

# Çocuklarda Atopik Dermatit

## Atopic Dermatitis in Children

Oktaç Taşkan

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Atopik dermatit (AD), prevalansı giderek artan, küçük çocukların %10-20'sini etkileyen ve en sık görülen deri hastalıklarından biridir. Hastalık, sıklıkla solunum yolu ve besin allerjileriyle birliktelik gösterir; kaşıntılı, sık nüks eden, kronik inflamatuvar bir nitelik taşır. Bu yazıda infantil ve çocukluk dönemindeki AD'nin epidemiyolojisi, gelişimindeki risk etmenleri, klinik bulguları, tanı ölçütleri, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımları, güncel bilimsel verilerin ışığında özetlenmektedir. (Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 2: 90-8)

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, pediatrik atopik dermatit, ekzema, tanı, ayırıcı tanı, tedavi

### Summary

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common skin disorders with an increasing prevalence, affecting %10-20 of young children. It is a chronically relapsing, pruritic inflammatory disease commonly associated with inhalant and food allergies. This article summarizes the epidemiology, risk factors, clinical findings, diagnostic criteria, differential diagnoses and therapeutic approaches of AD in infantile and childhood period in the light of the recent scientific data. (Türkderm 2011; 45 Suppl 2: 90-8)

**Key Words:** Atopic dermatitis, pediatric atopic dermatitis, eczema, diagnosis, differential diagnosis, treatment

### Giriş

Atopik dermatit (AD), herediter nitelikte (sıklıkla atopik hastalık öyküsü olan ailelerde ortaya çıkan), alevlenme ve iyileşme dönemleriyle kendini gösteren, kaşıntılı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Fiziopatolojisi oldukça karmaşık olan bu hastalıkta; genetik zemin, kişisel/psikososyal etmenler ("kaşıntı-kaşıma" kısır döngüsü); çevresel, metabolik, nöroendokrin etmenler, infeksiyöz ajanlar, allerjenler, deri bariyerinde bozulma gibi, sonuçta kronik inflamasyona yol açan, immünolojik bir süreç söz konusudur<sup>1</sup>. AD'ye, "atopik yatkınlığın dermatolojik yansıması" da denilebilir. Ancak atopik zemini olmayan AD olgularının (intrensek AD) varolduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle, günümüzde AD tanımı üzerinde de tartışmalar sürmektedir. Bazı araştırmacılar, atopi bulgularının saptanmadığı, "intrensek" AD olarak sınıflanan olguların, "atopiform dermatit" olarak adlandırılmasının daha uygun olacağını belirtmektedirler<sup>2</sup>. 2001 yılında ise "atopik ekzema/dermatit sendromu" (AEDS)

tanımı gündeme getirilmiştir. Bu tanılamada, daha önce "intrensek" AD denilen ve "Hanifin-Rajka" ölçütlerine göre AD klinik fenotipi olan, ancak eşlik eden atopik bir hastalığın saptanmadığı, deri "prick" testlerinin ve IgE düzeylerinin normal düzeyde bulunduğu olgular "nonallerjik AEDS" alt grubunda değerlendirilmektedir<sup>3</sup>. Tüm bu tartışmalara karşın, "atopik dermatit" tanımı halen yaygın olarak kullanılmakta ve geçerliliğini korumaktadır.

Atopik dermatit, çocukların tüm fiziksel ve sosyal gelişimlerini etkileyen, ailesel düzeyde sorunlar oluşturan önemli bir hastalıktır. Hastalığın ana bulgusu olan ve deri kuruluğundan, allerjiye; infeksiyonlardan, ısı değişimlerine dek pek çok etmenle tetiklenen kaşıntı, bir kısır döngü oluşturarak ("itch-scratch cycle") epidermal bariyerin bozulmasına, artmış su kaybına, kserozise, mikrobiyal kolonizasyona ve sekonder infeksiyonlara dek uzanan bir dizi patolojinin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Uyku bozuklukları, okul performansında düşüklük, davranış problemleri, stres, anksiyete, diğer çocuklar tarafından dışlanma,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Oktaç Taşkan, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: oktaytaskapan@hotmail.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

spor ve sosyal etkinliklere katılımın çok az olması gibi bir dizi psikososyal sorun, çocuk ve ailesi için büyük güçlükler yaratabilir. AD'li çocukların yaşam kalitesindeki düşme; diabetes mellitus, kistik fibrozis gibi çocukluk çağı hastalıklarında saptanan değerlerle en azından eş düzeydedir. Son yıllarda AD'li çocukların sayısının giderek artması ve bu hastalığın solunum yolu allerjilerine doğru giderek artması ("atopik yürüyüş") başlangıç aşaması olduğunun yaygın kabul görmesi; yani epikütan duyarlanmanın- aksi yönde kimi görüş ve tartışmaların varlığına karşın- sistemik bir immün yanıtı doğru evrilmesi, AD'nin erken dönemde tanınarak tedavi edilmesinin (semptomların baskılanarak deri bütünlüğünün korunmasının) önemini ve hastalığın "halk sağlığı" açısından da dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır<sup>4,5</sup>.

### Prevalans ve Risk Etmenleri

Son yıllarda AD prevalansı ileri derecede artmıştır. Erişkinlerde %2-10 (kimi kaynaklara göre %1-3), çocuk ve genç erişkinlerde ise %15-20 düzeylerine varan oranlardan söz edilmektedir<sup>1,6</sup>. Olguların %75'inde hastalık 2-6 aylık dönemde başlar, %80-90'ında ise 5 yaşına dek AD bulguları ortaya çıkmaktadır. İlk iki yaş içinde AD gelişen olguların %50'sinden fazlasında allerjik duyarlanmaya (IgE reaktivitesi) ilişkin bulgu olmayabilir; ancak daha sonra duyarlanma gelişir. Bu çocukların yaklaşık %70'i adolesan dönemde spontan remisyona girmektedir<sup>7,8</sup>. İnfant ve çocukluk dönemindeki AD'nin gidişi üzerine çok farklı veriler sunulmaktadır. Bu evrelerde aeroallerjenlere (özellikle ev tozu akarlarına) duyarlanan çocuklarda hastalığın çok daha inatçı olduğu ve solunum yolu alerjilerinin gelişme olasılığının belirgin biçimde arttığı saptanmıştır<sup>9</sup>.

Özellikle erken çocukluk dönemindeki (infantil) AD'de besin duyarlılığı üst düzeydedir. İnfantil dönemde besin allerjilerinin eşlik ettiği AD tabloları genelde daha ağır bir gidiş gösterir<sup>6</sup>. AD'nin yaşamın ilk yıllarındaki sıklık ve şiddetinin genelde en üst düzeyde olup zamanla azalması; buna koşut olarak alerjik rinit (AR) ve bronşiyal astmanın (BA) - yani solunum yolu allerjilerinin- (çoğu kez) daha sonra gelişmesi, yukarıda da belirtildiği gibi, ilk duyarlanmanın deri yoluyla olduğunu düşündürmektedir<sup>4</sup>.

Bilindiği gibi, atopik hastalıklar aynı zamanda genetik bir yatkınlık zemininde gelişmektedir. Atopik yapılı anne babaların çocuklarında, hem solunum yolu allerjileri, hem de AD daha sık görülmektedir. Özellikle son yıllarda filagrin genindeki mutasyonların, AD'deki bariyer defektlerine (transepidermal su kaybı, allerjenlerin /antijenlerin ve kimyasal maddelerin deriye penetrasyonunda artış gibi patolojilere) neden olduğu üzerinde durulmaktadır<sup>1,8,10</sup>.

### Klinik Bulgular ve Tanı Ölçütleri

Atopik dermatitin tanısında kullanılabilir basit ya da karmaşık, özgül bir in-vivo / in-vitro test bulunmamaktadır. Tanıda, çeşitli klinik bulguların birlikteliğine dayanarak geliştirilen bazı ölçütler söz konusudur. Kaşıntı, yer yer eritemin eşlik ettiği deri kuruluğu, ekzematizasyon, (krutlu) papüloveziküler lezyonlar, likenifikasyon, ekskoryasyon ve püstül gelişimi gibi sekonder deri infeksiyonlarına ilişkin bulgular AD'nin klinik görünümünü oluşturur. Ayrıca AD'li olgularda vasküler reaktivite değişiminden kaynaklanan, yüzde solukluk, beyaz dermografizm, terlemeyle artan kaşıntı, soğukla karşılaşma sonrasında belirgin vazokonstriksiyon ve parmak ısısı düşüklüğü gibi bulgular da gözlenir. Kaşıntı AD'deki en önemli ve temel semptomdur. Lezyonların gelişiminde "kaşıntı-kaşıma" kısır döngüsü vardır ve hafif mekanik uyarılar bile "dokunma" yerine "kaşıntı" olarak algılanır; ısı değişimleri, terleme, iritanlar (yünlü giysiler, sabun, deterjan, kimyasal maddeler vb.), emmosyonel etmenler, bazı besinler, aeroallerjenler, mikrobiyal ajanlar, infeksiyonlar gibi pek çok etmen kaşıntıyı tetikler. Üstelik kaşınan bölgenin

çevresinde de hafif uyarılarla kaşıntı gelişir ("allokinesis"). AD'de iritasyon eşiği de ileri derecede düşüktür<sup>4,11,12</sup>.

