji uzmanı, dermatolog ve psikolog/psikiyatrist, diyetisyen ve hemşire) verilen eğitimler, uzman bir hemşire liderliğinde grup çalışmaları,

eğitim amaçlı kısa süreli hastane yatışları ve çevrimiçi videolar kullanılarak yapılan eğitimler öne çıkmaktadır. Büyük çocuklar için web siteleri ve broşürler eğitim aracı olarak kullanılabilir (5, 6). Klinik uygulamada, hastaların bireysel özellikleri ve tedavi aldıkları kurumun olanakları dikkate alınarak etkili ve uygulanabilir eğitim yöntemleri seçilmelidir.

Eğitim programları; AD'nin seyri, uygun deri bakımı, derinin nemlendirilmesi, tetikleyiciler ve alerjenlerden kaçınma, beslenme, farmakolojik tedavi, topikal tedavi uygulamasında dikkat edilecek noktalar ile alevlenmelerde yapılması gerekenleri içermelidir. Topikal ilaçların doğru uygulanıp uygulanmadığı sadece tedaviye başlangıç aşamasında değil, tedaviden beklenen etkinlik sağlanmadığında ya da tedavi değişikliği yapmadan önce mutlaka denetlenmelidir (5). Eğitim yaşam kalitesi, hastalık şiddeti ve psikolojik problemleri iyileştirebilir ve özgüveni artırabilir (1, 6-8).



Şekil 1. Klinisyenlerin atopik dermatit tanısı koyduktan sonra izlemde dikkat etmesi gereken önemli noktalar (Kaynak 3'ten uyarlanmıştır)

UYUMUN ARTIRILMASI

Tedavi başarısında, tedaviye uyum son derece kritik bir faktördür. Zayıf tedavi uyumu, tedavi başarısını engelleyen önemli bir sorundur (3, 6).

Atopik dermatitli çocukların ebeveynlerinde en sık görülen uyumsuzluk nedenleri arasında ilaç maliyeti ve ilaç yan etkileri ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Araştırmalar, bazı vakaların reçete edilen ilaçları eczaneden hiç almadığını, bazılarının reçetelendirilen ilacı uygun şekilde kullanmadığını ve ilk günlerdeki yüksek tedavi uyumunun zaman içinde giderek azaldığını göstermektedir. Diğer nedenler arasında unutkanlık, tedavi talimatlarının karışık olması, uygulamaya ayıracak zamanın olmaması, kortikosteroid kullanma korkusu ile hastalık veya tedavi hakkında bilgi eksikliği yer almaktadır. Hastaların tercihleri, daha önceki tedavi deneyimleri, ilaç uygulama şekli ve tedavi verene güven eksikliği de uyumu etkileyebilmektedir (3, 6, 9). Topikal tedaviye uyum, tedavinin ilk haftasında bile, yaklaşık %70 oranında azalmaktadır. Uyum oranlarının zamanla düşmeye devam ettiği, kontrol randevusu yaklaştıkça tekrar arttığı bildirilmektedir (3, 10).

Eğer hasta tedaviye yanıt vermiyorsa, düşük tedavi uyumu göz önünde bulundurulmalı ve uyumu artırıcı önlemler alınmalıdır. Takip randevularının sıklaştırılması, hem güvenilir bir hasta-hekim ilişkisinin kurulması, hem de daha iyi tedavi uyumu açısından etkili bir motivasyon sağlayabilir. Ziyaretler arasındaki süreyi azaltmak veya telefonla hasta-doktor iletişimini sürdürmek, tedavi yükünü azaltabilir (3).

Tedavinin hastanın özel ihtiyaçlarına göre planlanması, net ve anlaşılır bir egzama eylem tedavi planının kullanılması,

tedavi sürecinde meydana gelebilecek geçici ilaç yan etkilerinin tedavinin başında hastaya detaylı bir şekilde anlatılması son derece önemlidir (3, 8, 9). Yazılı eylem planları, ebeveynlerin karar verme sürecine rehberlik etmek, kendi kendine yönetimi teşvik etmek ve tedavinin getirdiği yükü azaltmak için etkili bir araçtır (3, 8, 9, 11). Kişiselleştirilmiş tedavi planı örneği Şekil 2’de verilmiştir (11).

Hikâyeler paylaşma, pozitif pekiştirme ve ödüllendirme uyumun artırılmasına yardımcı olabilecek diğer davranış ve sosyal psikoloji stratejileridir. Olguların tedaviye uyumunu artırmak için bir “uyum müdahale piramidi” tanımlanmıştır. Piramidin temeli güven ve sorumluluktur. Piramidin en üst kısmını ise daha ileri psikolojik teknikler oluşturmaktadır (3). Atopik dermatit tedavisinde kullanılan bazı tedavi seçenekleri, hastalar için maliyet engeli oluşturabilir. Daha ekonomik tedavi seçenekleri ile tedaviye uyum artabilir, hastalara ve ailelerine ekonomik rahatlama sağlanabilir (3, 6).

Uyumu artırmak, hastalığın kontrolünü sağlamak için hayati öneme sahiptir. Böylece yaşam kalitesi artar, ekonomik yük azalır. Uyumu artırmaya yönelik tekniklerin geliştirilmesi ve kullanılması maliyet etkin ve pratik bir yaklaşımdır (3, 6).

İZLEM ZAMANI

İzlem ve tedavi planı, hastalığın şiddeti, çocuğun yaşı ve semptomlara göre değişiklik gösterebilir. Tedavinin ilk üç ayında 4-8 haftada bir izlem uygun olabilir (3). Ancak izlem zamanı, hastanın bireysel ihtiyaçları göz önüne alınarak, hastaya özel planlanmalıdır.

Kişiselleştirilmiş tedavi planı örneği			
Nemlendirici	Emoliyent	Humektan	Kapatici (oklüziv)
Topikal kortikosteroid	Hidrokortizon	Hidrokortizon butirat	Flutikazon propiyonat
Topikal kortikosteroid sıklığı	1x/gün	2x/gün	3x/gün
Banyo	Düzenli	Çamaşır suyu banyosu	
Diyet ve diğer yaklaşımlar			
Detaylar: Çamaşır suyu banyosu: Yarısı dolu bir küvette ¼ fincan ev tipi çamaşır suyu ekleyin. Sonrasında 5-10 dakika içinde bekleyin. Ilık su ile durulayın.			

Şekil 2. Kişiselleştirilmiş Tedavi Planı Örneği (11)

İZLEMEDE KARŞILAŞILABİLECEK DURUMLAR

Psikolojik Sorunlar

Atopik dermatit hasta ve aileleri üzerinde derin psikososyal etkiler bırakan bir hastalıktır (12-14). Özellikle çocuklarda, yoğun kaşıntı hissi, hastalığın kronik seyri ve tekrarlayıcı doğası, kronik enflamasyon ve atopik komorbiditeler gibi faktörler psikolojik problemlerin ortaya çıkma riskini artırmaktadır (15).

Atopik dermatitli olgularda uyku bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete ve depresyon riskinin arttığı belirtilmektedir. Bu da yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır (1, 15, 16). Kuzey Amerikalı AD'li çocuklarda anksiyete (%20), depresyon (%13) ve DEHB (%10) en yaygın psikolojik bozukluklardır (17). Son on yılda, özellikle DEHB gibi bozukluklarla pediatrik AD arasındaki bağlantıya dikkat çekilmektedir. Atopik dermatitli çocuklarda sağlıklı kontrollere göre kıyasla DEHB semptomlarının belirgin şekilde arttığı ve sedatif H1-antihistaminiklerin kullanımı ile DEHB semptomları arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (12, 16). Bu nedenle, davranışsal problemler veya öğrenme zorlukları yaşayan AD'li çocukların çocuk psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (18).

Atopik dermatitli çocuklarda depresyon ve ergenlerde intihara eğilim riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Depresyon ve anksiyete riskinin iki kat, intihara eğilim riskinin dört kat arttığı bildirilmektedir (12, 19). Bir meta-analizde AD'li olguların %20,1'inin depresyon yaşadığı, kontrol grubunda ise bu oranın %14,8 olduğu bildirilmiştir. Atopik dermatitli çocukların ebeveynlerinde AD'si olmayan çocukların ebeveynlerine kıyasla depresyon prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (18, 20).

Atopik dermatitli çocuklarda majör psikiyatrik bozuklukları araştıran yeni bir çalışmada, AD'li çocuklarda, AD olmayan çocuklara kıyasla obsesif-kompulsif bozukluk gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (21).

Psikososyal sorunları önlemek için olası eşlik eden hastalıkların erken dönemde ele alınması büyük önem taşır. Bu doğrultuda, hasta eğitim programlarının düzenlenmesi ve gerektiğinde psikolojik destek alabilecekleri konusunda ailelerin bilgilendirilmesi önemlidir. Psikolojik faktörlerin belirgin tetikleyiciler olduğu durumlarda, ayaktan veya yatarak psikoterapi ve stres azaltma teknikleri yararlı olabilir (14).

Uyku Sorunları

Uyku bozukluğu, AD'li hastalarda çok yaygındır ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir faktördür (22-24). Atopik dermatitli çocukların %47-80'inde uyku bozukluğu görülürken, genel popülasyonda bu oran %10-41 olarak bildirilmektedir. Atopik dermatitli çocuklar, uyumakta zorluk çektiklerini, sık sık uyandıklarını ve gece uzun süre uyanık kaldıklarını, sabah uyanmakta zorlandıklarını ve gündüz aşırı uykulu olduklarını rapor etmektedirler. Uyku bozuklukları polisomnografi çalışmaları ile de desteklenmiştir. Genel olarak, AD şiddeti arttıkça uyku bozukluğu daha sık görülmekte, şiddeti de artmaktadır (22). Olguların %41'i remisyonda olsa bile gece uyanmaya devam etmektedir. Bu nedenle AD'si olup, sürekli uyku sorunları yaşayan çocukların çocuk psikiyatri uzmanınca değerlendirilmesi faydalı olacaktır (23).

Atopik dermatitli çocukların uyku bozuklukları, ebeveynler ve diğer aile üyelerinin de yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Atopik dermatitli çocukların ebeveynlerinin %60-65'i ve kardeşlerinin %63'ü uyku bozuklukları yaşadıklarını bildirmişlerdir. Ebeveynlerin %30'u, AD semptomları nedeniyle çocuklarıyla birlikte uyumak zorunda kalmıştır, bu da hem çocuğun hem de ebeveynin uyku bozukluğunu daha da kötüleştirmiştir. Hastalık alevlenmeleri sırasında, ebeveynlerin %86'sında uyku bozuklukları gözlenmiş ve gecelik ortalama 2,6 saat kadar uyku kaybı yaşanmıştır. Bu durum ebeveyn mutluluğunun azalmasına, kişilerarası çatışmalara ve tükenmişliğe neden olabilmektedir (22).

Uyku bozukluklarına yönelik üç olası mekanizma ileri sürülmüştür. İlk olarak, AD'ye sahip olmak tek başına stresi ve akut uykusuzluğu tetikleyebilir ve uykusuzluk zamanla kronik hâle gelebilir (22). İkinci hipotez, kaşıntının uykuyu bozduğudur. Kaşıntı, yaşam kalitesinin bozulmasının ana nedenlerinden biridir ve genellikle gece kötüleşir. Bu da uykuyu bozabilir. (22, 23). Üçüncü hipotez, sitokinlerin ve melatonin üretiminin sirkadiyen değişimlerine odaklanmaktadır. Atopik dermatitli olgularda sitokinlerin değişen ifadesinin normal sirkadiyen ritmi bozduğu düşünülmektedir. Sirkadiyen ritmin bozulması uyanıklık süresinin artmasına ve uykudan uyanma eşiğinin düşmesine neden olmaktadır (22, 23). Ayrıca AD'li olgularda gece melatonin salınımının daha düşük olması da hastalardaki uyku bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (22, 24).

Bozulmuş uyku, günlük aktiviteleri, okul performansını, ruh hâlini ve kişilerarası ilişkileri etkiler. Kronik uyku bozukluğu, kardiyovasküler, metabolik ve psikiyatrik hasta-

lık riskini artırabilir (16, 22). Atopik dermatitli bireylerde uyku bozukluğunu azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak için kaşıntı-kaşıma döngüsünü kırmak hayati öneme sahiptir (18, 23). Kaşıntı ve enflamasyon kontrolüne yardımcı olacak tedavi yaklaşımlarının (örneğin nemlendiriciler, ıslak pansuman, doğru banyo alışkanlıkları, rutin cilt bakımı, uyku hijyeninin iyileştirilmesi, rahatlatma terapisi, bilişsel davranışçı terapi ve psikolojik destek tedavileri) uyku kalitesini artırabileceği bildirilmektedir. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler (topikal/sistemik anti-enflamatuvar tedaviler ve biyolojik ilaçlar) ve uykusuzluğa yönelik ek farmakoterapiler (örneğin melatonin, hidrokortizon, gabapentin, pregabalin ve mirtazapin) de uyku kalitesini artırmak için etkili olabilir (23).

MULTİDISİPLİNER İZLEMİN ÖNEMİ

Atopik dermatitin yönetiminde etkili ruh sağlığı bakımı dahil çok disiplinli iş birliğinin önemine dikkat çekilmektedir. Eşlik eden atopik olan veya olmayan komorbiditelerin varlığında disiplinler arası iletişim önemlidir (Tablo 1) (18).

SEVK ZİNCİRİ

Tüm AD hastalarının %10'u uzman bakımına ihtiyaç duyar. Hafif, iyi yönetilen AD genellikle zamanla daha iyiye gitmektedir. Ancak şiddetli, kötü yönetilmiş AD'li olgular bir pediatrik dermatoloji veya alerji uzmanına yönlendirilmelidir (25, 26). Yaklaşık bir ay süre ile, mevcut kılavuzlara uygun tedavi uygulanmasına rağmen, lezyonlarda her-

Tablo 1. Atopik Dermatitli Çocuklarda Eşlik Eden Hastalıklar ve Yönlendirme (18)

Komorbidite	Semptomlar	Yönlendirme
Atopik		
Astım	Tekrarlayan hırıltı, öksürük, göğüs sıkışması veya nefes darlığı öyküsü	Pediatric uzmanı Göğüs hastalıkları uzmanı Alerji uzmanı Dahiliye uzmanı
Besin alerjisi	Belirli bir gıda ile hızlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü	Pediatric uzmanı Alerji uzmanı Dahiliye uzmanı
Alerjik rinit	Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırtma	Alerji uzmanı Kulak burun boğaz uzmanı
Eozinofilik özofajit	Beslenme güçlükleri, büyüme geriliği, disfaji, yiyecek sıkışması öyküsü	Alerji uzmanı Gastroenteroloji uzmanı Dahiliye uzmanı Pediatric uzmanı
Oküler semptomlar	Göz kaşıntısı, yanma, ağrı, gözde kum hissi veya akıntı, HSV enfeksiyonu öyküsü, steroid kullanımı	Alerji uzmanı Göz hastalıkları uzmanı
Atopik olmayan		
Depresyon Anksiyete	DLQI: Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi Formal depresyon taraması SIGECAPS: Uyku, İştah, Enerji, Suicidal İşlev, Ağırılık, Odaklanma, Hareket Hızı, Hareket Eşikleri PHQ-2: Hastane Anketi İkinci Bölüm	Çocuk/erişkin ruh sağlığı uzmanı Alerji uzmanı
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu/otizm spektrum bozukluğu	Okul performansı, davranışsal sorunlar Belirtilere dayanarak	Pediatric uzmanı Çocuk gelişimi uzmanı Çocuk/erişkin ruh sağlığı uzmanı Alerji uzmanı
Büyüme	Ağır AD olan bir çocuğun boy ve kilosunu dikkate alın	Pediatric uzmanı Alerji uzmanı
Otoimmün (Çölyak, tiroid, irritabl bağırsak sendromu)	Belirtilere dayanarak; gastrointestinal belirtiler, yorgunluk, kilo kaybı veya kilo alma öyküsü	Pediatric uzmanı Alerji uzmanı Gastroenteroloji uzmanı Dahiliye uzmanı

AD: Atopik dermatit, **HSV:** Herpes simpleks virüs, **DLQI:** Dermatoloji yaşam kalite indeksi, **SIGECAPS:** Major depresyon belirtileri için bir hatırlatıcı strateji: Uyku, ilgi, suçluluk, enerji, konsantrasyon ve iştah, psikomotor ve intihar düşünceleri. **PHQ-2:** Hasta sağlığı anketi-2

hangi bir iyileşme görülmemesi hâlinde, hasta bir uzmana yönlendirilmelidir. Belirgin eritem, yoğun kaşıntı, erozyon, likenifikasyon veya prurigo gözlemlendiğinde ya da eritroderma durumunda, hasta uzmana yönlendirilebilir. Ayrıca bakteri veya virüslere bağlı eş zamanlı enfeksiyonun varlığında veya besin alerjileri ve temas alerjisi gibi hastalığın seyrini kötüleştiren tetikleyici varlığında, detaylı inceleme için uzmana yönlendirmek uygun olacaktır (5).

