

DERLEME / REVIEW ARTICLE

Atopik dermatit patogenezi

The pathogenesis of atopic dermatitis

Yavuz Yeşilova¹, Bilal Sula², Engin Yavuz³

ÖZET

Atopik dermatit (AD), klinikte sık karşılaşılan ve tekrarlayan kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. AD özellikle endüstriyelmiş ülkelerin sorunudur. Ancak son yıllarda ülkemizde de AD sıklığı artmaktadır. Atopik dermatit'in patogenezinde birçok faktörün üzerinde durulmaktadır. Ancak etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak eğilimli kişilerde bir grup tetikleyici faktörlerin etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluşmaktadır. Bu makalede atopik dermatitin etyopatogenezi ile ilgili güncel literatür bilgileri gözden geçirilmiştir. *Klin Den Ar Derg 2010; 1(1): 62-67*

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, patogenezi, genetik, immünolojik

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla bebek ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, kronik, tekrarlayıcı yangısal bir cilt hastalığıdır¹.

Atopik dermatit sıklığı son 30 yıl içerisinde endüstrileşmenin artması ile iki-üç kat artmıştır. Gelişmiş ülkelerde AD sıklığı çocuklarda %15-30, erişkinlerde ise %2-10 oranında tespit edilmiştir². Gelişmemiş ülkelere göç eden insanlarda AD sıklığı artmaktadır³. Türkiyede AD, astım ve alerjik rinit gibi hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. Toplumumuzda görülme sıklığı %0.5 ile %1 olup, çocuklarda prevalansı %2.2 ile %6.3 arasında değişmektedir⁴. AD sıklıkla bebeklik döneminde başlar (erken başlangıçlı AD). Ancak yetişkin dönemde de (geç başlangıçlı AD) başlayabilir. Yaşamın ilk iki yılında etkilenen çocukların %50'sinden fazlasında IgE duyarlaşma bulgusu

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a very common and recurrent chronic inflammatory skin disease. Atopic dermatitis is a health problem for especially industrialized countries. However in recent years AD has been more common in our country. Multiple factors play a role in the pathogenesis of AD. Although the etiology is not clear, it may be related to immunologically deviated T cell functions with precipitating factors in genetically predisposed people. In present article, we reviewed actual literature on the etiopathogenesis of AD. *J Clin Exp Invest 2010; 1(1): 62-67*

Key words: Atopic dermatitis, pathogenesis, genetic, immunologic

yoktur ancak AD hastalığının seyri boyunca duyarlaşma oluşabilmektedir⁵.

Atopik dermatit, çocukların %70'i adolesan döneme girmeden kendiliğinden gerilemektedir. Kırsal alanlarda kentsel bölgelere göre AD sıklığı düşüktür. Kentsel bölgelerde AD sıklığının yüksek olması, bu bölgelerde yaşayan çocuklarda, çocukluk döneminde enfeksiyöz ajanlara maruziyetin daha az olması (hijyen hipotezi) ile ilişkilendirilebilir⁶.

Patogenezi

Atopik dermatit patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik olarak eğilimli kişilerde bir grup tetikleyici faktörün etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluşan "kaşın-tı-kaşıma döngüsü" aracılığı ile AD'in belirtileri oluşturmaktadır⁷. Atopik dermatit patogenezinde IgE ile oluşan tip I reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların patogenetik rol oynadığı ileri sürülmektedir⁸.

¹Silvan Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye, ²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Diyarbakır,

³Mardin Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Mardin, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Yavuz Yeşilova, Silvan Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Eposta: yavuzyesilova@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.03.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 29.10.2010

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2010, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