Akut dönemde eritem, ekskoriye papüller, vezikülasyon ve eksudasyon; subakut dönemde yine eritem, ekskoriye papüller ve deskuamasyon; kronik dönemde ise likenifikasyon, fibrotik papüller ve deride sertleşme gözlenmektedir. Bir hastada, tüm bu evrelerdeki lezyonlar aynı anda da görülebilir. Ayrıca AD'li olgularda, deri lezyonlarına eşlik eden solunum yolu allerjilerine ilişkin bulguların varlığı gözden kaçırılmamalıdır.

İnfant ve çocuklarda yaygın, sonraki dönemlerde ise daha sınırlı lezyonlar (göz kapağı, meme başı, dudak tutulumu vb.) gelişir. İnfantil dönemdeki dermatitlerin %80'i atopinin erken bulgusu olarak kabul edilmektedir. İnfantil AD'de akut tablolar görülebilir. İki ayıktan küçük çocuklarda ekzematöz lezyonlar çok enderdir. Erken evrede yalnızca deri kuruluğu ve hafif eritemli, kserotik plaklar olabilir. Hastalık genellikle üçüncü ayda yanaklar ve saçlı deride başlar. Erkek infantlarda daha sıktır. Zamanla saçlı deride kabuklanma ve eksudasyon gelişebilir. Eritemli, papüloveziküler lezyonlar içeren kaşıntılı plaklar, özellikle ekstensör yüzeylerde belirgindir. Kundağ bölgesi genelde tutulmaz<sup>1,11,12</sup>. Atopik dermatitin yaşamın ilk üç yılı içindeki gelişiminin incelendiği bir araştırmada, anneleri astmalı 411 infant, üç yıl süreyle izlenerek, AD'de erken dönemde gelişmeye başlayan deri lezyonlarının yapı ve yerleşim bölgeleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Üç yaşına dek kümülatif AD insidansı %44 olarak belirlenirken, deri tutulumunun, saçlı deri, alın, kulak ve boynu içine alan bölgede başladığı; daha sonra ise ekstensör alanlara ve gövdeye yayıldığı bildirilmiştir ("kar maskesi benzeri dağılım"). Bu çalışmada, AD gelişimi yönünden en yüksek prediktif değerler ise, kol ve eklemlerde ekzema varlığında saptandığı bildirilmektedir<sup>13</sup>.

Çocukluk dönemindeki AD, simetrik, düzensiz sınırlı, eritematöz papüller, ekskoryasyonlar, krutlanma ve likenifikasyon ile kendini gösterir. Fleksural tutulum ve likenoid papüller belirgindir. Atopik kirli boyun, el dermatitleri (atopik el ekzeması), onikodistrofi, atopik keylitis, perioral ekzema, sekonder bakteriyel ve viral infeksiyonlar diğer bulguları oluşturur<sup>11,12</sup>.

Atopik dermatitin tanısına yönelik pek çok ölçüt tanımlanmıştır. Günümüzde hala en çok kullanılan ve hastalığın klinik özelliklerini de büyük ölçüde belirleyen tanısız ölçüt, 1980 yılında J.M. Hanifin ve G.Rajka tarafından ortaya konulmuştur:<sup>14</sup>

- Ana ("major") özellikler: En az üç tanesi bulunmalıdır
- 1. Kaşıntı
- 2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adolesan ve erişkinlerde fleksural alanların, infant ve küçük çocuklarda ise ekstensör bölümlerin ve yüzün tutulumu)
- 3. Kronik, yineleyen bir dermatit
- 4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
- Yardımcı ("minör") özellikler: En az üç tanesi bulunmalıdır
- 1. Kserozis
- 2. İktiyozis / palmar hiperlineareite / keratozis pilaris
- 3. Tip-I deri testlerinde reaktivite
- 4. Artmış serum IgE
- 5. Erken başlangıç yaşı
- 6. Deri infeksiyonlarına eğilim
- 7. Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim
- 8. Meme başı ekzeması
- 9. Keylitis
- 10. Yineleyen konjonktivit
- 11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları
- 12. Keratokonus
- 13. Anterior subkapsüler katarakt

14. Orbital koyulaşma
15. Yüzde solukluk ya da eritem
16. Pityriazis alba
17. Ön boyun kıvrımları
18. Terlemeye bağlı kaşıntı
19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans
20. Perifolliküler belirginleşme
21. Besin intoleransı
22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
23. Beyaz dermografizm

Yukarıdaki listede "italik" yazılmış olan bulguların, AD'nin eşlik etmediği atopik hastalarda ve bazen non-atopik bireylerde de saptanabilen özellikler olduğu unutulmamalıdır.

Birleşik Krallık'ta, H.C.Williams ve arkadaşlarının oluşturduğu çalışma grubu, 1994 yılında, AD tanısının daha erken dönemde ve daha doğru olarak konulabilmesine yönelik bir dizi ölçüt sunmuştur. Buna göre AD tanısı için temel koşul deride kaşıntılı bir durumun varlığı, ya da küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesidir. Ayrıca aşağıda sıralanan beş özellikten en az üç tanesi bulunmalıdır:<sup>15,16,17</sup>

1. Fleksural tutulum öyküsü (10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması)
2. Kişisel BA ya da AR öyküsü (ya da, dört yaşından küçük çocuklar için, birinci derece yakınardan birisinde atopik hastalık öyküsü)
3. Son yıl içinde yaygın deri kuruluğu öyküsü
4. Görünür fleksural ekzema (dört yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alnın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması)
5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (dört yaşından küçüklerde bu özellik dikkate alınmaz)

Özellikle, sağlıklı epidemiyolojik çalışmaların yapılabilmesi için, güvenilir tanı ölçütlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu yaklaşımdan yola çıkılarak, hastalığın tanısında önerilen ölçütlerin karşılaştırılmasına ilişkin araştırmalar yapılmakta ve halen bu araştırmalar sürmektedir. Johnke ve arkadaşları, 562 yenidoğanı 18 ay süreyle izlemiş ve dört tanısız ölçüte göre (Hanifin-Rajka ölçütleri, Danimarka Allerji Araştırma Merkezi ölçütleri, Schultz-Larsen sorgulama ölçütleri ve Birleşik Krallık Çalışma Grubu ölçütleri), birinci yıl sonundaki kümülatif AD prevalansını değerlendirmişlerdir. Oranların %7,5-9,8 arasında değiştiği ve farklılıkların kabul edilebilir düzeyde olduğu bildirilmektedir<sup>18</sup>. Kuzey Hindistan'da yaş ortalamaları 4,86 olan, 101 AD'li çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada; Hanifin-Rajka ölçütleri ile Birleşik Krallık Çalışma Grubu ölçütleri arasında, birincisi lehine istatistiksel anlam farklılığı saptanmıştır<sup>19</sup>.

İklimin AD klinik bulguları ve semptomlar üzerinde belirgin etkisi olduğu bilinmektedir. Yine de bu konuda yapılmış az sayıda sistematik çalışma bulunmaktadır. Norveç'ten G.Byremo ve arkadaşları, yaşları 4-13 arasında değişen AD'li 56 çocuğun bir bölümünü dört hafta süreyle Kanarya adalarına göndermişler, diğerlerini ise Norveç'te toplam üç ay süreyle izlemişlerdir. Subtropikal bölgeye giden çocuklarda deri semptomları belirgin biçimde gerilemiş, yaşam kaliteleri artmış ve bu iyilik durumu dönüşü izleyen üç ay boyunca sürmüştür<sup>20</sup>.

Çocuklarda AD tanısı koyarken hastalığın klinik özelliklerini, eşlik edebilen bulguları ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıkları dikkate almak ve hastayı özenle değerlendirmek gerekir. Pediatrik AD'de, klinik ölçüt ve deneyimlere dayalı tanısız yaklaşım aşağıda görülmektedir<sup>5,21</sup>:

1. Varolması gereken ana özellikler:
  - Kaşıntı
  - Ekzematöz dermatit (akut, subakut ya da kronik)
  - Tipik morfoloji ve yaşa özgü tutulum (infant ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstensör bölgelerin tutulması, fleksural tutulum ya da fleksural tutulum öyküsü, ingüinal ve aksiler bölgelerin tutulmaması)
  - Kronik ya da sık nüks eden hastalık öyküsü
2. Önemli özellikler (çoğu olguda görülen ve tanıyı destekleyen bulgular)
  - Erken başlangıç yaşı
  - Atopi (kişisel ya da ailesel atopi öyküsü, IgE reaktivitesi)
  - Kserozis
3. Eşlik eden özellikler (AD varlığını düşündürdüren, tanıya yardımcı, ancak araştırma ya da epidemiyolojik çalışmalarda kullanılamayacak nitelikte olan, non-spesifik özellikler)
  - Atipik vasküler yanıtlar (yüzde solukluk, beyaz dermografizm vb.)
  - Keratozis pilaris, palmar çizgilenmede artış, iktiyozis
  - Oküler / periorbital değişimler
  - Diğer bölgesel bulgular (perioral değişimler, periauriküler lezyonlar)
  - Perifolliküler belirginleşme, likenifikasyon, prurigo
4. Dışlanması ya da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (ayırıcı tanı bölümünde söz edilecektir)

Hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesi ve klinik izlem açısından, skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların içinde, özellikle Avrupa ülkelerinde, en sık kullanılan "SCORAD" sistemidir. Burada, "hastalığın yaygınlığı" (vücut tutulum oranı: %), "ağırlık derecesi" (eritem, ödem-papül gelişimi, sulantı-kurutlanma, ekskoryasyon, likenifikasyon ve kuruluk: 0-3) ve "öznel semptomlar" (kaşıntı ve uykusuzluk: 0-10) üzerine kurulu bir derecelendirme söz konusudur<sup>22</sup>.

### Etyoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji

Atopik dermatit etyopatogenezi oldukça karmaşıktır. Burada, genetik zemin, deri bariyer defektleri, kişisel / psikososyal etmenler ("kaşıntı-kaşıma" kısır döngüsü), çevresel etmenler, infeksiyöz ajanlar gibi sonuçta kronik inflamasyona yol açan, immünolojik bir süreç söz konusudur. AD lezyonlarının, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin lokal ekspresyonlarının yönlendirildiği gösterilmiştir. Temel efektör hücreler, sitokin ve kemokin ürettiği bilinen "keratinositler", T lenfositler ve antijen sunan hücrelerdir. AD'de sistemik Th2 yanıtı (başlıca IL-4 ve IL-13 salınımı) ilk immünolojik tepkidir. Allerjenlerin ya da mikrobiyal toksinlerin bütünlüğü bozulmuş deriden penetrasyonu; keratinositlerin, endotelial hücrelerdeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak, pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinleri salgılamalarına neden olmaktadır. İnflamatuvar hücrelerin ekstrasvazasyonu ve dokuya geçişleri; akut evrede Th2, kronik evrede ise (özellikle IFN- $\gamma$ , IL12 salınımının belirgin olduğu) Th1 yanıtıyla bağlantılıdır. Kronik lezyonlardaki yüksek IL-5 ve GM-CSF düzeyleri; eozinofil, monosit-makrofaj ve LC'lerin yaşam sürelerini uzatmakta ve inflamasyonu daha da ağırlaştırmaktadır<sup>5,7,8,23</sup>.

AD etyopatogenezinde; "deri bariyer bozuklukları", "allerjik etmenler", "otoimmünite" ve "mikrobiyal ajanlar" önemli rol oynamaktadır.

**Deri Bariyer Bozuklukları:** Genetik bir yatkınlık zemininde gelişen deri bariyer defektleri AD patogenezinin belki de en önemli bileşenini oluşturur. Son yıllarda özgül bazı anormallikler gösterilmeye başlanmıştır: Deskuamasyonu düzenleyen proteazlar ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması, stratum korneum kimotriptik enzimi (SCCE) başta olmak üzere, proteazların aşırı ekspresyonu, seramid düzeylerinde azalma ve filagrin anormallikleri (mutasyon, polimorfizm, ekspresyon düşüklüğü vb.), AD gelişiminde temel rol oynayan etmenlerdir<sup>5,10,25,26</sup>.

Son yıllarda, keratinositlerin terminal farklılaşmasında önemli işlev gören ve deri bütünlüğünün sürmesini sağlayan "loricrin" ve "involucrin" adı verilen proteinlerin de AD patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir<sup>27</sup>. Çevresel etmenlerin (su, sabun ve deterjanların giderek daha sık kullanımı, hatta ev tozu akarlarının ve stafilokokların ürettiği proteinazların etkinliği vb.) de deri bariyerini bozduğu, AD'li infant ve çocuklarda özellikle ev tozu akar allerjilerinin gelişimi yönünden uygun bir zemin oluşturabildiği bilinmektedir. İnfantil dönemde AD lezyonlarının gelişimi iki hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan birincisinde deri bariyer defektlerinin, iritan ve allerjenlere karşı gelişen inflamatuvar yanıtın bir sonucu olduğu belirtilmekte ("inside-outside hypothesis"); diğesinde ise kserozis ve deri bariyerindeki anormalliklerin inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir ("outside-inside hypothesis"). Son yıllarda, deri bariyer anormalliklerinin birincil rol oynadığı "outside-inside" hipotezinin daha akılcı olabileceğine ilişkin veriler yoğunlaşmıştır<sup>10</sup>.

**Allerjenler:** Besinlerin ve aeroallerjenlerin AD'yi tetiklediği bilinmektedir. İnfant ve erken çocukluk döneminde, besin allerjileriyle AD'nin sık birlikteliği ve bu yaş gruplarındaki ağır AD'li olgularda besin allerjisi varlığının ya da gelişme olasılığının çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Besinler, erken dönemde kontakt veya yaygın ürtikere, ya da alımdan 6-48 saat sonra gelişen (geç) ekzematöz alevlenmelere neden olmaktadır. İnfantil dönemde inek sütü, yumurta, yer fıstığı ve soya; çocukluk döneminde (bunlara ek olarak) buğday, fındık, ceviz, balık ve kabuklu deniz hayvanları en sık sorumlu tutulan besinlerdir. Besinlere bağlı "gerçek" ekzematöz AD alevlenmesi, gelişen reaksiyonların %10-25'ini oluşturmaktadır. Besin alımı sırasında ya da hemen sonra (ilk 1-2 saat içinde) erken dönemde gelişen alevlenmeler çabuk tip (tip-I) immünolojik reaksiyonlar olup, "ekzema" alevlenmesi olarak tanımlanamaz. Atopik dermatitin tanısında ve tetikleyici allerjenlerin ortaya konulabilmesinde kullanılacak basit ya da karmaşık, tek bir özgül in-vivo / in-vitro test bulunmamaktadır. Ancak, çevresel allerjenlerin (aeroallerjenler, besin allerjenleri ve kontakt allerjenler) AD fizyopatolojisinde ve klinik bulguların ortaya çıkmasında ya da tetiklenmesinde (her olguda değişen derecelerde) rol oynadığı bilinmektedir.<sup>6,7,11</sup> Allerjenlerin tetikleyici rollerinin ortaya konulmasında; öykü, muayene, deri "prick" testleri (SPT) ve spesifik IgE düzeylerinin belirlenmesi ve bazı olgularda atopi yama testi ("atopy patch test": APT) önem taşır. Besin allerjilerinde kesin tanı, çift-kör, plasebo kontrollü besin "challenge" (DBPCFC) testleriyle konmaktadır. Genellikle üç yaş sonrasında, besin allerjileri azalır ya da ortadan kalkabilir. Daha büyük çocuk ve erişkinlerde inhalan allerjenlere, özellikle ev tozu akar antijenlerine; bazen de polenlerle antijenik yakınlığı olan elma, havuç, kereviz gibi besinlere karşı reaktivite gelişimi söz konusudur. Özellikle infant ve çocukluk döneminde, besinlerle tetiklendiği düşünülen AD olgularında, iyi bir anamnez ve deri testleriyle, bugün için olguların küçük bir bölümünde DBPCFC testinin gerekliliği ortadan kalkabilmektedir. Günümüzde deri testleri, AD'de ekzematöz reaksiyonlara neden olabilecek besinleri ortaya koyabilmek; eliminasyon diyetlerine ve (infantlarda) hipoallerjenik, hidrolize mamaların kullanımına karar verebilmek açısından hala olguların çoğunda yeterli doğruluk ve güvenilirliğe sahip değildir. Aeroallerjenlere gelince; özellikle ev tozu akar antijenleriyle, yapılan APT'nin; anamnez, klinik muayene bulguları ve SPT sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi, AD tedavisinin (eliminasyon, farmakoterapi ve hatta immünoterapi açısından) yönlendirilmesinde değerli ipuçları verebilir<sup>6,28,29</sup>.