KAYNAKLAR

1. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinwasis RN, Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):274-312.
2. Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(6):406-410.
3. Tier HL, Balogh EA, Bashyam AM, et al. Tolerability of and Adherence to Topical Treatments in Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(2):415-431.
4. Lapeere H, Speeckaert R, Baek M, Dezfoulan B, Lambert J, Roquet-Gravy PP, et al. Belgian atopic dermatitis guidelines. *Acta Clin Belg.* 2024;79(1):62-74.
5. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-369.
6. Wilken B, Zaman M, Asai Y. Patient education in atopic dermatitis: a scoping review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):89.
7. Santer M, Muller I, Becque T, Stuart B, Hooper J, Steele M, et al. Eczema Care Online behavioural interventions to support self-care for children and young people: two independent, pragmatic, randomised controlled trials. *BMJ.* 2022;379:e072007.
8. Waldecker A, Malpass A, King A, Ridd MJ. Written action plans for children with long-term conditions: A systematic review and synthesis of qualitative data. *Health Expect.* 2018;21:585-596.
9. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021;43(2):105-125.
10. 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(2):211-6.
11. Bashyam AM, Cuellar-Barboza A, Ghamrawi RI, Feldman SR. Placebo tailoring improves patient satisfaction of treatment plans in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):944-946.
12. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155-1162.
13. Choo ZY, Mehlis SL, Joyce JC. Updates in atopic dermatitis for the primary care physician: A review of advances in the understanding and treatment of atopic dermatitis. *Dis Mon.* 2024;70(4):101687.
14. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(13):224-234.
15. Xie QW, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol.* 2019;10:1773.
16. Ferrucci SM, Tavecchio S, Angileri L, Surace T, Berti E, Buoli M. Factors Associated with Affective Symptoms and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(11):adv00590.
17. Cai XC, Wang SH, Wang CX, Liu L, Wang J, Shen YH, et al. Epidemiology of mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis: An analysis of global trends from 1998 to 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(3):496-512.
18. Hong CH, Joseph M, Kim VH, Lansang P, Lara-Corrales I. Approach to the Assessment and Management of Pediatric Patients with Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Comorbid Disease in Pediatric Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(5_suppl):125-185.
19. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:448-56.e30.
20. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):402-410.
21. Wan J, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR, Gelfand JM. Atopic dermatitis and risk of major neuropsychiatric disorders in children: A population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):114-122.
22. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1488-1500.
23. Samynathan A, Fishbein AB, Abbott SM, Booster GD, Zee PC, Sheldon SH, et al. Assessment and Management of Sleep Disturbances in Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatitis.* 2024;35(S1):S7-S12.
24. Chang YS, Chou YT, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Sun C, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics.* 2014;134(2):e397-405.
25. Ragamin A, van Halewijn KF, Schuttelaar MLA, Lugtenberg M, Pasmans SGMA, Elshout G, et al. Perceived adherence and associated barriers to the national atopic dermatitis guideline: A survey among general practitioners. *Eur J Gen Pract.* 2023;29(1):2242583.
26. Mehta Y, Fulmali DG. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy in Children. *Cureus.* 2022;14(12):e33160.

12.Erişkin Hastada İzlem

Doç. Dr. Semra DEMİR

Atopik dermatitin (AD) yönetiminde diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi izlemin önemi büyüktür. Güncel rehberler çocuk hastalarda olduğu gibi erişkin AD'li hastalarda da tedavide basamak yaklaşımı önermektedir (1). Önerilen topikal ve sistemik tedavilerin oldukça etkili olduğu bilinmekle beraber özellikle yan etkiler gibi kısıtlayıcı faktörler ve tedavi uyumsuzluğu nedeniyle başarı oranı düşebilmektedir (1-3). Dolayısıyla hastanın izleminde dikkat edilmesi gereken konuların başında tedavi uyumu gelmektedir. Tedavi başladıktan ya da basamağı değiştirildikten sonra hastanın 4-8 hafta aralıklarla izlenmesinde fayda olacaktır. Her yeni tedavinin etkinliği üçüncü ayda değerlendirilmelidir (4). Ancak izlem zamanı; hastanın klinik özellikleri ile ihtiyaçları değerlendirilerek ve verilen tedavi baz alınarak bu periyot, hastaya özgü belirlenmelidir (1).

Hastanın tanısı konduktan sonra ve izlemde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı olacak skorlamalar kullanılmalıdır. Hastalığın şiddeti ağırlık skorları (SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI) ya da Validated Investigator Global Assessment Scale for Atopic Dermatitis (VIGA-AD) gibi) ile belirlenip takipte de skorlar ile ağırlığın değerlendirilmesi yararlı olacaktır (4). Monitörizasyonunda ayrıca kaşıntı, gece kaşıntısı ve uyku bozukluğu için görsel analog skor (VAS) kullanılabilir (5). Atopik dermatitin hastanın yaşam kalitesini ne derecede etkilediği indeksler (örneğin Dermatolojik yaşam kalitesi indeksi, DQoL) ile belirlenmeli ve hastalar bu indeksler ile izlenmelidir. Ayrıca ilk değerlendirmede ve hastanın takibinde komorbiditelerin varlığı araştırılmalıdır (6).

Hasta ve yakınlarının eğitimi, AD'nin yönetiminde oldukça önemlidir ve eğitimler göz ardı edilmemelidir. Tedavinin başarılı olmasında hastanın aktif olarak bu süreçte rol alması elzemdir. Dolayısıyla tanı, tedavi, takip ve hastalık süreci hakkında hastayı detaylı bir şekilde bilgilendirmek hastalığın yönetimindeki anahtar stratejidir (7). Birçok kronik hastalıkta hasta eğitiminin, yaşam kalitesini ve tedavi uyumunu artırdığı gösterilmiştir (7, 8). Erişkin AD'li has-

taların eğitimi ve eğitimin hastalık yönetimi üzerine etkisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda erişkinlerde eğitimin geri planda olduğu görülmüştür (9-11). Erişkin orta-ağır şiddette AD'li hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada; bir grup hastaya önce birçok profesyonelin yer aldığı 12 saatlik kapsamlı bir eğitim verilmiştir. Psikoloji, dermatoloji ve nutrisyonel bölümlerin ele alındığı bu eğitim sonucunda erişkin AD'li hastalarda psikososyal parametreler ve hastalık ciddiyeti üzerinde oldukça faydalı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (11). Grup içi eğitim programları, çevrimiçi/video kaynakların temin edilmesi ve el kitapçıkları ve/veya broşürlerin hazırlanıp dağıtılması eğitim konusunda faydalı olacağı için önerilmektedir (**Kanıt düzeyi B**) (8-11).

Atopik dermatit ile ilişkili olan birçok atopik olan veya olmayan komorbid hastalıkların olması nedeniyle hastaların yönetiminin önemli bir parçası da multidisipliner izlemdir. Bu yaklaşıma alerji uzmanı dışında iştirak etmesi önerilenler; eczacı (temel tedavi önerileri olabilir), pratisyen/aile hekimi, dahiliye uzmanı, hemşire (primer bakımda rol alır), dermatoloji, göz hastalıkları, psikiyatrist ve kulak burun boğaz uzmanlarıdır. Ancak hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre başka disiplinler de eklenebilir (5).

İzlemde tedavi yanıtıslığı düşünülmesi durumunda öncelikle mutlaka tanının doğruluğu, tedavinin hastaya uygunluğu gözden geçirilmeli ve hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir (4, 5).

Hastanın takibinde dikkat edilmesi gereken konular, tedavide kullanılan ilaca göre özelleştirilmelidir (Kanıt düzeyi A). Tedavide sistemik olarak kullanılan ilaçlara göre takipte dikkat edilmesi gereken hususlar (4, 12):

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler (SKS), akut alevlenmelerde kurutucu tedavi olarak önerilmektedir. Standart olarak önerilen rutin bir laboratuvar testi yoktur. Sistemik kortikosteroid kullanan hastaların yan etkiler açısından yakın takip

edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Bu durumda m nitorizasyonda yapılacak testlere hastanın ihtiyacına göre karar verilmelidir.

Azatioprin

Azatioprin başlamadan önce mutlaka tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları kontrol edilmeli, hepatit B/C ve HIV gibi kronik enfeksiyon serolojileri taranmalı ve mümkünse thiopurine S-methyltransferase (TPMT) aktivitesi bakılmalıdır. Takipte tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ilk iki ay ayda iki kere, sonraki dört ay ayda bir, daha sonra iki ayda bir ya da her doz artırımında kontrol edilmelidir. Gebelik testi tedavi başlamadan ve takipte gerekli görüldüğünde yapılmalıdır. Azatioprin, TKS'ler ya da TKİ ile birlikte kullanılabilir ancak deri kanseri riskini artırma potansiyelleri olduğu için UV ışık tedavileri ile kombine edilmemelidir.

Siklosporin

Siklosporin, dar bir terapötik indekse sahiptir. Kullanan hastaların yakın takibi önemlidir. Tedavi başlamadan, başladıktan dört hafta sonra ardından üç ayda bir kan basıncı, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile değerlendirilmelidir. Ayrıca tedavi başlamadan önce mutlaka hepatit B/C ve HIV taraması yapılmalıdır. Topikal kortikosteroidler ya da TKİ ile birlikte kullanılmasında bir sakınca bulunmamaktadır. Deri kanseri riskini artırma potansiyelleri olduğu için UV ışık tedavileri ile kombine edilmemelidir.

Metotreksat

Metotreksat tedavisi başlamadan önce, başladıktan sonra ilk üç ay ayda bir daha sonra da 2-3 ayda bir ve doz artırımlarından sonra tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları kontrol edilmelidir. Ayrıca tedavi başlamadan önce aktif hepatit B/C ve HIV gibi kronik enfeksiyonlar taranmalıdır. Mümkünse Tip III prokollajen peptid takibi yapılması önerilmektedir. Gerekli görülen hasta ve durumlarda fibroscan ya da karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Dupilumab

Dupilumab tedavisinin izleminde herhangi bir laboratuvar tetkikine gerek yoktur. Gerçek yaşam verilerinde yaklaşık üçte bir hastada dupilumaba bağlı hafif-orta şiddette konjunktivit geliştiği bildirilmiştir (12). Ancak bu durum dupilumab tedavisinin kesilmesini gerektirmemektedir (13). İzleminde yine de dikkatli olunması gerekir. Konjunktivit gelişmesi durumunda topikal anti-enflamatuar göz damlaları ile tedavi edilebilir (13). Dupilumabın TKS, TKİ ya da UV ışık tedavileri ile kombine edilmesinde sakınca bulunmamaktadır.

tivit gelişmesi durumunda topikal anti-enflamatuar göz damlaları ile tedavi edilebilir (13). Dupilumabın TKS, TKİ ya da UV ışık tedavileri ile kombine edilmesinde sakınca bulunmamaktadır.

Janus Kinaz İnhibitörleri

(Abrocitinib, baricitinib, upadacitinib)

Janus kinaz inhibitörleri için ilk değerlendirmede tam kan sayımı, karaciğer fonksiyonları, lipid profili ve kreatin kinaz (CK) bakılması, akciğer filminin çekilmesi, hepatit B/C, HIV ve tüberküloz enfeksiyonlarının taranması önerilmektedir. Tedavi başladıktan bir ay sonra, devamında de üç ayda bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyonları, lipid profili ve CK bakılması önerilmektedir.

Alitretinoin

Tedavi  ncesi ve takibinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T4 (fT4) ve doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi bakılması önerilmektedir.

A) TEDAVİ UYUMUNUN ARTIRILMASI

Tedavi uyumu için tedavi aşamasındaki sorunların çözülmesi oldukça önemlidir. Dolayısıyla, hastalarda uyumu etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi tedaviye uyumun artırılabilmesi için çözümler üretmek gerekmektedir.

Tedavide uyumsuzluğun temel sebepleri (14, 15)

- Tedaviye olan inancın azalması veya olmaması
- Kortikosteroid korkusu
- İlaç yan etkisi gelişimi ile ilgili endişeler
- İlaç kullanmayı unutma
- Hastaların hastalık durumlarını tam olarak anlayamamaları
- Hekime ve/veya tedaviye güven eksikliği
- Topikal tedavilerin etkili bir şekilde uygulanmaması; nereye, ne miktarda uygulanacağını, ne zaman uygulaması gerektiğini anlamamış olması, gereğinden fazla ilaç kullanması ve ilaçların zamanından önce tüketilmesi
- Uygulamanın zahmetli olması
- Yeterli zamanın ayrılmaması

- Yeterli miktarda ilaç reçete edilmemesi
- Hastaya ve hastanın özelliklerine uygun ürün ya da ilaç seçilmemesi (örneğin nemlendiricinin etkinliği, hastanın cilt kuruluğu seviyesi, günlük aktivitesi ve kontakt duyarlı olduğu etkenler)
- Deride yağlanma hissi ve giysilerin yağlanması gibi sebeplerden dolayı topikal ürünleri sürmenin verdiği rahatsızlık

Uyumun artırılması için dikkat edilmesi gereken durumlar

Tedavi uyumunu artırmak ile ilgili yapılan çalışmalarda bu konu bir piramide benzetilerek izah edilmiştir (Şekil 1). Piramidin tabanında hekim hasta arasındaki ilişkinin güvenilirliği ve sorumlulukları yer almaktadır (16). Temel olarak tedavi uyumu, hastanın hekiminden gördüğü destekleyici ilişkiye bağlıdır (4, 15, 17). Hasta hekim ilişkisini güçlendirmenin önemli bir yolu vizitlerin sık yapılmasıdır. Yapılan bir çalışmada topikal tedavilere olan uyumun zaman içerisinde azalmaya başladığı ve bir sonraki doktor ziyaretinden hemen önce arttığı gösterilmiştir (18). Ayrıca çalışmalar hastaların doktor ziyareti sıklığının artırılmasının, uyumu artırdığını göstermiştir (17, 19).