I. Genetik

Atopik dermatit gen-gen ve gen-çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks genetik bir hastalıktır⁹. Atopik dermatitte genetik faktörlerin rolü önemlidir ve yirmiden fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir¹⁰. 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p ve 3p26 kromozom lokusları AD ile birlikteliği gösterilmiş kromozomlardır¹¹. Genetik olarak belirlenmiş epidermal fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkilerinin bir sonucu olarak oluşan nonatopik dermatit hastalığın ilk belirtisidir. Daha sonra IgE aracılı duyarlanmaya eğilimlerinden dolayı hastalar duyarlı hale gelmektedir. Bu durum *S. aureus* enterotoksinleriyle desteklenir. Sonunda kaşıma doku hasarına ve yapısal proteinlerin salınımına neden olmakta ve bu da AD hastalarında IgE aracılı bir yanıtı tetiklemektedir. Vücudun kendi proteinlerine karşı oluşan duyarlaşma moleküler benzerlik üzerinden alerjiye sebep olan epitop ile insan proteinlerinin homolojisine bağlı olabilir¹².

Özellikle kromozom 5q31-33 olmak üzere birkaç aday gen mutasyonu AD'de tespit edilmiştir. Bunların tümü IgE senteziyle ilgili IL-4-5-12-13 ve GM-CSF gibi sitokinleri kodlarlar. Bu ve diğer sitokinler T lenfositlerin 2 ana tipi tarafından üretilirler. T helper 2 hücreleri IL-4-5 ve IL-13 üretir ve bunlardan ilk ikisi IgE üretimini stimüle ederler. T helper 1'de ise başlıca IL-12 ve IFN- γ sentez edilir. Bunlar IgE sentezini baskırlar ve IgG sentezini uyarır. 3q21 kromozomu T hücresi aktivasyonu ile ilişkilidir¹². Genlerdeki polimorfizmler Th1-Th2 dengesinin Th1'e kaymasına neden olan IL-18'i veya doğuştan immün sistem reseptörlerini kodlarlar. AD'li bir kişide baskın Th2 sitokinler B lenfositlerini etkileyerek IgE sentezini uyarmaktadır¹³.

Ebeveynlerin birinde AD varsa, çocuklarında AD prevalansı %56 oranında gözlenirken, ebeveynlerin ikisinde AD varsa prevalansı %81 oranında olur¹⁴. AD'li ikizlerde yapılan son çalışmalar; monozygot ikizlerde %75, dizigot ikizlerde %20 koncordans oranı olduğunu göstermektedir¹⁵.

II. Cildin bariyer fonksiyonu

Sağlam epidermal yapı fiziksel ve kimyasal maddelere karşı korumada ön şartı oluşturmaktadır¹⁶. Bariyerdeki bozulma sonucu transepidermal su kaybının artışı AD oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Üst keratinositler tarafından üretilen epidermal boynuzsu tabakadaki interselüler lipidler lameller cisimcikleri

oluştururlar. Korneal tabakadaki pH değişikliklerine bağlı olarak gelişen ciltteki seramid değişikliği bu lameller cisimcikleri bozmakta ve bariyeri etkilemektedir¹⁷. Epidermal adhezyonda rol alan enzimlerin ekspresyonundaki değişiklikler AD'li hastalarda bariyerin kırılmasına katkıda bulunmaktadır¹⁸. Epidermal değişiklikler ister birincil isterse yangıya bağlı olarak gelişen ikincil olsun önceleri nedeni açık değildi. Ancak immunohistokimyasal ve genetik çalışmalar sonucunda 1q21.3 kromozomunda kodlanan flaggrin gen (FLG) mutasyonunun AD hastalarında önemli bir rolü olduğu saptanmıştır¹⁹. FLG, epidermal differansasyon için anahtar bir proteindir. Epidermal iskeletin oluşumuna ve korneumun su tutma kapasitesine katkıda bulunmaktadır²⁰. Ancak epidermiste belirlenen diğer genetik (Örnek involukrin ve lorikrin gibi kornifiye zar proteinleri) ve lipid kompozisyonundaki değişiklikler bariyer disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır²¹. Altta yatan inflamasyon epidermal bariyer fonksiyonunda rol alan FLG ekspresyonunu değiştirebilir ve çevresel alerjenlerin deriden geçişinin artmasına izin verir, bunun sonucunda kaşıntı, yangı ve duyarlanma oluşmaktadır²².

