

## Çocuklarda Atopik Dermatit *Atopic Dermatitis in Children*

### Öz

Atopik dermatit çocukluk çağının en sık görülen kronik deri hastalığıdır. Tanı klinik öykü ve fizik muayene bulguları temel alınarak günümüzde geçerliliği kanıtlanmış klinik tanı kriterlerine göre konulur. Özellikle erken başlangıçlı, tedaviye yeterli yanıt alınamayan ve deri tutulumunun yaygın olduğu ağır olgularda olası besin alerjisi birlikteliğinin belirlenmesi ve tedavi yönetiminin tamamen farklı olduğu immün yetmezlik ve genetik-metabolik hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması son derece önemlidir. Tedavinin temelini tetikleyicilerden kaçınma, deri bakımı ve anti-inflamatuar tedavi oluşturur. Tedavi başarısında düzenli hasta/aile eğitimi ve iyi hekim-hasta ilişkisi esastır. Ağır kliniğe sahip sistemik tedavi gerektiren olgularda ciddi yan etkilere sahip olmayan dupulimab gibi yeni immünomodülatör tedavi yaklaşımları klinik kontrolün sağlanmasında, yaşam kalitelerinin artmasında ve komorbidite gelişiminin önleminde umut ışığı olmuştur.

### Abstract

Atopic dermatitis is the most common chronic skin disease of childhood. The diagnosis is based on history and clinical findings and made according to the validated clinical diagnostic criteria. Determination of possible food allergy association particularly in cases with early onset, widespread skin manifestations and unresponsive to treatment, and to make a differential diagnosis from immunodeficiency and genetic-metabolic diseases where treatment management is completely different are extremely important. The basis of the treatment is avoiding triggers, skin care and anti-inflammatory therapy. Regular patient/family education and good physician-patient relationship are essential for treatment success. New immunomodulatory treatment approaches such as dupulimab, which do not have serious side effects in cases requiring severe clinical systemic therapy, has been a glimmer of hope in ensuring clinical control, increasing the quality of life and preventing the development of comorbidity.

Atopik dermatit (AD) hasta ve ailelerin yaşam kalitesi olumsuz yönde etkileyen akut alevlenmelerle karakterize kronik seyirli çocukluk çağının en sık görülen infla-

**Doç. Dr. Mustafa ARGÄ**  
**Prof. Dr. Koray HARMANCI**  
<sup>1</sup>*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı*  
<sup>2</sup>*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD*

#### **Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

**Doç. Dr. Mustafa ARGÄ**  
*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, 34722, Kadıköy/İstanbul*

**Tel/phone:** 0216 5669674  
**mail:** mustafarga@gmail.com

#### **Anahtar Kelimeler:**

Atopik dermatit, çocuk, tanı, tedavi, izlem

#### **Keywords:**

Atopic dermatitis, child, diagnosis, therapy, follow-up

**Geliş Tarihi - Received**  
17/02/2020  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
11/03/2020

matuar deri hastalığıdır (1,2). Bu derlemede güncel bilgiler ışığında AD kliniği, tanısı, tedavisi, doğal seyri ve eşlik edebilen komorbid durumlar anlatılmıştır.

### Epidemiyoloji

Dünya genelinde AD sıklığı %0,3-20,5 arasında değişmektedir. Ülkeler arasında AD sıklığı 60 kat farklılık gösterebilmektedir. Bu durum çalışmalar arasındaki metodolojik farklıların yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir (3). Ülkemizden yapılan çalışmalarda yaşam boyu AD sıklığı %17,1-%7,5 arasında bulunmuştur ve bölgeler arasında sıklığı farklılık gösterir (4). Günümüzde ülkemizdeki her on çocuktan birisi AD sahiptir.

### Atopik Dermatit Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler

Atopik dermatit genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan bir hastalıktır. AD gelişiminde hem epidermal bariyeri hem de immün sistem yanıtını etkileyen pek çok genetik yatkınlık gösterilmiştir (5).

Epidermal bariyeri oluşturan epidermisin en üst tabakası stratum korneum konak ile çevresel faktörler arasındaki ilk savunma mekanizmasıdır. Bu tabaka keratinositlerin farklılaşma sürecinde ortaya çıkan moleküllerin ve hücrenin kendisinin karmaşık organizasyonu ile oluşmaktadır. Bu tabakayı oluşturan matriks, korneodesmozomlar ve sıkı bağlantı noktaları, mikroorganizmaların ve alerjenlerin vücuda girişini önleyen, aynı zamanda derinin su kaybını da engelleyen etkin fiziksel ve fonksiyonel bir bariyer oluşturur (2). Epidermal farklılaşmada anahtar görev üstlenen Filagrin proteinini kodlayan genin fonksiyon kaybettirici mutasyonlarının neden olduğu epidermal bariyer bozukluğunun AD gelişiminde yol açabildiği farklı etnik gruplarda gösterilmiştir. Bu mutasyonlara sahip bireylerde AD gelişme riski 3.1- 4.7 kat arttığı, bu hastalarda diğerlerine göre AD kliniğinin daha erken başladığı, ağır ve persistan seyrettiği, astım gelişme riski ve egzema herpetikum gibi komplikasyonların görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir (6). Ancak her fonksiyon kaybettirici mutasyona sahip bireyde AD gelişmemektedir. Atopik dermatitli hastaların yaklaşık yarısında bu mutasyon mevcutken, bu mutasyona sahip kişilerin de yaklaşık yarısında AD gelişmektedir (5). Bu durum AD gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerinde rol oynadığı gösterir (2). Aynı zamanda son dönemde AD sıklığında görülen artış tek başına genetik yatkınlıkla açıklanamamaktadır. Endüstriyel gelişimle bir-

likte yaşam tarzındaki değişiklikler, artmış çevre kirliliği ve sigara dumanı maruziyeti gibi çevresel faktörlerde bu artışla ilişkilendirilir. Bu çevresel faktörler genetik dizide değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe sebep olabilir. Bu da DNA metilasyonu, histon kuyruklarının modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lar (miRNA) üzerinden oluşur (7).

