



Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018

The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018

İlgen Ertam, Özlem Su*, Sibel Alper**, Hayriye Sarıcaoğlu***, Ayşe Serap Karadağ****, Evren Odyakmaz Demirsoy*****, Murat Borlu*****

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

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

*****Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

*****Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Atopik dermatit (AD), tanı ve tedavisinde zaman zaman zorluklar yaşanan bir hastalıktır. Farklı yaklaşımların görülebildiği bir hastalık olması, hastalığın tanı, sınıflama, etiyopatogenez, tanısal testler ve tedavi yaklaşımları açısından bir algoritma içerisinde değerlendirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Bu amaçla Türk Dermatoloji Derneği Dermatoallerji Çalışma Grubu içerisinde yer alan yazarlar, AD tanı ve tedavisinde kanıta dayalı bir yol gösterici olması açısından bu AD kılavuzunu oluşturmayı hedeflemişlerdir.

Gereç ve Yöntem: Kılavuz, her bölümü ayrı bir yazar tarafından yazılacak biçimde planlanmış; Kılavuzun ana hatları belirlendikten sonra yazarlar tarafından hazırlanan bölümler e-posta yazışmaları ile diğer yazarlar tarafından da değerlendirilmiştir ve bir araya gelinerek yapılan toplantıda tartışılmıştır. Son olarak, kılavuz tümüyle gözden geçirilerek hazır hale getirilmiştir.

Bulgular: Kılavuz, tanım, patogenez, klinik bulgular, tanı, ayırıcı tanı, skorlama sistemleri, tanıda deri testleri ve tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Günümüzde AD tanısında ve tetikleyici faktörlerin ortaya konulmasında kullanılacak sensitivite ve spesifitesi yüksek, uygulanması kolay *in vivo/in vitro* test bulunmamaktadır. Tedavinin ilk basamağını sırasıyla nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler (TKS) ve kalsinörin inhibitörleri oluşturur. Nemlendiriciler AD'nin tüm formlarında tedavide kullanılır. Nemlendiricilerin yetersiz kaldığı durumlarda ilk kullanılacak ajanlar TKS'lerdir. TKS'lere dirençli lezyonlarda, uzun süreli kortikosteroid kullanımında, proaktif tedavide ve belli bölgelerde ise topikal kalsinörin inhibitörleri tercih edilmelidir. Antimikrobiyal ajanlar ve antiseptikler sadece klinik olarak enfeksiyon bulgularının olduğu durumlarda tedaviye eklenmelidir. Topikal tedavinin yanıtızsız kaldığı durumlarda ikinci basamak tedavide fototerapi ve oral siklosporin yer alır. Ülkemizde henüz ruhsat almamış olan biyolojik ajan dupilumab şiddetli ve dirençli AD tedavisinde ümit vermektedir.

Sonuç: AD hekimler için tanı, tedavi ve izlem açısından güçlükler yaratabilen bir hastalıktır. Olabildiğince kanıta dayalı verilerden yola çıkarak hazırlanan bu kılavuz, AD'li olgularda tanı ve tedavi yaklaşımlarının yönlendirilmesinde yol gösterici olacak ve hekimlerin bu süreçlerde yaşadıkları zorlukların aşılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, algoritma, kılavuz, tanı, tedavi, Türkiye

Abstract

Background and Design: Atopic dermatitis (AD) has a complicated etiopathogenesis and difficulties in diagnosis and treatment from time to time. Because of the disease which different approaches can be seen rationalize the need for an algorithm for the diagnosis, classification,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Su, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 533 353 77 55 E-posta: ozlemsu@atlas.net.tr **Geliş Tarihi/Received:** 01.01.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.02.2018

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1140-9261

©Telif Hakkı 2018 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
Türkderm-Deri Hastalıklar ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

etiopathogenesis, diagnostic tests and therapeutic approach. Therefore, authors from Dermatoallergy Working Group of the Turkish Society of Dermatology aimed to create an AD guideline for the diagnosis, treatment and followup.

Materials and Methods: Each section of the guideline has been written by a different author. The prepared sections were evaluated in part by e-mail correspondence and have taken its final form after revision in the last meeting held by the participation of all authors.

Results: The guideline includes the diagnosis, classification, etiopathogenesis, diagnostic tests and therapeutic approach of AD. Lesions show age-related morphology and distribution. There are no *in vivo/in vitro* tests that have high sensitivity and specificity that can be used to identify AD and trigger factors. The first step of treatment consists of moisturizers, topical corticosteroids and calcineurin inhibitors, respectively. Moisturizers are used therapeutically in all forms of AD. Topical corticosteroids are the first agents to be used when moisturizers are inadequate. Topical calcineurin inhibitors should be used in lesions resistant to corticosteroids, for proactive treatment, special areas. Antimicrobials agents and antiseptics should only be added to treatment when clinical signs of infection are present. And in topical treatment-resistant cases, second-line treatment is phototherapy or oral cyclosporine. The biologic agent, dupilumab, is promising in the treatment of severe AD.

Conclusion: AD is a disease that can be challenging for the physician in terms of treatment and follow-up. Depending on evidence-based data (and individual experiences), this guideline will have a leading role in the diagnosis and treatment of AD and help the physician to overcome the challenges in the management.

Keywords: Atopic dermatitis, algorithm, guideline, diagnosis, treatment, Turkey

Giriş

Atopik dermatit [AD (atopik egzema)] özellikle çocuklarda sık görülen kronik, tekrarlayıcı, kaşıntılı ve enflamatuvar bir deri hastalığıdır¹⁻³. Hastalık özellikle gelişmiş olan ülkelerde artış göstermektedir^{4,5}. Yaşam boyu görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Zaman zaman tanı ve tedavi zorlukları yaşanması, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından hastalığın bir algoritma içerisinde değerlendirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Bu amaçla Türk Dermatoloji Derneği Dermatoallerji Çalışma Grubu içerisinde yer alan yazarlar, AD'nin tanı ve tedavisinde kanıta dayalı bir yol gösterici olması açısından ülkemiz AD kılavuzunu oluşturmayı hedeflemiştir. Bu kılavuz, Dermatoallerji Çalışma Grubu içerisinde yer alan ve AD kılavuz hazırlama grubu içinden seçilen bir başkan tarafından konu paylaşımı yapılarak her bölümü ayrı bir yazar tarafından yazılacak biçimde planlanmıştır. AD ile ilgili 1980-2018 yılları arasında yayımlanan tüm Medline verileri, güncel AD tanı ve tedavi kılavuzları, meta analitik çalışmalar, uzman görüşleri incelenmiş ve Türkiye'deki deneyimlerden de yararlanılarak AD tanı ve tedavisinde Türkiye'deki dermatoloji uzmanları için konsensus önerileri ortaya konulmuştur. Kılavuzun ana hatları belirlendikten sonra yazarlar tarafından belli bir zaman içerisinde hazırlanan bölümler e-posta yazışmaları ile diğer yazarlar tarafından da değerlendirilmiştir. Yazarlarla yapılan toplantıda tüm veriler ayrıntılı olarak tartışılmış, güncel literatür bilgileri ışığında kontrol edilmiş ve değişiklik yapılması gereken kısımlar belirlenmiştir. Yazarlar tarafından değişiklikler yapıldıktan sonra düzenlenen bölümler, yeniden gözden geçirilmesi amacıyla toplantıda grup içinden belirlenen iki kişiye e-posta yazışmaları ile gönderilmiştir. Bu kişiler tarafından bölümler içerik ve dil açısından yeniden ve tümüyle gözden geçirilerek düzenlenmiş ve grup başkanına gönderilmiştir. En son olarak grup başkanı tarafından tümüyle değerlendirilerek kılavuz hazır hale getirilmiştir.

Tanım

AD, atopik eğilimi olan kişilerde görülen, çocukların %20-25'ini, erişkinlerin ise %2-3'ünü etkileyen, kronik, kaşıntılı ve enflamatuvar bir dermatozdur^{1,2}. Atopik eğilim kişisel veya ailesel tip 1 alerji, bronşial astım, alerjik rinit ve konjunktivit ve/veya AD öyküsü ve/veya immünooglobülin E (IgE) antikorlarının aşırı üretimine eğilim olarak tanımlanır^{2,3}. AD en sık 3-6 ay arasında bebeklik döneminde başlar. Hastaların çoğu ergenlik döneminde iyileşirken, %10-30'luk bir hasta grubunda iyileşme görülmez. Daha küçük oranda bir hasta grubunda ise ilk bulgular erişkin dönemde başlar⁶.

Patogenez

AD patogenezinden sorumlu iki temel ve iç içe geçmiş mekanizma; derinin yapısı ve fonksiyonundaki bozukluklar ile deri enflamasyonudur.

1. Deri yapısında ve fonksiyonundaki bozukluklar

Stratum korneum hidrasyonunda azalma ve su kaybında artma^{7,8}, seramit içeriğinde ve zincir uzunluğunda azalma gibi lipid içeriğindeki değişiklikler, lamellar organizasyonda bozulma⁹⁻¹⁰, filagrinde azalma¹¹, deri Ph'ında artış⁸, serin proteaz aktivitesinde bozulma¹², *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunda anormal artış ile birlikte deri mikrobiom çeşitliliğinde azalma gibi stratum korneuma ilişkin birçok bozukluk AD'de bildirilmiştir^{10,13}.

2. Deri enflamasyonu

Patogenezde ikinci temel mekanizmadır ve başta CD4+ hücreler olmak üzere enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Lezyon olmayan deride bile T-helper (Th) 2, Th22 hücrelerin ve daha az oranda Th17 hücrelerin sayısındaki artış ve proenflamatuvar sitokin çevre ile birlikte subklinik enflamasyonun bulguları izlenir¹⁴. AD'de lezyonel derideki mekanizmadan asıl olarak interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 hücreleriyle ilişkili sitokinler ve timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (TARC) ve eotaksin gibi kemokinler sorumludurlar¹⁵. Th2 kemokinleri adı verilen TARC/C-C motif kemokin ligandı (CCL) 17 ve makrofaj kaynaklı kemokin/CCL22 gibi kemokinler en önemli kemokinlerdir. Bunlar, C-C motif kemokin reseptörü 4'ü eksprese eden Th2 hücreleri için kemotaktiktir^{16,17}. Kronik lezyonlardaki hücresel infiltratta Th2 ile birlikte, interferon (IFN) ve IL-12 üreten Th1 hücreleri ve akut lezyonlardan daha az oranda olmak üzere Th22 ve Th17 bulunur^{18,19}. Th17 ve Th22, timik stromal limfopoetin gibi keratinosit ve fibroblastlardan salınan sitokin ve kemokinlerle birlikte dokunun yeniden yapılandırmasını ve fibrozisini gerçekleştirirler¹⁸⁻²¹. AD'de dermal dentritik hücrelerden başka, trimerik yüksek affiniteli IgE reseptörü taşıyan epidermal Langerhans hücreleri ve enflamatuvar dentritik hücreler de antijen sunumunda görev alır. Bu reseptöre bağlı IgE aracılığı ile hücreler alerjenleri alabilirler, klasik olarak ani gelişen (tip 1) alerjik reaksiyonlara neden olurlar ve T hücre aracılı gecikmiş tip (tip 4) reaksiyonları uyarırlar²².

Epidermal bariyer bozukluğu ve deri enflamasyonu karşılıklı olarak birbirini etkiler. Epidermal bariyerin intirensel olarak bozulması keratinositlerden salınan T hücrelerini çeken kemokin aktivasyonu sitokin aracılı doğal immünite (IL-1 ailesi üyeleri gibi) ve sitokin aracılı Th2 polarizasyon ve Langerhans hücre aktivasyonu (IL-25, IL-33 ve TSP) ile enflamasyonu uyarır²³⁻²⁷. Fonksiyonu bozulmuş epidermal bariyer bu immün çevreyle etkileşince perkutan alerjen duyarlılığı da

ortaya çıkar²⁸.Yine bozulmuş epidermal bariyer spesifik antimikrobiyal peptidlerin yetersiz düzenlenmesi ile birlikte *S. aureus* kolonizasyonu artar. *S. aureus* proteazların üretimi, doğal sinyal yollarının uyarılması ve T hücrelerini aktive eden süperantijenleri harekete geçiren enterotoksinlerin salınmasıyla alevlenmelere ve kronikleşmeye neden olur. Bu durum da IgE aracılı duyarlanma ve direkt olarak mast hücresi degranulasyonundan sorumludur^{1,26,29,30}.Timik stromal proteinin biri direkt olarak somatoduysal sinir uçları arasında direkt ilişki sağlamak, diğeri sinir uçlarını direkt uyararak ve hücre salınımı artıracak şekilde düzenleyen IL-13 ve IL-31 gibi Th2 sitokinleri üretmek üzere iki görevi olduğu görünmektedir^{31,32}. Ortaya çıkan nörojenik enflamasyon, Th2 yanıtının, keratinosit proliferasyonunun ve epidermal kalınlaşmanın desteği ile kısır döngüyü tamamlar³³. AD'de kaşıntı sık görülür ve bu kaşıntı genellikle antihistaminiklerle kontrol altına alınmaz. Histamin, substans P ve onların reseptörlerinin, periferik kaşıntıda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, santral düzeydeki kaşıntıda beta-endorfin gibi endojen opioidlerin ve onların reseptörlerinin rolü üzerine dikkat çekilmiş ve morfinin gastrin salgılayan peptid reseptörleri aracılığıyla kaşıntıya neden olduğu bildirilmiştir¹⁶.

Klinik bulgular

Egzematöz lezyonlar akut, subakut veya kronik olabilir. Lezyonlar yaş ile ilişkili morfoloji ve dağılım gösterirler.

Bebeklik dönemi (infantil dönem, 2 yaş altı): Bebeklerde ve küçük çocuklarda yanaklar veya saçlı deri ve ekstremitelerde ekstansör yüzlerinde akut lezyonlarda veziküller görülür, şiddetli olgularda seröz eksudalar ve krutlar izlenir. Kronik dönemde kaşıntılı, eritemli, skuamli ve krutlu lezyonlar görülür. Gövde tutulumu olabilir ancak diaper bölgesi genellikle tutulmaz¹⁻³.