III. İmmunolojik değişiklikler

Atopik dermatit hastalarında cilt inflamasyonunun mekanizmasının başlangıçta nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. Nöropeptidler, irritasyon veya kaşıma sonucu keratinositlerden salınan yangısal sitokinler bu inflamasyona yol açabilmekte veya T hücrelerine bağımlı olarak oluşabilir²³.

A. IgE yükseklği

Atopik dermatit hastalarının %75-80'inde IgE seviyeleri yüksek seyretmektedir^{24,25}. Son yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı AD'nin genellikle saptanabilir bir IgE duyarlaşma yokluğuyla oluştuğu ve bazı çocuklarda özellikle kızların çoğunda hiç bir zaman duyarlaşmanın oluşmadığı gösterilmiştir²⁶. Erken başlangıçlı AD'li hastalarda lezyonlar gözlendikten sonraki birkaç hafta-ay içerisinde sıklıkla IgE duyarlaşması oluşmaktadır⁵.

B. Duyarlaşmaun başlaması

Büyük molekül ağırlıklı polenler, ev tozu akarları, mikroplar ve gıdaların penetrasyonu için epidermal bariyer disfonksiyonu olması gerekmektedir. Polen molekülleri ve bazı gıda alerjenleri dendritik hücreler yolu ile Th2 aktivitesini artırır²⁷. Ciltteki T

hüresi sayısı neredeyse dolaşımda bulunandan 2 kat daha fazladır²⁸. Atopik ciltteki keratinositlerde yüksek düzeyde stromal-timik lenfoproteine benzeyen IL-7 üretimi olur, bu da dendritik hücreler yolu ile Th2 polarizasyonunu sağlamaktadır²⁹. Büyük miktarlarda GM-CSF veya kemokin gibi sitokinlerin üretimi oluşur, yaygın cilt inflamasyonu immüneyi etkileyebilir, dolaşımdaki monosit fenotipi değişmekte ve AD'de prostoglandin E üretimi artmaktadır³⁰. Bu faktörlerin tümü güçlü bir Th2 aktivitesi için gereklidir ve bunun sonucunda atopik duyarlaşma için uygun bir ortam oluşmaktadır. Atopik bir vericiden yapılan kan yapıcı kök hücre aşılmasından sonra alıcıda AD ve duyarlaşma meydana gelebilir³¹.

C. Dendritik hücreler

Atopik dermatitte dendritik hücreler IgE taşırlar ve yüksek afiniteli reseptörleri (FcERI) eksprese ederler³². Cilt lezyonlarında güçlü antiviral aktiviteye sahip interferon- γ sentezi yapan plazmasitoid dendritik hücreler her zaman mevcut değildir³³. Aksine miyeloid dendritik hücrelerin iki popülasyonu olan LH ve yangısal dendritik epidermal hücreleri vardır³⁴. Atopik dermatitte her iki hücre tipi tarafından IgE (Fc ϵ RI) için yüksek aktivite reseptörü eksprese ederler. LH hücreleri normal ciltte bulunmaktadır. Ancak yangısal dendritik epidermal hücreler sadece yangının olduğu ciltte görülmektedir. Bu hücreler alerjenleri alıp Th1 ve Th2 hücrelerine ve olasılıkla da düzenleyici T hücrelerine sunarlar¹¹. IgE LH hücrelerine bağlandıktan sonra IL-16 üretimi oluşmakta ve bu da ciltteki CD4+ T hücrelerini aktive etmektedir. LH, IL-16 dışında sadece sınırlı miktarda kemokinleri salgılar³⁵. Alerjenler LH tarafından tutulduğunda bilinmeyen bir mekanizma ile Th2 kutuplaşmasına katkıda bulunur ve yangısal dendritik epidermal hücreler Th1'in IL-12 ve IL-18 sentezine neden olur ve yangısal sitokinler salınmaktadır. Atopi yama testinde alerjene maruziyetten sonraki 72 saatte çok sayıda yangısal dendritik epidermal hücrenin epidermisi invaze ettiği görülmüştür³⁶.