Atopik dermatit ve kontakt dermatit ilişkisi oldukça karmaşıktır. Ancak AD'li hastalardaki kontakt allerjenlerle duyarlanma profili, non-atopik olgulardan belirgin bir farklılık göstermemektedir. Ancak, AD tedavisinde

uzun süre kullanılan ilaçlar, duyarlanma oluşturarak hastalığın kötüleşmesine yol açabilir. Örneğin, bakteriyel infeksiyonların tedavisi için verilen topikal antibiyotikler, antiseptikler; bazen de nemlendiriciler, topikal antihistamin ya da antifungal ajanlar, hatta topikal kortikosteroidler; göz kapakları, kulaklar, boyun, el, kol, bacak ve anogenital bölgelerde alerjik kontakt dermatit (AKD) gelişimine neden olabilmektedir. 2009 yılında yapılan ve 641 AD'li çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, 40 hastada deri bakım ürünlerine ve çeşitli topikal tedavi ajanlarına karşı yama testi pozitifliği saptanmıştır. Ağır, erken başlangıçlı ve IgE duyarlılığının var olduğu AD olgularında (topikal tedavi ajanlarına karşı) AKD gelişme olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir<sup>30</sup>. Aşağıdaki bulguların varlığı, AKD olasılığını akla getirmeli ve yama testleri uygulanmalıdır:<sup>31</sup>

1. Yeni başlayan bir dermatit
2. İlerleyen, kötüleşen ve geniş alanlara yayılma eğilimi gösteren bir dermatit
3. Yüz, göz kapakları, el ve boyun kıvrımlarını tutan dermatit
4. Ancak potent topikal ya da sistemik tedavilerle düzelen, standart tedavilere dirençli dermatit
5. Dishidrozis

**Otoimmünite:** AD'de hastanın kendi proteinlerine karşı gelişen bir otoreaktivitenin de etyolojide rol oynayabileceğinden söz edilmektedir. Ağır AD'li olguların %25'inin serum örneklerinde, keratinosit ve endotel hücre kökenli proteinlere karşı oluşmuş IgE antikorları gösterilmiş ve bu otoantikorlarla hastalığın şiddeti arasında bağlantı olduğu saptanmıştır<sup>32</sup>. Şiddetli kaşıntı sırasında ortaya çıkan intrasellüler proteinlerin bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Bu tip olguların, şiddetli kaşıntı, rekürren bakteriyel infeksiyonlar, erken başlangıç ve yüksek IgE düzeyleriyle kendini gösterdiği saptanmıştır. AD'li çocuklarda otoimmünitenin rolü konusunda çok az çalışma vardır. İnfantil AD olgularında da bu otoantikorlar gösterilmiş ve çoğu olguda besin allerjenlerine karşı duyarlanma ve yine yüksek IgE düzeyleri belirlenmiştir<sup>33</sup>. Gelişen IgE antikorları tip I immünolojik reaksiyonunu, dendritik hücreleri ve otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu uyarıyor olabilir<sup>23</sup>. Yine de bu otoantikorların kaynağı (maternal kökenli olup olmadığı) ve AD patogenezindeki rolü tam olarak ortaya konulabilmiş değildir<sup>10</sup>.

**Mikroorganizmalar:** AD'li hastaların çoğunun derisi *Stafillokokus aureus* (SA) ile kolonize olmuştur. Stafillokok infeksiyonlarının, hatta bazen yoğun kolonizasyonun, AD'de alevlenmelere neden olduğu ve uygun antibiyotik tedavisiyle klinik düzelmeye sağlandığı bildirilmektedir. Stafillokokal süperantijenler T hücre proliferasyonunu, antijen sunan hücreleri ["Antigen Presenting Cell": APC (Langerhans hücreleri- "LC" ve inflamatuvar dendritik hücreler)] ve keratinositleri aktive etmekte, allerjen gibi davranmakta ve kortikosteroid direnci oluşturarak tedavi yanıtlarını azaltmaktadır<sup>1,7,34</sup>. Aktif infeksiyon bulguları olmayan AD'li hastalarda uzun süreli oral antibiyotik tedavileri, metisiline dirençli SA infeksiyonlarına yol açabilir. Bu nedenle antibiyoterapi, aktif infeksiyon varlığında uygulanmalı ve 10-14 günü geçmemelidir. Uzun süreli topikal antibiyotik tedavileri de önerilmez<sup>1,34</sup>. AD alevlenmesi olan çocukların kıvrım yerlerinde gözlenen yoğun, kırmızı eritem, streptokoksik deri infeksiyonlarını akla getirmelidir. AD'li hastalar yaygın herpes simpleks gibi ağır viral infeksiyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. AD'li bir olguda, çok sayıda, kaşıntılı, yaygın vezikül ve püstüller ile ağırlı, zımbayla delinmiş görünümü veren erode lezyonların gelişimi "ekzema herpetikum" denilen klinik tabloyu oluşturur ve hızla anti-viral tedavi gerektirir. Ayrıca fırsatçı bir fungal mikroorganizma olan *malassezia türleri*

de AD'de önem taşır. Çocuklarda özellikle "malassezia restricta" saptanmaktadır<sup>10</sup>. Özellikle baş ve boyun tutulumunun belirgin olduğu AD olgularında bu fungusu karşı SPT ve spesifik IgE pozitifliği saptanmış ve oral-antifungal tedaviyle belirgin klinik düzelleme sağlanabildiği ortaya konulmuştur<sup>1,7</sup>.

**Diğer Önemli Etmenler-İrritasyon/Stres:** Yünlü ya da sert giysiler mekanik iritasyonla kaşıntı ve ekzemaı tetikleyebilir. Bazı temizlik ürünleri, sabunlar ya da bazı kimyasal iritanlar için de aynı şey geçerlidir<sup>1</sup>. Ayrıca AD'de strese bağlı bir immünomodülasyon olduğu düşünülmekte, nöropeptidler ("substance P", "nevre growth factor") gibi nöroimmünolojik etmenlerin rolü üzerinde durulmaktadır<sup>7</sup>.

#### Ayrırcı Tanı

Atopik dermatit tanısı, iyi bir anamnez ve klinik muayene ile çoğu kez kolayca konulur. Yine de, ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken bir dizi hastalık söz konusudur. Bazen iktiyozis tablolarını ve eritrodermiyle giden metabolik hastalıkları AD'den ayırmak çok güç olabilir. Çocuklarda AD ile karışabilen hastalıklar şunlardır:5,21,35

- Konjenital hastalıklar: İktiyozis, "Netherton" sendromu
- Kronik dermatozlar: Seboreik / kontakt / nümüler dermatit, liken simpleks kronikus
- İnfeksiyon ve infestasyonlar: Skabies, HIV dermatiti, tinea korporis
- Malignite: Kutanöz T hücreli lenfoma
- İmmün yetmezlikler: "Wiscott-Aldrich" sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, Hiper IgE sendromu, "Omenn" sendromu
- Metabolik hastalıklar: Piridoksin, niasin, çinko, biotin eksikliği; fenilketonüri
- Proliferatif hastalıklar: Langerhans hücreli histiyositozis

*İnfanıl seboreik dermatit (İSD)*, infanıl AD ile en sık karışan klinik tablo olarak bilinir. Genelde daha erken başlar; baş, yüz ve fleksural bölgeler tutulur. Verteks ve frontal bölge ilk etkilenen alanlardır. Kundak bölgesi tutulumunun yanı sıra kaşlarda ve nazolabial alanlarda da belirgin eritemin eşlik ettiği asemptomatik yağlı skuam birikimi görülür. AD'nin aksine, İSD'de yaygın kuruluk, yanaklarda, çenede ve diğer alanlarda, eksudasyonlu eritem ve erozyonlar görülmez. İSD'li bebekler, AD'lilerin aksine rahat ve mutludurlar. Ancak, "cradle cap" (konak) olarak tanımlanan klinik tablonun yaşamın ilk aylarında bazı AD'li infanılarda da ortaya çıkabileceği, daha sonra tipik ekzematöz lezyonların gelişebileceği akılda tutulmalıdır<sup>1</sup>.

Kundak bölgesini, yüz, gövde ve peri-umbilikal alanları, yani genel olarak İSD ile aynı bölgeleri, tutan *infanıl psöriyazis*, AD ile karışabilen bir diğer hastalıktır. Keskin sınırlı, eritemli, skuamli plakların varlığı tanısaldır. Kaşıntı çok ender görülür.

*İmmün yetmezlik tabloları*, yaygın egzematöz, makülopapüler ya da eritrodermik döküntü ve kaşıntının yanı sıra; ateş, diyare, lenfadenopati, hepatosplenomegali, yineleyen infeksiyonlar ve tüm bunlara bağlı olarak ortaya çıkan büyüme ve gelişme geriliği ile kendini gösterir. AD'deki tipik deri tutulumu immün yetmezliklerde görülmez.

1. "Omenn" sendromunda yaygın, kaşıntılı ekzematöz, infiltrate papüllerin oluşturduğu bir döküntü vardır. Hepatosplenomegali, alopesi, eozinofili, yineleyen infeksiyonlar, gelişme geriliği ve AD'dekine oranla çok daha ağır ve yaygın bir lenfadenopati saptanır.
2. "Wiscott-Aldrich" sendromu: Hemen her zaman erkek çocukları etkileyen genetik bir hastalıktır. İnfanıl dönemde purpura, ekimoz ve kanlı diyare ile kendini gösterir. Yer yer hemorajik krutların gözleendiği, yaygın, kaşıntılı bir dermatit tablosu, yineleyen deri abseleri ve viral deri hastalıkları gözlenir. Kanama eğilimi ve tipik olmayan lezyon dağılımı ile AD'den ayrılır.

3. Hiper-IgE ve "Job" sendromu: Kronik bir dermatit tablosu, eozinofili ve IgE yüksekliği saptanır. Özellikle saçlı deri, koltuk altları ve kasık bölgesi tutulur. "Job" sendromunda mukokütanöz kandidiyazis, yineleyen pnömoni ve osteomyelit görülür. Ayrıca, iskelet ve diş anomalileri, soğuk abseler, kaba yüz görünümü ve kraniyal sinostozis varlığı, AD'den ayırıcıdır.

