

Atopik dermatit ve tedavide yenilikler

Atopic dermatitis and recent advances in the treatment

Feyzullah ÇETİNKAYA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Hastalıkları Kliniği Şefi

Atopik dermatit (AD), kaşıntı ve tipik morfolojik görünümü ile karakterize kronik bir deri hastalığıdır. En önemli özellikleri kaşıntı, lezyonların morfolojisi ve tipik dağılımıdır. Akut dönemde eritem, ödem ve vezikül, kronik dönemde ise pullanma ve deride kalınlaşma görülür (1). Hastaların %85'inden fazlasında belirtiler 5 yaşın altında ortaya çıkar. Derideki dağılım yaşla değişiklik gösterir. Süt çocuklarında en çok yüz ve ekstremitelerin ekstensör yüzleri, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise ekstremitelerin fleksör yüzleri, boyun ve gövdenin üst kısmı tutulur (1, 2). Atopik dermatit, çocukluk döneminde çok uzun süren bir hastalık olmasının yanında vakaların yaklaşık olarak %50'sinde daha sonra astım tablosunun gelişmesi yönünden de önem taşır. Allerjik hastalıklardan birinin ilerleyerek daha sonra diğerlerine dönüşmesine "allerjik yürüyüş" adı verilir.

GENETİĞİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Atopik dermatitin toplumun genelinde görülme sıklığı %1'den daha düşükse de çocukluk döneminde %5-10 dolayında olduğu bildirilmektedir (2). Son yıllarda sıklığının giderek arttığı rapor edilmektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada AD'nin kümülatif insidansı 1960-64 yılları arasında doğanlarda %3 iken bu oran 1975-79 yılları arasında doğanlarda %12'ye çıkmıştır (3). Bu artışın nedenleri tam olarak açıklanamamış olmakla beraber çevresel

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Feyzullah Çetinkaya
Çocuk Hastalıkları ve Allerji Uzmanı
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Çocuk Hastalıkları Kliniği Şefi

faktörlerin, özellikle ev tozu akarları, hayvan deri döküntüleri, polenler, sigara ve hava kirliliğinin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda batı toplumlarına göre daha az görüldüğü saptanmış olmakla beraber yine de çocukluk döneminde %5-10 sıklığında görüldüğü bildirilmektedir.

Atopik dermatitin ortaya çıkmasındaki en önemli risk faktörü genetik bir yatkınlığın olmasıdır. Vakaların %68'inde ailede atopik hastalık öyküsü olduğunu bildirmiştir (4). Ayrıca anne ve babadan her ikisinin de atopik olduğu durumlarda çocukların atopik olma şansının %70 olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada atopik dermatit görülme sıklığının monozygotik ikizlerde (risk: %72) dizigotik ikizlerden (risk: %23) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak monozygotik ikizlerden bazılarında görülüp bazılarında görülmemesi tek başına genetik faktörlerin yeterli olmadığını, çevresel faktörlerin de önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir(4).

PATOGENEZ

Biyokimyasal bozukluklar

Atopik dermatitin değişmez klinik bulgularından olan deri kuruluğunun nedeni konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür (2). Bunlar: likenifikasyon, artmış transepidermal su kaybı ve epidermal bariyerin lipid yapısında görülen değişiklikler olarak sayılabilir. Bunlar irriyanlara karşı oluşan artmış duyarlılıktan sorumlu olabilir. AD'de prostaglandinlerin ve lökotrienlerin substratını oluşturan linoleik asit ve linolenik asit metabolizmasında bozukluk saptanmıştır. Bu esansiyel yağ asitlerindeki değişme derin

kuruluşundan ve PGE1'in sekonder eksikliği nedeni ile bozulan hücresele immün reaksiyonlardan sorumlu olabilir (5).

Immünopatolojik bozukluklar

Akut AD'de histopatolojik olarak hafif epidermal hiperplazi, interselüler epidermal ödem (spongioz), venöz pleksus boyunca lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Ayrıca, çekirdekte büyüme ile birlikte endotelial hücre hipertrofisi ve bazal membranda kalınlaşma gözlenir. Kronik AD'de ise epidermiste hiperplazi ve hiperkeratoz ile birlikte lenfosit ve makrofajlardan oluşan bir dermal hücre infiltrasyonu vardır. Lenfositlerin çoğu CD4 pozitif hücrelerdir. Langerhans hücrelerinde de artış vardır (5, 6).