Hamilelik, doğum ve doğum sonrası dönem immün toleransın başladığı, immün maturasyonun tamamlandığı bir evredir ve bu dönemdeki çevresel faktörler (artan çevre kirliliği, sigara maruziyeti, mikrobiyaya, diyet içeriği gibi) nedeniyle epigenetik düzenlemedeki bozulmalar AD başta olmak üzere alerjik hastalık gelişimine yol açabilir (5). Regulator T (Treg) hücreleri bu dönem immün yanıtın belirlenmesinde önemlidir. Bu hücrelerin fonksiyonları için forkhead box transcription factor 3 (FOXP-3) proteini gerekir ve bu proteinin üretimi DNA metilasyonu ile düzenlenir. Prenatal dönemde maternal alerji, sitokin üretimi, sigara maruziyeti kord kanında FOXP-3 gen lokusunun metilasyonunu etkileyebilir (8). Aynı zamanda AD gelişiminde timik stromal lenfopoetin (TSLP) önemli bir sitokindir ve AD'li hastaların keratinositlerinde TSLP üretimi artar. TSLP gen düzenleyici bölgesinde DNA demetilasyonu AD'li hasta epidermisinde TSLP artışına neden olur (5). Prenatal sigara maruziyetinin kord kanında TSLP gen demetilasyonuna yol açarak AD gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir (6). MikroRNA'lar (miRNA) kısa, tek zincirli RNA molekülleridir. Diğer işlevlerinin yanı sıra, lenfoid hücre serilerinin gelişiminde miRNA aracılı gen ekspresyonunun kontrolü önemli bir düzenleyicidir. Atopik dermatitli hastaların derilerinde bazı miRNA (miR-21, miR-146, miR-223) düzeyleri artar. Annenin prenatal sigara maruziyeti ile yüksek miRNA-223, düşük Treg sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (9). Doğumda düşük Treg sayısına sahip çocuklarda hayatlarının ilk üç yılında AD gelişimine yatkın olduğu belirlenmiştir (5). Epidermal bariyer ve immün sistemin epigenetik düzenlenmesindeki bozukluklar AD gelişiminde genetiğe katkı sağlar (2).

### Klinik

Atopik dermatitte klinik akut alevlenmelerin görüldüğü tekrarlayan egzematöz lezyonlarla karakterizedir (2). Hastalığı seyrine göre lezyonlarının özellikleri değişkenlik gösterir. Akut dönemde döküntü eritemli zeminde papulo-veziküler karakterdedir, deride ödem ve erozyonlar görülür ve sızıntı ve kabuklaşma oluşur. Subakut dönemde ise bunlara ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaş-

ma (likenifikasyon) ve ekskoriasyonlar vardır. Kronik dönemde ise eritem azalır ve likenifikasyon belirginleşir (4). Kliniğin her döneminde çocukların yaşam kalitelerini ciddi düzeyde etkileyen gece uykusunu, okul başarısını, sosyal aktiviteleri bozan şiddetli kaşıntı kliniğe eşlik eder. Cilt kuruluğu daima vardır ve kronik süreçte daha fazla belirginleşir (10).

Hastanın yaşına göre lezyonların anatomik dağılımı AD için tipiktir. Süt çocuklarında yanaklar, saçlı deri, kulak arkası, boyun, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve gövde tutulur. Bez bölgesi, inguinal ve aksillar bölge tutulmaz. Daha ileri yaşlarda yanak ve ekstremitte ekstensör yüzeylerdeki tutulumun yerini antekubital, popliteal bölge, el ve ayak bileği fleksör yüzlerin tutulumu alır. Göz çevresi ve el tutulumu yine ilerleyen yaşlarda görülür (1,5).

Klinik bulgular hayatın her döneminde ortaya çıksa da en sık üç ile altı ay arasında başlar ve hastaların %60'ı ilk bir yaşında %90'ı ise beş yaşından önce tanı alır (11). Günümüzde kliniğin ortaya çıktığı yaşa göre AD; çok erken başlangıçlı (3 ay-2 yaş), erken başlangıçlı (2-6 yaş), çocukluk çağı başlangıçlı (6-14 yaş), ergenlik çağı başlangıçlı (14-18 yaş), erişkin çağı başlangıçlı (20-60 yaş) ve çok geç başlangıçlı (> 60 yaş) olarak altı grupta sınıflandırılır (12). Bu sınıflandırma hastalığın seyri, ağırlığı, gelişebilecek diğer atopik hastalar ve komorbid durumların değerlendirilmesi ve izlenmesi açısından önemlidir. Çok erken ve erken başlangıçlı hastaların yaklaşık yarısında kli-

nik persistan özellik gösterir ve bunlarda besin alerjisi, alerjik rinit ve astım gibi diğer atopik hastalıklar gelişmektedir. Bu olguların önemli bir kısmında besin ve/veya aeroallerjenlere karşı duyarlanma "atopi" mevcuttur. Ergen ve erişkin çağda başlayan olgular ise daha fazla oranda hafif kliniğe ve kadın cinsiyetine sahiptir, bu hastalardaki atopi sıklığı düşüktür. Bu olgulardan bazılarının çocuk çağında nemli bölgede yaşayan subklinik AD kliniğine sahip bireyler olduğu, ilerleyen yıllarda kuru havaya sahip bölgelere yerleştiklerinde bu çevresel değişimlere bağlı olarak klinik bulguların ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Çok geç başlangıçlı hastaların önemli bir kısmını ise geçmişte AD'si olan, uzun yıllar boyunca remisyonda kalan ve yakınmaları ileri yaşta tekrarlayan hastalardır. Bunlarda genellikle klinik ağır seyretmektedir (4).

### Tanısal Değerlendirme

Atopik dermatitin tanısı, öykü, tipik morfolojik dağılım gösteren deri lezyonları ve eşlik eden bulgulara dayanılarak klinik olarak konur (2,4). Atopik dermatite özgü tanısal bir laboratuvar bulgusu veya histopatolojik özellik yoktur (10).