Piramidin orta tabakasında basit ve net talimatlar ile hastanın takip edilmesi ve eğitilmesi bulunmaktadır (16). Tedavide kullanılacak ilaçlar hastanın yaşam şartlarına göre belirlenmeli, uygun ürünler seçilmeli, hastaya hastalığı ve tedavi konusunda detaylı bilgilendirme yapılmalı ve takip

aralıkları hastaya ve özelliklerine özgü bir şekilde düzenlenmelidir. Hasta tedavi süresi konusunda bilgilendirilmeli ve bu süreçte ihtiyacını karşılayacak miktarda ilaç reçete edilmelidir. Hastanın ilaçların olabilecek yan etkileri ve yan etki gelişmesi durumunda yapması gerekenler konusunda yeterli bilgi sahibi olması sağlanmalıdır. Hasta tedavide önerilen topikal ilaçların hangisini, ne zaman, hangi bölgeye ve ne kadar süreceği ile ilgili detaylı bir şekilde bilgilendirilmeli ve hastaya mutlaka net bir şekilde düzenlenmiş yazılı eylem planı verilmelidir. Topikal ilaç tedavilerini uygulamayı zahmetli ve zaman alıcı bulan hastalarda tedavi yaklaşımı bireyselleştirilerek (örneğin uygulama sırasından aile bireylerinden yardım talep edilmesi, mümkünse tedavi sıklığının azaltılması ve çalıştığı yerde ilaç bulundurması) bu sorun giderilmeye çalışılmalıdır (4, 14).

Piramidin tepesinde ise psikolojik teknikler yer almaktadır (10). Bunlar içerisinde 'anchoring' teknikler, anekdotların anlatılması, ödülleri ve övgüler yer almaktadır. 'Anchoring' karar vermede zihinsel yanılgı kullanan psikolojik tekniklerdir. İnsanın başlangıç noktası olarak bir parça hastalık için özellikli bilgiye güvenme yatkınlığını tarif etmektedir. Örneğin, AD tedavisine uyumu artırmak için hastaya öncelikle topikal ilaçların günde dört defa uygulanması gerektiği açıklanabilir. Daha sonra hasta ile günde sadece iki defa uygulama konusunda anlaşmaya varabilir. Bu daha küçük bir hastalık yükü algısı oluşturup uyumu artırabilir (4). Diğer bir psikolojik teknik ise ödülleri ve övgülerdir. Ancak bu yöntem daha çok çocuklara uygundur.



Şekil 1. Uyum müdahale piramidi (4)

B) İZLEMDE UZUN DÖNEMDE KARŞILAŞILABİLECEK SORUNLAR

Atopik dermatit pekçok hastalık ile bir arada olabilmektedir, hastanın izlemi sırasında bu hastalıkların erken dönemde belirlenmesi ve müdahale edilmesi önem arz etmektedir. Atopik dermatitli hastaların yönetiminde kullanılabilecek temel bir algoritma **Şekil 2**'de verilmiştir.

Atopik Hastalıklar

AD Atopik dermatitli hastalarda sıklıkla astım ve/veya alerjik rinit/rinokonjunktivit birlikte görülebilmektedir. Daha nadiren de olsa vernal keratokonjunktivit, dev papiller konjunktivit, süperfisial punktat keratit ya da dış veya orta kulak enfeksiyonları da eşlik edebilmektedir (20). Erişkin AD'li 1189 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada hastaların %67'sinde aeroallerjen duyarlılığı ilişkili başka bir atopik hastalık, %28'inde besin alerjisi ve %7'sinde ilaç alerjisi olduğu gösterilmiştir (21).

Psikolojik Sorunlar

Depresyon ve anksiyete bu hastalarda özellikle de ağır AD'de sık görülmektedir. Muhtemelen kaşıntı kaynaklı uykusuzluğa bağlı dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) da AD ile ilişkili bulunmuştur (20, 21). Erişkin

hastalarda yapılan bir çalışmada %21,3 hastada intihar düşüncesi olduğu saptanmıştır. Depresyon semptomlarının varlığı, hastalığın şiddetli seyretmesi ve genç yaşta olmak AD'li hastalarda intihar düşüncesi için risk faktörleridir (22). Ayrıca psikolojik stresin atakları tetikleyebileceği ya da hastalığı alevlendirebileceği bilinmektedir (23). Psikolojik sorunların hastanın hayat kalitesini ve mortaliteyi belirlemedeki önemi göz önünde bulundurulursa, AD'li hastalarda psikiyatrik değerlendirme yapılması ve depresyon semptomları ve intihar düşüncesinin varlığının araştırılması ve bir psikopatoloji saptanması durumunda da gerekli müdahalelerin hızlıca planlanması önerilebilir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: zayıf pozitif**) (22).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte, bazı otörler, AD'nin iskemik inme ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir (24, 25). Danimarka'da yapılan çok sayıda hasta ve kontrol içeren bir çalışmada ağır AD'li hastalarda genel popülasyona ve daha hafif hastalara göre sigara içiciliği, komorbiditeler ve ilaç kullanımının daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmanın yazarları AD'li hastalarda izlenen artmış kardiyovasküler hastalık riskinin, ağır AD ilişkili yaşam tarzı ile açıklanabileceği sonucuna varmışlardır (26).



Şekil 2. Atopik Dermatitli Hastanın Yönetiminde Temel Yaklaşım

Diğer Hastalıklar

Alopesi areata, kronik enflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit ve obezitenin AD'li hastalarda genel popülasyona göre daha sık olduğu görülmüştür (20).

KAYNAKLAR

1. Draelos ZD, Feldman SR, Berman B, Olivaoti M, Sierka D, Tallman AM, et al. Tolerability of topical treatments for atopic dermatitis. *Dermatol Therapy*. 2019;9(1):71-102.
2. Feldman SR, Cox LS, Strowd LC, Gerber RA, Fauler S, Sierka D, et al. The challenge of managing atopic dermatitis in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2019;12(2):83-93.
3. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszadi N, Avila Valla G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I- systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-1431.
4. Tier HL, Balogh EA, Bashyam AM, Fleischer Jr AB, Spergel JM, Masicampo EJ, et al. Tolerability of and adherence to topical treatments in atopic dermatitis: A narrative review. *Dermatol Ther (Haidelb)*. 2021;11(2):415-431.
5. Zuberbier T, Latiff AA, Aggelides X, Augustin M, Balan RG, Bangert C, et al. A concept for integrated care pathways for atopic dermatitis-A GA² LEN ADCARE initiative. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(9):e12299.
6. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Feb;90(2):e43-e56.
7. Wilken B, Zaman M, Asai Y. Patient education in atopic dermatitis: a scoping review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;90(2):e43-e56.
8. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ*. 2002;325(7370):925.
9. Armstrong AW, Kim RH, Idriss NZ, Larsen LN, Lio PA. Online video improves clinical outcomes in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(3):502-507.
10. Bostoen J, Bracke S, De Keyser S, Lambert J. An educational programme for patients with psoriasis and atopic dermatitis: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1025-1031.
11. Heratizadeh A, Werfel T, Wasmann-Otto A, Niebuhr M, Wichmann K, Wollenberg A, et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):845-853.
12. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: Living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2024;160(9):936-944.
13. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, van Luijk C, Seegreaber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1178-1180.
14. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Odyakmaz Demirsoy E, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venerology*. 2018;52:6-23.
15. Patel NU, D'Ambra V, Feldman SR. Increasing adherence with topical agents for atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):323-332.
16. Lewis D, Feldman S. Practical ways to improve patients adherence. Middletown: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2017.
17. Sgranasky MJ, Yentzer BA, Williams LL, Clark AR, Taylor SL, Feldman SR. A randomized controlled pilot study of the effects of an extra Office visit on adherence and outcomes in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1428-1431.
18. 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(2):211-216.
19. 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):81-83.
20. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic dermatitis in children and adults- Diagnosis and treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(13):224-234.
21. Ring J, Zink A, Arents BWM, Seitz IA, Mensing U, Schielein MC, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering—results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1331-1340.
22. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B, Dieris B, et al. Suicidal ideation in adult patients with atopic dermatitis: A German cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(10):1189-1195.
23. Gieler U, Schoof S, Gieler T, Scheewe S, Schut C, Kupfer J. Atopic eczema and stress among single parents and families: an empirical study of 96 mothers. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(1):42-46.
24. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):721-728.
25. Su VY, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Ann Med*. 2014;46(2):84-89.
26. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):310-312.

Doç. Dr. Dilek AZKUR, Prof. Dr. Fulya TAHAN

Alerjik hastalıklar, genellikle erken bebeklik döneminde atopik dermatit (AD) veya besin alerjisi ile başlar, bunu çocukluk döneminde astım ve alerjik rinit izler. AD'de bozulmuş cilt bariyeri, besin alerjisi ve diğer alerjik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu durum primer korunmanın erken başlaması ve epitel bariyerinin güçlendirilmesinin hedeflenmesi gerektiğini düşündürür. Primer korunma, alerjik hastalıklara yatkın olan ancak AD belirtileri ortaya çıkmamış kişilerde ileride AD gelişme riskini azaltmayı hedefler. Sekonder korunma, AD tanısı almış hastalarda cilt lezyonlarının ortaya çıkmasını önlemeyi ve yan etkisi fazla olan ilaçların kullanımının azaltılmasını amaçlar. Tersiyer korunmada ise AD geliştikten sonra hastalığın seyrinin durdurulması prognozunun kısaltılması amaçlanır.

PRİMER KORUNMA

Primer korunma ile AD'nin önlenmesi, tıbbi yardıma ve tedaviye ihtiyacı olan hastalara odaklanmaktan çok daha mantıklı ve maliyet etkin bir yoldur. Literatürde, AD ve primer korunma ile ilgili başta aşılar, anne sütü, beslenme, probiyotikler, prenatal ve çevresel faktörler olmak üzere çeşitli faktörlerin değerlendirildiği ve çelişkili sonuçların elde edildiği birçok çalışma bulunmaktadır.

Aşılar

Dünya çapında alerjik hastalıkların sıklığındaki artış, bebek aşılamaındaki artışla aynı zamana denk geldiğinden, çocukluk çağı aşılamaının alerjik hastalık riskini artırabileceği varsayılmıştır. Ancak güncel çalışmalarda aşılama sonrası alerjik hastaların artışına dair kanıt bulunamamıştır. Aksine BCG ve kızamık aşılarının egzama riskini azalttığı gösterilmiştir (1). Danimarka'da 1272 bebek üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, bebeklerin bir grubuna doğumda BCG aşısı uygulanmış diğer gruba uygulanmamıştır. Çalışma sonucunda yaşamın ilk yılında

egzamanın önlenmesi için tüm bebeklerde neonatal BCG aşılamaını önermek için yeterli kanıt olmadığı, ancak aşınnın ebeveyninde atopi olan bebeklerde egzama gelişimini azalttığı gösterilmiştir (2). Kırk dört çalışmanın sistematik incelemesini ve 37 çalışmanın meta-analizini içeren bir makalede, özellikle BCG, boğmaca veya çoklu aşılama olmak üzere herhangi bir aşılama rejiminin AD gelişimi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (3). Atopik dermatit gelişimi açısından yüksek risk altında olan hastalarda aşılama geciktirilmemeli veya engellenmemelidir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Ebeveyn, aşılamanın AD riskini artırmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Atopik dermatit gelişme riski taşıyan hastalar selülit, hemorajik suçiçeği ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi ağır komplikasyonlara neden olabilen suçiçeği gibi aşı ile önlenabilir hastalıklara yatkın oldukları için, ulusal aşılama planına göre aşılarını yaptırmaları konusunda teşvik edilmelidir (3, 4).

Anne Sütü ve Beslenme

Atopik dermatit gelişimi ile ilişkilendirilen birçok çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili etken içinde en tartışmalı faktörlerden biri anne sütüdür. Birçok çalışmada, emzirmenin AD üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu bulunurken, bazı çalışmalarda emzirme ile AD arasında bir ilişki olmadığı, bazılarında ise emzirmenin AD için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (5). Atopik dermatit gelişme riski ve anne sütü arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizde, emzirme ile AD arasında riskin arttığına veya koruyucu etkisi olduğuna dair bir ilişki bulunmazken, pozitif aile öyküsü olan bebeklerde emzirmenin AD üzerinde koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (5).

Bebeklerin hidrolize mamayla beslenmesi ile inek sütü bazlı formül mama veya anne sütü ile beslenmeleri arasında alerjik hastalıklar üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için yapılan bir Cochrane derlemesinde, sadece anne sütü

ile beslenmeye kıyasla, kısa veya uzun süre hidrolize bir formül mama ile beslenmeyi destekleyen hiçbir kanıt saptanmamıştır (6).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, besin çeşitliliğinin, katı gıda ve alerjen besinlerin verilmesinin, D vitamini takviyesinin, probiyotik kullanımının ve tamamlayıcı gıda döneminde balık tüketiminin alerjik hastalıkların gelişme riskini nasıl etkilediği değerlendirilmiştir. Tamamlayıcı beslenmeye erken başlanması ve yüksek doz D vitamini takviyesi ile AD gelişme riski arasında ilişki olmadığı, potansiyel alerjik gıdalara erken başlanmasının, probiyotik kullanımının, bir yaşından önce balık tüketmenin daha düşük AD riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (**Kanıt düzeyi A**) (7).

Bebeklik döneminde dokosaheksaenoik asit ve arasıdolik asitten elde edilen n-3 LC-PUFA takviyesinin çocukluk döneminde cilt ve solunum yolu alerjik hastalıkları riskini azaltabileceği gösterilmiştir (8).

Dünya Sağlık Örgütü, tamamlayıcı beslenmenin altıncı ayda başlanmasını ve yaşamın ilk iki yılında emzirmeye devam edilmesini önermektedir (9). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), bebeklerde ve küçük çocuklarda besin alerjisi gelişiminin önlenmesi ile ilgili hazırladığı güncel rehberde, bu küresel öneriyi desteklemektedir (10). Bazı uluslararası rehberler düşük riskli çocuklarda (genel popülasyon) anne sütü yoksa geleneksel inek sütü formülü kullanılmasını, yüksek riskli çocuklarda (birinci derece yakınlarında doktor tanılı alerjik hastalık varsa) ise hipoalerjik mama verilmesini önerir (4). EAACI'nin inek sütü alerjisinin önlenmesi amacıyla hidrolize formül mama kullanımına ilişkin destekleyici veya karşıt bir önerisi bulunmamaktadır (10). Ayrıca atopik yatkınlıktan bağımsız olarak düşük ve yüksek riskli çocuklarda tamamlayıcı gıdaların dört ila altı aylıkken başlanması ve gıda çeşitliliğine dikkat edilmesi önerilmektedir (4).

Probiyotikler ve Sinbiyotikler

Probiyotikler; bağırsak florasında yaşayan, sindirime yardımcı olan mikroorganizmalardır, sağlığa fayda sağlamak amacıyla fermente gıdalar ya da takviyeler yoluyla uygulanabilirler (11). Prebiyotikler, konak mikroorganizmaları tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlığa fayda sağlayan substratlardır (12). Sinbiyotikler, prebiyotik ve probiyotiklerin kombinasyonlarıdır. Bir probiyotik suştan gözlemlenen etki, başka bir probiyotik suşta farklılık gösterebilir. Ayrıca bir probiyotik suş, izole ya da farklı suşların karışımı olarak kullanıldığında, suşlar arasındaki olası immünomo-

dülatör etkileşim nedeniyle farklı etkiler gösterebilir. Alerjik hastalık geliştirme riski olmayan ve yüksek riskli olan olguların dahil edildiği 21 çalışmada kullanılan 15 probiyotik preparatının (6 çalışmada tek probiyotik suşu, 9 çalışmada karışık probiyotik suşları) değerlendirildiği bir meta-analizde, bazı probiyotik preparatların gebelere, bebeklere veya her ikisine uygulandığında, AD gelişme riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (13). Başka bir çalışmada, hem prenatal hem de postnatal dönemde probiyotik takviyesinin bebeklerde ve çocuklarda AD insidansını azalttığı gösterilmiş, probiyotik tedavisine gebelik sırasında başlanmasının ve bebeğin yaşamının ilk altı ayı boyunca devam edilmesinin AD'nin önlenmesinde faydalı olabileceği bulunmuştur (**Kanıt düzeyi A, zayıf pozitif öneri**) (14). Sinbiyotiklerin AD'nin primer önlenmesi ve tedavisine olan etkilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, sinbiyotiklerin AD'nin önlenmesi için kullanılmasını **önercek güçlü kanıtlar olmadığı ancak karışık bakteri suşlarından oluşan sinbiyotiklerin bir yaş ve üzeri çocuklarda AD tedavisi için kullanımının faydalı olduğu** gösterilmiştir (15).