Immünolojik bozukluklar

AD'de görülen immünolojik bozuklukları şu şekilde sıralamak mümkündür (5, 6):

- IgE düzeyinde artış
- Çeşitli allerjenlerle ani tipte deri testi pozitifliği
- Bazofillerden spontan histamin salınımında artış.
- CD8 süpresör/sitotoksik hücre sayısı ve fonksiyonunda azalma
- Mononükleer hücreler yüzeyinde CD23 ekspresyonunda artış
- Kronik makrofaj aktivasyonu ve GM-CSF, PGE2 ve IL-10 da artış.
- IL-4 ve IL-5 salgılayan TH-2 hücrelerinde artış
- IFN- γ salgılayan TH-1 hücrelerinde azalma

Fizyolojik ve farmakolojik bozukluklar

AD'de deri fizyolojisi ile ilgili olarak çok sayıda bozukluk olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında transepidermal su kaybında artış, sebum yapımında azalma ve sebumun yağ asidi içeriğinde değişme sayılabilir. Bu bozukluklar derinin kuru ve kaşıntılı olmasına katkıda bulunur. Ayrıca damarsal cevapta da anormallikler vardır. Beyaz dermatografizm, deriye basmakla oluşan solmada gecikme olması ve nikotinik asite paradoksal cevap oluşmasından vazo-

konstriktör bir mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (2, 6).

ATOPIK DERMATİTE ALLERJENLERİN ROLÜ

Allerjenler AD'de önemli tetik çekiciler olmalarına rağmen yalancı pozitif sonuçların yaygın olmasından dolayı RAST ve deri testlerinin yorumlanması zordur ve deneyim gerektirir. AD'li vakaların yaklaşık olarak %85'inde deri testi veya RAST ile besinlere veya inhalan allerjenlere pozitif sonuç alındığı bildirilmiştir (7-9). Ancak, deri testlerindeki bu pozitiflikle hastalığın seyri arasında her zaman bir korelasyon kurmak mümkün değildir. Bunun bir işareti olarak hastalarda atopik dermatit bulguları ortadan kalktığı halde deri testi pozitifliğinin devam etmesi gösterilebilir.

ATOPIK DERMATİTİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Atopik dermatit esas olarak erken çocukluk döneminin bir hastalığıdır (1, 10). Vakaların yaklaşık olarak yarısında belirtiler ilk yaşta, %85'inde ise 5 yaşından önce ortaya çıkar. Başlama yaşına göre *süt çocukluğu*, *çocukluk ve adolesan/erişkin* olmak üzere üç tip AD'den bahsedebiliriz. Süt çocukluğu tipi sıklıkla yaşamın 4-6. aylarında başlar ve karakteristik olarak yüzde ve ekstensör yüzeylerde ekzematöz döküntü ile ortaya çıkar. Bu yaşta daha büyük yaşlara oranla lezyonlar daha sulu, sızıntılı ve kabuklu olma eğilimindedir. Kaşıma için gerekli olan motor koordinasyon yaşamın ikinci ayından itibaren ortaya çıktığı için bu yaşlarda da şiddetli kaşıntı görülebilir. Süt çocukluğunda görülen tip kendiliğinden düzelebileceği gibi çocukluk formuna da geçiş gösterebilir. Çocukluk formunda hastalık yüzde ve fleksural bölgelerde kaşıntılı ekzematöz değişiklikler ile seyreder. Tipik dağılımda popliteal ve antekübital bölgelerde, göz kapaklarında, bileklerde, boyunda, sırtta, kalçalarda ve uylukta lezyonlar vardır. Eller kuru, çatlak ve likenifiyedir. Dudaklar ve ağız çevresindeki deride kuruluk ve çatlaklar gözlenebilir. Adolesan ve erişkin yaş

Tablo 1: Atopik dermatitte tanı kriterleri (Hanifin ve Rajka, 1980) (1)