D. Atopik Dermatitte İmmünopatogenez

Alerjene özgü CD4+ ve CD8+ lenfositler AD'li hastaların cilt lezyonlarında izole edilebilir. AD'de yangı bifaziktir, yani başlangıçta Th2 fazı mevcudiyeti varken, kronik fazda Th0 ve Th1 dominansı oluşmaktadır³⁷. Lezyonların akut fazında Th2 sitokinleri olan IL-4-5 ve IL-13 baskınlığı varken, kro-

nik lezyonlarda IL-5, IL-12, IFN- γ ve GM-CSF'de bir artış görülmektedir. Bu değişiklikler Th1 ve Th0 baskınlığının özelliğidir. Th0 baskın sitokine bağlı olarak ya Th1 ya da Th2 yönünde diferansiye olur. Th1 hücrelerinde IFN- γ ekspresyonundaki artışı takiben IL-12 sentezinde bir pik oluşur ve bu olaylar deride yangısal dendritik epidermal hücrelerin bulunmasına denk gelir³⁸. Derideki T hücrelerin artışı kompleks bir mediatör ağı tarafından yönetilir ki bu da kronik yangıya katkıda bulunmaktadır. Deride üretilen hemostatik ve yangısal sitokinler bu prosesle ilişkilidir³⁹. Deri lezyonlarında bulunan yangısal hücreler ve keratinositler yüksek miktarda kemoatraktanları üretir. Keratinosit kaynaklı timik stromal lenfoprotein dendritik hücrelerini, Th2 hücrelerini yangı bölgesine çeken timus ve aktivasyon düzenleme kemokinini (TARC/CCL17) üretmesi için uyarmaktadır⁴⁰. Bu yolla alerjik cevap başlar ve artar, invitro çalışmalarda desteklendiği gibi hücre öldürücü T hücreler tarafından IFN- γ üretimi meydana gelmektedir⁴¹. Th1 tarafından üretilen IFN- γ Fas reseptör yoluyla keratinosit apoptozuna neden olmaktadır⁴². AD'de regülatuar T hücrelerin rolü hala incelenmektedir. Bu hücrelerde IL-2 reseptörü (CD25) alfa zinciri ve transkripsiyon faktör FOXP3'ün yüksek düzeyde ekspresyonu karakteristiktir. AD'de dolaşımdaki düzenleyici T hücrelerin havuzunda bir artış vardır⁴³. Fakat cilt lezyonları fonksiyonel düzenleyici T hücrelerinden yoksundur. Düzenleyici T hücre kompartmanındaki karışıklıklar tam olarak anlaşılmamıştır ve kronik yangısal cilt hastalıklarının düzenlenmesinde düzenleyici T hücrelerin rolü anlaşılması zor bir konudur⁴⁴.

Fetal yaşamda Th2 hücre baskınlığı vardır. Doğumdan hemen sonra atopik olmayan infantlarda mikrobiyal stimulus ve inhalan alerjenlerle temas sonucu Th1 baskınlığı oluşmaktadır. Buna "immün sapma" denir. Atopik kişilerde ise bu sapma gerçekleşmemekte, Th2 baskınlığı doğum sonrasında artan bir şekilde devam etmektedir. Olağan dışı olarak bazı atopik kişilerde hem Th1 hem de Th2 sitokinlerini üreten Th0 hücrelerinin mevcudiyeti bilinmektedir⁴⁵.

Antijen dendritik hücreler tarafından işlendikten sonra naiv T hücrelerine sunulmaktadır. Naive T hücreleri ya IL-12 ve IL-18 ya da IL-4 etkisi altında Th1 ve Th2'ye veya Th0'a dönüşür. Th2 hücrelerinden IL-4-5 ve IL-13 salgılayan Th1 hücrelerinden IFN- γ salgılanır. Th0 hücreleri hem Th1 hemde Th2 sitokinlerini üretirler. Her iki Th tipinin fizyolojik

rolleri farklıdır. Normal şartlar altında Th1 ile Th2 arasında bir denge vardır. Alerjik hastalıklarda ve IgE sentezinin arttığı durumlarda belirgin bir Th2 baskınlığı oluşmaktadır¹¹.

Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, mekanik irritatif sinyaller ya da IgE'nin karışmadığı T hücre aracılı olaylar o bölgede bulunan dentritik hücrelerde fonksiyon değişiminin eşlik ettiği yangısal bir reaksiyonu başlatmaktadır. Bu hücreler ayrıca yerel üretilen timik stromal lenfoprotein (TSLP) sitokinine ve polen kaynaklı mediatörlere maruz kalırlar. Bunun bir sonucu olarak dentritik hücreler bölgesel lenf nodlarına göç eder ve alerjen özgün Th2 polarizasyonunu indükler. Yangısal reaksiyon ayrıca IgE aracılı duyarlanmanın gelişimini kolaylaştırarak uyarlayıcı immün sistem üzerinde önemli sistemik bir etki gösterebilmektedir¹¹.

AD'ın akut fazında alerjenlerin özgün IgE ve FcεRI'ye bağlanmasıyla LH aktive olur. LH monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve IL-16'yı üretmektedir. Alerjenlerden elde edilen peptitler LH tarafından T hücrelerine sunulmakta ve Th2 hücre profilini indüklemektedir. Deriye göçten sonra toplanmış monositler yangısal dentritik epidermal hücrelere (IDEC) dönüşür ve önyangısal IL-1-6 sitokinlerini ve TNF-α'yı üretirler. Bu hücrelerin IL-12 ve IL-18 üretmeleri Th2'den Th1/0 hücre baskınlığını oluşumuna katkıda bulunur ve böylece hastalığın kronik faza ilerlemesine yol açmaktadır¹¹.

IV. Atopik dermatitin patogenezinde *Stafilococcus aureus*'in rolü

Derinin doğal immün sisteminin AD'nin yangısal mikroçevresi tarafından süpresyonu AD'li hastaların %90'dan fazlasında derinin *S. aureus* ile kolonize olmasını açıklamaktadır⁴⁴. Bu görünüm alerjik duyarlaşma ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Kaşıntının artması ciltteki *S. aureus*'e bağlı olabilir ve *S. aureus* kaynaklı seramidin miktarının artması cilt bariyeri defektini arttırabilmektedir⁴⁶. *S. aureus* enterotoksini AD'de yangıyı arttırır ve enterotoksin özgün IgE meydana gelmesini provoke edebilir, bu da yangının şiddetini arttırır⁴⁷. Bu enterotoksin T hücrelerinde antijenden bağımsız proliferasyonu uyarmak için T hücre reseptörünün beta zinciri ve klass II MHC kompleksi ile direk etkileşime girmektedir. Bunlar aynı zamanda T hücrelerinin üzerinde bulunan ve deriye yönelen reseptör olan kutanöz lenfosit ilişkili antijen ve T hücrelerinin

toplanmasını sağlayan keratinosit kaynaklı kemokinlerin üretimini arttırmaktadır. Enterotoksinler, mononükleer hücrelerde glukokortikoid reseptörünün yarışma gösteren β izoformunu uyararak lokal kortikosteroid tedavisine direncin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca *S. aureus* enterotoksinleri, antijen sunucu hücreler üzerinde bulunan TNF reseptörü ile ilişkili glukokortikoidlerle indüklenen protein ligandın üretimini indükler ve bunun sonucunda düzenleyici hücrelerin süpresif aktivitelerinin baskılanması oluşmaktadır⁴⁶.