Antibiyotikler

Antibiyotikler, yenidoğan ve çocuklarda en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Hijyen hipotezine göre, erken yaşta antibiyotik kullanımı mikrobiyal çeşitliliği azaltmakta ve dolayısıyla AD gelişme olasılığını artırmaktadır. Güncel bir meta-analizde antibiyotik kullanımının çocuklardaki uzun dönem etkileri değerlendirilmiş ve antibiyotik maruziyeti olan 309828 çocuğun %17'sinin, maruziyeti olmayan 766,331 çocuğun %14'ünün AD geliştirdiği saptanmıştır (odds oranı 1,40; %95 güven aralığı 1,30-1,52; p<0.01) (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**) (16). Yaşamın ilk yılında antibiyotiğe maruz kalınması ile AD riskinin artışı arasında ilişki bulunmuştur (17).

Doğum Öncesi Faktörler

Atopik dermatit ve diğer atopik hastalıkların primer profilaksisinde, gebelik döneminde annenin diyeti, yaşadığı stresli olaylar, gestasyonel diyabet gibi bazı faktörler, potansiyel risk ve hedef olarak kabul edilmiştir (18). Stres ile AD arasındaki ilişkiyi araştıran ve 22 çalışmayı kapsayan bir sistematik derleme ve meta-analizde, gebelik sırasında stres/ruh sağlığı sorunları yaşayan annelerden doğan çocukların, bu sorunları olmayan annelerin çocuklarına göre AD geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü negatif**) (19). Hamilelik ve emzirme döneminde annenin tüm beslenme ihtiyaçlarını

kapsayan dengeli, içeriği zengin bir diyet alması önemlidir. Çalışmalarda gebelikte alerjen gıdalardan kaçınmanın atopi riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Aksine düşük maternal buğday alımı AD için bir risk faktörüdür (20). Gao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında antibiyotik kullanımı ile AD gelişme riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (17). Norveç'te yapılan ulusal bir kohort çalışmasında, erken doğum, ağır astım ve AD riskinde artış ile ilişkili saptanırken, parite ve annenin eğitim düzeyinin artması hem erken doğum hem de AD olasılığında azalma ile ilişkili bulunmuştur (21).

Epitel Bariyeri ve Nemlendirme

Epitel bariyerinin işlev bozukluğu, AD gelişiminin önemli bir göstergesidir. Yaşamın erken dönemlerinde nemlendirici uygulanmasının AD insidansında azalmaya yol açtığı önerisini destekleyen kanıtlar vardır. Stratum korneum tabakasının bir yaşından küçük bebeklerde daha geçirgen olduğu göz önüne alındığında, hastalık riski altındaki bebeklerde erken dönemde nemlendirici kullanımının AD'yi önleyebileceği hipotezi öne sürülmüştür (22). Yeni bir meta-analizde, AD gelişim riski altındaki yenidoğanlarda nemlendirici uygulamaların etkilerini değerlendirmek için yapılan 11 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Bu çalışmaların beşinde nemlendiricilerin AD gelişimini önlemede faydalı olduğu bulunmuştur, ancak altı çalışmada etkisiz olduğu gösterilmiştir (23). Bebeklerde AD gelişimini önlemek için nemlendirici kullanımını inceleyen yakın zamanda yayımlanmış altı meta-analizin genel bir değerlendirmesi, nemlendirici uygulanan yenidoğanlar ile standart cilt bakımı yapılanlar arasında AD insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak, AD gelişimi için risk faktörlerine sahip yenidoğanlarda nemlendiriciler ile AD insidansında azalma sağlandığı saptanmıştır (**Kanıt düzeyi C, Öneri: zayıf negatif**) (23).

Çevresel Faktörler

Ultraviyole (UV) radyasyon, toksinler, alerjenler, sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörler cilt bariyeri ve mikrobiyomu ve ciltteki duyuşal ve immün sistem ile doğrudan etkileşime girebilir. Yüksek düzeyde UV maruziyeti DNA hasarına, apoptoza, kutanöz enflamasyona ve cilt bariyerinin bozulmasına yol açar. Diğer taraftan suberitemojenik UVB'nin, AD gelişme riskini azaltabilecek, antienflamatuar, kaşıntı önleyici, *Staphylococcus aureus*'u inhibe edici ve cilt bariyerini iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (24). Sadece kuzey yarımkürede gerçekleştirilen ve Avrupa ile Asya'lı

katılımcıları içeren dokuz çalışmayı dahil eden sistematik derleme ve meta-analizde, sonbahar veya kış aylarında doğan çocuklarda AD riskinin hafifçe arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, kuzey yarımkürede kış aylarında UVB'nin suberitemojenik dozlarında düşüşüne bağlı olarak enfeksiyonu azaltıcı ve cilt bariyerini güçlendirici etkisinin azalmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (25).

Çevresel sigara dumanı ve yaygın hava kirleticilerinin (örneğin partikül madde, ozon, nitrojen oksit) alerjik hastalıklar üzerindeki etkisi, mekanistik modellerde ve gözlemsel doğum kohortlarında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmalar, genellikle retrospektif ve gözlemsel nitelikte olup, anne karnındaki sigara dumanı ve çevresel kirlilik maruziyetinin intrauterin dönemdeki etkilerini, sonradan görülen olumsuz sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilendirmiştir (26). Ancak güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, vaka kontrol, kesitsel ve kohort araştırmalarından oluşan 32 çalışma değerlendirilmiş ve ebeveynin sigara içmesinin çocuklarda üç yaşına kadar egzama, besin alerjisi ve besin duyarlılığı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Çocuklarda sigara dumanına maruz kalmanın yaygın olarak rapor edilen olumsuz sağlık etkilerine rağmen, meta-analize dahil edilen sadece bir çalışmada gebelik sırasında annenin pasif sigara maruziyeti ile çocuğunda egzama gelişimi açısından pozitif ilişki saptanmıştır (27).

İklim değişikliği, ekosisteme ve halk sağlığına zarar vermektedir. İklim değişikliğinin çevresel etkileri kompleks bir süreçtir ve birbiriyle bağlantılıdır. Artan atmosferik karbondioksit seviyeleri, yükselen ortam sıcaklıkları, hava kirliliğindeki artış, aşırı hava olaylarının daha sık yaşanması, kentsel yeşil alanların ve biyolojik çeşitliliğin azalması ve artan psikososyal stres gibi faktörleri içerir. Diğer kronik hastalıklar üzerindeki bilinen etkilerine ek olarak, iklim değişikliği AD gibi alerjik hastalıklara neden olabilir veya doğrudan bu hastalıkları tetikleyebilir (26).

D Vitamini

Klinik çalışmalar, 25(OH) vitamin D düzeylerinin, AD gelişimi ve şiddeti ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. D vitamininin koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada, annenin gebeliğin 14. haftasından doğuma kadar günde 1000 IU kolekalsiferol takviyesi alması, 12 aylık bebeklerde AD görülme sıklığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (**Kanıt düzeyi B, Öneri: güçlü pozitif**) (28).

SEKONDER VE TERSİYER KORUNMA

Amaç, cildin bariyer bütünlüğünü sağlayarak hastalığın kontrol altına alınması, alevlenmelerin ve medikal tedaviye ihtiyacın en aza indirilmesidir.

Cilt Bakımı

Atopik dermatitli hastalarda cilt kuruluğu önemli bir sorundur. Cildi yumuşatmak, fiziksel bir bariyer oluşturmak, epidermiste su tutmak ve epitel bariyerini onarmak için nemlendiriciler, oklüzif ajanlar ve humektanlar kullanılmaktadır. Kısa bir banyo veya duşun ardından cilt hafif ıslakken uygun bir nemlendiricinin uygulanması tedavinin temelini oluşturur. Çalışmalar, AD'de idame ve önleme tedavisinde yoğun nemlendirici kullanımının, şiddetli hastalıkta topikal kortikosteroid ve diğer ilaçlara olan ihtiyacı azaltabileceğini göstermiştir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (22).

Cilt, nazik ve dikkatli bir şekilde iyice temizlenmelidir; böylece bakteriyel süper-enfeksiyon durumunda kabukları temizlemek ve bakteriyel kontaminasyonu mekanik olarak ortadan kaldırmak mümkün olur. Antiseptik içeren veya içermeyen temizleyiciler, çeşitli formlarda (örneğin sinetler veya sulu çözeltiler) iritan olmayan ve düşük alerjen içeren formüller hâlinde mevcuttur (4).

Bakteri sayısının artışı engelleyici etkileri nedeniyle sodyum hipoklorit gibi antiseptiklerin banyo suyuna eklenmesi, AD tedavisi için ek bir seçenek olabilir (29). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, AD'nin şiddeti ve *S. aureus* kolonizasyonunu/enfeksiyonunu azaltması açısından haftada iki kez dört hafta boyunca uygulanan seyreltilmiş çamaşır suyu içeren banyoların, normal su banyolarına üstünlük göstermediği, ancak topikal kortikosteroid ve antibiyotik kullanımında azalma sağladığı saptanmıştır (30).

Alerjen İmmünoterapi

Atopik dermatit tanısıyla izlenen 1957 hastayı içeren 23 randomize kontrollü çalışmanın güncel bir sistematik derlemesi ve meta-analizinde, orta düzeyde kanıtlar alerjen alerjen immünoterapinin AD şiddetini ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir. Tedavinin faydaları, subkutan ve sublingual immünoterapi, hastalık şiddeti, çocukluk ve yetişkinlik dönemi arasında benzer saptanmıştır. Çalışmadan elde edilen genel kanıtlar, diğer alerjenlere kıyasla ev tozu akarına yönelik immünoterapinin daha iyi oldu-

ğunu göstermektedir (**Kanıt düzeyi A, Öneri: zayıf pozitif**) (31). Bu konu, H2/ 4. Bölüm'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

D Vitamini

Atopik dermatit tanısı ile izlenen çocuk ve erişkin hastalarda, D vitamini eksikliği ve D vitamini takviyesinin hastalığın şiddeti üzerine etkilerini değerlendiren bir meta-analizde; çocuk hastalarda serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiş, erişkin hastaları dahil eden az sayıda çalışma olması ve sınırlı veri nedeniyle etki büyüklüğünün dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır (32). Çalışmada ayrıca D vitamini takviyesinin plaseboya kıyasla SCORAD skorlarında düşme sağladığı gösterilmiştir. D vitamini eksikliği açısından risk altında olan AD'li çocukların bu açıdan rutin takibi, endokrin disfonksiyon gibi kontrendike durumlar ve bazal 25(OH) vitamin D düzeyi göz önüne alarak replasman tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir (32). D vitaminin tedavisinin AD semptomlarının üzerine etkisini değerlendiren başka bir meta-analizde, D vitaminin AD'nin şiddetini azaltmaya yardımcı olabileceği, güvenli ve tolere edilebilir bir tedavi olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**) (33).

Alerjik Besinlerin Eliminasyonu

Orta ve ağır egzaması olan çocukların yaklaşık üçte birinde besin alerjisi olduğu bilinmektedir. Besin alerjenleri arasında en sık inek sütü, yumurta, yer fıstığı, soya, fındık ve balık bulunmaktadır ve alerjen besinler yaşa bağlı olarak farklılık göstermektedir (34). Besin alerjisi olan çocuklarda besinin elimine edilmesinin klinik bulguları iyileştirebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (**Kanıt düzeyi A, Öneri: güçlü pozitif**). Bununla birlikte, eliminasyon diyetleri yaşam kalitesinde önemli bir düşüşe neden olur ve uygulanması kolay değildir (4). Bu konu, H1/ 3. Bölüm'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Aeroalerjenler

Aeroalerjenler, duyarlanmış AD'li hastalarda egzamatöz cilt lezyonlarına neden olabilir; bu durum, deri bariyer defekti olan hastalarda derinin inhalan alerjenler için geçirgenliğinin artmasıyla açıklanabilir (35). İç ortamda küf oluşumunu kolaylaştıran yüksek nem ve yetersiz havalandırmadan kaçınılmalıdır (36). Bir Cochrane derlemesinde, egzaması olan 324 yetişkin ve çocuk hastada, AD tedavisi

için ev tozu akarlarının azaltılması ve ev tozu akarından kaçınma önlemlerinin etkileri değerlendirilmiştir. Ev tozu akarına maruziyeti azaltmaya yönelik müdahaleler arasında, yatak ve yorganlar için örtü kullanılması, halıların ve yatakların sık veya yüksek kalitede süpürülmesi ve ev tozu akarlarını öldüren spreyler yer almıştır. Analiz sonucunda, mevcut olan çok düşük kaliteli kanıtlardan klinik uygulamaları etkileyecek net sonuçlar çıkarmak mümkün olmamış ve bu amaçla ev tozu akarından kaçınma uygulamaları önerilmemiştir (**Kanıt düzeyi C, Öneri: güçlü negatif**) (37).