Çocukluk çağı/okul çağı (2-12 yaş): Fleksural bölgelerde, el-ayak bileği volar yüzlerinde ve boyunda subakut ve kronik dönem egzematöz lezyonlar görülür. Daha az eksudasyon gösteren likenifiye, ekskoriye plaklar izlenir. Özellikle boynun her iki yanında atopik "dirty neck=kirli boyun" adı verilen retiküle pigmentasyon görülebilir¹⁻³.

Ergenlik/erişkin dönem (13 yaş ve üstü): Erşkinlerde hastalık çok daha lokalizedir ve kronik egzematöz lezyonlar görülür. Çoğu olguda fleksuralarda likenifiye lezyonlar vardır. Daha az sıklıkta baş, göz kapakları, boyun, gövde üst kısmı, omuzlar, saçlı deri ve eller hastalıktan etkilenir. Erşkinlerde hastalık yalnız kronik el egzeması veya prurigo benzeri lezyonlarla seyredebilir¹⁻³.

Komplikasyonlar

AD'li hastalarda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. *S. aureus*, Herpes Simpleks Virüsü (HSV), molluskum contagiosum, *Malassezia sympodialis*, enfeksiyonları daha sık görülmektedir^{1,34}.

Eşlik eden hastalıklar

Alerjik rinit, astım ve gıda alerjisi, iktiyozis vulgaris, keratokonjunktivit, keratokonus, enfeksiyöz keratit, blefarit, anterior subkapsüler veya posterior subkapsüler katarakt, retina dekolmanı, obezite, metabolik sendrom, anemi, psikososyal fonksiyonlarda bozulma, uyku bozuklukları, hiperaktivite, depresyon ve anksiyete gibi hastalıklar daha sık görülebilmektedir^{1,35}.

Tanı

AD'de tanı, klinik özelliklere ve anamneze dayanarak konulmaktadır¹⁴. AD tanısında çok sayıda tanı kriteri önerilmesine rağmen herkes tarafından kabul gören bir tanı kriteri bulunmamaktadır (Tablo 1, 2, 3, 4). Bu kriterlerden özellikle öne çıkanlar; Hanifin ve Rajka Kriterleri (Tablo 1) ile İngiliz Çalışma Grubu'nun (Tablo 2) kriterleridir.

Ayrııcı tanı

AD tanısında deri biyopsisi ve IgE'yi de içeren laboratuvar testleri rutin olarak kullanılmamakta ve yapılması önerilmemektedir. Ancak seçilmiş olgularda diğer deri hastalıklarını dışlamak için deri biyopsisi, uygun laboratuvar testleri (serum IgE, potasyum hidroksit inceleme, patch-yama testi) ve genetik testler yapılabilir (Şekil 1)^{2,3,12}.

Başlıca kronik dermatozlar (kontakt dermatit, kserotik egzema, liken simpleks kronikus, psoriasis), enfeksiyöz hastalıklar ve konjenital immün yetmezlikler, keratinizasyon bozuklukları ve nutrisyonel eksiklikler gibi hastalıklar ayrııcı tanıda akla gelmelidir (Tablo 5, 6, 7).

Atopik dermatit skorlama sistemleri

AD'de klinik şiddeti belirlemede çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır³⁶⁻³⁸. European Task Force 1993 yılında çocuklarda onaylanmış bir skala olan Atopik Dermatitin Ağırılık Ölçeği'ni [SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)] tanımladı. SCORAD, AD hastalık şiddet skalaları arasında en çok kullanılan ölçme yöntemidir. Bu skorlama sisteminde öncelikle dokuzlar kuralına göre vücut yüzey tutulum

Tablo 1. Hanifin ve Rajka'nın tanı kriterleri

Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):
1. Kaşıntı
2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu)
3. Kronik, yineleyen dermatit
4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):
1. Kserozis
2. İktiyozis/palmar hiperlinearete/keratozis pilaris
3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite
4. Artmış serum IgE
5. Erken başlangıç yaşı
6. Deri enfeksiyonlarına eğilim
7. Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim
8. Meme başı egzeması
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
Tanı için; 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir

alanı belirlenir. Bu skorlama sistemi: 1- Lezyonların yaygınlığını 2- Altı klinik bulgu (eritem, ödem/papülyasyon, sulantı/krut, ekzoriyasyon, likenifikasyon, kserozis) ile lezyonların şiddetini ve 3- Kaşıntı, uykusuzluk gibi subjektif yakınmaları vizüel analog skala ile değerlendirmektedir (Tablo 8, Şekil 2). Bu 3 kriter; hastalık yaygınlığı, hastalık şiddeti ve subjektif semptomlar toplamda maksimum 103 puandır. SCORAD kombine bir skorlama olmasına rağmen bazen 3 kriter ayrı ayrı hesaplanabilir³⁹. SCORAD indeksi 25 puanın altında olduğunda hafif, 25-50 puan arası orta ve 50 puan üzeri şiddetli hastalık olarak yorumlanmaktadır. Yine European Task Force 1997'de SCORAD indeksinin kullanımı için bir yönerge yayımladı. Son olarak, şiddet skalalarının kompleks olması, zaman alması ve birbirini tutmayan sonuçlar vermesi nedeniyle objektif SCORAD (hasta perspektifi dışlanarak) ve Üç Puan Şiddet Skoru yayımlandı. Üç Puan Şiddet Skoru'nda eritem, ödem, ekzoriyasyon değerlendirilmektedir. Belirli bir alan seçilerek o alan için 0, 1, 2 şeklinde skorlama yapılır. Hasta perspektifi dışlanarak skorlanan Objektif SCORAD'da puan 0-83 arasında değişmektedir⁴⁰. Hasta odaklı SCORAD

Tablo 2. İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

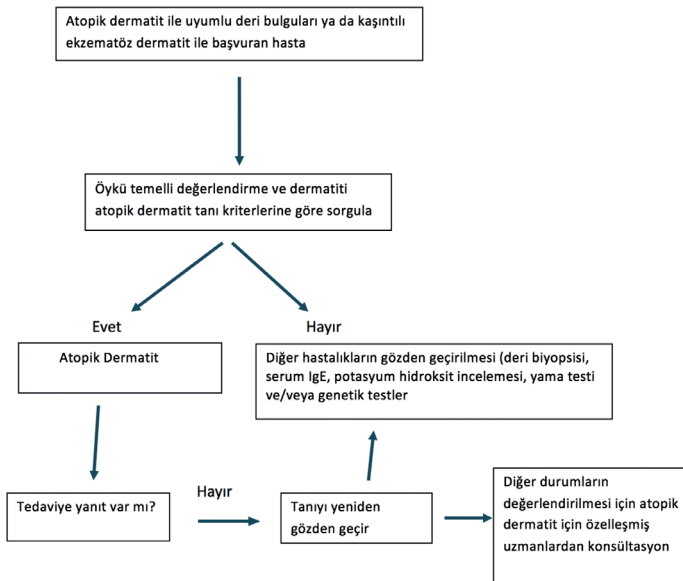
Ana kriter:

Deride pruritik dermatoz varlığı (veya küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesi gerekmektedir)

Diğer kriterler:

1. Fleksural tutulum varlığı (popliteal fossa, antekubital bölge, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması)
2. Kişisel astım veya saman nezlesi anamnezi (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü)
3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son 1 yılda)
4. Görünür fleksural egzema (4 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması)
5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (4 yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır)

Tanı için ana kriterin yanı sıra diğer kriterlerin en az 3 tanesi bulunmalıdır.



Şekil 1. Atopik dermatitin tanı algoritması

ise, temelde SCORAD ile aynı kriterleri kullanır ancak hastaya yönelik olarak uyarlanan şekillerden yararlanır.

Hanifin ve ark.⁴¹ çocuk ve erişkin hastalar için önerdiği Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi [EASI (Eczema Area and Severity Index)] ikinci

Tablo 3. Japon Dermatoloji Grubu atopik dermatit tanı kriterleri

1. Pruritus
2. Tipik morfoloji ve dağılım a) Egzematöz dermatit - Akut lezyonlar: Eritem, eksudasyon, papül, vezikülopapüller, skuam, krut - Kronik lezyonlar: İnfiltrate eritem, likenifikasyon, prurigo, skuam, krut b) Dağılım - Simetrik: Predileksiyon bölgeleri: alın, periorbital bölge, perioral bölge, dudaklar, periaurikuler bölge, boyun, ekstremitelerin eklem bölgeleri, gövde - Yaşla ilişkili dağılım: Bebeklik dönemi: Saçlı deri ve yüzden başlar, sıklıkla gövde ve ekstremitelere yayılır Çocukluk dönemi: Boyun, kol ve bacakların fleksural bölgeleri Adölesan ve erişkin dönem: Vücudun üst yarısında daha şiddetli olma eğilimindedir (yüz, boyun, gövde ön yüzü ve sırt)
3. Kronik veya kronik olarak tekrarlayan seyir (genellikle eski ve yeni lezyonlar birliktedir): Bebekte 2 aydan, çocukluk çağı, adölesan ve erişkinde 6 aydan uzun seyir
Tanı için: Şiddetine bakılmaksızın 3 kriterin tamamının olması gerekmektedir. Yaşla ilgili akut veya kronik nonspesifik egzemaların dışlanması gerekmektedir

Tablo 4. Hanifin'in yeniden düzenlediği tanı kriterleri

1) Ana özellikler (mutlaka olması gerekir)

- a. Kaşıntı
- b. Egzematöz değişiklikler
 1. Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım
 - a. Bebek ve çocuklarda yüz, boyun, ekstremiteler ekstansörleri
 - b. Muayene sırasında veya öyküde fleksural lezyonlar (erişkin dönem veya herhangi bir yaşta)
 - c. İnguinal veya aksiller tutulum olmamalı
2. Kronik veya tekrarlayan ataklarla seyir

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

- a. Erken başlangıç
- b. Atopi
 1. Kişisel ve/veya aile öyküsü
 2. IgE reaktivitesi
 - c. Deri kuruluğu

3) Eşlik eden özellikler (atopik dermatit tanısını akla getiren, ancak nonspesifik oldukları için araştırma veya epidemiyolojik çalışma amaçlı kullanılmaları uygun olmayan özellikler)

- a. Atopik vasküler yanıtlar (örneğin; yüzde solukluk, beyaz demografizm, gecikmiş beyaz yanıt)
- b. Keratozis pilaris, palmar hiperlineareite, iktiyoz
- c. Oküler/periorbital değişiklikler
- d. Perioral değişiklikler/periauriküler lezyonlar gibi diğer bölgesel bulgular
- e. Perifoliküler belirginleşme/likenifikasyon/prurigo lezyonları

4) Dışlanması gereken durumlar:

Skabiyez, alerjik kontakt dermatit, seboreik dermatit, psoriasis, iktiyozlar, deri lenfomalaları, immün yetmezlik durumları

IgE: İmmünoglobülin E

sıklıkta kullanılan skorlama sistemidir. Psoriasis alan şiddet indeksi (Psoriasis Area and Severity Index) skorlamasından modifiye edilerek geliştirilmiştir⁴². Vücut; baş/boyun, gövde, üst ve alt ekstremiteler olarak 4 anatomik alanda incelenmiştir. Dört vücut alanından her biri ayrı ayrı eritem, indürasyon/papülasyon/ödem, ekskoriyasyon ve likenifikasyon açısından değerlendirilmiştir. Her bulgu şiddetine göre 0-3 arası skorlanmaktadır. EASI maksimum skoru 72'dir (Tablo 9). Pruritus gibi semptomlar ve kserozis, skuam gibi bulgular alan değerlendirilmesinde dışlanmıştır. Egzemanın başlangıçta standart değerlendirmesi ve izlemdeki değişimini görmek için bu basit sistem kullanılmaktadır. Ancak hangi skorda hastalığa hafif, orta ya da şiddetli diyebileceğimize dair kesin bir ayırım yoktur⁴¹.

Araştırmacının Küresel Değerlendirmesi [IGA (Investigator Global Assessment)] üçüncü sıklıkta kullanılan skaladır⁴³. Pediatrik hastalarda sıkça kullanılmaktadır. Basit olan bu sistemde 6 puanlık bir skala 0 (temiz) - 5 (çok şiddetli hastalık) aralığında dermatitin klinik karakteristik bulguları kullanılarak (eritem, infiltrasyon, papülasyon, sızıntı ve pürüzlü deri) tümüyle değerlendirilebilir. Her bulgu için 0 ile 5 arasında skorlama

yapılır. Böylece toplam 0-25 arasında puan elde edilir (Tablo 10). IGA skorlamasının kısıtlılığı subjektif semptomları içermemesidir⁴⁴.

Berth-Jones⁴⁵ 1996 yılında çocuk ve erişkinler için Altı Alan, Altı Klinik Bulgu Atopik Dermatit [SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis)] olarak isimlendirilen basit bir klinik şiddet skorlaması önermişlerdir. Bu skorlama 6 bulguyu (eritem, eksudasyon, ekskoriyasyon, kuruluk, çatlama ve likenifikasyon) derecelendirmektedir. Bu bulgular, her 6 alan (kollar, eller, bacaklar, ayaklar, baş/boyun ve gövde) için 0 (mevcut değil), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) olarak skorlanmaktadır. SASSAD skorlaması subjektif semptomları değerlendirmemektedir. Böylece SASSAD'da 0-108 arasında puan elde edilir (Tablo 11)⁴⁵.

Pediatrik hastalarda şiddet miktarını belirlemek için objektif bir metod olan Atopik Dermatit Objektif Şiddet Değerlendirmesi [OSAAD (Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis)] de kullanılmaktadır. Bu skorlama transepidermal su kaybı ve deri hidrasyonunu baz almaktadır. Fakat bu metodun klinik pratikte kullanımı güçtür⁴⁶.