Günümüzde AD tanısında kullanılmak üzere geçerliliği kanıtlanmış bazı tanı kriterleri tanımlanmıştır (4). Bunlardan en sık kullanılanları Hanifin-Rajka ve İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleridir (Tablo 1) (13,14). Hanifin-Rajka, dört majör ve 23 minör kriterden oluşur ve tanı için

**Tablo 1.** Atopik dermatit klinik tanı kriterleri

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

### İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

#### Mutlaka olması gereken kriter

Deride kaşıntılı 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. Kisisel astım veya saman nezlesi öyküsü (dört yaşından küçük çocuklarda birinci derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü)
3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son bir yılda)
4. Görünür fleksural egzema (dört yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması)
5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (dört yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır)

hastanın en az üçer majör ve minör kritere sahip olması gerekir. İngiliz Çalışma Grubu tanı kriterleri ise bir mutlak bulgu ve beş majör kriterden oluşmaktadır. Her iki içinde olmazsa olmaz klinik özellikler aynıdır ve mutlaka bu özelliklerin her hastada değerlendirilmesi gerekir (4).

Öyküde cilt kuruluğunun varlığı, lezyonlarının tekrarlayıcı karakterde olup olmadığı ve kaşıntının eşlik edip etmediği mutlaka sorgulanmalıdır. Kuru cilt ve kaşıntı AD kliniğine mutlaka eşlik eder. Kaşıntı kliniğe eşlik etmiyorsa hastada AD tanısından uzaklaşılmalıdır. Kliniğin kendiliğinden veya uygulanan tedaviler ile düzelebileceği unutulmamalıdır. Akut alevlenmelere ve klinik bulguların tekrarlamasına yol açan irritan, alerjen, enfeksiyon ve stres gibi tetikleyici faktörler sorgulanmalıdır. Ailede ve/veya hastada eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı (alerjik rinit, astım, besin alerjisi) öğrenilmelidir (4,10).

Özellikle erken başlangıçlı, uygun tedaviye yeterli klinik yanıt alınamayan veya kliniğin sık tekrarladığı orta-ağır AD çocukların yaklaşık yarısında besin alerjisi birlikteliği görülebilir (10). Bu olgularda klinik bulguları ortaya çıkaran veya artıran şüpheli bir besin olup olmadığı aileye sorulmalıdır. Besin alımı ile klinik bulguların ortaya çıkış süresi AD immünopatogenezinde hem IgE (tip I - erken tip) hem de IgE aracılı olmayan (hücresele -geç tip) mekanizmaların birlikte rol oynaması nedeniyle farklılık gösterebilir (2). Bazı olgularda şüpheli besin alımı sonrasında IgE aracılı yolla dakikalar veya saatler içerisinde, IgE aracılı olmayan yolla günler içerisinde klinik bulgular ortaya çıkabilir. Her iki immün mekanizmanın da rol oynadığı olgularda ise hem erken hem de geç dönemde klinik bulgular gelişebilir. Bu nedenle şüpheli besinin aile tarafından tanımlanması her zaman kolay olmayabilir (10). Başta gastrointestinal sistem tutulumuyla giden diğer besin alerjisi klinik formlarıyla ilişki semptom ve bulguların sorgulanması olası besin alerjisi birlikteliği saptamak için son derece önemlidir.

Deri tutulumunu yaygınlığı AD kliniğinin ağırlığını gösteren en önemli parametredir. Klinik şiddeti değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılır (10). Bunlar arasında en yaygın kullanılanı “atopik dermatit ağırlık ölçeği” (SCORAD)’dir (1,2). Bu ölçekte deri tutulumunun yaygınlığı, lezyonların özellikleri (eritem, ödem/papulasyon, sulanma/ kabuklanma, ekskoriyasyon, likenifikasyon, kuruluk) ve bunların hastada yarattığı olumsuzlukların (kaşıntı ve uyku bozukluğu) bir formülle matematiksel hesaplaması yapılır. Bu ölçüğe göre 25’in altı hafif, 25-50 orta ve 50’nin üzeri ağır AD olarak tanımlanır (12).

Günümüzde kullanılan herhangi bir in-vivo veya in-vitro test AD için tanısal özelliğe sahip değildir. Tam kan sayımında saptanan eozinofili (>%4) ve/veya serum total IgE yüksekliği tanıda destekleyicidir ve eşlik eden atopi ve sistemik eozinofilik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (10). Ancak bu değerlerin normal olması hiçbir zaman hastanın AD olmadığı anlamına gelmez.

Bir tetikleyici faktör olarak aeroalerjen ve/veya besin duyarlılığını saptamak amacıyla deri prik testi (DPT) ve/veya serum alerjen spesifik IgE (sIgE) ölçümleri yapılabilir (4). İsminde “atopi” olmasına karşın yaklaşık hastaların yarısında yapılan DPT ve/veya sIgE ölçümleri atop saptanamayabilir (12). Bu testlerin negatif olması da kesinlikle AD tanısını dışlamaz ve tetikleyici olmadıkları anlamına gelmez. Aynı zamanda her zaman atopi saptanması da AD kliniği ile bu alerjenler arasında klinik ilişki olduğunu göstermez (10).

Özellikle yukarıda tanımlanan besin alerjisi riski yüksek çocuklarda süt, yumurta, yerfıstığı, kuruyemiş, buğday, balık, soya ve ülkemizde sık görülen mercimek gibi besinlere karşı atopi varlığı değerlendirilmelidir (10,16). Bu olgularda duyarlılık saptanan besin ile AD arasındaki ilişkiyi belirlemek için kısa süreli tanısal diyet eliminasyonu yapılabilir. Yeterli süre (en az  $\geq 2$  hafta) yapı-

lan tanısal diyet eliminasyonuna yanıt veren olgularda mutlaka aynı besinle yükleme testi yapılmalı ve AD kliniğinin tekrarladığı gözlenmelidir (4,10). Besin yükleme testinin ani sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme riski nedeniyle tüm müdahale şartlarının sağlandığı deneyimli alerji kliniklerinde yapılması son derece önemlidir.