Çevresel Faktörler

İklim değişikliği ve hava kirliliği, AD hastalarında deri reaktivitesi ve semptomlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve dermatitin şiddetini artırır. Atopik dermatit hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, semptom şiddetinin dış ortam sıcaklıkları, bağıl nem, yağış, aerodinamik çapı <10 µm olan partikül madde, azot dioksit, ozon ve toplam polen sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (38). Yeni mobilya alınması, sentetik modern döşeme ve

Tablo 1. Atopik dermatitte primer, sekonder ve tersiyer korunma önerileri

Primer Korunma Önerileri		
1. Aşılar	Hastaların ulusal aşılama planına göre çocukluk çağı aşılarını yaptırmaları önerilmelidir.	Kanıt A, güçlü pozitif öneri
2. Anne sütü ve beslenme	Bebekler ilk 4-6 ay mümkünse sadece anne sütüyle beslenmelidir.	Kanıt A, güçlü pozitif öneri
3. Probiyotikler ve sinbiyotikler	Bazı probiyotik preparatların gebelere ve/veya bebeklere uygulandığında, AD gelişme riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.	Kanıt A, zayıf pozitif öneri
4. Antibiyotikler	Gebelik döneminde ve yaşamın ilk yılında antibiyotik maruziyeti AD gelişme riskinin artışıyla ilişkilidir.	Kanıt A, güçlü negatif öneri
5. Doğum öncesi faktörler	Hamilelik ve emzirme döneminde annenin tüm beslenme ihtiyaçlarını kapsayan dengeli, içeriği zengin ve alerjen besinleri de içeren bir diyet alması önerilmelidir. Gebelik sırasında stres/ruh sağlığı sorunları yaşayan annelerin çocuklarında AD gelişme riski artmaktadır.	Kanıt A, güçlü negatif öneri
6. Epitel bariyeri ve nemlendirme	Mevcut kanıtlar, AD'nin önlenmesi amacıyla sağlıklı bebeklere günlük olarak nemlendirme uygulanmasını desteklememektedir.	Kanıt C, zayıf negatif öneri
7. Çevresel faktörler	Ebeveynin sigara kullanımı ile AD gelişimi arasında ilişki saptanmasa da sigaranın sağlığa olumsuz etkileri nedeniyle tütün dumanına aktif ve pasif maruziyetten kaçınılmalıdır.	
8. D vitamini	Gebelik döneminde D vitamini kullanımı, AD görülme sıklığında azalma ile ilişkilidir. D vitamin düzeyi izlenerek replasman yapılmalıdır.	Kanıt B, güçlü pozitif öneri
Sekonder/Tersiyer Korunma Önerileri		
1. Cilt bakımı	AD'nin idame ve önleme tedavisinde yoğun nemlendirici kullanımı, topikal kortikosteroid ve diğer ilaçlara olan ihtiyacı azaltır.	Kanıt A, güçlü pozitif öneri
2. Alerjen immünoterapi	Akar immünoterapi, AD şiddetini ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir.	Kanıt A, zayıf pozitif öneri
3. D vitamini	D vitamini eksikliği açısından risk altında olan AD'li çocukların takibi yapılmalı, kontrendike durumlar ve bazal D vitamini düzeyi göz önüne alarak replasman tedavisi düşünülmelidir.	Kanıt A, güçlü pozitif öneri
4. Besin alerjileri	Besin duyarlı hastalarda besinin AD semptomlarını tetiklediği saptanırsa, bir süre diyetten çıkarılmalıdır.	Kanıt A, güçlü pozitif öneri
5. Aeroalerjenler	Ev tozu akarına duyarlı hastalarda ev tozu akarına maruziyeti azaltma uygulamaları tedavinin yerine alacak şekilde önerilmemektedir.	Kanıt C, güçlü negatif öneri
6. Çevresel faktörler	İklim değişikliği, hava kirliliği ve dış ortam sıcaklıkları gibi bazı çevresel faktörler AD şiddetini arttırmaktadır. Hastaların, iç mekân hava kirleticilerine maruz kalma oranları azaltılmalıdır.	
7. Fonksiyonel tekstil ürünleri	Fonksiyonel tekstil ürünlerinin standart tedavide rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.	

duvar malzemelerinin kullanımı ve boya/badana işlemleri, iç mekânda AD'yi tetikleyebilecek uçucu organik bileşikler dahil olmak üzere çeşitli kimyasalların salınımına neden olmaktadır (39). Hastaların, iç mekân hava kirleticilerine maruz kalma oranları azaltılmalıdır.

Fonksiyonel Tekstil Ürünleri

Sentetik kumaşlar, terlemeyi artırabilir ve ciltte tahriş neden olabilirler. Derinin tahriş olmasını engellemek için pürüzsüz giysiler tercih edilmeli ve tahriş edici kumaş ve liflerden kaçınılmalıdır. Sıcaklık hissine neden olan aşırı kapalı ve sıkı giysiler kullanılmamalıdır (4). Fonksiyonel tekstil ürünleri, antimikrobiyal ve antipruritik özellik gösterebilirler ve AD'de tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadırlar. İpek, gümüş, etilen vinil alkol ve hodan yağı içeren fonksiyonel tekstil ürünlerinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, bu ürünlerin güvenli olduğu ve hastalık şiddeti, semptomlar ve yaşam kalitesinde hafif bir iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle bu ürünlerin standart tedavide rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi D, Öneri: zayıf negatif**) (40).

KAYNAKLAR

- Navaratna S, Estcourt MJ, Burgess J, Waidyatillake N, Enoch E, Lowe AJ, et al. Childhood vaccination and allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(7):2135-2152.
- Pittet LF, Messina NL, Gardiner K, Freyne B, Abruzzo V, Francis KL, et al. Prevention of infant eczema by neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination: The MIS BAIR randomized controlled trial. *Allergy*. 2022;77(3):956-965.
- Ayasse M, Ahmed A, McCullum C, Espinosa ML, Paller AS, Silverberg JL. Vaccines do not cause atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(13):1805-1811.
- 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.
- Lin B, Dai R, Lu L, Fan X, Yu Y. Breastfeeding and Atopic Dermatitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Dermatology*. 2020;236(4):345-360.
- Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD003664.
- Wang S, Yin P, Yu L, Tian F, Chen W, Zhai Q. Effects of Early Diet on the Prevalence of Allergic Disease in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2024;15(1):100128.
- Foiles AM, Kerling EH, Wick JA, Scalabrin DM, Colombo J, Carlson SE. Formula with long-chain polyunsaturated fatty acids reduces incidence of allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):156-161.
- World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: definitions and measurement methods. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018389>
- Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAAI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843-858.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
- Tan-Lim CSC, Esteban-Ipach NAR, Recto MST, Castor MAR, Casis-Hao RJ, Nano ALM. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(6):1255-1270.
- Li L, Han Z, Niu X, Zhang G, Jia Y, Zhang S, et al. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):367-377.
- Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):236-242.
- Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2022;85(3):213-300.
- Gao X, Yan Y, Zeng G, Sha T, Liu S, He Q, et al. Influence of pre-natal and early-life exposures on food allergy and eczema in infancy: a birth cohort study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):239.
- Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):630-638.
- Ai Y, Huang J, Zhu TT. Early exposure to maternal stress and risk for atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(3):e12346.

20. Mastrorilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):831-840.
21. Tronnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(8):782-787.
22. Kraft MT, Prince BT. Atopic dermatitis is a barrier issue, not an allergy issue. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(4):507-519.
23. Grzesk-Kaczynska M, Petrus-Halicka J, Kaczynski S, Bartuzi Z, Ukleja-Sokolowska N. Should emollients be recommended for the prevention of atopic dermatitis?-New Evidence and Current State of Knowledge. *J Clin Med.* 2024;13(3):863.
24. Wang SP, Stefanovic N, Orfali RL, Aoki V, Brown SJ, Dhar S, et al. Impact of climate change on atopic dermatitis: A review by the International Eczema Council. *Allergy.* 2024;79(6):1455-1469.
25. Calov M, Alinaghi F, Hamann CR, Silverberg J, Egeberg A, Thyssen JP. The association between season of birth and atopic dermatitis in the Northern Hemisphere: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):674-680.
26. Pffirman S, Devonshire A, Winslow A. Environmental Interventions for Preventing Atopic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(5):233-251.
27. Lau HX, Lee JW, Yap QV, Chan YH, Samuel M, Loo EXL. Smoke exposure and childhood atopic eczema and food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(8):e14010.
28. El-Heis S, D'Angelo S, Curtis EM, Healy E, Moon RJ, Crozier SR, et al. Maternal antenatal vitamin D supplementation and offspring risk of atopic eczema in the first 4 years of life: evidence from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):659-666.
29. Wong SM, Ng TG, Baba R. Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. *J Dermatol.* 2013;40(11):874-880.
30. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, Pong NH, Ha G, Lee ST, et al. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):156-162.
31. Yepes-Nunez JJ, Guyatt GH, Gomez-Escobar LG, Perez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-158.
32. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, Ho MHK, Darling AL. Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis in adults and children. *Nutrients.* 2019;11(8):1854.
33. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32(9):913-920.
34. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 2):S114-S122.
35. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336-349.
36. Kopp MV, Muche-Borowski C, Abou-Dakn M, Ahrens B, Beyer K, Blumchen K, et al. S3 guideline allergy prevention. *Allergol Select.* 2022;6:61-97.
37. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD008426.
38. Patella V, Florio G, Palmieri M, Bousquet J, Tonacci A, Giuliano A, et al. Atopic dermatitis severity during exposure to air pollutants and weather changes with an Artificial Neural Network (ANN) analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):938-945.
39. Ng YT, Chew FT. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with atopic dermatitis in Asia. *World Allergy Organ J.* 2020;13(11):100477.
40. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):603-613.

K. Hastaların Gözüyle Atopik Dermatit

K1. Çocuklarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Tuğba ARIKOĞLU

Atopik dermatit (AD) alevlenmelerle şiddetlenen kronik cilt semptomları nedeniyle diğer kronik hastalıklar gibi hatta daha fazla düzeyde yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (1). Bireylerin fiziksel ve mental sağlığını, psikosozal, akademik ve mesleki yaşamını olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır (2, 3). Ayrıca AD ve eşlik eden komorbid hastalıklar için verilen sağlık hizmetlerine bağlı harcamalar ve iş üretkenliği kaybı nedeniyle önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (4).

Atopik dermatitte hastalık şiddetiyle orantılı olarak yaşam kalitesi etkilenmektedir. Kaşıntı AD'nin en önemli bulgusudur ve hastaların yaşam kalitesindeki etkilenmenin temel belirteçidir (5, 6). Kaşıntı, günlük aktivitelerde ve sosyal yaşamda önemli düzeyde kısıtlanmalara neden olabilmektedir ve sıklıkla uyku üzerine de olumsuz etkileri gözlenmektedir. Hastaların önemli bir kısmında uyku bozuklukları bildirilmektedir. Bunlar arasında uykuya dalmada zorlanma ve uykuya dalma süresinde uzama, derin uyku periyotlarında kısalma ve sık olarak uyku bölünmeleri vardır (1). Kronik uyku kalitesinde bozulma ise yorgunluk, dikkat eksikliği ve konsantrasyon bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (7, 8). Hastaların kronik semptomları nedeniyle okul/iş devamsızlığı ve üretkenliklerinde azalma görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, katılımcıların %32'si AD'nin okul ve iş hayatını etkilediğini ve %14'ü kariyerindeki ilerlemeyi engellediğini belirtmiştir (9). Atopik dermatitli hastalar sağlık sektörü, besin hazırlanması, temizlik, kuaförlük ve otomobil sektörü gibi bazı meslekleri hastalıklarından ötürü seçmediklerini belirtmişlerdir (10, 11).

Kronik cilt lezyonları ve eşlik eden semptomlar nedeniyle hastalar, psikosozal açıdan da etkilenmektedir. Hastalığın seyri ağır olanlarda yaşam kalitesi daha da kötü etkilen-

mektedir (5, 12). Hastalar utangaç ve özgüvensiz olabilmekte ve çevreyle olan ilişkileri bozulmaktadır. Çalışmalarda AD'li çocukların arkadaş çevresinden kötü muamele görebildiği, akran zorbalığına maruz kalabildiği, kendileri ile alay edildiği, arkadaş çevresinden dışlandığı, anksiyete ve duygusal stresler yaşayabildiği belirtilmiştir (1, 4, 8).

Atopik dermatitin oluşturduğu hastalık yükü önemli sağlık harcamalarına da neden olmaktadır. Hastalığın getirdiği ekonomik yük hesaplanırken doğrudan ve dolaylı maliyetler birlikte göz önünde bulundurulmalıdır (13, 14). Hastaların tedavisi için yazılan reçeteler, acil hastane başvuruları, doktor vizitleri, hastane yatışları, sağlık sigorta kurumlarının karşılamadığı reçetesiz satılan cilt bakım ürünlerinin temin edilmesi gibi doğrudan maliyetler olmaktadır. Bunların yanı sıra AD'li hastaların iş ve okulda üretkenliğinin azalması, çocukların okul devamsızlığı ve ebeveynlerin de çocuklarının hastalığı nedeniyle işe gidememesi ve eşlik eden komorbid hastalıkların tedavisi gibi dolaylı maliyetin de ekonomik yüke katkısı önemlidir (7, 15).

ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARIN YAŞAM KALİTESİ

Atopik dermatitin, hastaların önemli bir kısmında kaşıntı, ağrı, batma hissi, uyku bozukluğu ve diyet kısıtlaması gibi olumsuz etkilere yol açtığı raporlanmıştır (16). Atopik dermatitli çocuklarda anksiyete, huzursuzluk, depresyon, utanma, özgüvende azalma, bulundukları okul ve sosyal ortamlardan kendilerini izole etme gibi emosyonel ve davranış bozukluklarına sık rastlanmaktadır (4, 8). Adölesanları (18-19 yaş aralığı) içeren bir çalışmada, AD olan bireylerin olmayanlara göre daha sıklıkla intihar etme düşüncesine sahip olduğu saptanmıştır (17).

Hastaların diğer yaşadığı problemler ise giyinmede, banyo yapmada, oyun oynamada, yüzme ve diğer spor aktivitelerinde kısıtlanmalardır (15). Hastaların yaşam kalitesini değerlendirirken tedavi sırasında yaşanan zorlukların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir (16, 18).

ATOPIK DERMATİTLİ ÇOCUKLARIN AİLELERİNİN YAŞAM KALİTESİ

Atopik dermatitli bir çocuğa sahip olmak ebeveynlerin yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Bazı ebeveynlerde bu durum anksiyete, depresyon, çaresizlik duygularına ve uyku kalitesinde bozulmaya neden olabilmektedir (4). Yapılan bir çalışmada AD'li hastaların ebeveynlerinde %61 oranında uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır (19). Atopik dermatitli bir çocukla ilgilenmek ve uygun bakım verebilmek aileler için birçok açıdan zorlayıcı olabilir. Ebeveynlerin ortalama günde bir saat kadar çocuklarının tedavisi için zaman ayırdıkları belirtmiştir (20). Hastalık sadece psikososyal yönden değil ekonomik açıdan da aileyi olumsuz etkileyebilmektedir ve özellikle hastalık kontrol altında değil ise tedavi masrafları daha da artmaktadır.

YAŞAM KALİTESİNİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Atopik dermatitin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek üzere birçok yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmaktadır. Bu ölçekler arasında genel ölçekler, dermatolojiye özgü ölçekler ve AD'ye özgü ölçekler bulunmaktadır (21, 22). Çocuklarda kullanılan genel ölçekler; Quality of Life in Children-Revised (KINDL-R), Quality of Life Scale for Children (AUQEI-Autoquestionnaire qualite de vie enfant em image), Children Life Quality Index (CLQI), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM)-37'dir (22), (Tablo 1).

Dermatolojiye özgü ölçekler arasında Skindex-29, Skindex-16, Skindex-17, Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi (DLQI; Dermatology Life Quality Index), Çocuklarda Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi (CDLQI; Children Dermatology Life Quality Index), Aile Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi (FDLQI; Family Dermatology Life Quality Index), Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL), Freiburger Quality of Life Index (FLQA-d), VQ-Dermato, Chronic Skin Disease Questionnaire (CSDQ) ve Toddler QOL Survey yer almaktadır (22) (Tablo 1).

Atopik dermatite özgü ölçekler arasında Atopic Dermatitis Burden Scale for Adults (ABS-A), The Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD), DISABKIDS Atopic Dermatitis Module (ADM), Parents' Index Quality of Life-Atopic Dermatitis (PIQoL-AD), Infanlarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (IDQoL; Infant Dermatology Life Quality Index), Dermatit Aile Yüğü (DFI; Dermatitis Family Impact), The Eczema Disability Index (EDI), The Childhood Impact of Atopic Dermatitis (CIAD), Quality of Life in Primary Caregivers of Children with Atopic Dermatitis (OPCAD) ve Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (CADIS) yer almaktadır (22) (Tablo 1).