Charman ve ark.⁴⁷ 2004 yılında Hasta Odaklı Egzema Ölçeği [POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)] skorlamasını tanımlamışlardır.

Tablo 5. Atopik dermatitin diğer dermatitlerle ayırıcı tanısı

Dermatit tipi	Görüldüğü yaş grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Bebeklik dönemi seboreik dermatiti	Bebekler	Sık	Yaşamın ilk 6 haftasında ortaya çıkan ve tipik olarak haftalar içinde temizlenen, sıklıkla saçlı deri ve napkin bölgesinde görülen samon-kırmızı yağlı skuamlar
Erişkin seboreik dermatiti	Erişkinler	Sık	Özellikle saçlı deri, yüzün orta kısmı ve göğüs orta kısmında olmak üzere seboreik bölgelerde görülen sarı, beyaz veya grimsi skuamli eritematöz yamalar
Numuler dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Genellikle kaşıntısız ve yaygın olarak bacak ve kalçalarda madeni para şeklinde skuamli yamalar
İritan kontakt dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Genellikle temas bölgesine sınırlı akut veya kronik egzematöz lezyonlar; öyküde lokal uygulanan iritanlar risk faktörü; atopik dermatit ile birliktelik olasılığı
Alerjik egzematöz kontakt dermatit	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Direkt temas bölgesinde en yoğun olan egzematöz lezyonlar, ancak yayılım olasılığı; öyküde lokal uygulanan iritanlar risk faktörü; atopik dermatit ile birliktelik olasılığı
Liken simpleks kronikus	Erişkinler	Nadir	Yoğun kaşıntı nedeniyle kaşımalara bağlı oluşan bir veya birden fazla lokalize sınırlı likenifiye plak
Asteotatik egzema	Erişkinler	Sık	En sık bacaklarda, kuru, skuamli, fissüre, yamalar

Tablo 6. Atopik dermatitin enfeksiyöz hastalıklar ve konjenital immün yetmezliklerle ayırıcı tanısı

Enfeksiyöz deri hastalıkları	Görüldüğü yaş grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Dermatofit enfeksiyonu	Çocuklar ve erişkinler	Sık	Kenarı kırmızı kabarık, merkezi iyileşme gösteren bir veya birden fazla sınırlı skuamli plaklar, değişken kaşıntı
İmpetigo	Çocuklar	Sık	Büller ile birlikte sınırlı eritematöz yamalar veya sarı bal rengi krutlar
Skabiyez	Çocuklar	Sık (özellikle gelişmekte olan ülkelerde)	Avuç içi, ayak tabanında, parmak aralarında genital bölgede, kaşıntılı yüzeysel tünel veya püstüller; sekonder egzematöz değişiklikler olasılığı

Konjenital immün yetmezlikler

Hiper-IgE sendromu	Çocuklar	Nadir	Yaşamın ilk yıllarında püstüller ve egzematöz döküntü; deri, sinüs ve akciğerlerde stafilokok enfeksiyonları; yüksek serum IgE; eozinofili
Wiskott-Aldrich sendromu	Çocuklar	Çok nadir	Genellikle yaşamın ilk haftalarında erkek bebeklerde atopik dermatite benzer lezyonlar; mikrotrombositopeni
Omenn sendromu	Çocuklar	Çok nadir	Erken başlangıçlı eritrodermi; diffüz skuamli lezyonlar; kronik diyare

IgE: İmmünglobülin E

Bu skorlama sistemi hastaların hastalık şiddetine bakış açılarını baz almaktadır. Çocuk ve erişkin hastalara 7 semptomun sıklığı ile ilgili basit sorular sorulmaktadır; kaşıntı, uyku bozuklukları, deri kanaması, deride sulanma, deri çatlaması, pullanma ve deri kuruluğu/kabalaşması. Bu subjektif semptomların son bir haftada kaç gün hastayı etkilediği temelde sorgulanmaktadır (Tablo 12). POEM skorlama sisteminin kısıtlılığı sadece subjektif kriterlerden oluşmasıdır. Toplam skor 28'dir⁴⁷. Eichenfield⁴⁸ 2004 yılında SCORAD indeksi ve EASI sisteminin güvenilir ve klinik pratikte en kullanılabilir iki metod olduğunu bildirmiştir. Bu metodlar günlük pratik ve klinik çalışmalarda şiddeti kategorize etmede faydalıdır⁴⁸. Son yıllarda 20 farklı skorlama sistemi yayınlanmıştır. Ancak sadece EASI, SCORAD ve POEM'in yeterli olduğu, EASI ya da SCORAD'ın hastalık şiddetini değerlendirmede objektif olması nedeniyle POEM'in ise hasta perspektifinden şiddeti ölçmesi nedeniyle değerli olduğu düşünülmektedir⁴⁹. AD'de hastanın kendisini değerlendirdiği birkaç skala olmasına rağmen POEM bunlar içinde yeterli validasyonu yapılan tek sistemdir. Hasta perspektifinden hastalık şiddetini derecelendiren skorların henüz Türkçe validasyonu yapılmamıştır. Bu nedenle Türkçe çevirisi şeklinde sunulmuştur.

Tanıda deri testlerinin yeri

Deri prick testleri [besin alerjenleri ya da besinlerin kesisi ile deri prick test (SPT), prick to prick test (PPT)] ve serum-spesifik IgE testleri, IgE aracılı besin alerjisinden şüphelenilmesi durumunda sık başvurulan yöntemlerdir.

Tablo 7. Atopik dermatitin keratinizasyon bozuklukları ve nutrisyonel eksiklikler ile ayırıcı tanısı

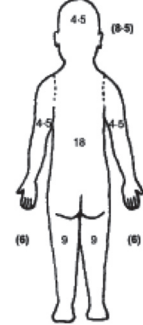
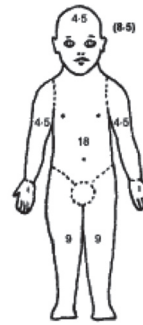
Keratinizasyon bozuklukları	Görüldüğü yaş grubu	Sıklık	Klinik özellikler
İktiyozis vulgaris	Çocuklar ve erişkinler	Nadir	Özellikle alt karın ve ekstansör alanlarda deri kuruluğu ile birlikte ince skuamlar; perifoliküler deri papülleri, palmar hiperlinearite; filagrin mutasyonu ile giden formu nadir, sıklıkla atopik dermatit ile birliktelik
Netherton sendromu	Çocuklar ve erişkinler	Çok nadir	Çift kenarlı skuamalarla birlikte, lineer serpiginöz patern gösteren egzematöz deri lezyonları; kıl shaft anomalileri (bambu saç); yüksek serum IgE; eozinofili
Nutrisyonel eksiklikler			
Çinko eksikliği	Çocuklar	Nadir	Sıklıkla ağız ve anüs çevresinde eritematöz skuamlı yama ve plaklar; nadir konjenital formu diyare ve alopesiye eşlik edebilir
Neoplastik hastalıklar			
Kutanöz T hücreli lenfoma	Erişkinler	Nadir	İnce skuamlı pembe-kahvrenge renkte makül ve plaklar; topikal kortikosteroidlere zayıf yanıt; değişken kaşıntı (erken evrelerde)
IgE: İmmünglobülin E			

AD'de son yıllarda IgE'ye bağımlı ve IgE'den bağımsız geç faz deri reaksiyonlarının değerlendirilmesinde atopi yama testi (APT) kullanılmaya başlanmıştır. AD'de SPT, spesifik IgE ve APT sonuçlarının klinik ile ilişkisini belirleyecek ve aeroalerjenlerin rolünü aydınlatabilecek standardize provokasyon testleri bulunmamaktadır.

Günümüzde AD tanısında ve tetikleyici faktörlerin ortaya konulmasında kullanılacak sensitivite ve spesifitesi yüksek, uygulanması kolay *in vivo/in vitro* test bulunmamaktadır. Günlük pratikte uygulanan testlerle

SCORAD INDEX EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name First Name
Date of Birth: DD/MM/YY
Date of Visit:



Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS + SLEEP LOSS

A/5 + 7B/2 + C

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		INTENSITY ITEMS (average representative area) 0=absence 1=mild 2=moderate 3=severe
Oedema/Papulation		
Oozing/crust		
Excoriation		
Lichenification		
Dryness*		

*Dryness is evaluated on uninvolved areas

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to10) 0 10

SLEEP LOSS (0 to10) 0 10

Şekil 2. Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği

Tablo 8. Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği

SCORAD kriterleri
Klinik bulgular
Eritem 0-3 Ödem/papül 0-3 Sulanti/kрут 0-3 Ekskoriasyon 0-3 Likenfikasyon 0-3 Kserozis 0-3
Subjektif yakınma
Vizüel analog skalası (uykusuzluk-kaşıntı) 1-10
25 puanın altında olduğunda hafif, 25-50 puan arası orta ve 50 puan üzeri ciddi egzema
SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği

tespit edilen yüksek sensitizasyon oranlarına rağmen, bu alerjenlerin AD kliniği ile ilişkisinin düşük olması süreci daha karmaşık hale getirmektedir. AD seyrini etkileyen faktörlerin yaşa göre değişimi Şekil 3'te belirtilmiştir⁵⁰.

Besin alerjisi

AD'de, atopik yürüyüş olarak adlandırılan alerjik duyarlanma sürecinin erken çocukluk döneminde besin alerjisi şeklinde ortaya çıktığı düşünülmektedir⁵⁰⁻⁵³. Tavuk yumurtası, inek sütü, buğday, soya ve fıstık bebeklik döneminde en sık suçlanan besinler olup; ilerleyen dönemde balık, kabuklu deniz ürünleri ve kabuklu çerezler; geç çocukluk, adölesan ve erişkin dönemde ise polen ilişkili besin alerjileri (örneğin; huş ağacı poleni alerjisi olanlarda elma, kereviz, havuç ve fındık ile ağız içinde kaşıntı gelişmesi) gündeme gelir⁵⁴⁻⁵⁷. Zamanla bu alerjenlere karşı tolerans gelişebilirken (örneğin; yumurta ve inek sütü) yer fıstığı ve kabuklu deniz ürünleri alerjisi yaşam boyu sürebilir. Bu nedenle hastaların belli aralıklarla tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir^{51,58,59}. AD'li hastalarda besin alerjileri farklı belirti ve bulgularla kendini gösterebilir^{59,60}.

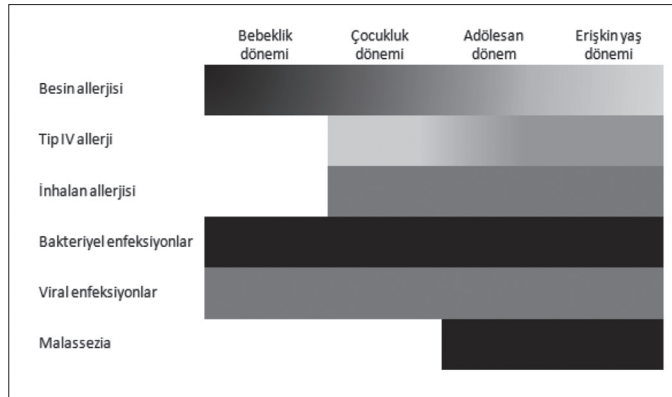
Erken tip reaksiyonlar: Ürtikeryal lezyonlar (lokal, jeneralize), anjioödem, *flushing*; sıklıkla ilk 2 saat içinde gelişir; gastrointestinal sistem (GIS), respiratuvar ve kardiyovasküler bulgular eşlik edebilir. AD lezyonlarında alevlenmeye neden olmaz.

Kombine reaksiyonlar: Pruritus; gıda alımından 2 saat sonra ortaya çıkar. Kaşıntının etkisiyle AD lezyonlarında sekonder alevlenmeye yol açar.

Geç tip reaksiyonlar: Sorumlu besine maruziyetten 6-48 saat içinde gelişir. AD lezyonlarında kötüleşme ile (egzema yanıtı) sonuçlanır⁶¹.

Besin alerjisi tanısı^{57,62,63}

- Detaylı anamnez, fizik muayene,
- Deri prick testleri (SPT, PPT),
- Kapalı uygulama testi,



Şekil 3. Atopik dermatitte tetkleyici ve hastalığı komplike eden faktörlerin yaşa göre değişimi

Tablo 9. Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi

EASI kriterleri	Vücut bölgeleri
Eritem Endürasyon Ekskoriasyon Likenifikasyon Toplam puan	Baş/boyun gövde üst ekstremitte alt ekstremitte
Her bulgu şiddeti 0-3 arası skorlanacaktır. Maksimum puan 72'dir EASI: Egzema Alanı ve Ağırlık İndeksi	

- Besin spesifik IgE antikorları,
- APT,
- Oral provokasyon testi ve eliminasyon diyeti.

AD'de deri testleri; optimum olarak tedaviye dirençli olgularda, gıda alımından sonra deri belirtileri şiddetlenen olgularda veya ikisi birlikte ise uygulanır⁵⁵.

Serum spesifik immünoglobülin E ölçümü: Belirgin dermografizm ve test alanında egzematöz lezyonların varlığında, SPT'yi etkileyebilecek antihistaminik gibi tedavilerin kesilemediği durumlarda, erken çocukluk dönemi (>2 yaş) gibi test uyumunun ve histamin yanıtının azaldığı durumlarda tercih edilir^{60,64}. İki yaşın üzerindeki çocuklarda bebeklik dönemine kıyasla besin spesifik IgE'nin tanısız değeri daha düşüktür; bunun nedeni yaşla besin alerjisinin azalmasına rağmen spesifik IgE'nin halen saptanabilir olmasıdır⁵¹.