*Nümüler dermatit*, birbirleriyle birleşip geniş, eksüdatif, krutlu plaklar oluşturabilen, küçük, kaşıntılı papüler lezyonlarla kendini gösterir. Beş yaşından önce çok ender görülür. Ağır, yaygın ve inflamasyonlu olgularda, kıvrım yerlerinde sekonder ekzematizasyon gelişebilir. Kserozis genelde yoktur ve çocuklarda pubertede geriler.

*Akrodermatitis enteropatika*, yalnızca anne sütüyle beslenen infanılarda, yaşamın yaklaşık üçüncü ayında başlayan Çinko eksikliği sonucu gelişir. Akral ve periorifisiyal bölgelerde erode, krutlu, periferik vezikül ve püstüllerle kendini gösteren lezyonların varlığı tipiktir. Büyük çocuklarda diz ve dirsek tutulumu da gözlelenebilir. Alopesi, diyare, yineleyen deri infeksiyonları, paronişi ve glossit/stomatit gibi bulguların varlığı, tanı ve AD'den ayrırcı tanının yapılmasında yardımcı olur.

*Biotin ya da multipl karboksilaz eksikliği*, ender görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Neonatal ya da geç infanıl dönemde ortaya çıkabilir. Deri lezyonları çinko eksikliğinde oluşanlara benzer. Kusma, hipotoni, gelişme geriliği, ataksi ve epileptik atakların varlığı söz konusudur.

*Skabies*, özellikle dermatolog olmayan hekimler için, AD ile en sık karıştırılan klinik tablolardan birisi olma özelliğini sürdürmektedir. İnfanılarda kıvrım yerlerinde, gövdede, avuç içi ve ayak tabanlarında nodüller ve saçlı deri tutulumu görülür. Özellikle meme başı, penis ve / veya skrotum tutulumu tipiktir. Kserozis olmaması, aile öyküsü bulunması ve tipik klinik görünüm çoğu kez tanı ve ayrırcı tanı için yeterlidir. Kaşıntılı bir dermatiti olan her çocukta skabies düşünülmelidir.

İnfanıl ve çocuklarda hem allerjik, hem de *irritan kontakt dermatit* daha ender görülür. Allerjenle karşılaşma olasılığının düşüklüğü burada önemli bir etmenddir. Nikele bağlı sınırlı ya da yaygın *allerjik kontakt dermatit* tabloları bildirilmektedir. Bazı yaygın olgularda özellikle antekübital bölgeler de etkilenebilir. Kserozis ve diğer atopi bulgularının olmaması AD'den ayırıcıdır.

*Perioral dermatit* çocukluk döneminde sık görülür. AD'ye göre daha geç dönemde başlar, gözlerde ve uzak bölgelerde de tutulum olabilir, ancak çoğu kez yüzde sınırlı kalır ve kaşıntı belirgin değildir.

*İktiyozis* de, kserozis varlığı nedeniyle AD ile karışabilir. Kaşıntı ve AD'deki tipik lezyon dağılımı görülmez. İnfanıl dönemde eritrodermi ve deskuamasyon ile kendini gösteren iktiyozis tablolarında, Netherton sendromu (iktiyozis linearis sirkumfleksa + trikoreksis invajinata / nodoza + atopik yatkınlık) dışında inflamasyon görülmez.

Atopik dermatitle karışabilen bir diğer hastalık, *molluskum dermatitid*dir. Molluskum kontagiozumlu bazı hastalarda, papüler lezyonların çevresinde dairesel, kaşıntılı bir dermatit gelişir; hasta kaşıdıkaça yayılır ve primer lezyonlar gözden kaçabilir.

*"Langerhans hücreli histiyositozis"*, birbiriyle iç içe geçmiş, CD1a ve S100 (+) hücre infiltrasyonu ile kendilerini gösteren bir hastalık grubunu tanımlar. Akut dissemine formu, "Letterer-Siwe" hastalığı olarak bilinir ve iki yaşından küçük çocuklarda görülür. Kronik multifokal formu ise "Hand-Schüller-Christian" hastalığı olarak bilinmekte ve daha büyük çocuklarda (2-10 yaş) görülmektedir. Çok çeşitli deri lezyonları (oral, retroauriküler, aksiller, perineal ve anogenital yerleşimli; nodüloülseratif, veziküler, büllöz, ülsere, ürtikeryal lezyonlar, birbiriyle birleşme eğilimi gösteren skuamli, krutlu papüller, purpura ve peteşiler), ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve pulmoner infiltrasyon gibi tutulumlar söz

konusudur. Özellikle, saçlı deri, yüz, gövde ve ekstremitelerde; kıvrım yerlerinde, krutlu, sarı-kahverengi papüllerin varlığı, bazen sulantılı eritematöz bir döküntü gelişmesi, İSD ve AD ile ayırıcı tanıya gidilmesini gerektirebilir.

Çocuklarda, son yıllarda giderek artan oranda *mikozis fungoides* tabloları bildirilmektedir. Kutanöz T hücreli lenfomada rastlanabilen hipopigmente maküllerin ve/veya çok kaşıntılı kronik dermatit tablosunun, AD ile karışabileceği akılda tutulmalıdır.

### Tedavi Yaklaşımları

Tedavisi, özellikle infant ve çocukluk döneminde daha da zor olan AD'de aşağıdaki temel yaklaşımların uygulanması ve her hasta için, bireyselleştirilmiş, özgün bir tedavi planının yapılması büyük önem taşır:

1. Hasta ve aile eğitimi
2. Psikososyal destek
3. Uygun deri bakımı
4. Hastalığın semptomlarını baskılamak (farmakolojik tedavi)
5. Alevlenmeleri (şiddet ve sıklıklarını azaltarak) önlemeye çalışmak
6. Tetikleyici etmenleri belirleyip ortadan kaldırılmaya çalışmak
7. Hastalığın gidişini değiştirmeye ve "atopik yürüyüş"ü yavaşlatmaya çalışmak

Yukarıda da belirtildiği gibi birincil amaçlar; semptomları, akut alevlenmelerin şiddetini, süresini azaltmak ve deri bariyerini korumaktır. Spesifik (allerjenler ve mikroorganizmalar gibi) ve nonspesifik bazı etmenlerin yanısıra; yoğun fiziksel etkinlik, vücut ısı artışı, terleme, yanlış banyo alışkanlıkları, nemlendirici kullanımındaki hatalar ve emosyonel stres de hastalığı tetiklemekte, kaşıntıyı arttırmaktadır. Aşağıda infant ve çocukluk döneminde AD'yi tetikleyen etmenler sıralanmıştır.<sup>1,5,7</sup>

- Doğrudan temasta tetiklenme: Alkol, astrenjan ya da parfüm içeren temizlik ürünleri, sert deterjan ve sabunlar, yün ya da sentetik irritasyona neden olan giysiler
- İnfeksiyonlar: S.aureus, virüsler, mantarlar vb.
- Fizyolojik / psikosomatik etkenler: Aşırı sıcak, terleme, psikolojik stres
- Allerjenler (besin alerjenleri ve aeroallerjenler): Süt, yumurta, un, fıstık, balık vb. besinler; başta ev tozu akarları olmak üzere aeroallerjenler.

AD'li bir hastayı değerlendirirken, hastalığın başlangıç yaşı, ağırlık derecesi, eşlik eden solunum yolu ve/veya besin allerjilerinin varlığı, tetikleyici etmenler, hastanın ruhsal durumu, daha önce uygulanmış olan tedaviler ve bu tedavilere verilen yanıtların düzeyi gibi etmenler göz önüne alınmalı ve şu temel kurallara uyulmalıdır:<sup>1,7</sup>

- Derinin nemlendirilmesi (düzenli nemlendirici kullanımı) büyük önem taşır.
- Spesifik tetikleyici etmenlerden (solunum yolu ve/veya besin allerjenleri) kaçınılmalıdır.
- Nonspesifik iritanlardan (yünlü ya da sentetik giysiler, sabunlar, sıcak su vb.), sıkı giyinme ve aşırı terlemeden kaçınılmalıdır.
- Gümüş kaplı özel giysiler (SA kolonizasyonunun azaltılması için) önerilebilir<sup>36</sup>.
- Sigara dumanından kaçınılmalıdır.
- Yatak odası sıcak olmamalıdır.
- Olabildiğince anne sütüyle beslenme önerilir.
- Besin allerjisi kuşkusu /varlığı söz konusu değilse normal diyet uygulanır.
- Gerekliğinde, iç ortamdaki allerjenlere karşı (ev tozu akarları, hayvan epitelleri vb.) korunma önerilir
- Gerekirse polenlerle teması en aza indirecek önlemler alınmalıdır.