Aşağıda AD'li çocuklarda sık kullanılan ölçeklerden örnekler sunulmuştur:

Çocuklarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (CDLQI; Children Dermatology Life Quality Index)

Anket 4-16 yaş arasındaki çocuklarda dermatolojik hastalıkların etkisini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Son bir haftayı değerlendiren toplam 10 sorudan oluşan bu ankette soruların cevabı direkt olarak çocuklardan alınmaktadır ve yaklaşık 1-3 dakikada tamamlanmaktadır. Anket altı bölümden oluşmaktadır; fiziksel semptomları, uyku kalitesi, psikolojik duygu durumu, okul performansı, spor aktiviteleri, kişisel ilişkileri ve tedavisi sorgulanmaktadır. Toplam skor 0 ile 30 puan arasında değişmektedir. 0-1: etkisiz, 2-6: az etkili, 7-12: orta düzeyde etkili, 13-18: çok etkili ve 19-30: oldukça çok etkili olarak belirlenmiştir. Yüksek skorlar yaşam kalitesinin daha şiddetli etkilendiğini göstermektedir (23). Bu anketin çizgi film karakterinden oluşan resimli uyarlaması geliştirilmiş olup çocuk ve ebeveynlerin kullanım kolaylığı nedeniyle daha sıklıkla tercih etmesi sağlanmıştır (24). Bu ölçeğin ülkemizde güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (25).

Aile Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (FDLQI; Family Dermatology Life Quality Index)

Aile yaşam kalite indeksi ölçeği olup 10 sorudan oluşmaktadır. Son bir aylık dönemde hastalığın aile bireylerinin duygusal ve fiziksel sağlığı, ilişkileri, iş ve okul yaşamı, boş vakitleri, günlük ev işleri, sosyal yaşamı ve harcamaların üzerine olan etkisini sorgulamaktadır. Toplam skor 0 ile 30 arasında değişmekte olup yüksek skor aile bireylerinin üzerindeki etkilenmenin fazla olduğunu göstermektedir (26).

Tablo 1. Atopik dermatitte kullanılan yaşam kalite ölçekleri

	Genel ölçekler	Dermatolojiye özgü ölçekler	Atopik dermatite özgü ölçekler
Erişkin	EQ-5D EuroQoL-5-Dimension (EQ-5D) Short Form 36 (SF-36)	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	Atopic Dermatitis Burden Scale for Adults (ABS-A)
	Short Form 36 (SF-36)	Skindex-29	The Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD)
	Short Form 12 (SF-12)	Skindex-16	The Eczema Disability Index (EDI)
	Sickness Impact Profile (SIP)	Skindex-17	
	Fragebogen Alltagsleben (FAL)	VQ-Dermato	
	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACT-G) Survey	Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL)	
	World Health Organization Quality of Life (WHOQoL-26)	Freiburger Quality of Life Index (FLQA-d)	
Çocuk	Health Utilities Index Mark 3 (HUI3)	Chronic Skin Disease Questionnaire (CSDQ)	
	Quality of Life in Children-Revised (KINDL-R)	Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI)	DISABKIDS Atopic Dermatitis Module (ADM)
	Quality of Life Scale for Children (AUQEI)	Toddler QOL Survey	Infant Dermatology Life Quality Index (IDQoL) (Ebeveyn tarafından doldurulur)
	DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM)-37		
	Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)		
Ebeveyn/Aile/ Bakım veren	Child Health Questionnaire (CHQ)		
	Children Life Quality Index (CLQI)	Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI)	Quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (OPCAD)
			Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale (CADIS)
			Dermatitis Family Impact (DFI)
			Childhood Impact of Atopic Dermatitis (CIAD)
			Parents' Index Quality of Life-Atopic Dermatitis (PIQoL-AD)

İnfanlarda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (IDQoL; Infant Dermatology Life Quality Index)

Dört yaş altındaki AD'li olan çocuklar için geliştirilmiş bir yaşam kalite ölçeği olup 10 sorudan oluşmaktadır. Semp-tomları ve duyu durumunu, uyku, banyo, giyinme, oyun ve yemek yeme zamanındaki zorlukları, günlük aktiviteleri ve tedavi sırasındaki sıkıntıları sorgulayan bu ölçek çocuğun ailesi veya bakım veren kişi tarafından 2-3 dakikada doldurulabilmektedir. Her bir soru 0 ile 3 puan arasında olup toplam skor 0 ile 30 puan arasında değişmektedir. Total puan ne kadar yüksek ise yaşam kalitesi üzerine etkilenenin o kadar fazla olduğu bildirilmiştir (27).

Dermatit Aile İndeksi (DFI; Dermatitis Family Index)

Atopik dermatiti olan çocuğun ebeveyni veya bakım veren kişinin son bir haftadaki yaşam kalitesini sorgulayan bir ölçektir. Her yaşta çocukla birlikte yaşayan aile bireyleri için kullanılabilir. Aile yaşamını ilgilendiren 10 sorudan oluşan anket yaklaşık iki dakikada doldurulmaktadır. Her bir soru 0 ile 3 puan arasında olup toplam skor 0 (etkisiz) ile 30 (maksimum etki) puan arasında değişmektedir. Ekstra ev işi varlığı, yemek hazırlanması, beslenme, uyku, ailenin boş vakit aktiviteleri, alışveriş zamanı, fiziksel yorgunluk, emosyonel rahatsızlık ve ilişkileri sorgulayan bölümlerden oluşmaktadır (28).

Çocukluk Çağı Atopik Dermatiti Etki Skalası (CADIS; Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale)

Altı yaş altındaki AD'li çocuklarda ve ebeveynlerinde uygulanabilen bir yaşam kalite ölçeğidir. Son dört haftayı değerlendiren bu anket beş bölümden oluşmakta ve çocuğun klinik semptomları, aktivitelerde kısıtlanma ve davranışları, aile içinde ve sosyal ortamdaki işlevselliği, ebeveynlerin uyku ve duygu durumu sorgulanmaktadır. Toplam 45 sorudan oluşan anket yaklaşık altı dakikada tamamlanmaktadır. Skor 0 ile 180 puan arasında değişmektedir (29).

Atopik dermatitte yaşam kalitesinin ölçülmesi ile ilgili olarak 2017 yılında European Academy of Dermatology and Venerology (Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Derneği, EADV) bir kılavuz yayınlamıştır (22). Hastalığa özgü olmayan genel ölçeklerin hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini tam olarak yansıtmadığı kılavuzda bildirilerek dermatolojiye özgü veya hastalığa özgü ölçeklerin kullanımı önerilmektedir (Kanıt düzeyi D, zayıf pozitif öneri). Bunun dışında ölçeğin kullanılacağı ülkenin diline uyarlanmış, geçerliliği ve güvenilirliği test edilmiş bir ölçek olması önemlidir (Kanıt düzeyi D, zayıf pozitif öneri). Klinik araştırmalarda genel ölçek ile birlikte dermatolojiye özgü ölçek veya AD'ye özgü ölçeğin kombine edilmesi önerilirken, klinik uygulamalarda dermatolojiye özgü ve/veya AD'ye özgü ölçeğin kullanılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi D, güçlü pozitif öneri) (22).

Atopik dermatit hasta ve ailelerinin yaşam kalitesini fiziksel, psikososyal ve ekonomik açıdan olmak üzere birçok yönden olumsuz etkilemektedir. Atopik dermatitte hastalığın getirdiği önemli yükün farkında olunması ve bu etkilenebilirliği değerlendirebilmek amacıyla güvenilirliği ve geçerliliği onaylanmış yaşam kalite ölçeklerinin kullanılması ile AD'li bireylerin optimal değerlendirilmesi ve böylece hastalığın en uygun şekilde yönetimi ve tedavisi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Na CH, Chung J, Simpson EL. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families. *Children (Basel)*. 2019;6(12):133.
2. Kocatürk E. Atopik dermatitte hastalık yükü ve yaşam kalitesi. *Atopik Dermatit*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.28-33.
3. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the burden: Atopic dermatitis and health-related quality of life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.
4. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984-992.
5. Maksimović N, Janković S, Marinković J, Sekulović LK, Zivković Z, Spirić VT. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2012;39(1):42-47.
6. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:34-40.
7. Koszorú K, Borza J, Gulácsi L, Sárdy M. Quality of life in patients with atopic dermatitis. *Cutis*. 2019;104(3):174-177.
8. Sibbald C, Drucker AM. Patient burden of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):303-316.
9. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb 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.
10. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):255-259.
11. Nyrén M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svensson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(6):474-478.
12. Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Pedrosa E, Cuervo J. Health-related quality of life, patient satisfaction, and adherence to treatment in patients with moderate or severe atopic dermatitis on maintenance therapy: the CONDA-SAT study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(5):409-417.
13. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):490-500.
14. Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(6):406-410.
15. 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.
16. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004;114(3):607-611.
17. 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(7):1847-1854.
18. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):428-433.
19. 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):745-750.

20. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men?. *Gend Med*. 2004;1(2):125-130.
21. Vakharia PP, Cella D, Silverberg JI. Patient-reported outcomes and quality of life measures in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):616-630.
22. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Marron SE, Salek MS, Poot F, et al. 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.
23. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942-949.
24. 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(2):285-290.
25. Didar Balci D, Sangün Ö, İnandı T. Cross Validation of the Turkish Version of Children's Dermatology Life Quality Index. *J Turk Acad Dermatol*. 2007;1:71402.
26. Basra MK, Sue-Ho R, Finlay AY. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):528-538.
27. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):104-110.
28. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: The dermatitis family impact questionnaire. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):107-113.
29. Chamlin SL, Cella D, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Lai JS, et al. Development of the childhood atopic dermatitis impact scale: Initial validation of a quality-of-life measure for young children with atopic dermatitis and their families. *J Invest Dermatol*. 2005;125(6):1106-1111.

K2. Erişkinlerde Yaşam Kalitesi ve Değerlendirme Ölçekleri

Prof. Dr. Emek KOCATÜRK

Atopik dermatitin (AD) erişkinlerde yaşam kalitesi üzerindeki etkileri, fiziksel ve psikososyal yönleriyle dikkate değerdir (1, 2). Hastalığın neden olduğu lezyonlar, hastaların günlük yaşam aktiviteleri ve iş performanslarını olumsuz etkileyebilir (3, 4). Avrupa'dan dokuz ülkenin katıldığı 2019'da yayınlanan bir çalışmada AD'li erişkin hastaların %55'inde yaşam kalitesinin orta ve şiddetli oranda etkilendiği bildirilmiştir. Benzer oranda hasta da yaşamları, özel hayatları, sosyal ilişkileri, iş yaşamları, spor ve serbest zaman aktivitelerinin etkilendiğinden yakınmıştır. Hastaların %88'i AD'nin, yaşamı göğüsleme duygularını zedelediğini belirtmişlerdir (5).

Erişkinlerde en çok etkilenen boyutlar, semptom ve emosyonel boyutlardır (6). Ancak sosyal hayat ve basit günlük aktiviteler (örneğin giyinme, tıraş olma veya makyaj yapma) gibi boyutlarda da ciddi kısıtlanmalar olabilir. Aktivite kısıtlaması, yaşam kalitesi üzerinde en büyük etkiye sahip faktör olarak belirlenmiştir (7, 8).

Atopik dermatit hastalarında yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler arasında hastalığın şiddeti, kaşıntının yoğunluğu, uyku bozuklukları ve ciltteki lezyonların yaygınlığı yer alır (9, 10). Hastalığın en belirgin fiziksel semptomu, şiddetli ve sürekli kaşıntıdır. Kaşıntı, hastaların uyku düzenini bozar ve uyku kalitesini düşürür. Almanya'dan yapılan bir çalışmada hastaların %27'si her gece kaşınmaya bağlı uykusuzluk yaşadıklarını, %36'sı derilerini kanatana kadar kaşıdıklarını ve %73'ü de kaşıntı ve diğer semptomların emosyonel stresle arttığını bildirmişlerdir (11). Bu durum yorgunluk, dikkat dağınıklığı ve genel yaşam kalitesinde azalmaya yol açar (12). Ayrıca AD hastaları arasında uyku bozuklukları ve bu bozuklukların şiddeti kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (13).

Atopik dermatit erişkinlerde depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (14). Atopik dermatit hastalarında anksiyete (%41,4 hafif, %45,7 orta ve %53,9 şiddetli) ve sosyal izolasyon (%23,8 hafif, %31,3 orta ve %41,4 şiddetli) oranları kontrol grubuna göre yük-

sek bulunmuştur (13). Bu hastalar görünür cilt lezyonları nedeniyle sosyal izolasyon ve stigmatizasyon yaşayabilirler (15, 16). Özellikle genç erişkinlerde sosyal etkileşimler ve kişisel ilişkilerin olumsuz etkilenmesi, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilir (17). Bu bireyler, kendine güven kaybı ve beden imajı sorunları yaşayabilirler (18).

Diğer önemli faktörler arasında son bir yıldaki hastaneye yatış ve alevlenme tipi yer almaktadır. AD Atopik dermatit hastalarında atopi ile ilişkili komorbiditeler ve kardiyovasküler hastalıklar AD olmayanlara göre daha sık görülmüştür. Ayrıca hastaların destek sistemlerinin varlığı ve tedaviye erişim imkânları da yaşam kalitesini belirleyen önemli etmenlerdendir (15).

Atopik dermatit sadece bireylerin değil aynı zamanda sağlık sistemlerinin de ekonomik yükünü artırır (19). Hastalığın kronik doğası, hastaların uzun süreli tedaviye ihtiyaç duymasına ve bu süreçte sosyal ve ekonomik zorluklarla karşılaşmasına neden olabilir. Hastaların düzenli doktor ziyaretleri, ilaç maliyetleri ve hastanede yatış süreleri gibi sağlık harcamaları ekonomik zorluklara yol açabilir. Ayrıca, iş gücü kaybı ve iş yerinde verimlilikte azalma gibi dolaylı maliyetler de hastalığın yükünü artıran önemli faktörlerdir (20, 21). Çalışmalara göre, her AD hastasının yıllık yönetim maliyeti ortalama 4411 USD'dir ve AD nedeniyle yıllık ortalama 68,8 gün üretkenlik kaybı yaşandığı tahmin edilmektedir. Bu günlerin büyük bir kısmı *presenteizm* (çalışanların bedenen işinin başında olduğu halde zihinsel olarak işinin başında olamaması durumu) nedeniyle kaybedilmektedir (13, 22).

Sonuç olarak AD erişkinlerde yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik bir hastalıktır. Fiziksel, psikososyal ve ekonomik etkileri göz önüne alındığında, AD'nin kapsamlı bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir. Atopik dermatitli hastaların yaşam kalitesini artırmak için multidisipliner yaklaşımlar benimsenmelidir. Psikolojik destek, stres yönetimi ve uygun cilt bakımı, hastaların semptomlarını hafifletmede önemli rol oynar. Ayrıca, hasta eğitimi ve

destek grupları, hastaların hastalıkla başa çıkma becerilerini geliştirmelerine yardımcı olabilir. Gelecekteki araştırmalar, AD'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamayı ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için yeni tedavi stratejileri geliştirmeyi hedeflemelidir.

ERİŞKİN HASTALARDA YAŞAM KALİTESİNİ DEĞERLENDİRMEK İÇİN ÖNERİLEN ARAÇLAR

Atopik dermatit takibinde standardize edilmiş yaşam kalite ölçüm araçlarının kullanılması, tedavinin etkilerini karşılaştırılabilir ve güvenilir bir şekilde değerlendirmeyi sağlar. Bu amaçla Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) girişimi, AD tedavileri için standart bir sonuç ölçüm aracı geliştirmeyi amaçlamaktadır (23). HOME'a göre AD'nin etkileri çok yönlüdür ve sadece fiziksel semptomlarla sınırlı değildir. Yaşam kalitesi, uzun vadeli hastalık kontrolü ve kaşıntı şiddeti gibi farklı boyutlar da değerlendirilmelidir. Hasta odaklı sonuç ölçüm araçları, AD'nin bu farklı yönlerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi sağlar ve hastaların perspektifinden hastalığın etkilerini değerlendirir. HOME, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için erişkinlerde *Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'nin* (DLQI) kullanılmasını önerir.