Atopi yama testi: AD'de son yıllarda IgE'ye bağımlı ve IgE'den bağımsız geç faz deri reaksiyonlarının değerlendirilmesinde APT kullanılmaya başlanmıştır. Bu testte alerjenler yama testinde olduğu gibi kapalı uygulanıp değerlendirilmektedir^{51,62,65-68}. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi tarafından yayınlanan raporda aşağıdaki durumlarda besinlerle APT uygulanması önerilmektedir⁶⁹:

- 1) Besin alerjisi şüphesi olan ancak pozitif SPT veya anlamlı serum spesifik IgE yüksekliği tespit edilemeyen hastalarda,

Tablo 10. Araştırmacının global değerlendirmesi

IGA kriterleri	
Eritem İnfiltrasyon Papülyasyon Sızıntı Pürüzlü deri	0 (Temiz)-5 (Çok ciddi hastalık)
Toplam puan 0-25 arasındadır, IGA: Araştırmacının global değerlendirmesi	

Tablo 11. Altı Alan, Altı Klinik Bulgu Atopik Dermatit

SASSAD kriterleri	Vücut bölgeleri
Eritem Eksudasyon Ekskoriasyon Kuruluk Çatlama Likenifikasyon Toplam puan	Baş/boyun gövde kollar eller bacaklar ayaklar
Puanlama 0 (mevcut değil), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (ciddi), Toplam puan 0-108 arasındadır, SASSAD: Altı Alan, Altı Klinik Bulgu Atopik Dermatit	

Tablo 12. Hasta Odaklı Egzema Ölçeği: Aşağıdaki semptomların haftanın kaç günü olduğuna dair verilen yanıtlarla hesaplanır

POEM kriterleri
Kaşıntı Uyku bozuklukları Deri kanaması Deride sulanma Deri çatlama Pullanma Deri kuruluğu/kabalaşması
Toplam puan 28'dir. Hiç olmadı: 0 puan, 1-2 gün: 1 puan, 3-4 gün: 2 puan, 5-6 gün: 3 puan, her gün: 4 puan, POEM: Hasta Odaklı Egzema Ölçeği

2) Hastalığın tetikleyicilerinin belirlenemediği şiddetli ve/veya tedaviye dirençli AD hastalarında,

3) Çoklu IgE duyarlanması olduğu halde kanıtlanmış klinik bulguları olmayan AD hastalarında.

AD tanısında; şüpheli besinlerin yalnızca 1/3'ü çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (DBPCFC) ile kanıtlanmış gerçek besin alerjisi olup⁷⁰⁻⁷⁵ pozitif deri testleri ile saptanan alerjenlerin klinik ile ilişkisinin eliminasyon diyetleri ve oral provokasyon testleri ile doğrulanması gerekmektedir. Eliminasyon diyeti ile semptomların gerilemesi besin alerjisi tanısını doğrulamakla birlikte eliminasyon diyeti ve/veya semptom/besin günlük tutulmasının besin alerjisi tanısında tanısal değeri yeterli sayıda çalışmada gösterilememiştir⁵⁵.

Oral provokasyon testi: Besin alerjisi tanısının doğrulanmasında veya zaman içerisinde o besine karşı tolerans gelişip, gelişmediğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Oral provokasyon testleri açık, tek kör ve çift kör olmak üzere 3 farklı biçimde uygulanabilir⁷¹. Çift kör plasebo kontrollü gıda provokasyon testi (DBPCFC), besin alerjisi tanısında altın standarttır^{53-55,60,70}. Pratik bir test olmaması nedeni ile açık ve tek kör besin provokasyon testleri klinik pratikte daha sık kullanılmaktadır. Bu iki test negatif olmaları ve pozitif olduklarında gelişen objektif semptomların anamnez ve laboratuvar testleri ile uyumlu olması durumunda DBPCFC'ye gerek olmaksızın tanısal değer taşımaktadırlar. Besin provokasyon testlerinin bu konuda uzmanlaşmış tıbbi personel ve acil ekipman eşliğinde uygulanması gerekmektedir^{55,60,70}.

Son yıllarda besin alerjisi tanısında konvansiyonel yöntemler dışında bazofil histamin salınım testi, lenfosit stimülasyonu, fasiyal termografi, mide suyu analizi, endoskopik alerjen provokasyonu, saç analizi, kineziyoloji testi, alerjen spesifik IgG (özellikle IgG₄) ölçümü, sitotoksisite testleri, elektrodermal test (Vega) ve mediyatör salınım assay (LEAP diyeti) gibi çok sayıda test ortaya çıkmıştır. Bu testlerin etkinliğini gösteren yeterli kanıt olmaması nedeni ile besin alerjisi tanısında kullanılmaları önerilmemektedir. Bazofil histamin salınım testinin ise IgE aracılı besin alerjisi tanısında rutin bir test olmasa da araştırma amaçlı kullanılabilir bir test olduğu belirtilmektedir^{55,59}.

Inhale/aeroalerjenler

Aeroalerjenlere karşı duyarlanma AD hastalarında sık görülmekte ve besinlerin aksine sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ev tozu akarları, polenler, hayvan epiteli ve mantarlar en iyi bilinen aeroalerjenlerdir^{50,60}. Solunum yolu alerjisi olanlarda, anamnez ve fizik muayene ile aeroalerjenlere karşı saptanan IgE aracılı duyarlanma, klinik tablo ile çoğu zaman uyumludur. Bununla birlikte AD'li hastalarda saptanan pozitiflikler eşlik eden solunum yolu alerjisinin nedeni olabilir ancak AD'nin deri lezyonları ile ilişkili olmayabilir⁷². Aeroalerjenlerin inhalasyonu duyarlanmış bireylerde deriden pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açabilir ancak kaçınma önlemlerinin etkinliği çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterilemediği gibi söz konusu alerjenlerle immünoterapinin de AD'deki etkinliği net olarak ortaya konulamamıştır^{49,60,73}. Diğer yandan solunum yolu alerjisi olan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde aeroalerjenlerle yapılan APT ile nadiren pozitif sonuç elde edilirken AD'li hastalarda bu oran %30-50 arasında değişmektedir^{49,66,74,75}. Özetle, AD'de, SPT, spesifik IgE ve APT sonuçlarının klinik ile ilişkisini belirleyecek ve aeroalerjenlerin rolünü aydınlatabilecek standardize provokasyon testleri bulunmamaktadır. Bu nedenle düşük prediktif değerlerine rağmen günlük pratikte sık kullanılan SPT ve spesifik IgE ile APT sonuçları birlikte değerlendirilmelidir^{70,76}.

Standart yama testi

AD'li hastalarda alerjik kontakt dermatit (AKD) görülme sıklığı (%6-60) genel popülasyonla benzer düzeydedir. Aşağıda belirtilmiş anamnez ve fizik muayene bulguları varlığında AKD olasılığı akla gelmeli ve yama testi uygulanmalıdır⁶⁰:

- 1) Göz kapakları ve/veya yüz, boyun kıvrımları, el dorsallerinde ve parmak uçlarında veziküler dermatit varlığı.
- 2) Olağandışı/atipik lezyon yerleşim yerleri (örneğin; ayak yerleşimi).
- 3) Yeni başlayan dermatit.
- 4) Standart AD tedavisine yanıt vermeyen hastalar.
- 5) Geç başlangıçlı ve atopi aile öyküsü olmayan AD'li hastalar.

Alerjenlerin AD'li hastalarda değişen oranlarda rol oynadığı iyi bilinmekle beraber uluslararası kılavuzlarda da belirtildiği üzere anamnezde gıda alerjisi şüphesi yoksa, alerji testleri uygulanması doğru değildir. Alerjik zemini belirlemeye yönelik yoğun çabalar gereksiz testlerin uygulanmasına ve hasta yönetiminin esasını oluşturan uygun deri bakımı, klasik tedavi ve hasta eğitimi yaklaşımlarının göz ardı edilmesine yol açmamalıdır.

Tedavi

Topikal tedavi

AD'de tam olarak kür elde edilememesi nedeniyle tedavinin asıl amacı akut atakların ve semptomların baskılanması ve hastalığın uzun süreli kontrol altına alınmasıdır. Hastalığın patogeneğinde asıl önemli rolü epidermis ve epidermal bariyerin üstlenmesi nedeniyle topikal ajanlar tedavide önemli bir yer tutmaktadır¹.

AD'nin topikal tedavisi temel olarak 3 ana grupta toplanabilir.

- 1) Bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi.
- 2) Enflamasyonun kontrol altına alınması.
- 3) Stafilokok kolonizasyonunun tedavisi.

1) Bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi

AD'li hastalarda epidermin bariyer fonksiyonu bozulur ve kserozis temel bir bulgu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle AD'li hastaların tümünde epidermal bariyerin güçlendirilmesi ve kserozisin giderilmesi tedavinin en önemli basamağıdır. Nemlendiricilerin düzenli olarak günlük kullanımı her hastaya önerilmelidir. Nemlendiriciler AD'nin tüm formlarında tedaviye yardımcı iken hafif formlarda tek başına tedavi edici ajanlardır^{77,78}. Nemlendiriciler derinin hidrasyonunu artırmanın yanı sıra AD'nin kaşıntı, eritem, fissürasyon ve likenifikasyon gibi semptom ve bulgularını da azaltmaktadır⁷⁹⁻⁸¹. Son zamanlarda piyasaya sürülen nemlendiriciler, epidermin doğal yapısında da bulunan seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterol içermektedirler. Bu nemlendiricilerin AD'de hem kuruluşu gidermede hem de epidermal bariyeri güçlendirmede olumlu etkileri bilirse de diğer nemlendiricilere göre üstün olduğunu söyleyebilecek yeterli veri mevcut değildir^{1,82}. Nemlendirici seçiminde asıl önemli nokta duyarlılık oluşturma olasılığı düşük, kokusuz, içeriğindeki koruyucu oranı az ve güvenilir olanı tercih etmektir. Nemlendirici etkinliğinin hastanın deri kuruluşunun derecesi, günlük aktivitesi, duyarlı olduğu kontakt ajanlar gibi birçok faktöre bağlı olarak kişiden kişiye değişebileceği unutulmamalıdır. Hastaya bu konuda seçenekler sunmak ve kullanım sıklığını hastaya göre belirlemek tedaviye uyumu kolaylaştırabilir. Üre içeren nemlendiriciler çocuklar için uygun değildir¹. Ayrıca 2 yaşın altındaki hastalarda propilen glikol içeren nemlendirici kullanımı iritasyona neden olabileğinden önerilmemelidir⁸³.

Nemlendiriciler deri kuruluğunu giderebilecek sıklıkta, günde bir-üç kez tüm vücuda sürülmelidir. En iyi uygulama banyodan çıktıktan hemen sonraki 5 dakika içinde, fazla su bir havluyla silindikten sonra, yapılan uygulamadır. Nemlendiriciler başka bir topikal ilaçla birlikte kullanılıyorsa, diğer ilacı dilüe etmemek için birlikte sürülmemelidir⁸⁴. Nemlendirici sürüldükten sonra antienflamatuvar ajanı sürmek için en az 1 saat beklenmelidir¹. Nemlendiricilerin AD'deki kullanımları Tablo 13'te özetlenmiştir.

2) Enflamasyonun kontrol altına alınması

Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS) AD'de hem atakların tedavisinde hem de uzun süreli remisyonun sağlanmasında ilk tercih edilen ajanlar olarak yerlerini korumaktadırlar. AD'deki etkileri enflamasyon üzerine baskılayıcı özellikleri sayesinde olmaktadır. Hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak başta proenflamatuvar sitokinleri kodlayan genler olmak üzere birçok geni baskırlar. Kortikosteroid kullanımında hem etkili bir sonuca ulaşmak hem de hastayı yan etkilerinden korumak amacıyla dikkat edilmesi gereken en önemli nokta doğru güçte ve uygun taşıyıcıda korikosteroid seçimidir. Bu seçimde lezyonun özelliği, lokalizasyonu ve hasta yaşı gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Lokal yan etkiler için daha duyarlı olan yüz, göz kapakları, genital bölge, boyun ve intertriginöz alanlarda çok güçlü TKS'ler tercih edilmemelidir. Bebekler ve çocuklar hem lokal hem de sistemik yan etkiler açısından erişkinlere göre daha riskli olmaları nedeniyle bu yaş grubundaki hastalara da çok güçlü steroidler kullanılmamalıdır^{3,82}. Hasta ve tedaviyi uygulayan hasta yakınlarına steroid korkusu oluşturmadan kontrolsüz kullanımın doğurabileceği sorunlar, diğer taraftan steroid korkusu nedeniyle kullanmak istemeyen hasta grubuna ise kontrollü kullanımının güvenilirliği vurgulanmalıdır. TKS'ler akut atakların tedavisinde günde 2 kez uygulanmaktadır. Bunun yanında TKS'lerin günde 1 kez uygulanmalarıyla günde 2 kez uygulanmalarına eş değer sonuçlar elde edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. En azından akut atakta tedavinin ilk günlerinde günde 2 kez uygulama ile başlayıp yanıt alındıkça 1 keze düşürmek hem hasta uyumunu kolaylaştırmak hem

de gereksiz ilaç kullanımını engellemek amacıyla önerilebilir. Bir parmak ucu ünitesi (yetişkin işaret parmağında, distal interfalangeal eklemde parmak ucuna kadar olan alan) kadar TKS'nin 2 yetişkin el ayası genişliğindeki bir alana yedirilmesi yeterli bir uygulamadır. Bu miktar yaklaşık olarak 0,5 mg'ye denk gelmektedir⁸². Aktif hastalık günlük uygulamalarla kontrol altına alındıktan sonra, haftada 2 gün önceki dermatitli bölgeye uzun süreli TKS uygulamasının yan etki görülmeden daha uzun bir remisyon süresi sağladığı görülmüştür^{3,85,86}. TKS'lere yanıt alınamayan dirençli atakların tedavisinde bu ajanların ıslak sargı (*wet-wrap*) yöntemiyle kullanılmasının hem etkili hem de güvenilir olduğu bildirilmektedir⁸². Atrofi, akneiform döküntüler, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjektazi/purpura/stria oluşumu, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme ve AKD görülebilecek lokal yan etkilerdir. Olası yan etkileri minimuma indirmek için; klinik düzelme elde edildikten sonra daha düşük güçteki bir başka ilaca geçilmesi, aralıklı kullanım (haftanın 2 günü) veya diğer steroid dışı ilaçlarla kombinasyon tedavileri öneriler arasındadır. TKS'lere bağlı görülebilecek sistemik yan etkiler Cushing sendromu, femur başı nekrozu, katarakt ya da glokom gelişimi ve hipotalamik pitüiter aksın baskılanmasıdır. Bu risk güçlü veya çok güçlü TKS'lerin geniş vücut alanlarına uzun süreli ya da oklüzyon altında kullanılmaları sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu güçteki kortikosteroidlerin ardışık olarak en fazla günde 2 kez, 2-4 hafta boyunca ve haftada 50 (çok güçlü ilaçlar için)-100 (güçlü ilaçlar için) gramı aşmadan kullanılmaları önerilmektedir⁸⁶⁻⁸⁸. TKS'lerin AD'deki kullanımları Tablo 14'te özetlenmiştir.