S. aureus ve ürünleri birkaç mekanizmayla duyarlaşmaya ve yangıya yol açarlar. *S. aureus* kaynaklı seramidaz, stratum korneum geçirgenliğini arttırır ve *S. aureus* enterotoksinlerinin süperantijenik kapasitesi T hücrelerini alerjenden bağımsız bir şekilde aktive eder. *S. aureus* T hücreleri üzerindeki deriye yönelen reseptör olan kutanöz lenfosit ilişkili antijenin (CLA) ekspresyonunu uyarır. *S. aureus* enterotoksinleri, keratinosit kaynaklı kemokinleri, timik stromal lenfoproteinini (TSLP) ve IL-31 salgısını arttırır. Enterotoksinler ayrıca T hücrelerinde kortikosteroid direncine katkıda bulunur ve düzenleyici T hücrelerinin aktivitesini değiştirirler. İmmün sistem tarafından üretilen *S. aureus* özgün IgE dentritik hücrelerin üzerindeki FcεRI-α reseptörlerine bağlanıp bu mikroorganizmaya karşı IgE aracılı bir reaksiyonu başlatabilir¹¹.

V. Kaşıntının mekanizması

Atopik dermatitte en önemli semptom hastanın yaşam kalitesini azaltan dirençli kaşıntıdır. Tedavide antihistaminiklerin kaşıntı üzerindeki etkinliklerinin azlığı veya yokluğu AD ile ilişkili kaşıntılarda histamin dışında başka faktörlerin varlığını düşündürmektedir⁴⁸. Nöropeptidler, sitokinler, proteazlar ve kininler kaşıntıyı tetikleyebilir. IL-13, T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir, kan yapıcı hücrelerin ömrünü uzatır ve epitelyal hücreler tarafından yangısal sitokinlerin sentezini uyarmaktadır. Güçlü kaşıntı uyarıcı olup lezyonlu ciltte hem IL-31 hem de reseptörünün aşırı sentezlenmesini sağlamaktadır⁴⁹. Bununla birlikte IL-31 invitro olarak yapımı *S. aureus* ekzotoksini tarafından artırılır. Bu bulgular AD'de kaşıntının oluşumunda IL-31'in majör bir rol oynadığını desteklemektedir⁵⁰.

VI. Atopik dermatitte otoimmünite

Aeroalerjen ve gıdalara karşı oluşan IgE tipi antikorlar şiddetli AD'li hastaların serum örneklerinde

manganez superoksit dismutaz ve kalsiyum bağlayan protein gibi keratinosit ve endotelial hücre proteinlerine karşı gösterilmiştir⁵¹. Bu IgE antikorlarının serum düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki bağıntılıdır. Kaşıntı muhtemelen keratinositlerden salınan hücre içi proteinlerin sonucu oluşmaktadır. Bu proteinler mikrobiyal yapılarıdaki moleküllere benzeyebilir⁵². Yetişkin AD'li hastaların %25'inde kendi proteinlerine karşı IgE antikorları mevcuttur. Erken başlangıçlı AD'li hastalarda yaygın kaşıntı, tedaviye dirençli bakteriyel enfeksiyonlar ve yüksek serum IgE düzeyleri hastalığın özelliğidir. Dahası kendi proteinlerine karşı oluşan IgE antikorları AD'li hastalarda yaşamın ilk yılında taranabilmektedir⁵³. Ciltteki bazı otoantijenlere karşı güçlü bir Th1 cevabı oluşmaktadır. AD'de oluşan IgE antikorları çevresel alerjenler tarafından uyarılabilir, fakat ciltte bulunan otoantijenlere karşı oluşan IgE alerjik yangının devamına katkıda bulunmaktadır. Bu yüzden AD alerji ve otoimmünite arasındaki sınırda duruyor gibi görünmektedir⁵¹.