Son on yılda alerjen duyarlılığının klinik ile ilişkili olup olmadığı daha yüksek seçicilikle gösterebilen “bileşene dayalı tanı testleri (BDT)” geliştirilmiştir (4). Serum alerjen sIgE testi ile bir alerjenin içindeki tüm proteinlere karşı var olan IgE antikoları ölçülürken, BDT ile duyarlanmanın moleküler düzeyde belirlenmesi sağlanır. Bu testler ile alerjenin konformasyonel ve lineer şekilde bulunan IgE tipinde antikoların bağlandığı her bir alerjenik epitopuna özgü antikoların ayrı ayrı değerleri ölçülebilmektedir. Böylelikle bir hastada klinik ilişkili gerçek duyarlanma ile çapraz reaksiyona bağlı duyarlanma ayırt edebilmekte, alerjenin alınması ile gelişebilecek reaksiyon riski ön görülebilmekte ve zamanla duyarlılık saptanan alerjene karşı klinik tolerans gelişme olasılığı değerlendirilebilmektedir. Ancak, bu testler halen geliştirilme aşamasında olup her alerjen için bu klinik ilişkiler tam olarak belirlenmemiştir.

Deri prik testi, sIgE ve BDT ile IgE aracılı (tip I - erken tip) reaksiyonlar değerlendirilirken atopi yama testi (APT) ile IgE aracılı olmayan (hücresele -geç) geç tip reaksiyonlar değerlendirilir (10). Deri prik testi ile karşılaştırıldığında APT'nin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür (17). Atopi yama testi, besin alerjisinden şüphelenilen AD'li olgularda DPT ve sIgE negatif bulunduğun-

da ve özellikle de geç tip reaksiyonlardan sorumlu olabilecek besinlerin saptanması amacıyla kullanılabilir. Aynı zamanda, aeroalerjen ilişkili semptomların varlığında DPT ve sIgE negatif ise; tetikleyicileri bilinmeyen orta-ağır AD hastalarda ve klinik önemi olmayan birden fazla atopi saptananlarda APT yapılmasını önerilmektedir. Bu testin uygulanmasındaki en önemli problem çoğu alerjen için ticari standardize preperatların bulunmamasıdır (4,10).

### Ayrırcı Tanı

Ayrırcı tanıda hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonun yerleşim yeri, lezyonun özellikleri, hastalığın seyri, eşlik eden klinik ve laboratuvar bulguları önemlidir. Ayrırcı tanıya giren hastalıklar Tablo 2'de verilmiştir (2,4,14).

Seboreik dermatit (SD) klinik pratikte AD ile en sık ayrırcı tanı gerektiren klinik tablodur. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde SD'in yüz lezyonları, yanlışlıkla AD ile karıştırılabilir. Saçlı deri, kaşlar, burun, yanak, kulak içi ve arkası, göğüs ve sırt ortası, koltuk altı ve kasık SD'de sıklıkla tutulur. Seboreik dermatitte lezyonlar yüzün orta hattında ve kaşlar tutulduğunda T şeklinde gözlenirken; AD'de bu bölgeler, aksillalar ve bez bölgesinde lezyon gözlenmez. Aynı zamanda AD'den farklı olarak, SD lezyonlarında sarımsak eritemli zeminde sarımsı yağlı skuamalar bulunur. Kaşıntı hiçbir zaman AD'deki şiddette gözlenmez (18).

Kontakt dermatitte (KD) AD gibi kaşıntılı bir hastalıktır. Lezyonlar AD'den farklı olarak alerjik ya da irri-tan maddenin temas ettiği alanlarda ortaya çıkar. Genel-

**Tablo 2.** Atopik dermatit ayrırcı tanısı

#### Kronik Dermatozlar

- Seboreik dermatit
- Kontakt dermatit (allerjik/irritan)
- Psoriasis
- Numuler dermatit

#### İnfeksiyon /infestasyonlar

- Skabies (uyuz)
- Dermatofitoz
- İmpetigo
- HIV'le ilişkili dermatozlar

#### Otoimmün hastalıklar

- Dermatitis herpetiformis
- Dermatomiyozit
- Lupus eritematozus

#### Maliniteler

- Kutanöz T hücreli lenfoma / Sezary sendromu
- Langerhans hücreli histiyositoz

#### Primer immün yetmezlikler

- Şiddetli kombine immün yetmezlik
- Agamaglobulinemi
- Hiperimmünglobulin E sendromu
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Ataksi telejeiktazi
- Digeorge sendromu

#### Metabolik ve Genetik Bozukluklar

- Netherton sendromu
- Ektodermal displaziler
- Keratozis pilaris
- Fenilketonüri
- Biotidinaz eksikliği
- Karboksilaz eksikliği
- Akrodermatitis enteropatika

#### Diğerleri

- İlaç erüpsiyonları
- Graft versus host hastalığı

likle elde (%80), daha az sıklıkta yüzde (%10) gözlenir. Ancak herhangi bir deri bölgesinde gözlenen kaşıntılı ekzematöz lezyon varlığında ayırıcı tanıda kontak dermatit akla gelmeli ve şüpheli temas sorgulanmalı/araştırılmalıdır. Lezyonlar neden olan madde/alerjen ile temas kesilince iyileşir (19).

Psoriasisde klasik lezyonlar eritemli zeminde sedefi beyaz renkli skuamalar ile karakterizedir; skuamalarının rengi nedeniyle sedef hastalığı adını alır. Hastalığın sevrete yerleştiği yerler saçlı deri, diz, dirsek ve sakral bölgedir. Tırnak ve eklem bulguları eşlik edebilir. Kaşıntı bazı hastalarda bulunabilir. Lezyonların sedefi beyaz renkli skuamla kaplı olması, yerleşim yeri farklılığı ile AD'den ayırımı yapılabilir (20).

Sacbies (uyuz), aile hikayesi, gece kaşıntısı, simetrik yerleşimli lezyonlar, tünel (sillon) ve polimorfik lezyonlar gibi klinik bulguların olduğu paraziter bir hastalıktır. Atopik dermatitten farklı olarak çoğunlukla el ve ayak parmaklarının yan yüzlerini ve bileklerde lezyonlar görülür. Hastalık insandan insana bulaşarak yayılır ve uzun süreli yakın temas hastalığın bulaşmasında en önemli etkenidir. Bu nedenle AD'den ayırımında 'aile hikayesi' sorgulanması gereken bir faktördür (21).