Topikal kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri, etkilerini sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazi inhibe ederek gösteren takrolimus ve pimekrolimus T hücrelerinde, keratinositlerde ve Langerhans hücrelerinde enflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılar⁸². Pimekrolimus %1 krem, 2 yaş ve üzeri, hafif ve orta düzeydeki AD'li hastalarda kullanım için uygundur. Takrolimus ise, orta ve ciddi AD'li hastalardan 2-16 yaş arasındaki hastalara %0,03'lük formu, 16 yaş üzerindeki tüm hastalara %0,1'lik formu kullanılır. Hem takrolimus hem de pimekrolimusun 2 yaşın altında kullanım onayı yoktur^{82,86}. Uygulamaya günde 2 kez başlanır. Aktif dermatit bulguları geriledikten sonra dermatitin en sık tekrarladığı alana haftada 2-3 kez devam edilebilir⁸²⁻⁸⁴. Oklüzyon şeklinde önerilmemelidir. Fototerapi ile kombinasyonu uygun değildir¹³. Bu ajanlara bağlı en sık görülen yan etkiler kaşıntı, karıncalanma ve yanma gibi hafif bölgesel yan etkilerdir ve tedavinin ilk günlerinde daha belirgin olup zamanla azalır. Tedavinin bu yan etkilerden dolayı aksamaması için hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca HSV gibi viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir. AKD ve rozase benzeri granulomatöz reaksiyon nadir bildirilen yan etkiler arasındadır. Karsinojenite riskini artırmamak için uygulama sonrası ultraviyole maruziyetinden kaçınılmalı, fototerapi ile birlikte kullanılmamalıdır^{3,82,88}.

Uzun süreli kullanımının maliniteye yatkınlık oluşturup oluşturmadığı, topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı ile ilgili en tartışmalı konulardan biridir. Az sayıda da olsa bu ajanlarla tedavi sırasında tanı alan deri kanseri ve lenfoma hastalarının bildirilmesi 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) kutu uyarısı koymasına neden olmuştur^{82,89}. Fakat bu ilişki yapılan 10 yıllık takip çalışmalarında desteklenmemiştir⁹⁰. AD ve lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların irdelendiği yakın zamanda yapılan bir metaanalitik çalışmada ciddi AD hastalarında lenfoma riskinin bir miktar artmış olduğu, bu riskin

Tablo 13. Nemlendiricilerin atopik dermatit tedavisindeki yeri

Etkileri	Epidermisten su kaybını azaltır Bariyer fonksiyonunu güçlendirir Kortikosteroid ihtiyacını azaltır Eritem, skuam, kserozis, fissürasyon ve kaşıntı bulgularını hafifletir AD gelişimini geciktirir
Endikasyonları	AD'li her hastaya kullanılmalı
Doz	Günde 1-3 kez, kserozis giderilene dek sıklık artırılabilir Banyodan sonraki ilk 5 dakika içinde uygulanması etkinliği artırır
Yan etki/kontrendikasyon	Kontakt duyarlılık, irritasyon
Gebelik ve laktasyon	Güvenli
Pediyatrik kullanım	Üre içerenler kullanılmamalı Propilen glikol içerenler 2 yaşın altında tercih edilmemeli
Uzun süre kullanımda takip	Güvenli
AD: Atopik dermatit	

kullanılan topikal tedavilerle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür⁹¹. Yine de sistemik dolaşıma geçen düzeyi artırmamak için topikal kalsinörin inhibitörleri eritrodermik hastalara önerilmemeli ve oklüzyon şeklindeki uygulamalardan kaçınılmalıdır³. Ayrıca hasta ve/veya hasta yakınlarının ilaç kutusundaki uyarı konusunda bilgilendirilmesi bu konuda oluşabilecek gereksiz endişeyi engelleyecektir. Topikal kalsinörin inhibitörleri AD'deki kullanımları Tablo 15'te özetlenmiştir.

Topikal kortikosteroidler ile kombine kullanımı

Orta ya da yüksek güçteki steroid ile başlayıp iyileşen alana aralıklı olarak topikal takrolimus pomad uygulamanın bir sonraki ataktan ve tekrar TKS gerekliliğinden korumak için etkili bir yol olduğu gösterilmiştir⁹².

Islak sargı uygulaması

Islak sargı uygulaması 1987 yılında tanımlanan, orta ve ağır AD'li hastaların tedavisinde önerilebilecek, topikal uygulanan ajanın emilimini artırmayı amaçlayan etkili bir tedavi yöntemidir⁹³. Uygulamada deri banyo yoluyla ıslatılır. Topikal ajan (nemlendirici, TKS ya da topikal kalsinörin inhibitörü) istenilen alana sürülüp ılık suyla ıslatılıp sıkılmış bir sargı bezi ya da pamuklu giysi ile sarılır. Bu ıslak katın üzeri kuru bir sargı bezi ile tekrar sarılarak yaklaşık 8 saat bekletilir. Islak sargı uygulamasının

oluşturduğu nemli ortam bir taraftan derinin hidrasyonunu artırırken diğer taraftan topikal ajanın emilimini artırır. Ayrıca fiziksel bariyer olması nedeniyle kaşıntı-kaşıma siklusunun kırılmasına yardımcı olur. Bu tedavi yönteminin etkinliği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir⁹⁴⁻⁹⁶. En fazla 2 hafta uygulanmalıdır^{88,97}. Ülkemizde şiddetli atakların ya da dirençli lezyonların tedavisinde, sistemik tedavi başlanmadan önce, yatırılarak uygulanabilecek bir yöntemdir.

Topikal antimikrobiyaller, antiseptikler

Hem fiziksel bariyerin yetersiz olması hem de antimikrobiyal peptid üretiminin bozuk olması AD'li hastalarda deri enfeksiyonlarının daha sık görülmesine yol açmaktadır. Özellikle *S. aureus* bu hastalarda kolonizasyona ve klinik enfeksiyona yol açan en önemli etkidir. Klinik enfeksiyona yol açmadan sadece kolonize olması bile AD'li hastalarda enflamasyonu tetiklemektedir. Bu, salgıladıkları toksinlerin süperantijen gibi etki etmesi ve ekzojen proteaz inhibitörlerinin epidermal bariyeri hasarlayarak alerjen penetrasyonunu artırması nedeniyle olmaktadır⁸².

Tablo14. Topikal kortikosteroidlerin atopik dermatit tedavisindeki yeri

Etkileri	Hafif-orta-şiddetli atakların tedavisi
Endikasyonları	Hafif-orta-şiddetli akut ve kronik dermatitin kısa süreli tedavisi Önceki dermatitli bölgeye aralıklı kullanılarak uzun süreli tedavi (proaktif tedavi)
Doz	Atakların tedavisinde klinik bulgular gerileyene kadar günde 1-2 kez, Sonrasında haftada 2 kez idame
Yan etki/ kontrendikasyon	Lokal yan etkiler: - Uzun süreli, yüksek güçteki steroidlerle ve derinin ince olduğu alanlarda risk artar. - Atrofi - Akneiform döküntüler, rozase, perioral dermatit - Hipertrikoz - Telenjektazi/purpura/stria oluşumu - Hipopigmentasyon - Deri enfeksiyonlarında şiddetlenme - Yara iyileşmesinde gecikme - Alerjik kontakt dermatit - Glokom, katarakt (Göz çevresinde kullanım) Sistemik yan etkiler: - Oldukça nadir görülür. Uzun süreli ve yüksek güçteki steroidlerin geniş alana uygulanmasıyla risk artar - Cushing sendromu - Femur başı nekrozu - Hipotalamik pitüiter aksın baskılanması
Gebelik ve laktasyon	Kategori C
Pediyatrik kullanım	Sistemik emilim için duyarlı (kiloya göre geniş yüzey alanı) Çok güçlü steroidler kullanılmamalı
Uzun süre kullanımda takip	Yan etkiler açısından takip

Tablo 15. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Etkileri	Kalsinörin fosfatı inhibe ederek T hücrelerinden, keratinositlerden ve Langerhans hücrelerinden enflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılar
Endikasyonları	<i>Pimekrolimus</i> : - Topikal kortikosteroidlerin yan etkilerden dolayı kullanılmadığı hastalarda hafif şiddetli atakların kısa süreli tedavisinde - Yüz, intertriginöz bölgeler, göz kapaklarının tedavisi - Önceki dermatitli bölgeye aralıklı kullanılarak uzun süreli tedavi (proaktif tedavi) <i>Takrolimus</i> : - Topikal kortikosteroidlerin yan etkilerden dolayı kullanılmadığı hastalarda hafif-orta-şiddetli atakların kısa süreli tedavisinde - Topikal kortikosteroidlere dirençli lezyonlarda - Yüz, intertriginöz bölgeler, göz kapaklarının tedavisinde - Aralıksız, uzun süreli kortikosteroid kullanımında - Önceki dermatitli bölgeye aralıklı kullanılarak uzun süreli tedavi (proaktif tedavi)
Doz	Atakların tedavisinde klinik bulgular gerileyene kadar günde 2 kez, sonrasında haftada 2-3 kez idame
Yan etki/ kontrendikasyon	Yanma, batma (tedavinin ilk günlerinde en fazla, sonra azalır) herpes simpleks enfeksiyonuna yatkınlık
Gebelik ve laktasyon	Kategori C
Pediyatrik kullanım	2 yaş altı FDA onayı yoktur Takrolimus %0,1, 16 yaş üstü için onaylı
Uzun süre kullanımda takip	Lenfoma ve kutanöz malinite gelişim riskinde artış (tartışmalı)
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi	

ilaç direnci oluşturmamak amacıyla antimikrobiyallerin rutin olarak kullanımı AD tedavisinde önerilmemektedir⁸². Antimikrobiyal ajanlar sadece klinik olarak enfeksiyon bulgularının olduğu olgulara saklanmalıdır. Son zamanlarda dilüe edilmiş çamaşır suyu banyoları *S. aureus* kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna yönelik uygulanan popüler bir yöntemdir^{98,99}. Bu yöntemde yarım bardak (120 mL) evde kullanılan %6'lık çamaşır suyu tam doldurulmuş (150 litre) küvet içinde %0,005 konsantrasyonda olacak şekilde dilüe edilir. Yüz ve boyun küvetin içine sokulmadan yapılan 5-10 dakikalık banyo, haftada 2 kez tekrarlanır⁸⁶. Çamaşır suyu banyosuyla beraber intranazal olarak uygulanan mupirosin kremin antienflamatuvar bir ajan ve nemlendiriciyle birlikte kullanılmasının özellikle stafilokokkal deri enfeksiyonlarının sık görüldüğü hastalarda iyi bir tedavi rejimi olduğu bildirilmektedir¹⁰⁰. Yapılan bir çalışmada ise çamaşır suyu banyosunun ne kolonizasyon üzerine ne de AD kliniği üzerine sadece su ile yapılan banyodan bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir⁹⁸. Bu nedenle etkili olduğunu söyleyebilmek için daha fazla bilimsel veriye ihtiyaç vardır.

Topikal tedavide başarısızlık

Tedavide başarısızlığın en önemli sebebi hastanın tedaviye uyum sorunudur. Bu uyumsuzluğun olası sebepleri Tablo 16'da sıralanmıştır. Tedaviyi hastanın yaşam koşullarına uygun şekilde düzenleyerek, kullanılacak ilaçları sosyokültürel düzeyine göre sözel ve/veya şematize ederek, anlatarak çözülebilir.