- Hastanın düzenli izlenmesi ve sağlıklı bir hasta / hasta yakını - hekim ilişkisi büyük önem taşır.
- AD'li infant ve çocukların aşıları, bir allerji uzmanının önerileri ve yönlendirmesi doğrultusunda, (gerekirse hastane koşullarında) uygulanmalıdır. Yumurta allerjisi olanlarda, kızamık da dahil olmak üzere aşılar güvenlidir. Ancak, yumurtaya aşırı duyarlı çocuklarda influenza ve sarı humma aşıları risklidir. Ayrıca, aşı uygulaması ve diğer enjeksiyonlar sonrasında, uygulama bölgesinde süperinfeksiyon gelişmemesi yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Hastanın ruhsal durumu değerlendirilmeli ve gerekirse psikiyatri konsültasyonu önerilmelidir.
- Ağır olgularda hastanın hastaneye yatırılması uygun olur.

Tedavi, birbiriyle iç içe geçen altı ana başlık altında incelenebilir:

1. Temel deri bakımı
2. Farmakolojik tedavi (topikal tedavi / sistemik tedavi)
3. Allerjenlere yönelik tedavi
4. Fototerapi
5. İnfantil dönemde AD'nin önlenmesi ya da tedavisine ilişkin tartışılmalı konular (anne sütüyle beslenme, katı besinlere geçiş, probiyotikler)
6. Eğitim programları, psikolojik destek ve danışmanlık

**Temel Deri Bakımı:** AD'de, derinin bariyer işlevlerindeki anormallikler nedeniyle, allerjen ve bakterilerin penetrasyon olasılığı artmış; irritasyon ve inflamasyona yatkınlık belirginleşmiştir. Bu nedenle deri bütünlüğünün korunması için sık ve uygun nemlendirici kullanımı çok önemlidir. Ancak (özellikle infantil dönemde) yer fıstığı, yulaf gibi allerjenik ürünler içeren deri bakım ürünleri ve nemlendiricilerden uzak durulmalıdır.<sup>1</sup>

Banyo konusu da zaman zaman tartışılmaktadır. Yıkanmak deriyi nemlendirir, temizler, topikal tedavilerin penetrasyonunu artırabilir ve ayrıca enfekte ekzematöz lezyonların debridmanını sağlar. Ancak, deriyi kurutup, epidermal bariyeri bozabilme tehlikesi de vardır. Bu nedenle banyo kısa süreli olmalı, ılık su ve deriyi irrite etmeyen temizleyiciler kullanılmalı, kokulu sabunlardan ve banyo köpüklerinden kaçınılmalıdır. Günde bir ya da iki kez, birkaç dakikalık uygun bir banyo sonrasında, çocuk yumuşak havlularla, derisi irrite edilmeden, hafifçe dokunularak kurulmalı ve daha deri kurumadan, ilk üç dakika içinde nemlendiriciler bolca uygulanmalıdır. Deri infeksiyonlarının ve/veya yaygın mikrobiyal kolonizasyonun ön planda olduğu AD'li çocuklarda, %0,005 oranında klor içeren suyla doldurulmuş küvetlerde uygulanan "antiseptik banyolar" da bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak, irritasyon ve kontakt duyarlılık gibi olası yan etkiler nedeniyle yaygın kabul gören bir yaklaşım değildir.<sup>5</sup>

**Farmakolojik Tedavi:** Uygun deri bakımı ve tetikleyici etmenlerden olabildiğince kaçınılmasına karşın, pek çok çocukta AD alevlenmeleri olabilir ve farmakolojik tedavi gündeme gelir. Öncelikle topikal tedavi verilir, dirençli olgularda ise (başta oral siklosporin olmak üzere) çeşitli sistemik ajanlar uygulanabilir.

**Topikal Tedavi:** Topikal kortikosteroidler (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörleri (topikal immünomodülatörler, topikal makrolaktamlar: TKİ) AD'de farmakolojik tedavinin iki temel ajanıdır. TKS, iyi bilinen potansiyel yan etkilerine karşın, halen çocuklardaki AD alevlenmelerinde kullanılabilir, birinci basamakta yer alan en etkili ajanlardır. Hastanın ve lezyonların durum ve konumuna göre uygun taşıyıcı ve uygun poteste molekül seçimi büyük önem taşır. Sistemik bir derlemede, TCS preparatlarının günde iki kez uygulanmasının, yalnızca bir kez uygulanmasından daha çok etkili olmadığı gösterilmiştir. Önce potent bir preparatla başlanıp, klinik yanıtla göre hızla düşük potentli bir ajana geçilmesi; ya da potent steroidle kısa süreli tedavi periyotlarının ("intermittent" tedavi) hemen

ardından, steroidsiz, yalnızca nemlendiricilerin yoğun olarak kullanıldığı bir tedavi modeli düşünülebilir<sup>1,5,7</sup>. Glazenburg ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları bir çalışmada, AD'li çocuklara önce dört hafta, günde iki kez, flutikazon propiyonat (%0,005) pomat uygulamışlar ("aktif tedavi evresi"); daha sonra ise (haftada iki uygulama ile) 16 haftaya dek uzanan idame dönemine geçmişlerdir. Bu tedavi yaklaşımı alevlenmeleri belirgin biçimde azaltmış ve uzun süren remisyonlar sağlanabilmiştir<sup>37</sup>. TKS, özellikle AD'nin alevlenme dönemlerinde tercih edilmelidir. Uzun süre ve yüksek potentteki TKS preparatlarının, özellikle derinin ince olduğu alanlarda ve kıvrım yerlerinde kullanımına bağlı olarak stria oluşumu, yaygın eritem, telanjektazi gibi bazen kalıcı olabilen yan etkiler görülebilir. Bunun yanı sıra, özellikle infant ve küçük çocuklarda hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın baskılanması, gelişme geriliği, kemik dansitesinde azalma gibi önemli yan etkilerin gelişebileceği unutulmamalıdır. Ancak, ebeveynler ve (özellikle) dermatolog olmayan hekimlerdeki "steroid korkusu" nun, pediatrik AD'nin düzgün tedavisini engelleyen önemli etmenlerden birisi olduğu da bir gerçektir.

"Topikal kalsinörin inhibitörleri", AD tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Pro-inflamatuar sitokinlerin üretim ve salınımını baskılayarak anti-inflamatuar etki gösteren bu ajanlar (takrolimus ve pimekrolimus), deri atrofisine yol açmaz, yüz ve kıvrım bölgelerine bile uzun süre uygulanabilirler. Sık alevlenme gösteren ve topikal steroidlere duyarlı ince deri bölgeleri için iyi bir seçenek oluştururlar. En sık görülen yan etki, çoğu kez zaman içinde ortadan kalkan, uygulama sonrası deride yanma duyumdur. 2006 yılında FDA tarafından yapılan bir duyuruda; bu ajanların kullanımı sırasında, oldukça ender de olsa, deri kanserleri ve lenfomaların gelişebileceğine ilişkin veriler (olgu sunumları) bulunduğu belirtilerek, özellikle infantil dönemde (yaygın ve endikasyon dışı kullanımı daha riskli olmak üzere) uygulanmasının riskli olabileceği belirtilmiştir. Halen bu ilaçların iki yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Son yıllarda, AD'de lezyonsuz derinin bile subklinik ekzema varlığına ilişkin özellikler gösterdiğinin anlaşılması, "proaktif topikal tedavi" yaklaşımını gündeme getirmiştir. Buradaki temel ilke, iyileşme sağlanana dek kısa süreli, yoğun, topikal anti-inflamatuar tedavi; daha sonra ise, etkilenmiş alanlara, uzun süre, düşük doz (genellikle haftada iki kez) idame tedavi ve düzenli nemlendirici kullanımınıdır<sup>1,38,39</sup>. 2008 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada, yaşları 2-15 arasında değişen 267 AD'li çocuğa; önce (maksimum altı hafta süreyle) sabah-akşam takrolimus pomat (%0,03), etkilenen tüm deri alanlarına, uygulanmış; daha sonra ise hastalar iki gruba ayrılarak, toplam 12 ay süreyle bir gruba haftada iki kez tacrolimus, diğer gruba ise plasebo (taşıyıcı baz) verilmiştir. Takrolimus ile "proaktif tedavi" uygulanan grupta AD alevlenmelerinin gelişimi, oldukça güvenli biçimde kontrol altına alınabilmiştir<sup>40</sup>. Proaktif tedaviye ilişkin yeni bir meta-analiz çalışmasında; takrolimus, flutikazon propionat ve metilprednizolon aseponat, AD alevlenmelerinin önlenmesinde oldukça etkili bulunmuştur<sup>41</sup>.

Son yıllarda literatürde, çocuklarda TKS ile TKI'nin karşılaştırıldığı çalışma ve meta-analizler göze çarpmaktadır. Doss ve arkadaşları, yaşları 2-15 arasında değişen 479 AD'li çocuğu değerlendirdikleri, çok merkezli ve çift-kör, randomize olarak düzenlenen bir çalışmada, ilk kez potent bir topikal steroidle (flutikazon %0,005 pomat), takrolimus %0,03 pomat kullanımının etkinliklerini (3-6 haftalık bir uygulama döneminde) karşılaştırmışlar ve takrolimusun flutikazondan daha az etkili olmadığını saptamışlardır<sup>42</sup>.