Dermatitis herpetiformis, gluten duyarlılığının eşlik ettiği simetrik polimorfik lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar, diz, dirsek, ekstremitelerde ekstansör yüzleri, omuzlar, saçlı deri ve kalçalara yerleşir. Geç yaşta ortaya çıkması, simetrik tutulum ve lezyonlu deri biyopsisinde dermal papillalarda nötrofilik mikroapseler ve granüller IgA birikiminin gözlenmesi AD'den ayırımı sağlar (10).

Erken süt çocukluğu döneminde başlayan orta-ağır kliniğe sahip, uygun tedavi uygulamalarına yanıtızsız, kliniğe büyüme ve gelişme geriliğinin, yaygın eritroderminin, sık tekrarlayan cilt ve sistemik enfeksiyonların, dismorfik bulguların, kronik ishal ve endokrinolojik problemlerin eşlik ettiği AD'li olgularda başta primer immün yetmezlikler ve metabolik hastalıklar öncelikle ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4).

## Tedavi

Atopik dermatit akut alevlenme ve remisyonlar ile seyrederek ve birden fazla bileşeni olan uzun süreli ve devamlı bir tedaviyi gerektirir (10,15). Tetikleyici faktörlerden korunma, deri bariyer fonksiyonunun düzeltilmesi ve nemlendirme, anti-inflamatuvar, anti-prüritik ve anti-mikrobiyal tedavi AD tedavisinin ana başlıklarını oluşturur (2). Bu çok yönlü tedavinin doğru bir şekilde uygulanabilmesi ve tedavi başarısı için hasta ve aile eğitimi son derece önemli

dir. Mutlaka tedavi hasta ve ailenin koşullarına, uygulanabilirliğine, eğitim düzeyine göre düzenlenmelidir (4).

## Hasta ve Aile Eğitimi

Akut alevlenmelerin eşlik ettiği kronik seyir; çocuk ile ebeveynleri arasındaki bağların zayıflamasına, çocukta uyku bozukluğuna, sosyal izolasyona ve akademik başarısızlığa yol açabilmektedir. Tekrarlayan alevlenmeler ve kronik seyir konularındaki bilgi eksikliği aile ve çocuklarda çaresizlik, suçluluk hissi, tükenmişlik, hayal kırıklığı gibi olumsuz duyguların gelişmesine yol açabilmekte, bu durum tedaviye olan güveni ve uyumu azaltarak tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir. Bu kısır döngüye giren ailelerde hastalığın kontrolü zorlaşmaktadır (22,23). Hastalığın izleminde ve tedavi başarısının sağlanmasında en etkili yöntem iyi bir doktor-hasta/aile işbirliğidir (24). Bu çerçevede öncelikle yakınmalar ve tedaviden beklentiler dikkatle dinlemeli, göz teması kurularak yöneltilebilecek sorular yanıtlanmalı, hastalığın seyri, tedavinin hedefleri, bileşenleri, riskleri, yararları ve akut alevlenmelerde yapılması gerekenler konusunda detaylı bir eğitim verilmelidir. Aynı zamanda bu eğitim ve işbirliği ek olarak beslenme, gelişme ve psikolojik konuları da kapsamalıdır (4).

## Tetikleyicilerden Korunma

Atopik dermatitte iritanlar, alerjenler, mikroplar ve stres akut alevlenmeleri tetikleyen faktörlerdir (Tablo 3) (25). Deriyi tahriş eden ve kurutan etkenlerden, özellikle sabun ve deterjanlardan kaçınmak gerekir. Yünlü, vücuda yapışan, deriyi tahriş edici sentetik kumaşlardan ve terleten giysilerden kaçınılmalıdır. Fazla formaldehit içeren giysilerde çocukta tahriş ve kaşıntıya neden olabilir, bu yüzden yeni alınan giysiler giyilmeden önce yıkanmalıdır. Çamaşırları yıkarken yumuşatıcılar kullanılmamalı ve deterjan tozlarının giysilerin üzerinde kalmaması için çamaşırlar bol su ile yıkanmalıdır. Çevre ısısının yüksek olması, nemli ortam, ortamdaki ani ısı değişiklikleri çocukta terlemeye ve kaşıntıya neden olur. Bu nedenle çevre ısısının 18-22°C arasında tutulması idealdir (26).

Duyarlılığa sahip hastalarda besinler, ev tozu, kedi köpek tüyleri, polen gibi aeroalerjenler ile karşılaşma semptomlarında artışa ve akut alevlenmelere neden olabilir (25). Ailelerin bir kısmı bazı besinlerin çocuğuna dokunduğunu düşünerek gereksiz uzun süreli eliminasyon diyeti yapabilmektedir (27). Bu durum özellikle hızlı gelişme ve büyüme çağındaki çocuklarda protein ve/veya

makro/mikro nutrient eksikliklerine yol açabilir. Bu nedenle hekim eliminasyon diyetine karar verirken dikkatli olmalı, tanıdan kesin emin olmalıdır. DPT veya serum sIgE düzeyleri ile besin atopisi saptanması eliminasyon diyeti için yeterli değildir, besin eliminasyon diyeti ancak klinik olarak kanıtlanmış besin alerjisi varlığında yapılmalıdır (4,10).

Ev tozu akarı, AD'li çocuklarda en sık görülen aeroalerjen duyarlılığıdır. Ev tozu akarına karşı alınan önlemlerinin etkili olduğunu değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Evi sık havalandırmak, ortam ısısını 18-19°C ve nemi %40-50 oranında tutmak, yün ve kuş tüyü yastık, yatak, yorganlardan kaçınmak, yatak, yastık kılıflarını, çarşafı haftada bir yıkamak, ev akarlarına geçirgen olmayan yatak kılıfları ve elektrik süpürgeleri kullanmak, çocuğun yatak odasında mümkün olduğunca az eşya bulundurmamak ev tozu akarlarına karşı alınabilecek önlemler arasındadır (28). Kedi ve köpek epiteline duyarlılığı saptanan olgularda hayvanın evden uzaklaştırılması önerilir, hayvan evden uzaklaştırıldıktan sonra bile evdeki alerjen seviyesinin azalması aylar sürebilir (15).