Sistemik tedavi

Topikal tedavi ile hastalığın tam olarak kontrol altına alınamadığı orta ve şiddetli hastalarda sistemik tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilir (Tablo 17). Sistemik tedavilerin başlanması için hastanın deri bulgularının önemli fiziksel, duygusal ve sosyal etkilere yol açtığına görülmesi gereklidir. Bu ilaçlar hastalığı kontrol altına alan en düşük dozlarda kullanılmalıdır ve idame de mümkün olan en düşük dozlarla yapılmalıdır. AD'nin tedavisinde siklosporin (Cs), metotreksat (MTX), mikofenolik asitler ve azatiyoprin (AZA) en çok kullanılan

ve etkinliği bilinen tedavilerdir. Lökotrien inhibitörleri, oral kalsinörin inhibitörleri hakkındaki veriler ise sınırlıdır ve rutin kullanımda az yer bulmaktadırlar. Sistemik kortikosteroidler akut enflamasyon ve alevlenmeyi baskılamakta kullanılan önemli ajanlar olmakla birlikte, tedavinin kesilmesi durumunda hızlı alevlenmelere yol açmaları ve yan etkileri nedeniyle kısa süreli bile olsa sık tercih edilmemektedir. Uzun süreli kullanımı hiç önerilmemektedir. Sistemik immünomodülatör ilaçlar yaygın olarak kullanılmalarına rağmen kullanımları ile ilgili uygun doz, tedavi süresi ve izleme protokolleri açısından yeterli veri yoktur. IFN- γ ; sistemik tedavi ve fototerapinin kullanıldığı veya diğer tedavilerin uygun olmadığı dirençli AD hastalarında kullanılmaktadır ve etkinliği hastaya göre değişmekte olup başarısı orta derecededir. Biyolojik

Tablo 17. Atopik dermatit tedavisinde sistemik tedaviler

- Fototerapi ve fotokemoterapi
- Sistemik antihistaminikler
- Sistemik antimikrobiyaller
- İmmünomodülatör ajanlar
- Sistemik steroid
- Siklosporin A (CsA)
- Azatiyoprin
- Mikofenolat mofetil
- Metotreksate
- İnterferon gama
- Lökotrien inhibitörleri
- Oral kalsinörin inhibitörü
- Kriserebol (fosfodiesteraz inh)
- Biyolojik ajanlar
- Dupilumab
- Omalizumab
- Ustekinumab
- Ritüksimab
- TNF- α inhibitörleri (etanercept infliksimab)
- Diğer tedaviler

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

Tablo 16. Topikal tedaviye uyumda yaşanan sorunlar ve çözüm önerileri

Topikal tedaviye uyumda yaşanan sorunlar	Çözüm önerileri
1. Tedavi için yeterli süre geçmeden reçete edilen ilacın bitmesi, yenisinin yazdırılmaması	- Tedavi süresi konusunda hastayı bilgilendirme - Lezyon yaygınlığına göre reçete edilen kutu sayısının artırılması
2. Yanlış sıklıkta ve miktarda uygulanması. (gerektiğinden fazla sürüp eldeki ilaçları kısa sürede bitirmesi ya da yetersiz miktarda sürmesi)	- Tedavinin nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması
3. Uygulamanın zaman alıcı ve zahmetli olması	- Hastaya uygun formüller bulmak (tedavi sıklığının azaltılması, işyerinde ilaçlarını buldurması, uygulanırken aile fertlerinden yardım alınması, sık kontrollerle motivasyon)
4. Tedavinin işe yaramayacağını düşünmesi	- Hastanın hastalık ve tedavi seçenekleriyle ilgili bilgilendirilmesi
5. Etkin olmayan uygulama (ilaç sonrası banyo, yetersiz miktarda sürme ya da antienflamatuvar ajan ile aynı zamanda nemlendirici kullanımı)	- Tedavinin nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması
6. Topikal ürünleri sürmenin verdiği rahatsızlık (deride yağlanma hissi, kıyafetlerin yağlanması, kokusu vb.)	- Hastaya uygun formüller bulmak (nemlendiricinin losyon formunda tercih edilmesi, başka bir ajan ile değiştirilmesi veya gece kullanım vb)
7. Reçete edilen birden çok topikal üründen hangisini nereye süreceğini bilememe	- Tedavinin nasıl kullanılacağına hastaya anlatılması, tedavi şemalarının hazırlanıp hastaya verilmesi
8. Hastalığın kronik bir hastalık olduğundan haberdar olmaması	- Hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesi
9. Steroid korkusu nedeniyle kullanılmaması	- Steroid hakkında bilgilendirme

ilaçlarla ilgili oldukça fazla beklenti oluşmuştur. Bazı yeni ajanlar dışında denenilenlerden yeterli sonuç alınamamış ayrıca yeni olmaları ve henüz etkinliğini gösteren çalışmaların yetersizliği nedeniyle AD'de az oranda kullanılmaktadır. Tedavi kararı alınırken her hastanın durumuna göre hastalık hikayesi, eşlik eden sağlık koşulları ve o anki durum göz önüne alınarak o hastaya özgü kararlar alınmalıdır^{83,101}.

Fototerapi-fotokemoterapi

Ultraviyole (UV) A ve UVB'nin fotokarsinogenez etkisinin fazlalığı nedeniyle dar band-UVB etkinlik ve güvenlik açısından günümüzde ilk planda tercih edilen tedavidir¹⁰²⁻¹⁰⁴. Fototerapi, nemiendiriciler, TKS'ler ve topikal kalsinörin inhibitörlerini içeren birinci basamak tedavisinde başarısızlık durumunda ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ayrıca kronik hastalığın kontrolü amacıyla idame tedavisi olarak da kullanılabilir. Seçilen ışık yöntemi kullanılabilirlik, maliyet, hasta deri tipine, deri kanseri öyküsü ve hastanın ışığa duyarlı ilaçların kullanımı gibi faktörler göz önüne alınarak hekim gözetimi ve yönetiminde olmalıdır. Sosyal nedenlerle sağlık kuruluşlarında fototerapi alamayan hastalar için bir doktor yönetiminde ev tipi fototerapi düşünülebilir. AD'li hastada fototerapi kullanımında tedavi protokolleri ve parametreleri psoriasis hastalarında kullanılan kurallar dahilinde ve benzer bir yönetimle uygulanır¹⁰²⁻¹⁰⁴. Fototerapi refrakter veya kronik hastalığı olan hastalar için, idame tedavisi olarak, sürekli tedavi olarak veya aralıklı olarak uygulanabilir. Fototerapi ile birlikte kalsinörin inhibitörü kullananlar fototerapinin olası yan etkilerinin artacağı konusunda uyarılmalıdır. Aktinik hasar, lokal eritem ve hassasiyet, kaşıntı, yanma ve batma en sık rapor edilen yan etkilerdir. Daha nadir yan etkiler ise melanom dışı deri kanseri, lentigo, ışık erüpsiyonu (özellikle polimorf ışık erüpsiyonu), folikülit, fotoonkolizis [özellikle psoralen ve UVA (PUVA) kullanımı ile] melanom, HSV reaktivasyonu ve yüzde hipertrikozudur. Katarakt oluşumu da UVA tedavisinde bilinen bir yan etkidir¹⁰²⁻¹⁰⁴. Çalışmalar çocuk ve ergenlerde UVA ve UVB fototerapinin güvenli ve etkin kullanımını belgelemiştir. Buna ek olarak, lambalar ve makineler korkutucu olarak görülebileceğinden çocuk hastalarda başarılı tedavide psikososyal faktörler etkili olabilir. AD'li çocuklarda fototerapi kullanımının uzun vadeli sonuçlarını bildiren hiçbir çalışma yoktur. Melanom dışı deri kanseri riski psoriasis için PUVA tedavisi gören çocuklarda bildirilmiştir. 311-313 nm arası dar band UVB kullanan merkezler çocuklarda ışığa duyarlı dermatoz tedavisinde güvenli ve etkili olduğu için ilk basamak ajan olarak kabul edilir. Böylece, topikal tedaviler cevap vermeyen AD'li çocukların tedavisi için fototerapi uygundur¹⁰⁵.

Ev fototerapisi

Yaygın fototerapi kullanımını kısıtlayan en önemli faktör bu tedaviyi uygulayan kişinin sık seyahat etmesidir. Ev fototerapisi, sistemik tedaviler öncesinde mükemmel bir alternatiftir. Bununla birlikte AD'li hastalarda ev fototerapisinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışma yoktur, aynı şekilde ofis fototerapisi ile ilgili de çalışma yoktur. Bir hekimin kontrolü altında ev fototerapi bir ofis ortamında fototerapi alamayan hastalar için düşünülebilir^{102-104,106}.

Lazerler ve ekstrakorporeal fototerapi

Excimer, diyot ve pulse-dye lazerler dahil olmak üzere çeşitli lazer yöntemleri, bu tür kaşıntı ve yaşam kalitesi gibi bazı parametrelerde iyileştirme özellikleri AD'si olan hastalarda test edilmiştir. Ancak, yayınlar çok sınırlı sayıda ve kalitesi göz önüne alındığında, lazer, şu anda AD'nin tedavisi için tavsiye edilmez¹⁰⁷. Ekstrakorporeal fototerapi

şiddetli ve eritrodermik AD'nin şiddetini ve semptomları kontrol altına alma amacı ile kullanılmaktadır. Hastalar arasındaki farklı yanıt oranları, tam remisyondan yanıtızsızlığa kadar değişiklik göstermektedir. Ekstrakorporeal fototerapi AD'nin rutin tedavisi için tavsiye edilmez¹⁰⁸.

Oral antihistaminikler

AD'si olan hastalar sıklıkla yaşam kalitesini etkileyen şiddetli kaşıntı tarif ederler. Oral antihistaminikler; yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için AD hastalarında kaşıntı tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur. AD'de kaşıntının sebebi histamin degranulasyonundan çok deri ısısının artışına bağlanmaktadır. Kısa süreli, sedatif antihistaminikler aralıklı olarak kaşıntıya ikincil uyku kaybını önlemek için yararlı olabilir, ancak topikal antihistaminikler tercih edilmemelidirler¹⁰⁹. Sedasyona yol açmayan antihistaminiklerin AD yönetiminde etkisiz olduğu, sadece sedatif formların uyku kalitesini artırabildiği sonucuna varılmıştır¹³. AD tedavisinde nonsedatifler A, sedatifler C seviyesinde önerilmektedir ve kanıt düzeyi nonsedatiflerde 2, sedatiflerde 3'tür^{110,111}. Oral antihistaminikler klasik dozlarda kullanılmaktadır, ancak özellikle kaşıntı için 4 kata kadar doz yükseltilebilir. Yaygın yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme, taşikardidir¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Oral antimikrobialler

AD'li hastalarda *S. aureus* ve HSV enfeksiyonları daha sık ve yaygın olarak karşımıza çıkabilirler. Pürülan eksüda ve püstül varlığı, dermatite bağlı enflamasyon üzerinde sekonder bakteriyel enfeksiyon tanısını düşündürür. Enfekte olmayan AD tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımı tavsiye edilmez, fakat bakteriyel enfeksiyona bağlı klinik bulguları olan hastalarda kullanılması tavsiye edilebilir. HSV enfeksiyonuna bağlı "egzema herpetikum" hasta morbiditesini artırır, bu durumda sistemik antiviral ajanlar kullanılır. Antibiyotikler AD tedavisinde enfeksiyon varsa A seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 1'dir yoksa B seviyesinde önerilmekte kanıt düzeyi 2'dir¹¹²⁻¹¹³.

İmmünomodülatörler

Sistemik steroidler

Sistemik steroidler hızlı klinik iyileşme sağlamak amacıyla AD tedavisinde oral ve intramüsküler olarak kullanılmaktadır. Ancak kısa süreli ve kontrollü olarak sınırlı hasta grubunda uygulanması önemlidir. Sistemik steroid kullanımına bağlı yan etkiler iyi bilinen ve sık görülen hipertansiyon, glukoz intoleransı, gastrit, kilo artışı, azalmış kemik yoğunluğu, adrenal süpresyon ve duygusal değişkenlik başta birçok kısa ve uzun dönem bulguları içerir. AD'li hastalarda enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu gösterilememiştir⁹⁹. Yan etkiler, rebound etki ve hastalığın daha şiddetli şekilde karşımıza çıkma olasılığı nedeniyle günümüzde sistemik steroidler hem yetişkinler hem de çocuklarda eskisi kadar tercih edilmemektedir. Diğer sistemik ilaçların etkinliğinin geç başlaması durumunda kısa sürede hızlı hastalık kontrolü amacıyla kullanımı kabul edilebilir. Sistemik steroidler AD tedavisinde B seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 2'dir. En sık tercih edilen kullanım oral prednizolon ve intramüsküler triamsinolon asetonittir. Oral prednizolon 0,5-1 mg/kg/gün dozda kullanılır. Gebelerde ilk iki trimesterde konjenital anomalilere neden olabileceği için tercih edilmez. Son trimesterde kullanımı özellikle 28. haftadan sonra rahatlıkla kullanılabilir. Yetişkinlerde sistemik steroidin bütün potansiyel yan etkileri çocuklarda da görülebilir. Prepubertal dönemde kortikosteroidlerin büyüme üzerine olan etkileri

daha belirgindir, bu nedenle bu dönemde kullanımında daha dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin

CsA, T hücre farklılaşması ve IL-2 üzerine etki eden bir immünomodülatördür. AD tedavisinde ise ilk kez 1991 yılında yerini almıştır¹¹⁴. CsA konvansiyonel topikal tedaviye dirençli AD'li hastalar için etkili bir tedavi seçeneğidir. CsA etkisini en erken tedavinin 2-6. haftalarında göstermektedir, bu dönemde hastalık aktivite skorlarının yarısından fazla bir iyileşme beklenir. CsA'nın AD tedavisindeki etkinliği orta derecededir. Cs, AD tedavisinde B seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 1-2'dir¹¹⁵⁻¹¹⁷. AD tedavisinde kullanılan CsA dozu diğer hastalıklardaki kullanımına benzer şekilde 3-6 mg/kg/gündür. Erişkinlerde 150-300 mg/gün, günde ikiye bölünmüş şekilde uygulanabilir. Düşük doz başlanıp daha sonra yükseltilmesi genellikle önerilmez. Semptomların hızlıca kontrol altına alınmasından sonra dozun giderek azaltılmaya çalışılması daha çok tercih edilen bir yöntemdir. CsA başlangıç ve idame dozunu, hastalık şiddeti ve diğer tıbbi hastalıklar dahil olmak üzere birçok faktöre göre ayarlamak ve değiştirmek de gerekebilir. Genel tedavi prensipleri uygulanarak yumuşatıcılar, topikal ajanlar ve bakım önlemleri ile CsA tedavisinde tam veya tama yakın iyileşme durumunda doz azaltılarak kesilmelidir. Enfeksiyon, nefrotoksitesite, hipertrikoz, hipertansiyon, hipomagnezemi, tremor, baş ağrısı, dişeti hiperplazisi, deri kanseri ve lenfoma riskinde artış ilk başta dikkat çeken ve önemli görülen yan etkilerdir. Başlangıçta kan basıncı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, potasyum, magnezyum, ürik asit düzeyleri, tam idrar tetkiki, açlık lipid seviyeleri, tam kan sayımı, tüberküloz (Tbc) testleri ve gerektiği durumlarda İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü [HIV (Human Immundeficiency Virus)] ve gebelik testleri yapılmalıdır. Takipler ilk 2-3 ayda iki haftada bir, daha sonra ayda bir yapılmalı her kontrolde kan basıncı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, potasyum, magnezyum, ürik asit düzeyleri, tam idrar tetkiki, açlık lipid seviyeleri, tam kan sayımı bakılmalı gerekli durumlarda Tbc ve gebelik testleri tekrar edilmelidir. Kreatinin %25 üzerinde yükselmişse ilaç dozu 1 mg/kg/güne düşülerek 1-2 hafta sonra tekrar bakılmalıdır; eğer yükseklik başlangıca göre %25 üzerinde devam ediyorsa ilaç bırakılmalıdır, ancak başlangıç değerine dönmüşse veya %25'den az yükseklik varsa azaltılmış dozdan devam edilmelidir. İlaç etkileşimleri CsA ile sık görülen bir durumdur. Özellikle çocuklarda ek bir ilaç kullanılacaksa mutlaka etkileşim açısından sorgulanmalı ve hastanın kilosuna göre doz ayarlaması tekrar gözden geçirilmelidir. Uzun süreli kullanım diğer dermatolojik hastalıklarda iyi bilinmesine rağmen AD'te uzun süreli kullanım ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve bu nedenle AD'de CsA kullanımı için önerilen en uzun süre 1 yıldır²⁰. Gebelik kategorisi C'dir. Çocuklarda AD tedavisinde CsA yetişkinlerde olduğu gibi etkili bir tedavi yöntemidir. Ara vermeden uzun süreli (12 aya kadar) ve aralıklı kısa süreli dozlama şemalarının (3 veya 6 aylık) her ikisi de AD tedavisinde etkili bulunmuştur. Sürekli kullanımın aralıklı kullanıma göre daha fazla yan etkileri olduğu bildirilmiştir. Yetişkin hastalarda olduğu gibi, istenilen sonuçları elde etmek için etkili en düşük doz ile tedavi ve idame verilmelidir¹¹⁴⁻¹¹⁹.