Ağır AD olgularında bazı merkezlerde uygulanan, ancak bildiğimiz kadarıyla ülkemizde fazla deneyimin bulunmadığı bir topikal tedavi

yöntemi de, "wet wrap" diye bilinen "ıslak sarma" tekniğidir. Yaklaşık 20 yıldır bilinen, etkin ve güvenli olduğu belirtilen bu yöntem; özellikle standart tedavilere dirençli AD'li çocuklarda deri hidrasyonunu ve uygulanan topikal kortikosteroidlerin etkinliğini arttırmakta, ayrıca kaşıntıya karşı bariyer oluşturmaktadır. Derinin lezyonlu alanlarına (%5-10 düzeyinde dilüe edilmiş) topikal steroidli pomatlar, diğer bölgelere ise nemlendiriciler uygulandıktan sonra, ılık suda ıslatılmış pamuk bandajlarla hasta iyice sarılır. Daha sonra hemen kuru bandajlar uygulanır ve gece boyunca hasta ılık bir ortamda tutulur. Sabah bandajlar uzaklaştırılır, gerekirse 5-7 gün aynı uygulama yapılabilir. Ancak bu yöntem, dikkatsizce, uygun olmayan biçimde ya da çok fazla uygulandığında, maserasyon ve sekonder infeksiyonlar gelişebilir. Oldukça zahmetli olan ve deneyim gerektiren ıslak sarma tekniğinin en iyi ellerde bile kutanöz infeksiyon ve follikülit gelişimi, striae oluşumu, kortikosteroidlerin emilimine bağlı sistemik yan etkilerin ortaya çıkabilmesi gibi riskleri vardır. Bu konuda deneyimli olan pediatrik dermatologlar, iyi bir izlem ve yöntemin uygun kullanımıyla, ağır AD'li çocuklarda çok iyi sonuçlar aldıklarını belirtmektedirler<sup>5,43</sup>. Ülkemizde ağır AD'li çocuk sayısının hala gelişmiş batı ülkelerine göre daha az sayıda olması (ki bu sevinilecek bir durumdur), yeterli deneyim bulunmaması ve olası riskler bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır.

Topikal antibiyotikler (özellikle mupirosin ve fusidik asit) stafilokok infeksiyonlarının klinik tabloya eklendiği durumlarda kısa süreyle kullanılabilir<sup>1</sup>.

**Sistemik tedavi:** AD'de kullanılan sistemik tedavi ajanları aşağıda görülmektedir<sup>1,44</sup>.

- *Sistemik anti-inflamatuar tedavi ajanları:* Kortikosteroidler, siklosporin A, azathioprin, mikofenolat mofetil
- *Antimikrobiyal ajanlar* (antibiyotik, antiviral, antifungal)
- *Antihistaminler*
- *Sedatif ve anti-depresanlar*
- *Biyolojik ajanlar*

Topikal tedavilere yanıt vermeyen dirençli AD'li çocuklarda sistemik immünomodülatuar tedaviler (siklosporin, azathioprin, mikofenolat mofetil ve intravenöz Ig) gündeme gelebilir. Sistemik kortikosteroidler pediatrik AD için bir tedavi seçeneği kabul edilmemelidir. AD alevlenmelerinde çok etkiliyse de, yan etkileri nedeniyle, ancak büyük çocuklarda ve kısa süreyle verilmesi düşünülebilir.

Sistemik anti-inflamatuar tedavi ajanları içinde üzerinde en çok çalışılmış, etkinliği kanıtlanmış, AD'de ruhsatlı ve ağır olgularda en sık kullanılan ajan siklosporin A'dır. Hem çocuk, hem de erişkin (ağır ve klasik tedavi yaklaşımlarına dirençli) AD'li olgularda iyi bir seçenek olan siklosporin A, 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Literatürde, çocuklar için 6-8 haftalık, kısa tedavi sürelerinden söz edilmektedir<sup>45-47</sup>. Harper ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları ve kendi deneyimlerini de sundukları nitelikli bir derlemede; ağır AD'li çocuklarda oral siklosporinin (iki eşit parçaya bölünerek) 5 mg/kg/gün dozunda başlanması önerilmektedir. Bu birinci aşamada, iki ay içinde en yüksek yarar sağlanabilmekte, daha sonra bu klinik düzelmeyi sürdürebilecek olası en düşük doza inmeye çalışılmaktadır. İkinci evrede (idame evresi) genellikle 3-4 mg/kg/gün dozu önerilmektedir. Daha sonraki üçüncü evrede ise, doz daha da azaltılarak yavaş yavaş oral siklosporin kesilir. Evrelerin süresi hastadan hastaya değişmekte, toplam kullanımın ise altı ayı geçmemesi önerilmektedir. Başta nefrotoksisite ve hipertansiyon olmak üzere, gelişebilecek yan etkiler yönünden dikkatli klinik ve

laboratuvar izleme, ilacın önemli bir yan etkiye neden olmaksızın değişen derecelerde remisyon sağlayabildiği bildirilmiştir<sup>45</sup>.

Ağır ve tedaviye dirençli AD'li çocuklarda azathioprin etkili bulunmuştur<sup>5,48</sup> mikofenolat mofetil ve intravenöz Ig kullanımının da etkin ve güvenli bir seçenek olduğu belirtilmektedir<sup>49,50</sup>. Ancak, tüm bu ilaçların (ve biyolojik ajanların) çocuklarda kullanımına ilişkin yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Özellikle yaygın stafilokok infeksiyonlarının klinik tabloya eşlik ettiği durumlarda, oral antibiyotiklerin tedavide önemli bir yeri vardır. Birinci ya da ikinci kuşak sefalosporinler ya da semi-sentetik penisilinler tercih edilmeli, bu ajanlara aşırı duyarlılık varsa klindamisin ya da oral fusidik asit kullanılmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, uzun süreli antibiyotik tedavilerinde metisiline dirençli SA kolonizasyonu tehlikesi vardır<sup>4,34</sup>.

Kaşıntının şiddetli olduğu ve hastanın yaşam kalitesinin bozulduğu durumlarda, psikiyatri konsültasyonu istenerek sedatif ve anti-depresanlar verilebilir. Sistemik antihistamin kullanımının AD'deki rolü oldukça sınırlıdır. Klasik antihistaminler alevlenme evrelerinde kullanılabilir, II.kuşak antihistaminlerin uzun süre kullanımının AD üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Yine de özellikle eşlik eden allerjik riniti kontrol altına alabilmeyi kolaylaştırmak için kullanılabilirler<sup>1,7</sup>.

#### **Allerjenlere Yönelik Tedavi (Eliminasyon ve İmmünoterapi):**

Allerjenlerle (aeroallerjenler, besin allerjenleri ve kontakt allerjenler) tetiklendiği belirlenen AD olgularında, uygun eliminasyon yöntemleri ve allerjenlerden kaçınma önem taşır. Son yıllarda literatürde, aeroallerjenlerle tetiklenen AD'li hastalarda allerjen immünoterapi üzerine yapılmış çalışmalara rastlanmaktadır. Bu tip olgularda, hastalığın gidişini değiştirebilecek ve "atopik yürüyüş"ü yavaşlatabilecek tek yaklaşım allerjen immünoterapisidir. AD'de subkütan ya da sublingual allerjen spesifik immünoterapinin (SCIT ve SLIT) etkinliği ve güvenliği üzerine az sayıda çift-kör, plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Örneğin, bir derlemede 1974-2006 yılları arasında bu tip 12 çalışma olduğu, bunların çoğunun ev tozu akarlarıyla yapıldığı, yine çoğunda çalışma grubuna çocuk hastaların da alınmış olduğu görülmektedir.<sup>51</sup> Allerjen immünoterapi, seçilmiş olgularda -aeroallerjenlerle (ev tozu akarlarıyla) tetiklenen (ekstremsk) AD'li, beş yaş ve üzerindeki çocuklarda- hastalığın gidişini yönlendirebilme ve allerjen-spesifik reaktiviteyi azaltabilme yeteneğiyle iyi bir ek tedavi seçeneği oluşturabilir. Yine de, bu konuda yeni çalışmaların gerekli olduğu belirtilmelidir<sup>1,51</sup>.

**Fototerapi:** İyi planlanmış bir fototerapi AD tedavisinin önemli bileşenlerinden birisidir. Ancak, 12 yaşından küçük AD olgularında önerilmemektedir. UVB (dar ya da geniş bant), UVA, UVA1, PUVA, banyo-PUVA kullanımı gibi seçenekler söz konusudur. Dar bant UVB en çok tercih edilen yaklaşımdır. Fototerapi özellikle kronik, pruritik ve likenifiye AD formlarında etkilidir. Fototerapinin başlangıç dönemlerinde (olası alevlenmeleri önlemek için) topikal steroid ya da nemlendiriciler kullanılabilir. Fototerapi ile birlikte TKİ (takrolimus ve pimekrolimus) kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca, UV tedavisinin uzun dönem yan etkilerine ilişkin veriler hala yeterli düzeyde değildir<sup>1,5</sup>.