### Deri Bariyer Fonksiyonunun Düzeltilmesi ve Nemlendirme

Atopik dermatite görülen deri bariyer fonksiyon bozukluğu transepidermal su kaybının (TESK) artmasına ve cilt kuruluğuna yol açar (5). Aynı zamanda deriye alerjen ve iritan girişini kolaylaştırır ve inflamasyonunun de-

vamını sağlar. Bu nedenle, derinin nemlendirilmesi ve deri bariyer fonksiyonlarının düzeltilmesi AD tedavisinin temelini oluşturur (7). Klinik şiddetten bağımsız olarak tedavinin her basamağında derinin düzenli olarak her gün nemlendirilmesi gereklidir (29). Hafif AD'de temel birincil tedavi seçeneği iken orta-ağır klinikte tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır (4,10). Nemlendiriciler akut alevlenmeleri ve kortikosteroid kullanım ihtiyacını azaltarak ilaç yan etkisini azaltır (29).

Tedavide kullanılan nemlendiriciler değişik oranlarda yumuşatıcı (emoliyent), nem tutucu (humektan) ve kapatıcı (okluziv) içerir. Nemlendirici içerisindeki yumuşatıcılar (glikol, gliseril stearat, soya sterolü) derinin lipid bileşenini taklit ederek su içeriğinin artmasını, TESK'in azalmasını, lipid bariyerin etkinliğinin artırılmasını sağlar (30). Humektanlar (gliserol, üre, laktik asit) epidermise, dermis ve vücut dışı ortamdaki su çekerek epidermisenin nemlendirilmesini sağlarlar. Okluzivler (vazelin, dimetikon, mineral yağlar) ise deri yüzeyinde hidrofobik bir tabaka oluşturarak deriden suyun buharlaşmasını önler (31). Piyasada krem, merhem, yağ ve losyon formunda nemlendiriciler bulunur. Genellikle su bazlı olanlar yazın, yağ bazlı olanlar kışın tercih edilir. Nemlendiriciler yeterli miktarda (100 gr/hafta) ve sıklıkla kullanılmalıdır (4). Günde en az iki kez ve banyodan hemen sonra üç dakika içinde kullanılması önerilir. Nemlendirici seçerken hastanın yaşı, hastalık aktivitesi, etkinliği, güvenlik verileri ve tedavi maliyeti dikkate alınmalıdır (30). Bunların yanında

**Tablo 3.** Atopik dermatit tetikleyici faktörler

#### İrritanlar

- Sabunlar, deterjanlar
- Yünlü, kaba kumaşlar, terlemeye neden olacak sentetik, sıkı, deriye yapışan giysiler
- Koruyucu, boya, parfüm içeren nemlendiriciler ve kozmetik ürünleri
- Fazla miktarda formaldehit içeren giysiler
- Çamaşır ağartıcıları ve yumuşatıcılar
- Çok sıcak su ile banyo
- Ani ısı değişiklikleri
- Sıcak ve nemli hava
- Sigara dumanı

#### Alerjenler

- Besinler
  - o İnek sütü, yumurta, buğday, kuruyemişler, soya, mercimek, balık, kabuklu deniz ürünleri
- Aeroallerjenler
  - o Ev tozu akarları, polenler, küfler, hayvan epiteli (kedi, köpek)

#### Mikroorganizmalar

- Staphylococcus aureus
- Malassezia

#### Stres

en önemli kriter olarak seçimde hasta uyumunun en iyi olduğu nemlendirici tercih edilmelidir (4). Boya, parfüm veya koruyucu içeren nemlendiriciler deride irritasyona neden olabileceğinden kullanımı önerilmez.

Son dönemde yapılan çalışmalar, AD'ye sahip anne ve/veya babaların bebeklerine doğumdan itibaren düzenli nemlendirici kullanımının bu çocuklarda AD gelişme riskini azalttığını göstermiştir (32).

## Topikal Anti-inflamatuar Tedaviler

### Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS) anti-inflamatuar tedavide ilk seçenektir (10). Hastanın yaşı, lezyonlu vücut alanı, lezyonların karakteri ve uygulanacak bölgeye göre TKS'nin gücü ve içeriği seçilmelidir (4). Niedler'e göre TKS'ler zayıftan (grup I) güçlüye (grup IV) doğru sınıflandırılır (Tablo 4). Çocuklarda çok güçlü TKS'ler (grup IV) kullanılması genellikle tavsiye edilmemektedir. Özellikle yüz ve göz kapaklarındaki lezyonlara zayıf TKS (grup I) kullanılmalıdır (33). Düzenli nemlendirici kullanılmasına ve tetikleyici faktörlerden korunmasına rağmen semptomları devam eden dirençli hastalarda ve/veya akut alevlenmelerde tedaviye TKS eklenir. Akut alevlenmelerde sabah akşam olmak üzere günde iki kez iki hafta süreyle uygulanabilir. Hafif (kaşıntı, kepeklenme hafif eritem) varsa zayıf/orta güçlü (grup I-II); orta (orta derecede eritem, kepek, az sayıda papül ve ekzoriyasyon) varsa orta/güçlü (grup II-III); ağır (şiddetli ödem, infiltrasyon, likenifikasyon veya çok sayıda papül, vezikül, erozyon, ekzoriyasyon ve kaşıntılı nodüller) varsa güçlü TKS (grup III-IV) tercih edilebilir (10,33). Tedavi aniden kesildiğinde çoğunlukla klinik tekrarlar bu nedenle kullanım sıklığının azaltılarak kesilmesi önerilir. Hatta son dönemde orta-ağır kliniğe ve/veya düzenli nemlendirici kullanılmasına rağmen aynı vücut bölgelerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan hastalarda proaktif tedavi olarak haftada iki kez TKS kullanılması önerilir (4). Randomize kontrollü çalışmalarda klinik kontrol altına alındıktan sonra haftada iki kez orta güçte TKS'nin (flutikazon propionat ya da metilprednizolon aseponat) 16-20 hafta kullanımının alevlenmeleri azalttığı ve ilk alevlenmenin ortaya çıkma süresini geciktirdiği gözlenmiştir (34). Günümüzde TKS'ler proaktif tedavide haftada iki kez altı aya kadar güvenle kullanılmaktadır (33).