Azatiyoprin

AZA 6-merkaptopürinin bir imidazol türevi ve DNA üretimini inhibe eden bir pürin analogudur. Bu nedenle öncelikle yüksek proliferasyon oranı olan enflamatuvar hastalıklarda kullanılır. Hem T hem B lenfositleri etkiler. AD tedavisinde de endikasyon dışı olarak kullanılır.

Hastalarda monoterapi olarak kullanıldığında azatioprinin AD'nin hem deri lezyonlarında hem semptomlarında iyileşme bildirilmiştir. AZA, AD tedavisinde B seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 2'dir¹⁰²⁻¹⁰⁴. AZA'nın AD'de kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda dozu 1-3 mg/kg/gün şeklindedir. İlaç günde bir veya üç kez verilebilir. Bu dozlar AD'li hastalar için uygun olsa da hangi dozların etkin ve güvenli olduğu çalışmalarla gösterilmemiştir. Tiyopürin metil transferaz (TPMT) aktivite seviyesine göre doz kullanmak yararlı olabilir. AZA genellikle geç etki gösterir, bazı hastalarda bu gecikme daha belirgin olabilir. Klinik tam iyileşmeyi sağlayabilmek için 12 haftadan uzun süre tedavi gerekebilir. Tam ya da tama yakın iyileşme sağlandığında, AZA azaltılmalı ya da kesilmeli ve sonrasında topikal ajanlar ve nemlendiriciler ile remisyon sağlanmalıdır. Çünkü yüksek doz kullanımında çoğu hastada bulantı ve kusma gelişmektedir ve hastalar tedaviye devam edememektedir. Özellikle UVA maruziyetine bağlı artmış DNA hasarı riski ve muhtemel fotokarsinojen etki nedeniyle, fototerapi ile kombine tedavi önerilmemektedir. AZA'nın sıvı formları bulunmasına rağmen, şu anda ülkemizde sadece tablet formu bulunmaktadır¹²⁰. AZA kullanım sürecinde bulantı, kusma ve diğer GIS semptomlar (şişkinlik, iştahsızlık, kramplar) görülebilir. Diğer yan etkiler çok çeşitli sistemleri içermektedir; baş ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, artmış karaciğer enzim seviyeleri ve lökopeni görülebilmektedir. AZA ile tedavi edilen bazı hastalarda artmış enfeksiyon, lenfoma ve melanom dışı deri kanserleri gözlemlenmiş olsa da bu hastalar genellikle eşlik eden hastalıkları için çok sayıda ilaç kullanan hastalardır, bu nedenle AZA kullanımına bağlı olup olmadığı tartışmalıdır. Uzun dönem AZA almış AD'li hastalarda böyle bir risk artışını gösteren çalışma bulunmamaktadır. AZA kullanımına başlamadan önce yapılması gereken testler; TPMT enzim düzeyi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit B ve C, Tbc testleri ve gerekli durumlarda HIV ve gebelik testleridir. Kontroller ilk 2 ayda 15 günde bir kez, sonraki 4 ay ayda bir, daha sonra da 2 ayda bir şekilde önerilmekte her kontrolde tam kan sayımı karaciğer ve böbrek fonksiyonları bakılmalı gerekli durumlarda HIV ve gebelik testi tekrar edilmelidir. Doz ayarlaması TPMT düzeyine göre yapılabilir. TPMT enzim seviyesi GIS intoleransı ya da hipersensitivite sendromu riskini değiştirmemekle birlikte; yüksek TPMT seviyesi miyelotoksitesite riskini azaltır. Gebelik kategorisi D'dir ve gebelerde kullanımı kesinlikle önerilmemektedir. Çocukta AD tedavisinde AZA kullanımına ilişkin literatür bulunmamaktadır¹²¹. Kullanım genellikle; dermatiti inatçı veya hasta ve ailesinin fizikososyal bütünlüğünü önemli ölçüde etkileyen çocuklarda önerilmektedir. Tedavi süresi, tedavi sonrası relaps oranı ve uygun doz aralığı ilgili bilgiler yetersizdir¹²².

Metotreksat

MTX, folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren antineoplastik bir ilaçtır. AD gibi birçok endikasyon dışı kullanımı da mevcuttur. MTX tedaviye dirençli AD'de sistemik ajan olarak önerilmektedir. MTX'in AD'de etkinliğini araştıran çalışmalar metodolojik açıdan çok farklıdır ve bu nedenle etkinliği net olarak gösterilememiştir. Yirmi dört haftalık bir şiddet skorunu %52 oranında azaltan bir iyileşme gözlenmiştir. On iki haftalık izlem periyodunda da %34 iyileşme devam etmiştir. AZA ile karşılaştırılan bir çalışmada 12 hafta sonunda MTX grubunda %42, AZA grubunda %39'luk bir oranda skorda gerileme bulunmuştur¹²³. MTX, AD tedavisinde B seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 2'dir¹⁰²⁻¹⁰⁴. MTX genellikle haftalık tek doz olarak verilir. AD tedavisinde erişkinlerde haftada 7,5-25 mg olarak önerilmektedir. AD için etkin doz çalışması

bulunmamaktadır ve bu dozlar psoriasis için kullanılan doz esas alınarak uygulanmaktadır. Etkinin gözlemlendiği ortalama süre 10. haftadır, 12-16. haftalarda etki gözlenmezse doz yükseltilebilir. Yeterli MTX dozunda tedaviye cevap vermeyen hastalarda, 12-16 hafta sonunda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. MTX oral formu 2,5 mg tablet şeklindedir ve 12 saatte bir 3 doza bölünmüş şekilde verilmesi önerilmektedir. MTX'in ciddi böbrek ve karaciğer bozukluğu olanlarda, hamilelerde, kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, trombositopeni, anemi, alkol bağımlılığı ve AIDS'te kullanımı kontrendikedir. Hepatotoksisite, GIS semptomları, kemik iliği süpresyonu pulmoner fibrozis ilk akla gelen yan etkilerdir. Bunun dışında böbrek fonksiyon bozuklukları, koku duyusunda değişiklikler gibi nadir görülen yan etkileri de bildirilmiştir. Deri kanseri ve lenfoma riski artışı bildirilmiştir ancak bu yüksek doz kullanımlarla ilişkilidir. Kişiye verilen kümülatif MTX dozu medikal kayıtlara alınmalıdır. AD'de karaciğer toksisitesi için kümülatif doz bilinmemekte, psoriasisli hastalar için geçerli dozlar burada da kabul edilmektedir. Eski bilgilerde 1,5 gr üzerinde karaciğer biyopsisi önerilirken günümüzde 3,5-4 gr kümülatif doza ulaşmış hastalarda önerilmektedir. MTX alan tüm AD'li hastalara olası hematolojik ve GIS toksisitesini azaltmak için folik asit desteği önerilmektedir. Uygulama dozu kesin olmamakla birlikte MTX alınan gün haricinde 1 mg/gün şeklindedir. Pulmoner fibrozis uzun ya da kısa dönem kullanım sonrası gelişebilir, bu nedenle astım, kronik öksürük gibi altta yatan pulmoner hastalıkları olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. MTX tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 3 ay hem kadın hem erkek hastalar kontraseptif önlem almak zorundadırlar. Tedavi başlangıcında yapılması gereken testler; tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit B ve C, Tbc testleri ve gerekli durumlarda HIV, gebelik ve pulmoner fonksiyon testleridir. İzleme ilk ay haftalık, sonraki ay iki haftada bir, daha sonra ayda bir kez yapılır, bu kontrollerde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yeterlidir¹²⁴. Gebelerde kategorisi X'dir ve kullanımı kesinlikle önerilmez. Anne sütüne geçtiği için emzirme döneminde de önerilmez. Çocuklarda AD'de MTX kullanımına ilişkin prospektif çalışma bulunmamaktadır. On iki haftalık MTX kullanımını düşük doz siklosporinle kıyaslayan tek bir retrospektif çalışmada MTX'in yavaş başlangıçlı, az relapsa neden olan etkili bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. Çocuklarda kümülatif doz hesabı yapılması ve karaciğer biyopsisi önerilmemektedir. İstenen etki elde edildikten sonra azaltılıp bırakılması önerilmektedir. Psoriasisli çocuk hastalardaki veriler MTX'in çocuklarda güvenilir olduğu yönündedir¹²⁵.

Mikofenolik asitler

Mikofenolik asitler, inozin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu yoluyla pürin biosentez yolağını bloke eden immünosupresif ilaçlardır. Mikofenolik asitler selektif olarak B ve T hücrelerini etkiler, bu sayede enflamatuvar bozuklukları direkt tedavi eden bir mekanizmaya sahiptir. AD'de dirençli olgular için endikasyon dışı kullanılabilir¹⁰²⁻¹⁰⁴. Mikofenolat sodyum GIS yan etkileri daha az olan bir formdur ancak AD'te mikofenolik asitlerle ilgili deneyimler sadece mikofenolat mofetil aittir, bununla birlikte onun da AD'te etkinliği belirsizdir. Etkisinin geç başladığı ve sadece yüksek dozda etkili olduğu, klinik remisyonun uzun olduğu gözlemlenmiştir^{102-104,126}. Mikofenolat mofetil AD tedavisinde C seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 3'tür. AD'li hastalarda mikofenolat mofetil dozu 0,5-3 gr/gün iken, mikofelat sodyumun AD'te kullanımı ile bilgi olmaması nedeniyle diğer hastalıklardaki tedavi dozları (360-1440 mg/gün) önerilebilir. Tedavi bırakıldıktan sonra relaps oranı ise bilinmemektedir. Mikofenolat mofetil oral süspansiyon, kapsül ve

tablet olarak bulunmaktadır ve günde 2 kez kullanılır¹²⁷. Mikofenolat mofetil genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma ve abdominal kramp en çok bilinen yan etkileridir. Enterik kaplı tablet kullanımı ile bu yan etkiler azaltılabilir. GIS semptomlarının gelişimi, baş ağrısı ve yorgunluk doz bağımlı değildir ve tedaviye uyumu zorlaştırır. Az sıklıkla, hematolojik (anemi, lökopeni ve trombositopeni) ve genitoüriner (sıkışma tipi inkontinans, sık idrara çıkma, dizürü) bozukluklar bildirilmiştir. Bakteriyel ve viral enfeksiyon risk artışı bildirilmemiştir. Diğer immünosupresif ajanlarda olduğu gibi deri kanserleri ve lenfoma açısından potansiyel risk taşırlar. Tedavi başlangıcında yapılması gereken testler; tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit B ve C, Tbc testleri ve gerekli durumlarda HIV ve gebelik testleridir. İzleme ilk ay 2 haftada bir, daha sonra 3 ay ayda bir kez, daha sonra 2-3 ayda bir yapılır ve bu kontrollerde tam kan sayımı ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yeterlidir. Gebelik kategorisi D'dir ve kullanılması önerilmez. İki veya daha büyük yaşta, şiddetli AD'li çocuk hastalarda mikofenolat mofetil monoterapi olarak kullanılmıştır. Artmış hepatik metabolizma nedeniyle doz 600-1200 mg/m² olarak vücut yüzey alanına göre hesaplanmaktadır. Bu hesaplama küçük çocuklarda 40-50 mg/kg/gün, adölesanlarda 30-40 mg/kg/güne denk gelmektedir. Yirmi dört hafta kadar herhangi bir zararlı etkisi görülmeden AD'li çocuklarda kullanımı olmasına rağmen, uzun dönem etkinlik veya güvenlik profili bulunmamaktadır^{128,129}.

Oral kalsinörin inhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus topikal olarak AD tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış topikal ajanlardır. Takrolimus organ nakli reddi profilaksisi için oral kapsül ve intravenöz çözelti formülasyonlar şeklinde ülkemizde de kullanılmaktadır. Pimekrolimus sistemik formu ise henüz yoktur. AD tedavisinde sistemik kalsinörin inhibitörleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Veriler AD tedavisinde sistemik kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının önerilmesi için yetersizdir^{99,102-104}.

interferon-gama

Doğal öldürücü hücre üretimini indükler ve makrofajların oksidasyonunu artırır. IFN- γ , klinik çalışmalarda şiddetli AD'de etkili görülmüştür ancak tedaviye cevap vermeyen ya da şiddetli olan AD'li hastalarda alternatif tedavi olarak düşünülmelidir². IFN- γ 'nin AD tedavisindeki etkinliğini gösteren az sayıda çalışma vardır^{130,131}. IFN- γ AD tedavisinde B seviyesinde önerilmekte ve kanıt düzeyi 2'dir. AD'nin tedavisi için IFN- γ önerilen optimal doz bulunmamaktadır. Genellikle haftada 3 kez uygulanır^{132,133}. Başlıca yan etkiler; yorgunluk, ateş, bulantı, kusma, kas ağrısı olarak görülmektedir. Tedavi öncesi testler tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tahlilini içerir ve tedavi sırasında 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Gebelerde teratojen etki bilinmemekte olup kullanımı önerilmemektedir. Ancak ilacı kullanırken gebe kalanlarda ise sadece izlem önerilmektedir. Emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir. Çocuk yaş grubuna özgü özel öneriler yoktur.