HOME önerisi dışında birçok yaşam kalitesi değerlendirme aracı AD'de kullanılmıştır. Bunların bazıları AD'ye, bazıları dermatolojiye özgüdür ve bazıları ise jeneriktir (24). Atopik dermatite özgü olan *Quality of Life Index for Atopic Dermatitis* (QoLIAD)'dir. Dermatolojiye özgü olanlar DLQI ve Skindex-29, jenerik olanlar ise *Kısa Form-36 Sağlık Anketi* (SF-36), *Hasta Tarafından Raporlanan Sonuçlar Ölçüm Bilgi Sistemi®* (PROMIS®), *Küresel Sağlık Ölçeği*, *Nottingham Sağlık Profili* (NHP) ve *EuroQOL Beş Boyut anketi* (EQ-5 D)'dir.

Kısa Form 36 (SF-36)

Erişkin hastalarda fiziksel işlevsellik ve fiziksel problemlere bağlı kısıtlılıklar, sosyal işlevsellik, bedensel ağrı, genel mental sağlık, duygusal problemlere bağlı kısıtlılıklar, yaşama gücü ve genel sağlık algısını değerlendiren 8 başlıktan ve toplamda 36 sorudan oluşan bir ölçektir. Skorlama 0 ile 100 puan arasında değişmektedir ve yaklaşık 10 dakikada cevaplanmaktadır (25).

Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI)

Finlay ve arkadaşları tarafından 1994 yılında geliştirilen bu anket; basit, kısa, anlaşılır, hastalara yönelik bir anket formu olup günlük rutin klinik çalışmalarda kullanılabilir. Hastalara hastalıklarıyla ilgili toplam 10 soru sorulmakta ve dört cevap seçeneği sunulmaktadır. Sorular hastalığın son bir hafta içerisinde görülen semptomları, duyguları, günlük aktiviteleri, boş zamanı, iş/okulu, ilişkileri ve bunların tedavi üzerine etkilerini anlamaya yöneliktir (26, 27). Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, dermatolojiye özgü testler içinde en önemli olan ve hakkında en çok deneyime sahip olunan yaşam kalitesi ölçeğidir ve Türkçe uyarlaması Öztürkcan ve ark. tarafından 2012 yılında yapılmıştır (28). Ölçeğin dermatoloji uzmanları ve hastalar tarafından kabul edilebilir, geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu ortaya konulmuştur (28).

Skindex-29

Skindex-29, dermatozu olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış, toplam 29 soru içeren bir ankettir. Chren ve arkadaşları tarafından geliştirilen anketin orijinal versiyonu 61 sorudan oluşmuşsa da kolay uygulanabilir olması açısından 29-soruluk versiyonu onun yerini almıştır (29, 30). Anket üç skala (semptom, fonksiyon ve duygudurum skalaları) içermektedir. Skindex-29'un Türkçe versiyonu 2007 yılında Aksu ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin anlaşılır, kullanılabilir, güvenilir ve geçerli bir değerlendirme anketi olduğu belirtilmiştir (31).

Atopik Dermatit için Yaşam Kalitesi İndeksi (QoLIAD)

Atopik Dermatit için Yaşam Kalitesi İndeksi (QoLIAD), 2004 yılında dermatoloji uzmanları, psikologlar ve sağlık araştırmacılarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından geliştirilmiştir (32). Toplam 25 sorudan oluşan ve son yedi günü değerlendiren QoLIAD, AD hastalarının yaşam kalitesini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek ve hastalığın bireyler üzerindeki fiziksel, duygusal ve sosyal etkilerini ölçmek amacıyla tasarlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Erişkinlerde Kullanılan Dermatolojiye ve Atopik Dermatite Özgü Yaşam Kalite Ölçekleri

Erişkinler	Soru sayısı	Kapsadığı dönem	Alt ölçekler	Skorlama
Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI)	10	1 hafta	Semptomlar ve Duygusal Durum: Kaşıntı, ağrı, rahatsızlık gibi fiziksel semptomlar ve bu semptomların duygusal etkileri (örneğin sinirlenme, utanma) Günlük Aktiviteler: Hastalığın günlük aktiviteler üzerindeki etkisi (örneğin alışveriş yapma, ev işleri, bahçe işleri gibi aktivitelerde zorluk) Boş Zaman Aktiviteleri: Hastalığın boş zaman aktiviteleri üzerindeki etkisi (örneğin spor yapma, hobiler, sosyal aktiviteler). İş ve Okul Hastalığın iş veya okul yaşamı üzerindeki etkisi (örneğin iş performansında veya okuldaki başarıda düşüş) Kişilerarası İlişkiler: Hastalığın aile, arkadaşlar ve diğer kişilerle ilişkiler üzerindeki etkisi (örneğin sosyal izolasyon, ilişkilerde gerginlik) Tedavi: Hastalığın tedavi süreci ve tedaviye bağlı zorluklar (örneğin tedavi sürecinin günlük yaşamı etkilemesi, tedavi maliyetleri)	0-1: Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. 2-5: Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde küçük bir etkisi vardır. 6-10: Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde orta düzeyde bir etkisi vardır. 11-20: Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde çok büyük bir etkisi vardır. 21-30: Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde aşırı büyük bir etkisi vardır
Skindex-29	29	4 hafta	Semptomlar: 7 soru (örneğin kaşıntı, hassasiyet, ağrı) Duygusal Etki: 10 soru (örneğin utanma, hayal kırıklığı, endişe) Fonksiyonel Etki: 12 soru (örneğin günlük aktiviteler, iş, sosyal etkileşimler)	Düşük Skor (0-33): Dermatolojik durumun yaşam kalitesi üzerinde düşük etkisi vardır. Orta Skor (34-66): Dermatolojik durumun yaşam kalitesi üzerinde orta düzeyde etkisi vardır. Yüksek Skor (67-100): Dermatolojik durumun yaşam kalitesi üzerinde yüksek etkisi vardır.
Atopik Dermatit İçin Yaşam Kalitesi İndeksi (QoLIAD)	25	1 hafta	Fiziksel Semptomlar: (örneğin kaşıntı, ağrı, cilt lezyonları) Duygusal ve Psikolojik Durum: (örneğin stres, kaygı, depresyon, utanma) Sosyal İşlevsellik: (örneğin sosyal izolasyon, arkadaşlık ilişkileri ve sosyal etkinliklere katılım) Günlük Aktiviteler: (örneğin iş, okul, ev işleri ve hobiler) Tedavi ve Yönetim: (örneğin tedaviye erişim, tedavi uyumu ve tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi)	0: Atopik dermatitin hastanın yaşam kalitesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. 1-25: Hafif düzeyde etki, atopik dermatit belirtileri nadiren hastanın yaşam kalitesini etkiler. 26-50: Orta düzeyde etki, atopik dermatit belirtileri bazen hastanın yaşam kalitesini etkiler. 51-75: Şiddetli düzeyde etki, atopik dermatit belirtileri sık sık hastanın yaşam kalitesini etkiler. 76-100: Çok şiddetli düzeyde etki, atopik dermatit belirtileri her zaman hastanın yaşam kalitesini etkiler.

KAYNAKLAR

- Hebert AA, Stingl G, Ho LK, Lynde C, Cappelleri JC, Tallman AM, et al. Patient impact and economic burden of mild-to-moderate atopic dermatitis. Curr Med Res Opin. 2018;34(12):2177-2185.
- Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic dermatitis and health-related quality of life. Acta Derm Venereol. 2020;100(12):adv00161.
- 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.
- Capozza K, Funk M, Hering M, Lang J, Merhand S, Manion R, et al. Patients' and caregivers' experiences with atopic dermatitis-related burden, medical care, and treatments in 8 Countries. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Sep;11(9):2961-2962.
- Ring J, Zink A, Arents BWM, Seitz IA, Mensing U, Schielein MC, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering - results from a large EU study in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1331-1340.
- Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GB. Life quality assessment among patients with atopic eczema. Br J Dermatol. 2006;154(4):719-725.

7. 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(6):285-290.
8. Anderson RT, Rajagopalan R. Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(4):309-315.
9. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, Feldman SR, Qureshi A, Hata T, et al. Association of inadequately controlled disease and disease severity with patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(8):903-912.
10. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, et al. Burden of atopic dermatitis in adults and adolescents: A systematic literature review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(12):2653-2668.
11. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):719-726.
12. Wollenberg A, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Binauer Y, et al. Patient-reported burden in adults with atopic dermatitis: an international qualitative study. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(7):380.
13. Luger T, Romero WA, Gruben D, Smith TW, Cha A, Neary MP. Clinical and humanistic burden of atopic dermatitis in Europe: Analyses of the national health and wellness survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(4):949-969.
14. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):554-565.
15. Gochnauer H, Valdes-Rodriguez R, Cardwell L, Anolik RB. The psychosocial impact of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:57-69.
16. Zhang J, Loman L, Oldhoff JM, Schuttelaar MLA. Beyond anxiety and depression: Loneliness and psychiatric disorders in adults with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv9378.
17. Lundin S, Bergström A, Wahlgren CF, Johansson EK, Andersson N, Ballardini N, et al. Living with atopic dermatitis as a young adult in relation to health-related quality of life and healthcare contacts: A Population-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00702.
18. Sejdiu Z, Stitzlein E, Rieder EA, Andriessen A, Greenberg JL, Oza VS, et al. Appearance dissatisfaction and body dysmorphic disorder in the dermatology patient. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(7):545-550.
19. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):304-309.
20. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):274-279.
21. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340-347.
22. Adamson AS. The Economic impact of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1447:91-104.
23. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):139-146.
24. Vakharia PP, Cella D, Silverberg JI. Patient-reported outcomes and quality of life measures in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):616-630.
25. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305(6846):160-164.
26. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216.
27. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol*. 1997;136(3):305-314.
28. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*. 2006;45(11):1300-1307.
29. 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(5):707-713.
30. 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(1):43-49.
31. Aksu AE, Urer MS, Sabuncu I, Saracoglu ZN, Chren MM. Turkish version of Skindex-29. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):350-355.
32. Whalley D, McKenna SP, Dewar AL, Erdman RA, Kohlmann T, Niero M, et al. A new instrument for assessing quality of life in atopic dermatitis: international development of the Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD). *Br J Dermatol*. 2004;150(2):274-283.

L. Atopik Dermatit Tedavisinde Gelecek Vaat Eden Yaklaşımlar ve Tedaviler

Uzm. Dr. Zeynep GÜLEÇ KÖKSAL, Prof. Dr. Pınar UYSAL

Atopik dermatitin (AD) patogenezinin anlaşılmasındaki son gelişmeler, translasyonel bir devrime yol açmış ve biyolojik tedaviler ve Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi yeni tedavi yöntemlerinin eklenmesiyle terapötik alanın hızla genişlemesini sağlamıştır. Şu anda 70'ten fazla topikal ve sistemik molekülün geliştirilmesi sürmektedir (1, 2).

1. MONOKLONAL ANTİKORLAR VE BİYOLOJİK TEDAVİLER

Atopik dermatit tedavisinde başarılı bir translasyonel modelin ilk örneği dupilumab ile elde edilmiştir. Dupilumab, orta ila şiddetli AD'li hastalar için güvenli ve uzun süreli bir terapötik seçenek sunarak AD tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Arka arkaya yapılan başarılı faz III denemelerinin ardından, Aralık 2021'de tralokinumab, orta ila şiddetli AD'li yetişkinler için onaylanan ilk anti-IL-13 ilacı olmuştur.

a. TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin)

Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), keratinositler tarafından salınan ve enflamatuar yanıtı tetikleyen bir sitokindir. Yardımcı T2 hücrelerini ve grup 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2) hücrelerini aktive ederek IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini artırır, bu da AD patogenezinde önemli bir yer tutar.

Tezepelumab, TSLP'yi hedefleyen ve AD tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikordur. Faz 2 çalışmada sınırlı etkinlik göstermiş olup, en yaygın yan etki nazofarenjit olarak rapor edilmiştir (3). Ancak, uzun vadeli etkinlik ve güvenlik açısından daha fazla araştırma gerekmektedir.

b. IL-25 (IL-17E)

İnterlökin-25 (IL-25), Th2 hücre yanıtını destekleyen ve enflamatuar yanıtı artıran bir sitokindir. Özellikle ILC2 hücrelerini aktive ederek IL-5 ve IL-13 salınımını teşvik eder.

İnterlökin-25'i hedefleyen insanlaştırılmış antikör SM17, in vitro ve in vivo AD modellerinde Th2 aracılı enflamasyonu azaltmada etkinlik göstermiştir. Bir fare modelinde, SM17 uygulaması deri koşullarını iyileştirmiş ve enflamatuar belirteçleri azaltmıştır; bu, mevcut tedavilere, örneğin upadacitinib'e benzer bir etkinlik sergilemiştir (4). Ancak bu alandaki klinik çalışmalar, diğer sitokinlere kıyasla daha erken aşamadır.

c. Interlökin-33

İnterlökin-33 (IL-33), enflamatuar bir mediatör olarak keratinositler tarafından salınır. Doğuştan gelen ve de adaptif immün yanıtları etkiler. Özellikle ILC2 hücrelerini ve Th2 hücrelerini aktive ederek IL-5, IL-13 ve IL-4 salınımını artırır.

Anrukinzumab, etokimab ve itepekimab gibi IL-33'ü hedefleyen monoklonal antikörler, AD tedavisinde potansiyel bir terapi etkeni olarak değerlendirilmektedir. Ancak şu ana kadar, IL-33 inhibisyonunun AD'nin seyrini etkileyebileceği kanıtlanmamıştır (5).

2. JANUS KİNAZ (JAK) İNHİBİTÖRLERİ

Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri, AD tedavisinde umut verici ilaçlar olarak kabul edilmektedir. JAK/STAT yolları, IL-4, IL-13, IL-31 ve diğer birçok enflamatuar mediatör sitokin sinyalinin iletiminde yer alır.

Janus Kinaz inhibisyonunun önemli anti-pruritik etkileri olduğu bildirilmiştir. Mekanizmaya bakıldığında IL4Rα'nın duysal nöronlarda ifade edilmesi ve ardından JAK1'in aktive olması, kaşıntı iletimini tetikleyebilir. Janus Kinaz inhibisyonu ayrıca, dorsal kök ganglionlarında bulunan TRPV1'in sinyalini modüle ederek kaşıntı iletimini azaltabilir (5). Janus Kinaz inhibitörleri, deri ve sistemik immün disfonksiyonu, deri disbiyozisi ve genetik yatkınlığı hedef olarak deri bariyerinin iyileşmesini destekler (5-9).

-Ruxolitinib: Hafif-orta şiddetli AD için onaylı topikal bir JAK-STAT inhibitörüdür. Ruxolitinib kremi 12 yaş ve üzeri hafif-orta AD hastaları için 2021 yılında FDA onayı almıştır (10, 11).

-Gusacitinib: Oral bir JAK/SYK inhibitörüdür ve Faz 1 klinik denemelerde plaseboya göre üstünlük göstermiştir.

Farklı JAK inhibitörleri ve tedavi yaklaşımları ile ilgili detaylar, araştırmalarda ilerledikçe güncellenecektir. Bu ilaçlar, AD tedavisinde gelecekte daha yaygın olarak kullanılabilir ve mevcut tedavi seçeneklerini tamamlayabilir (10-12).