Özellikle yüksek güçlü TKS kullanımları sonrasında, hastanın yaşı, kullanım süresi ve uygulanan bölgeye göre değişen sıklıkta deri atrofisi, telenjektazi, stria, pigmen-

**Tablo 4.** Topikal kortikosteroidlerin güçlerine göre sınıflandırılması (Niedler sınıflaması)

Sınıf IV (Çok güçlü)	Betametazon dipropiyonat Diflukortolon valerat Klobetazon propiyonat
Sınıf III (Güçlü)	Betametazon valerat Diflukortolon valerat Flutikazon propiyonat Fluokortolon Mometazon furoat
Sınıf II (Zayıf güçlü)	Fluokortolon Flumetazon pivalat Flusinolol asetonid Hidrokortizon butirat Klobetazon butirat Metilprednizolon aseponat Prednikarbat Triamsinolol asetonid
Sınıf I (Az güçlü)	Hidrokortizon Hidrokortizon asetat Klokortolon pivalat Prednizolon

tasyon bozukluğu, akneiform döküntüler, hipertrikozis ve lokal enfeksiyonlar gibi lokal yan etkiler gelişebilir. Özellikle çocuklarda uzun dönem güçlü TKS'lerin kullanımı hipotalamo-pitüiter aksın baskılanması, Cushing sendromu ya da büyüme geriliği gibi sistemik yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerin çoğu uygunsuz kullanım ile ilişkilidir. Bu nedenle ailelerin tedaviye uyum ve doğru TKS kullanımını konusunda eğitilmesi son derece önemlidir (35).

### Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) AD tedavisinde kullanılan diğer anti-inflamatuar tedavi seçeneğidir (35). Pimekrolimus (%1) ve takrolimus (%0,03) iki yaş, takrolimus (%0,1) formu ise 15 yaş üzerinde kullanılır. Topikal kalsinörin inhibitörleri anti-inflamatuar etkilerini kalsinörin bağımlı-T hücresi aktivasyonunu inhibe ederek, pro-inflamatuar sitokin ve mediatörlerin üretimini baskılayarak gösterir. Mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek kaşıntıyı azaltırlar. Anti-inflamatuar etkinlikleri TKS'lere göre zayıftır. Randomize kontrollü çalışmalarda takrolimus (%0,1) ve (%0,03) sırasıyla orta güçteki (grup II) hidrokortizon butirat (%0,1) ve zayıf güçteki (grup I) hidrokortizon asetat (%0,1) ile benzer etkiye sahip oldukları bulunmuştur (36,37).

Bu ilaçların tedavide esas kullanım amacı kortikosteroid kullanım ihtiyacını azalmaktır (10). Uzun süreli TKS



kullanım ihtiyacı olan, TKS'ye direnç gelişen veya kullanımlarına bağlı yan etkiler gözlenen olgularda TKİ öncelikle tercih edilmelidir. Ayrıca yüz, göz kapakları, anogenital bölge lezyonlarında TKS'lere göre düşük lokal yan etkileri nedeniyle kullanılması önerilir. Sık alevlenme gösteren olgularda hafif klinikte kortikosteroid kullanımından kaçınmak, orta-ağır alevlenmelerde ise TKS tedavisinin devamında relapsları önlemek için TKS sonrası ardeşik tedavi olarak kullanılabilir (35).

Proaktif tedavi olarak TKİ'lerin haftada iki kez kullanımı yaşam kalitesini artırır ve akut alevlenmeleri azaltır (38). Çocuklarda topikal takrolimusun (%0.03) haftada iki kez etkilenen bölgelere 40-52 hafta süre ile proaktif uygulanması ile akut alevlenme sayısı ve TKS kullanım süresi azalmıştır (35). Proaktif tedavide yüz gibi hassas vücut bölgelerinin TKİ ile diğer etkilenen bölgelerin TKS ile tedavi edilmesi yararlı ve düşük maliyetli olabilir (37). Ancak TKS'ler ile TKİ'lerin aynı anda aynı bölgede kullanımı önerilmemektedir.

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin en sık görülen lokal yan etkileri genellikle tedavinin ilk günlerde ortaya çıkan deride yanma, batma ve kaşıntıdır. Bu bulgular uygulama sonrası beş dakika içinde başlar, bir saat kadar sürebilir, birkaç gün sonra da geçer. Hastaların bu yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi tedaviyi erken bırakmalarını önlemek için gereklidir (4).

### Topikal Fosfodiesteraz (PDE4) İnhibitörü

Bir topikal selektif PDE4 inhibitörü olan %2 bor-bazolu, benzoksaborol (Crisaborol) ABD ve Kanada'da sırasıyla 2016 ve 2018 yıllarında iki yaş ve üzeri çocuklarda AD tedavisi için onay almıştır. Avrupa ve Türkiye'de henüz kullanıma girmemiştir. Crisaborol, siklik AMP'deki fosfatı taklit eder ve PDE4 inhibisyonu yaparak Th2 kaynaklı sitokinleri baskılar ve inflamasyonu azaltır. Randomize çalışmaların sonuçları hem kısa (28 gün) hem uzun (52 hafta) dönem günde iki kez crisaborol kullanımının klinik bulgularda azalma sağladığını ve güven kullanılabilirliğini göstermektedir (39,40). Crisaborol hafif-orta şiddetli olgularda TKS ihtiyacı azaltır (41). Bu çalışmalarda en sık görülen lokal yan etkiler ilk günlerde ortaya çıkan uygulama bölgesinde ağrı, yanma ve batma hissidir ve bu semptomlar birkaç gün içinde geçmektedir.