**Diyet, Probiyotikler ve Anne Sütüyle Beslenme:** Bu konu oldukça karmaşıktır ve yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. AD riskini azaltma açısından gebelik ve emzirme döneminde anne için diyet kısıtlaması önerilmemektedir. Atopik ya da yakınlarında atopi öyküsü olan annelerin bebeklerini en az 3-4 ay emzirmelerinin AD profilaksisinde yararlı olabileceği bildirilmektedir. Yüksek riskli infantlarda hidrolize mamaların da, AD gelişme olasılığının azaltılması yönünden, anne sütüne üstün olduğuna ilişkin kanıt

yoktur.<sup>52</sup> Prenatal probiyotik kullanımına ilişkin veriler çelişkilidir. Erken dönem çalışmalarda probiyotik kullanımıyla AD gelişme riskinin azaltılabileceğine ilişkin bazı veriler sunulmuşsa da, son yapılan çalışmalarda, prenatal ya da postnatal dönemde annenin probiyotik kullanımının pek de yarar sağlamayacağı, hatta yüksek riskli çocuklarda, allerjenlerle duyarlanma olasılığını arttırabileceği belirtilmiştir<sup>53</sup>. Katı besinlerin yaşamın ilk 4-6 aylık döneminin ötesinde kısıtlanmasının, AD gelişimi açısından koruyucu bir etki oluşturabileceğine ilişkin inandırıcı kanıt bulunmamaktadır<sup>1,5</sup>.

#### **Eğitim Programları, Psikolojik Destek ve Danışmanlık**

Atopik dermatitli bir çocuğun ruhsal yönden değerlendirilmesi, gerektiğinde çocuk psikiyatristleri ve psikologlarca izlenmesi tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır. Ayrıca, hasta ve hasta yakınlarıyla, özellikle infant ve çocuk hastaların anne babalarıyla, tetikleyici etmenler ve tedavide uyulması gereken kurallar hakkında görüşülmesi de büyük önem taşır. Son yıllarda bazı Avrupa ülkelerinde hastalar ve ebeveynleri için eğitim programları başlatılmıştır. Almanya'da yedi hastanede AD'li çocukların anne ve babalarına altı haftalık yoğun bir eğitim programı uygulanmış ve sonuçlar 2006 yılında yayınlanmıştır. Çocuklarının yaşlarına göre ayrı ayrı sınıflarda AD konusunda eğitim alan ailelerin hasta çocuklarının yaşam kalitelerinde bir yıllık izlem süresinde (eğitim almamış ailelerin AD'li çocuklarına oranla) belirgin bir yükselme saptanmıştır.<sup>54</sup> İnternette de, AD'li hasta ve aileleri için bazı destek grupları ve akademilerce hazırlanmış bilgilendirme kaynakları bulunmaktadır.

#### **Basamaklı Tedavi Yaklaşımı**

Pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi, AD tedavisinde de basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir. Deri bakımı, derinin nemlendirilmesi ve tetikleyici uyarılardan kaçınma, tüm AD'li olgular için geçerlidir. Ağır ve topikal ilaçlara dirençli olgularda ise sistemik tedavi ajanları öncelikli olarak düşünülmelidir. Aşağıdaki tabloda, 2009 yılında Avrupa Dermatoveneroloji Akademisi'nin Atopik Dermatit Çalışma Grubu'nca oluşturulan basamaklı tedavi yaklaşımı sunulmaktadır. Bu liste erişkin AD'li olgular için hazırlanmıştır, ancak çocuklar için de uygulanabilir<sup>1</sup>.

- Her evrede, yeni tedavi yaklaşımları eklenir
- İnfeksiyon varlığında antiseptik / antibiyotikler eklenir
- Tedavi etkisiz kalırsa, tanı ve hasta uyumu gözden geçirilir

\*Bu basamaklarda allerjen immünoterapi bulunmamaktadır. Ancak, hafif-orta derecede AD'li, aeroallerjenlerle (özellikle ev tozu akarlarıyla) yakınmaları tetiklenen çocuklarda, tercihen sublingual allerjen immünoterapi (SLIT) tedavi programına eklenebilir.

**Tablo 1. Basamaklı tedavi yaklaşımı**

Temel	Deri bakımı, nemlendiriciler, banyo yağları, spesifik ve nonspesifik tetikleyici etmenlerden kaçınma, eliminasyon diyetleri, eğitim programları, psikolojik danışmanlık
Hafif (geçici ekzema, SCORAD < 15)	Topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, antiseptikler (Ag kaplı giysiler), antihistaminler
Orta (yineleyen ekzema, SCORAD: 15-40)	I.kuşak antihistaminler, fototerapi (UVB 311 nm, UVA1), psikiyatrik / psikolojik danışmanlık
Şiddetli (dirençli ekzema, SCORAD > 40)	Hospitalizasyon, sistemik immünosupresyon: Oral kortikosteroidler, siklosporin A, azathioprin, PUVA, mikofenolat mofetil, anti-IgE vb.



## Kaynaklar

- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD / EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 24:317-28.
- Bos JD: Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147:426-9.
- Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, et al: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
- Spergel JM, Paller AS: Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S118-S27.
- Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA: Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122:812-24.
- Taşkan O: Besin allerjileri ve atopik dermatit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2:32-40.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:152-69.
- Bieber T: Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483-94.
- Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, et al: Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:292-5.
- Van Bever HPS, Llanora G: Features of childhood atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29:15-24.
- Friedmann PS, Holden CA: Atopic dermatitis. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7nci baskı, Oxford, Blackwell Publishing, 2004; 18.1-18.31.
- Beltrani VS, Boguniewicz M: Atopic dermatitis. *Dermatol Online J* 2003; 9:1.
- Halkjaer LB, Loland L, Buchvald FF, et al: Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life. *Arch Dermatol* 2006; 142:561-6.
- Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh) (suppl)* 1980; 92:44-7.
- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al: The U.K. Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:383-96.
- Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ: The U.K. Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:397-405.
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ: The U.K. Working Party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; 131:406-16.
- Johnke H, Vach W, Norberg LA, et al: A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol* 2005; 153:352-8.
- De D, Kanwar AJ, Handa S: Comparative efficacy of Hanifin-Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:853-9.
- Byremo G, Rod G, Carlsen KH: Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006; 61:1403-10.
- Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, et al: Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1088-95.
- Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186:23-31.
- Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S128-S39.
- Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113:651-7.
- Ginger RS, Blachford S, Rowland J, et al. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. *Arch Dermatol Res* 2005; 297:235-41.
- Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F, et al: Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:866-71.
- Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol* 2008; 126:332-7.
- Lipozencic J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:38-44.
- de Waard-van der Spek FB, Elst EF, Mulder PG, et al: Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998; 53:1087-91.
- Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rance F, et al: Prevalance and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* 2009; 64:801-6.
- Jacob SE, Burk CJ, Connely EA. Patch testing: another steroid-sparing agent to consider in children. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:81-7.
- Mittermann I, Aichberger KJ, Bünder R, et al: Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:367-71.
- Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, et al: The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:706-8.
- Taskapan MO, Kumar P: Role of staphylococcal superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:3-12.
- Krol A, Krafchik B: The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. 2006; 19:73-82.
- Gauger A, Fischer S, Memepel M, et al: Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 18:534-41.
- Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, et al: 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; 20:59-66.
- 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; 7:117-21.
- Wollenberg A, Bieber T: Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64:276-8.
- Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al: European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 1348-56.
- Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164:415-28.
- Doss N, Kamoun MR, Dubertret L, et al: Efficacy of tacrolimus 0,03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0,005% ointment. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:321-9.
- Oranje AP, Devillers AC, Kunz B, 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; 20:1277-86.
- Sidbury R, Poorsattar S: Pediatric atopic dermatitis: should we treat it differently? *Dermatol Ther* 2006; 19:83-90.
- Harper JI, Berth-Jones J, Camp RD, et al: Cyclosporin for atopic dermatitis in children. *Dermatology* 2001; 203:3-6.
- Bunikowski R, Mielke M, Brautigam M, et al: Effect of oral cyclosporin A in children with staphylococcus aureus-colonized vs. S.aureus-infected severe atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:55-9.
- Bunikowski R, Gerhold K, Brautigam M, et al: Effect of low-dose cyclosporin A microemulsion on disease severity, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha production in severe pediatric atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125:344-8.
- Murphy LA, Atherton DJ: Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyl transferase (TPMT) deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003; 20:531-4.
- Jee SJ, Kim JH, Baek HS, et al: Long-term efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3:89-95.
- Heller M, Shin HT, Orlov SJ, Schaffer JV: Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157:127-32.
- Novak N: Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:542-6.
- Finch J, Munhutu MN, Whitaker-Worth DL: Atopic dermatitis and nutrition. *Clin Dermatol* 2010; 28:605-14.
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL: Probiotic supplementation fort he first six months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increase the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:184-91.
- Staab D, Diepgen T, Fartasch M, et al: Age related, structured educational programmes fort he management of atopic dermatitis in children and adolescents: Multicentre, randomized, controlled trial. *BMJ* 2006; 332:933-8.