3. YENİ HEDEFLER VE MOLEKÜLLER: CRTH2, OX40/ OX40L VE TRPV1

a. CRTH2 (Prostaglandin D2 Reseptörü 2)

Prostaglandin D2 Reseptörü 2 (CRTH2), Prostaglandin D2'nin (PGD2) bağlandığı bir reseptördür ve özellikle Th2 hücrelerinin, eozinofillerin ve bazofillerin kemotaksisini teşvik ederek AD'deki enflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynar.

Prostaglandin D2 Reseptörü 2 antagonistleri, bu yolak üzerinden Th2 hücre aktivitesini azaltmayı hedefleyen yeni bir tedavi yaklaşımıdır.

b. OX40/OX40L Yolakları

OX40, T hücreleri üzerinde bulunan bir yüzey reseptörüdür ve OX40/OX40L yolaklarını hedefleyen monoklonal antikolar, AD'de aşırı aktif T hücre yanıtını kontrol altına almayı amaçlar. Klinik çalışmalarda, OX40/OX40L inhibisyonunun AD hastalarında deri enflamasyonunu ve kaşıntıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Faz 2b çalışmasında amlitelimab, orta-şiddetli AD hastalarında EASI skorunda %61,5'e varan iyileşme ve IGA 0/1 oranında %45,5 artış göstererek etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olarak umut vaat etmiştir (<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-10-13-14-00-00-2760021>).

d. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1)

Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1), özellikle kaşıntı ve ağrı algısında rol oynayan bir iyon kanalıdır. Sinir hücrelerinde bulunur ve derideki kaşıntı sinyallerinin iletilmesinde kilit bir rol oynar.

Transient Receptor Potential Vanilloid 1 antagonistleri, AD'ye bağlı kaşıntıyı hafifletmek için geliştirilen tedavi seçeneklerindendir ve reseptörün inhibisyonu, derideki kaşıntı sinyallerinin iletilmesini engelleyerek hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir. Klinik çalışmalarda, TRPV1 hedefli tedavilerin AD ile ilişkili kaşıntıyı kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir (13).

Sonuç olarak CRTH2, OX40/OX40L ve TRPV1 gibi yeni hedefler, AD patogeneğinde kritik roller oynayan mekanizmaları hedef alarak tedavi seçeneklerini genişletmektedir. Bu yeni tedavi yaklaşımları, AD'nin altında yatan immünojenik ve nörolojik süreçleri daha iyi anlamamıza olanak sağlar ve tedavi stratejilerini hastaların ihtiyaçlarına göre uyarlamamıza yardımcı olur. Bu alanlardaki araştırmalar devam etmekte olup, gelecekte daha özgün ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunma potansiyeline sahiptir.

4. İMMÜNÖTERAPİ VE GEN TEDAVİSİ

a. Genetik Yaklaşımlar

Atopik dermatitin patogeneğinde rol oynayan genetik mutasyonlar ve varyasyonlar, özellikle filaggrin (FLG) gibi deri bariyer proteinleri üzerinde etkili olan genlerde bulunmaktadır. Filaggrin genindeki kayıp fonksiyon (loss-of-function) mutasyonları, deri bariyerinin zayıflamasına ve AD gelişimine katkıda bulunabilir. Genetik tedavi yaklaşımları, bu tür genetik defektleri düzeltmeyi veya onların etkilerini azaltmayı hedefleyebilir.

Son gelişmeler arasında, temel enflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve bağışıklık hücresi infiltrasyonunu azaltarak prelinik modellerde etkinlik gösteren Nükleer Taşıma Kontrol Noktası İnhibitörü (NTCI) bulunmaktadır. İki nükleer taşıma mekiği olan importin $\alpha 5$ ve importin $\beta 1$ 'i hedef alan bir NTCI ile TSLP'nin ekspresyonunu baskılamıştır (14).

b. Epigenetik Yaklaşımlar

Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ifadesini etkileyen değişikliklerdir. Bu değişiklikler, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının etkisiyle meydana gelebilir ve AD'nin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir.

Epigenetik tedaviler, AD'deki anormal gen ekspresyonunu normalleştirmek için DNA metilasyonu, histon modifikasyonu veya mikroRNA'lar gibi epigenetik düzenleyicileri hedef alabilir. Epigenetik modifikasyonların geri dönüşümlü

olması, bu tür tedavilerin esnek ve potansiyel olarak kişiselleştirilebilir olmasını sağlar (15).

Genetik ve epigenetik yaklaşımlar, AD tedavisinde gelecekte önemli bir araştırma alanı olabilir. Bu yaklaşımlar, hastalığın kökenine inerek, genetik defektleri düzeltme veya epigenetik değişiklikleri yeniden programlama potansiyeline sahiptir. İmmünoterapi ile kombine edildiğinde, bu tedaviler hastalığın seyrini değiştirebilir ve hastalara daha etkili, uzun vadeli çözümler sunabilir. Ancak, bu alanda daha fazla araştırma ve klinik çalışma gerekmektedir.

5. DERİ BARIYERİNİ GÜÇLENDİREN TEDAVİLER

a. Filaggrin Eksikliği Hedefleyen Tedaviler

Filaggrin (FLG) proteininin eksikliği veya disfonksiyonu, deri bariyerinin zayıflamasına ve hastalığın şiddetlenmesine yol açabilir. Dolayısıyla, FLG eksikliğini hedef alan tedaviler ve deri bariyerini güçlendiren yaklaşımlar AD tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Gen terapisi veya küçük molekül ilaçlar aracılığıyla FLG üretimini artırmak, deri bariyerini güçlendirerek AD semptomlarını hafifletebilir. Bu tür tedaviler hâlen araştırma aşamasında olup, gelecekte klinik uygulamalara geçmesi beklenmektedir.

b. Topikal Tedaviler

Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve yeni nesil topikal ilaçlar deri bariyerini onarmada önemli rol oynar. Ayrıca, nanoteknoloji ve diğer yenilikçi yöntemlerle geliştirilen yeni nesil topikal ilaçlar, deri bariyerine daha etkili bir şekilde nüfuz ederek tedavi etkinliğini artırmayı amaçlar (16).

Atopik dermatit için genişleyen topikal tedavi alanı, özellikle araşidonik asit, Aryl hidrokarbon reseptörü (AhR), T hücreleri, anti-bakteriyel aktivite ve kaşıntı yollarını hedeflemeye odaklanmaktadır. Bu amaçla, başlangıçta diğer enflamatuar deri hastalıkları, özellikle sedef hastalığı tedavisi için geliştirilen bazı ilaçların yeniden kullanımı da düşünülmektedir. Henüz AD tedavisi için lisanslanmamış olsa da, AhR agonisti tapinarof, faz 3 klinik araştırmalarında olup, Faz 2 denemelerinde olumlu sonuçlar göstermiştir. Bu durum, AD tedavisi için umut verici bir gelişme olarak değerlendirilmektedir (5,17).

Sonuç olarak, deri bariyerinin genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerle nasıl etkileşimde bulunduğunu anla-

mak, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını yönlendirebilir. Hastalığın farklı alt tiplerini daha iyi anlamak, kişiye özel kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (18).

Bu tedavi yaklaşımları, AD'nin patofizyolojisindeki çeşitli mekanizmaları hedef alarak, daha kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi seçenekleri sunmayı amaçlamaktadır. Devam eden klinik çalışmalar, bu tedavilerin etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla veri sağlayacak ve gelecekte AD yönetiminde önemli bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

- Freitas E, Gooderham M, Torres T. New topical therapies in development for atopic dermatitis. *Drugs*. 2022;82(8):843-853.
- Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(1):21-40.
- Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1013-1021.
- Hui TCW, Lam LH, Li W, Chow KC, Leung SO. 513 - Blockage of IL-25 pathway as a potential target therapy for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2024;190:ii17-ii17.
- Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(5):448-474.
- Lee H, Ryu WI, Kim HJ, Bae HC, Ryu HJ, Shin JJ, et al. TSLP down-regulates S100A7 and β -Defensin 2 via the JAK2/STAT3-dependent mechanism. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2427-2435.
- Beck LA, Bieber T, Weidinger S, Tauber M, Saeki H, Irvine AD, et al. Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(4):816-823.
- Tollenaere MAX, Litman T, Moebus L, Rodriguez E, Stölzl D, Drerup K, et al. Skin barrier and inflammation genes associated with atopic dermatitis are regulated by interleukin-13 and modulated by Tralokinumab in vitro. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(4):adv00447.
- Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022;71(1):40-46.
- Scuron MD, Fay BL, Connell AJ, Peel MT, Smith PA. Ruxolitinib cream has dual efficacy on pruritus and inflammation in experimental dermatitis. *Front Immunol*. 2021;11:620098.

11. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-872.
12. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and safety of Upadacitinib vs Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047-1055.
13. Lee YW, Won CH, Jung K, Nam HJ, Choi G, Park YH, et al. Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1030-1038.
14. Liu Y, Zienkiewicz J, Qiao H, Gibson-Corley KN, Boyd KL, Veatch RA, et al. Genomic control of inflammation in experimental atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2022;12(1):18891
15. da Silva Duarte AJ, Sanabani SS. Deciphering epigenetic regulations in the inflammatory pathways of atopic dermatitis. *Life Sci*. 2024;348:122713.
16. Ghosalkar S, Singh P, Ravikumar P. Emerging topical drug delivery approaches for the treatment of Atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(2):536-549.
17. Bissonnette R, Saint-Cyr Proulx E, Jack C, Maari C. Tapinarof for psoriasis and atopic dermatitis: 15 years of clinical research. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(6):1168-1174.
18. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(2):187-195.

Atopik Dermatit (Egzama) Tedavi Eylem Planı-Pediyatrik

Hastanın Adı Soyadı:

Yaşı:

Tarih:/...../.....

Cilt Bakımı



Banyo 10 dakikadan kısa sürmeli



Batırıp-Çıkarma şeklinde



Havlu ile fazla su emdirilmeli, cilt nemli kalmalı

TAVSİYE EDİLEN
CİLT TEMİZLEYİCİSİ:

- Banyo haftanın 2-7 günü yapılmalı. Cilt sürtülmemeli, tahriş edilmemeli. Yumuşak bir sünger kullanılabilir.
- Banyo için Ph 4-6 arasında hassas ciltler için uygun bir cilt temizleyicisi tercih edilmeli. Sabun ve içeriğinde parfüm, besin maddeleri ve bitki özleri olan şampuanlardan kaçınılmalı.

Tüm Vücut İçin Nemlendirici Kullanımı



Banyodan sonraki 3 dakika içinde sürülmeli

Öncesinde ellerinizi yıkayınız



Günde en az 2 kere ve her ihtiyaç duyulduğunda uygulanmalı



Tüm vücuda, bol miktarda sürülmeli

Ağır egzama alanlarına lezyonlar iyileşene kadar SÜRMEYİNİZ

TAVSİYE EDİLEN
NEMLENDİRİCİ:

Egzama Alevlendiyse

Egzama Alanları İçin İlaç Kullanımı (Nemlendiriciden 30-60 Dakika Sonra Uygulayınız)



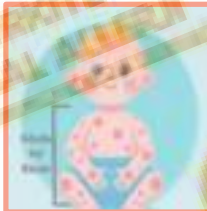
1 parmak ucu miktarı
2 avuç içi kadar alana uygulayınız



Lezyon yerine sürünüz



Hafif steroid /
Günde 1 kez
REÇETE EDİLEN İLAÇ:



Kuvvetli steroid /
Günde 1-2 kez
REÇETE EDİLEN İLAÇ:

Ciltte aşırı kızarma, yara yerlerinde sızanma/sulu yaralar, ağrı, eşlik eden ateş ve/veya titreme varsa, 7 günlük tedaviye rağmen cevap yoksa doktorunuza başvurunuz.



Doktor:

Sonraki Kontrol Tarihi:

Atopik Dermatit (Egzama) Tedavi Eylem Planı-Yetişkin

Hastanın Adı Soyadı:

Yaşı:

Tarih:/...../.....

Cilt Bakımı



Banyo 10 dakikadan kısa
sürmeli



Havlu ile fazla su
emdirilmeli

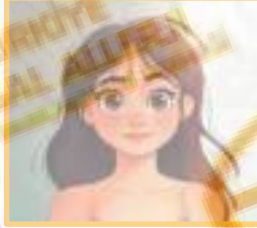


Cilt nemli kalmalı

TAVSİYE EDİLEN
CİLT TEMİZLEYİCİSİ:

- Banyo haftanın 2-7 günü yapılmalı. Cilt sürtülmemeli, tahriş edilmemeli. Yumuşak bir sünger kullanılabilir.
- Banyo için Ph 4-6 arasında hassas ciltler için uygun bir cilt temizleyicisi tercih edilmeli. Sabun ve içeriğinde parfüm, besin maddeleri ve bitki özlüleri olan şampuanlardan kaçınılmalı.

Tüm Vücut İçin Nemlendirici Kullanımı



Banyodan sonraki 3 dakika
içinde sürülmeli
Öncesinde ellerinizi yıkayınız



Günde en az 2 kere ve her
ihtiyaç duyulduğunda
uygulanmalı



Tüm vücuda, bol miktarda
sürülmeli
Ağır egzama alanlarına lezyonlar
iyileşene kadar SÜRMEYİNİZ

TAVSİYE EDİLEN
NEMLENDİRİCİ:

Egzama Alevlendiyse

Egzama Alanları İçin İlaç Kullanımı (Nemlendiriciden 30-60 Dakika Sonra Uygulayınız)

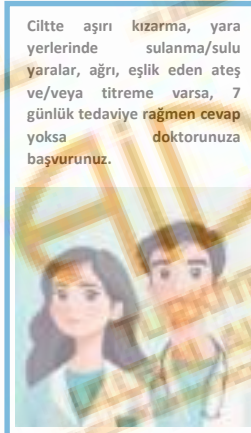


1 parmak ucu miktarı
2 avuç içi kadar alana
uygulayınız

Lezyon yerine sürünüz



TEDAVİ GRUBU	TEDAVİ	KULLANIM ŞEKLİ	KULLANILACAK BÖLGE
Kortikosteroidler			
Kalsinörin İnhibitörleri			
Biyojik Ajanlar			
JAK İnhibitörleri			
Diğer Tedaviler			

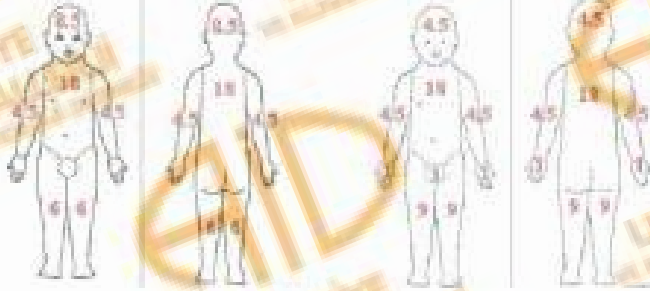


Ciltte aşırı kızarma, yara yerlerinde sulanma/sulu yaralar, ağrı, eşlik eden ateş ve/veya titreme varsa, 7 günlük tedaviye rağmen cevap yoksa doktorunuza başvurunuz.

Doktor:

Sonraki Kontrol Tarihi:

Belge İçeriği: Prof.Dr.Pınar Uysal
Belge Tasarımı ve Görseller: Uzm.Dr.Changir Şahin
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

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 (iktiyoz)				

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



Şekil 1. Çocuk ve adölesanlara atopik dermatit tedavisinde basamak yaklaşımı

TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörü, TKS: Topikal kortikosteroid



Şekil 2. Erişkinlerde atopik dermatit tedavisinde basamak yaklaşımı

TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörü, TKS: Topikal kortikosteroid, MTX: Metotreksat.



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta: sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr



9 786256 726093

ISBN 978-625-6726-09-3