VII. Birleştirici hipotez (Unifying Hypothesis)

Atopik dermatit, IgE ile ilişkili AD (gerçek AD, ekstrinsik AD) ve IgE ile ilişkisiz AD (nonatopik dermatit, intrinsik AD) şeklinde sınıflandırılabilir⁵⁴. AD ve nonatopik dermatit ifadesi iki farklı hastalıktır. Bununla birlikte cilt kuruluğu her iki hastalık için önemli bir durumdur, IgE duyarlaşmasını sadece geçici bir faktör olabilir, bu farklı hipotezin ortak bir noktada buluşmaya ihtiyacı vardır. Son zamanlardaki bilgilere göre AD doğal öyküsünün üç fazı vardır. Başlangıç fazı erken bebeklik dönemdeki dermatitin nonatopik formudur, duyarlaşma henüz oluşmamıştır. İkinci faz gerçek AD geçiş fazıdır. Hastaların %60-80'ninde genetik faktörlerin zemininde gıdalara veya çevresel alerjenlere karşı IgE duyarlaşması oluşmaktadır. Üçüncü fazda ise cilt hücreleri kaşımakla hasarlandığında AD'li hastaların büyük oranında IgE otoantikorlarının oluşumuna yol açan alerjenler salınmaktadır¹¹.

KAYNAKLAR

- Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:877-95.
- William HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:231-5.
- Horii KA, Simon SD, Liu DY, Sharma V. Atopic dermatitis in children in the United States, 1997-2004: visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patterns. *Pediatrics* 2007;120:527-34.
- Arıkan Ç, Nerin N Bahçeçiler. Atopik dermatit. *Allerji Astım Dergisi* 2001;3:22-4.
- Illı S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- Zutavern A, Hirsch T, Leupold, et al. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1301-8.
- Harmanyeri Y. Atopik dermatit etyopatogenezi. 1.Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri Program ve Metin Kitabı, İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2004;178-81.
- Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine 5th ed* Newyork, Mc Graw Hill, 1999;1464-80.
- Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *Immunobiology* 2007;212:499-503.
- Forrest S, Dunn K, Elliott K et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1066-70.
- Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, et al. Atopic dermatitis: a total genome scan for susceptibility genes. *Acta Derm Venereol* 2004;84:346-52.
- Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005;366:1223-34.
- Lange J, Heinzmann A, Zehle C, Kopp M. CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:456-7.
- Van Leent E, Bos JD. Atopic dermatitis. In: Katsambas A, Lotti TM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin: Springer-Verlag, 2003: 54-62.
- Larsen FS. Genetic epidemiology of atopic eczema. In: Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:113-24.
- Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:134-44.
- Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296-302.
- Hansson L, Bäckman A, Ny A, et al. Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice a model for chronic itchy dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;118:444-9.
- Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, et al. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res* 1996;288:442-6.
- Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol* 1986;115:84-92.
- Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978-88.

22. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:91-110.
23. Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:285-9.
24. Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
25. Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:302-18.
26. Yuksel H, Can D, Reisli I, et al. Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: A multicenter study in Turkey *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:362-67.
27. Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, et al. The major glycoprotein allergen from arachis hypogaea, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol* 2006;177:3677-85.
28. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004;4:211-22.
29. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673-80.
30. Denburg JA, van Eeden SF. Bone marrow progenitors in inflammation and repair: new vistas in respiratory biology and pathophysiology. *Eur Respir J* 2006;27:441-5.
31. Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, et al. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004;104:3086-90.
32. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53: 2:171-6.
33. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;119:1096-102.
34. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bierber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-53.
35. Novak N, Valenta R, Bohle B, et al. FcεpsilonRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clinical Immunol* 2004;113:949-57.
36. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:869-74.
37. Grewe M, Walther S, Gyufko K, et al. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995;105:407-10.
38. Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976;67:305-12.
39. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:178-89.
40. Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Winterberg F, et al. CCL1-CCR8 interactions: an axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. *J Immunol* 2005;174:5082-91.
41. Gilliet M, Soumelis V, Watanabe N, et al. Human dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells. *J Exp Med* 2003;197:1059-63.
42. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35.
43. Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:756-63.
44. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-83.
45. Till S, Durham S, Dickason R et al. IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gamma expression. *Immunology* 1997;91:53-7.
46. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:273-9.
47. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119-24.
48. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
49. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:411-417.
50. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:930-7.
51. Aichberger KJ, Mittermann I, Reininger R, et al. Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. *J Immunol* 2005;175:1286-94.
52. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1068-75.
53. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:706-9.
54. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, et al. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of Atopik Dermatitis patients. *British Journal of Dermatology* 2003;148:479-88.