Biyolojik ajanlar

Dupilumab

Anti IL-4 monoklonal antikordur. 2017 Mart ayında FDA tarafından AD tedavisinde onay almıştır ve AD tedavisinde onay alan ilk ve tek biyolojik ajandır. İki faz 3 çalışmada SOLO1 ve 2'de AD lezyon şiddet endeksinde %75 iyileşmeyi hastaların yarısında (%50 ve 48) elde ettiği görülmüştür. Yan etkileri arasında konjunktivit ve lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları

dışında ciddi bir durum gözlenmemiştir. Başarı oranı ve tedaviye getirdiği yenilikler açısından psoriasis tedavisindeki ilk biyolojik ajanlara benzetilmektedir. Şiddetli ve dirençli AD tedavisinde diğer ajanların etkili olmadığı veya yan etki nedeniyle kullanılamadığı durumlarda tavsiye edilmektedir. Ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır¹³⁴.

Rituksimab

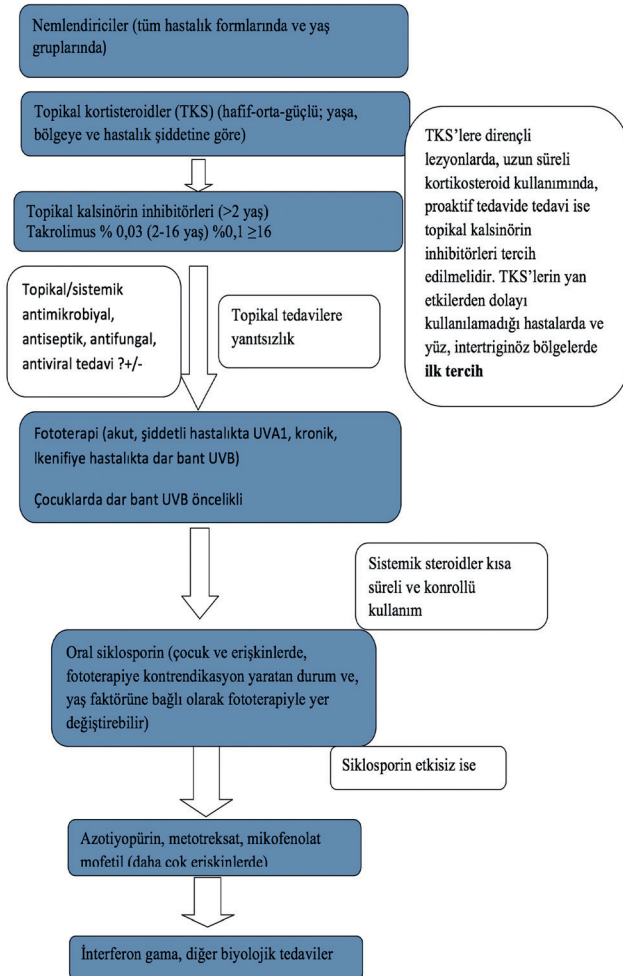
Anti CD-20 antikodur. B hücre çoğalması ve farklılaşmasını önler. Lenfomalar otoimmün hastalıklar ve pemfigus grubu hastalıklarda başarı ile kullanılmaktadır. AD'de ilk 5-6 olguda etkili bulunmuş etkisinin 5 aya kadar sürdüğü belirtilmiştir. Ancak daha sonraki yayınlarda etkisinin az olduğu gösterilmiştir¹³⁵.

Omalizumab

AD tedavisinde omalizumab etkinliğini değerlendirmek için sınırlı sayıda veri vardır. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada AD erişkin hastalarda omalizumab etkinliği araştırılmış, hastalarda tespit edilen yüksek serbest IgE düzeyleri azalmasına rağmen, klinik olarak iyileşme görülmemiştir¹³⁶.

Anti-tümör nekroz faktör ajanlar

Akut enflamasyon ve kaşıntı skorlarında belirgin azalma kaydedilmiş ancak uzun süreli etkileri yeterli bulunmamıştır. Bazı olgularda da semptom ve kaşıntıda akut alevlenme ve şiddetlenme bildirilmesi nedeniyle de önemlerini yitmişlerdir¹³⁵.



Şekil 4. Atopik dermatit için önerilen tedavi algoritması
UVA: Ultraviyole A, UVB: Ultraviyole B

Diğer tedaviler

JAK inhibitörü *tofacitinib* az sayıda hastada etkili bulunmuştur. Anti IL-6 monoklonal antikoru *Tocilizumab*'da az sayıda olguda etkili bulunmuştur. İntravenöz immünglobülin tedavisi birkaç olguda etkili bulunmuş, ancak daha sonra kullanılan hastaların çoğunda etkili bulunmamıştır. Fosfodiesteraz inhibitörü apremilast da AD'de denenen tedavilerdendir. Daha önce denenen efalizumab, alafcept, timopentin, propiltiyourasil, teofilin, papverin gibi tedaviler ise artık kullanılmamaktadır^{101-104,135}. AD'de önerdiğimiz tedavi algoritması Şekil 4'de özet bir şekilde gösterilmektedir.

Kaynaklar

- Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109-22.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014;70:338-51.
- Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al: Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. Allergol Int 2014;63:377-98.
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A: Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. PLoS One 2012;7:e39803.
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups: Is eczema really on the increase worldwide? J Allergy Clin Immunol 2008;121:947-54.
- Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF: Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. Semin Cutan Med Surg 2012;31:S18-22.
- Flohr C, England K, Radulovic S, et al: Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. Br J Dermatol 2010;163:1333-36.
- Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al: Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. Allergy 2010;65:911-18.
- Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al: Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 2010;130:2511-4.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al: Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. J Lipid Res 2012;53:2755-66.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441-6.
- Voegeli R, Rawlings AV, Breternitz M, Doppler S, Schreier T, Fluhr JW: Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. Br J Dermatol 2009;161:70-7.
- Kezic S, Novak N, Jakasa I, et al: Skin barrier in atopic dermatitis. Front Biosci (Landmark Ed) 2014;19:542-56.
- Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, et al: Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. J Allergy Clin Immunol 2011;127:954-64.
- Bieber T: Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-94.
- Katayama I, Aihara M, Ohya Y, et al: Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. Allergol Int 2017;66:230-47.
- Vestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyama H, Matsushima K, Larsen CG: A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. J Invest Dermatol 2000;115:640-6.
- Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, et al: A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Immunol Today 1998;19:359-61.
- Ziegler SF: Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2012;130:845-52.

20. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al: Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573-85.
21. Simon D, Aeberhard C, Erdemoglu Y, Simon HU: Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy* 2014; 69:125-31.
22. Novak N: An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:879-86.
23. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY: Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:178-89.
24. Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, Christensen GB, Deleuran B, Deleuran M: IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest Dermatol* 2011;131:150-7.
25. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al: IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol* 2012;132:1392-400.
26. 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;126:976-84.
27. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, 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;129:1031-9.
28. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al: Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:164-70.
29. Hirasawa Y, Takai T, Nakamura T, et al: Staphylococcus aureus extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. *J Invest Dermatol* 2010;130:614-7.
30. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al: Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503:397-401.
31. Buddenkotte J, Steinhoff M: Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010;65:805-21.
32. Oh MH, Oh SY, Lu J, et al: TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol* 2013;191:5371-82.
33. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al: A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:448-60.
34. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M: The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-36.
35. Weston WL, Howe W: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of atopic dermatitis (eczema). https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-atopic-dermatitis-eczema?source=search_result&search=atopic%20dermatitis&selectedTitle=2~150.08.03.2017
36. Ricci G, Dondi A, Patrizi A: Useful tools for the management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:287-300.
37. Rajka G, Langeland T: Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;144:13-4.
38. Emerson RM, Charman CR, Williams HC: The Nottingham Eczema Severity Score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. *Br J Dermatol* 2000;142:288-97.
39. Schmitt J, Langan S, Williams HC; European Dermato-Epidemiology Network: What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1389-98.
40. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157:645-8.
41. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001;10:11-8.
42. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157:238-44.
43. Rehal B, Armstrong AW: Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One* 2011;6:e17520.
44. Siegfried E, Korman N, Molina C, Kianifard F, Abrams K: Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2006;17:143-50.
45. Berth-Jones J: Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;48(135 Suppl):25-30.
46. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML: The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003;139:1417-22.
47. Charman CR, Venn AJ, Williams HC: The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol* 2004;140:1513-9.
48. Eichenfield LF: Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004;78(59 Suppl):86-92.
49. Schmitt J, Langan S, Williams HC; European Dermato-Epidemiology Network: What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1389-98.
50. 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.
51. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al: Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
52. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF: Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics* 2015;136:1530-38.
53. Tsakok T, Marss T, Mohsin M, et al: Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1071-8.
54. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
55. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, 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;126:1105-18.
56. Sicherer SH, Sampson HA: Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S114-22.
57. Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T: Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59:988-94.
58. Barnetson RS, Rogers M: Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002;324:1376-9.
59. Beyer K, Teuber SS: Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:261-6.
60. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218-33.
61. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, et al: Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:334-8.
62. Özkaya E: Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. *Nobel Tıp Kitabevleri*. Şubat 2015.
63. Nguyen TA, Leonard SA, Eichenfield LF: An update on pediatric atopic dermatitis and food allergies. *J Pediatr* 2015;167:752-6.
64. Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB: Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51.
65. Roehr CC, Reibel S, Ziegler M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B: Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
66. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al: The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-25.
67. Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C: An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:428-34.
68. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C: The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's

- egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:556-62.
69. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T: EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-84.
 70. Dai YS: Allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:157-66.
 71. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al: Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
 72. Taşkan O: Atopik Dermatit Deri Testlerinin Yeri. *Turk J Dermatol* 2013;7:236-41.
 73. de Bruin Weller MS, Rockmann H, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA: Evaluation of the adult patient with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:279-91.
 74. Seidenari S, Giusti F, Pellacani G, Bertoni L: Frequency and intensity of responses to mite patch tests are lower in nonatopic subjects with respect to patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003;58:426-9.
 75. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C: House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr* 2010;169:819-24.
 76. Darsow U, Lübke J, Taieb A, et al: Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:286-95.
 77. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H: Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
 78. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, 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;326:1367.
 79. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214:61-7.
 80. Korting HC, Schöllmann C, Cholcha W, Wolff L; Collaborative Study Group: Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1176-82.
 81. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW: Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:39-45.
 82. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, 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;71:116-32.
 83. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al: Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32:239-49.
 84. Simpson EL: Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin* 2010;26:633-40.
 85. Lio PA, Lee M, LeBovidge J, Timmons KG, Schneider L: Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:361-9.
 86. Tollefson MM, Bruckner AL; Section On Dermatology: Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics* 2014;134:e1735-44.
 87. Bayramgürler D, Odyakmaz Demiroy E: Psoriyaziste Topikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5:32-42.
 88. Chong M, Fonacier L: Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:249-62.
 89. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al: Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol* 2013;40:160-71.
 90. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ: Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-73.
 91. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C: Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:992-1002.
 92. Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, et al: Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:990-9.
 93. Nicol NH: Atopic dermatitis: the (wet) wrap-up. *Am J Nurs* 1987;87:1560-3.
 94. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP: Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002;204:50-5.
 95. Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L: A randomised study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema. *Arch Dis Child* 2006;91:164-8.
 96. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP: Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000;143:999-1004.
 97. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klinnert MD: Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:400-6.
 98. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, 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;27:156-62.
 99. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
 100. Ong PY: Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:396-9.
 101. Borlu M, Güler E: Current concept in the treatment of atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2007;1:133-41.
 102. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, 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;71:327-49.
 103. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218-33.
 104. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al: Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9.e1-27.
 105. Slater NA, Morrell DS: Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2015;33:289-99.
 106. Patrizi A, Raone B, Ravaoli GM: Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:511-20.
 107. Beggs S, Short J, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A: Applications of the Excimer Laser: A Review. *Dermatol Surg* 2015;41:1201-11.
 108. Gambichler T: Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res* 2009;301:197-203.
 109. Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group: Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
 110. Simons FE: Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:433-40.
 111. Bartra J, Mollol J, Montoro J, et al: Effect of bilastine upon the ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:24-33.
 112. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003871.
 113. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC: Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26.
 114. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al: Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137-40.
 115. Study Group of Neoral : Treatment for Atopic Dermatitis: Cyclosporine MEPC versus placebo for treating patients with severe adult atopic dermatitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Jpn J Clin Dermatol* 2009;63:73-82.

116. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E: A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:653-9.
117. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M: Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
118. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, et al: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
119. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al: Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:474-9.
120. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al: Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.
121. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ: Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.
122. Patel AN, Langan SM, Batchelor JM: A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012;166:701-4.
123. 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;29:1905-12.
124. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J: Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
125. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ: An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
126. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS: Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011;28:689-94.
127. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA: Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-84.
128. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV: Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32.
129. Murray ML, Cohen JB: Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:23-7.
130. Schneider LC, Baz Z, Zarccone C, Zurakowski D: Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:263-8.
131. Musiał J, Milewski M, Undas A, Kopinski P, Duplaga M, Szczeklik A: Interferon-gamma in the treatment of atopic dermatitis: influence on T-cell activation. *Allergy* 1995;50:520-3.
132. Reinhold U, Kukel S, Brzoska J, Kreysel HW: Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:58-63.
133. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD: Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998;134:799-804.
134. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
135. 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;30:729-47.
136. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G: Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8.