- Major kriterler (en az 3 tane)
- 1- Kaşıntı
 - 2- Tipik morfolojik dağılım
 - a- Erişkinlerde fleksör likenifikasyon veya linearitye
 - b- Infant ve çocuklarda fasyal ve ekstensör tutulum
 - 3- Kronik veya kronik tekrarlayan dermatit
 - 4- Kişisel veya ailevi atopi öyküsü
- Aşağıdaki minör kriterlerden en az üçü
- 1- Kserozis
 - 2- İktiyozis-palmar hiperlinearite-keratozis pilariz
 - 3- Tip I deri testi pozitifliği
 - 4- Artmış serum IgE düzeyi
 - 5- Erken başlama yaşı
 - 6- Deri enfeksiyonlarına eğilim/hücrel immünite-de bozulma
 - 7- Spesifik olmayan el ve ayak dermatitine eğilim
 - 8- Meme başı ekzeması
 - 9- Çölitis
 - 10-Tekrarlayıcı konjonktivit
 - 11-Dennie-Morgan göz altı çizgileri
 - 12-Keratokonüs
 - 13-Anterior subkapsüler katarakt
 - 14-Orbital koyulaşma
 - 15-Yüzde solukluk veya eritem
 - 16-Pitriazis alba
 - 17-Ön boyun pilileri
 - 18-Terleme ile kaşıntı
 - 19-Yüne ve lipid çözücülerine intolerans
 - 20-Perifoliküler belirginleşme
 - 21-Besin alerjisi
 - 22-Seyrin çevresel veya emosyonel faktörlere etkilenmesi
 - 23-Beyaz dermografizm/ basmakla geç solması

grubunda ise kaşıntı ve likenifikasyon daha ön plandadır. Lezyonların dağılımı çocukluk yaş grubuna benzese de ek olarak ekstremitelerin fleksör yüzlerinde, yüzde, boyunda ve gövdenin üst kesiminde lezyonlar daha sık rastlanır. Bu yaşlarda yalnızca ellerde dermatit görülebilir. Adolesanlarda %30 oranında atopik dermatit üst ekstremitelerden başlar. Vakaların %2'den daha azında başlangıç 45 yaşından son-

Tablo 2: Atopik dermatitin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

- Seboreik dermatit
- Mantar enfeksiyonları
- Allerjik kontakt dermatit
- Nummüler ekzema
- Skabies
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Hiper-IgE sendromu
- Fotodermatit
- Akrodermatitis enteropatika

raya rastlar. AD'li vakaların yaklaşık olarak %80'inde yaşamın sonraki dönemlerinde BA veya AN ortaya çıkar. Bunların da önemli bir kısmında astım veya allerjik nezle geliştiğinde AD semptomları ortadan kalkmaktadır. Bütün yaş gruplarında atopik dermatitin ilk belirtileri eritem, papülasyon, kaşıntıya sekonder olarak ortaya çıkan pigmentasyon değişiklikleri, erozyonlar ve likenifikasyondur. Diğer pek çok dermatozun aksine AD'de primer deri lezyonu yoktur. Bu nedenle tanıda bazı kriterlerin birlikte kullanılması gerekmektedir (Tablo 1).

AYIRICI TANI

Seboreik dermatit, allerjik kontakt dermatit ve hiper-IgE sendromu başta olmak üzere bazı hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi gereklidir (Tablo 2) .

ATOPIK DERMATİT'İN TEDAVİSİ

Tedavide şu hususlar amaçlanmalıdır (11-13): (1) kaşıntının azaltılması, (2) inflamasyonun azaltılması, (3) bilinen iritanların uzaklaştırılması ve (4) enfeksiyonların kontrolü. Nemlendiriciler ilk basamak lokal tedavi edicilerdir. Nemlendirici seçimi derinin kuruluşuna göre değişir. Kuruluk az ise de yalnızca nemlendirici losyonlar yeterli olabilir. Daha kuru deride krem, merhem veya petrol ürünleri kullanılmalıdır. Bazı vakalarda allerjenlerin tetiği çektiği görülür, bu vakalarda allerjenlerden kaçınılmalıdır. Alevlenme dönemlerinde lokal steroid preparatları kullanılması gereklidir. Steroidler

tek başına değil, mutlaka diğer yumuşatıcılarla beraber kullanılmalıdır. Potent steroidlerin uzun süreli olarak lokal kullanımı lokal deri atrofisine neden olabilir. Steroidlerin göz çevresinde veya göz kapaklarında uzun süreli kullanımı sonucu glokom veya katarakt gelişebilir. Özellikle geceleri görülen kaşıntının ortadan kaldırılmasında hidroksizin veya difenhidramin yararlıdır. Sedasyon yapmayan antihistaminikler daha az rahatlık sağlar. Etkinliklerinin düşük olması ve deri duyarlılığını artırma olasılığından dolayı topikal antihistaminiklerden kaçınmak gereklidir. İnatçı veya şiddetli AD'de kısa süreli fototerapi veya fotoķemoterapi (PUVA gibi) yararlı olabilir. Ancak uzun vadeli sakıncalarından dolayı bu tedavinin kullanımı kısıtlıdır.

Takrolimus: Makrolid türevi, Kalsinörin inhibitörüdür (14, 15). T-lenfosit aktivasyonunu önler. Çocuklarda %0.03 yetişkinlerde %0.1'lik formu kullanılır. Kullanımdan sonraki iki hafta içinde etkisi görülür. Günde iki kere uygulanır. Orta ve ağır vakalarda kullanılmalıdır. Çocuklarda mutlaka %0.03'lük formu kullanılmalıdır. Uzun vadeli kullanımı konusunda yeterli veri oluşuncaya kadar aralıklı kullanılmalıdır. Bu ilacın uyguladığı vakalarda güneşten korunma önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır. Bu ilaç şu an için ülkemiz ilaç piyasasında bulunmamaktadır.

Pimekrolimus: Makrolataim türevi, Kalsinörin inhibitörüdür (16-18). T-lenfosit aktivasyonunun inhibe eder. Etkisi 15 gün sonra ortaya çıkmaya başlar. İki yaşından büyük çocuklarda ve günde iki kere uygulanır. Pimekrolimus hafif

–orta vakalarda kullanılmalıdır. Her yaşta kullanılabileceği bildirilmektedir.

Uzun vadeli kullanımı konusunda yeterli veri oluşuncaya kadar aralıklı kullanılmalıdır. Bu ilacın uyguladığı vakalarda da güneşten korunma önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır.

Lökotrien inhibitörleri: Astım ve allerjik nezle tedavisinde yaygın olarak kullanılan zafirlukast ve Montelukast'ın AD tedavinde de kullanılabilceği düşünülmüş ve bazı çalışmalarla etkinliği gösterilmiştir (19). Ancak bugün için rutin tedavide yeri yoktur. Bunun için daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

ATOPIK DERMATİT'İN KOMPLİKASYONLARI

Çok uzun süreli bir hastalık olan AD nin seyri sırasında hastalığa veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en önemlileri bakterilere (stafilokoklar), virüslere (Ekzema herpetikum, Molluscum contagiosum gibi) ve mantarlara bağlı enfeksiyonlar ve kataraktdır.

KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

AD'nin seyrini tam olarak tahmin edebilmek güçse de 15 yıllık bir takipte vakaların %60'ında belirtilerin devam ettiği bildirilmiştir. Çocuklukta yaygın dermatit olması, hastalığın erken yaşlarda başlaması, ailede AD öyküsünün olması, astım veta allerjik nezle olması ve cinsiyetin kız olması durumunda belirtilerin kaybolma ihtimali azalmaktadır (3).

KAYNAKLAR

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1980;92 (suppl) 44-47
- Leung DYM. Atopic Dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1995;96:302-18
- Lapidus CS, Honig PJ. Atopic Dermatitis Pediatrics in Review 1994;15:327-332
- MacLean JA, Eidelman FJ. The Genetics of Atopy and Atopic Eczema. Arch Dermatol. 2001; 137: 1474-1476.
- Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms. J Am Acad Dermatol. 2001; 44:S1-12.
- Friedmann PS, Tan BB, Musaba E, Strickland I. Pathogenesis and management of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 1995;25:799-806
- Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. J Pediatr 1985;107:669-675
- Kapp A. Atopic Dermatitis- the skin manifestation of atopy. Clin Exp Allergy 1995;25:210-19
- Sampson HA. Atopic dermatitis: immunological mechanisms in relation to phenotype. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12(suppl 14): 62-68. 2001.

10. Leicht S, Hanggi M. Atopic Dermatitis. *Postgrad Med.* 2001; 109(6): 119-127.
11. Tofte SJ, Hanifin JM. Current management and therapy of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:S13-16.
12. Hanifin JM, Tofte SJ: Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S123-5
13. Correale C, Walker C, Murphy L et al. Atopic Dermatitis: A Review of Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 1999; 60: 1191-210
14. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized, vehiclecontrolled trial of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:637– 644.
15. Fleischer AB. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999: 104:S126-130.
16. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142:155 –162.
17. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110:e2.
18. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102:637-644.
19. Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, et al. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:785-6