### Fototerapi

Fototerapi tetikleyici faktörlerden korunma, etkin deri nemlendirilmesi, topikal anti-inflamatuar tedavile-

re (TKS, TKİ) rağmen klinik kontrol altına alınmadığı durumlarda ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılır (10). Fototerapi, kabinde tek başına durabilecek ve tedavi komutlarına uyabilecek yaşta olan (>8 yaş) çocuklar ve erişkinlerde uygulanabilir (4). Günümüzde ultraviyole dalga boylarına göre; geniş-bant (290-320 nm) ve dar-bant (311- 313 nm) UVB, dar-bant (340-400 nm) UVA ve PUVA kullanılır. Klinik pratikte en sık kullanılan dar-bant UVB kullanılır (15). Atopik dermatitte gözlenen deri kuruluğunu fototerapi de arttıracığı için, hastalara mutlaka nemlendirici kullanılması önerilmelidir. Fototerapinin etkisi geç başladığı için TKS'lere devam edilmelidir.

### Islak Pansuman Tedavisi

Islak pansuman derinin temizlenmesi, nemlendirilmesi, lezyonlar üzerine TKS uygulanması ve bu bölgelerin önce ıslak ve ardından kuru gazlı bez ile kapatılması işlemidir. Islak pansuman topikal tedavilerin deriden absorbe edilmesini kolaylaştırır, derinin su kaybını önler, kaşıntıya karşı fiziksel bir bariyer oluşturur (35). Islak pansuman orta-ağır AD alevlenmelerinde 7-14 gün süreyle kullanılır. Bununla birlikte ıslak pansuman tedavisi sırasında kullanılan TKS'lere bağlı gelişebilecek deri hasarı ve sekonder enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (42).

### Anti-pruritik tedavi (Kaşıntının Yönetimi)

Atopik dermatitte kronik kaşıntı en önemli klinik bulgulardan biridir. Klinik seyri ve yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkiler. Kaşıntı deri bariyer fonksiyonunun daha fazla bozulmasına ve inflamasyonun artmasına yol açar. Bu durumda kaşıntıyı daha da artırır ve kısır döngü oluşur (2). Bu nedenle AD tedavisinin temel parçalarından birisi anti-pruritik tedavidir (4).

Klinik pratikte kaşıntıyı önlemek amacıyla sıklıkla topikal ve/veya oral antihistaminler tercih edilmektedir. Ancak bunların tek başına kullanımı klinik fayda sağlamaz, hatta topikal antihistaminlerin kullanımı klinik seyri kötüleştirebilir (35). Bu nedenle hiçbir zaman topikal formların kullanımı önerilmez. Kaşıntıyı önleyebilmek için inflamasyonun kontrol altına alınması esastır (10). Bu nedenle deri bakımı ve anti-inflamatuar tedavilerin yeterli ve doğru kullanılmasına rağmen kaşıntı şikayeti devam eden hastalarda oral antihistaminler kullanılabilir. Şiddetli kaşıntı nedeniyle uyku bozukluğu olan hastalarda, hidrokisizin gibi sedatif antihistaminiklerin kısa süreli kullanımı uygun olabilir. Bunun dışında çocuklarda sedatif

özelliklere sahip olmayan ikinci kuşak antihistaminler tercih edilmelidir. Bunlara rağmen şiddetli kaşıntısı devam eden seçili olgularda topikal anestetikler, topikal kanna-binoid reseptör antagonistleri, topikal kapsaisin de kullanılabilir (4).

### Anti-mikrobiyal tedavi

Deri bariyer fonksiyon bozukluğu ve antimikrobiyal peptitlerin yapımında azalma olması AD'li hastaları patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve sekonder deri enfeksiyonlarına yatkın hale getirir. Özellikle AD'li hastalarda başta s.aureus olmak üzere molluskum contagiozum, herpes simpleks, mantar ve malassezia furfur'a yatkınlık vardır (2). Atopik dermatit alevlenmelerinde sekonder S. aureus enfeksiyonu saptandığında veya viral enfeksiyonlarda kısa süreli sistemik antibiyotik veya antiviral ilaçlar kullanılmalıdır (10). Orta-ağır kliniğe sahip olguların %89'nından fazlasında S. aureus kolonizasyonu vardır. Staphylococcus aureus'un toksinleri ekzojen proteaz inhibitörleri olarak hareket ederek deri bariyerine daha fazla hasar verir ve alevlenmeleri tetikler. Bu nedenle sık alevlenme gösteren bu hastalarda S. aureus kolonizasyonunu önlemek için son zamanlarda antimikrobiyal tedavilerin kullanılması önerilmektedir (15). Bu amaçla öncelikle çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, NaOCl) içeren banyolar kullanılabilir. Çamaşır suyu banyoları ucuz, kolay uygulanabilen, ulaşılabilir alternatif antiseptik tedavi olarak kabul görmektedir (43). Çamaşır suyu banyolarının önemli bir yan etkiye sahip olduğu ve antibiyotik direnç gelişimine neden olduğu gösterilememiştir (337, 338). Çamaşır suyu banyosu olarak %0.005 konsantrasyonda sodyum hipoklorit (NaOCl) içeren banyolar güvenli bulunmuştur (44). Uygulama, 150 litrelik küvete 125 mL (yarım kupa) %6'lık ev tipi çamaşır suyu karıştırıldıktan sonra hastanın suyun içine 'batırılıp bekletilmesi' şeklinde yapılmalıdır. Genel yaklaşım, orta-ağır AD'li ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalara haftada iki veya üç kez, beş ile on dakika süre ile banyo uygulanması yönündedir (35).

### Vitamin D

Vitamin D ile AD arasındaki ilişkiyi değerlendiren klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Özellikle kış aylarında klinik bulguları artan AD'li çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, vitamin D replasmanı yapılmasının AD şiddet skorunu azalttığı gösterilmiştir (45,46). Günümüzde yeterli kanıt olmamakla birlikte vitamin D eksikliği sap-

tanan AD'li çocuklara replasman tedavisi yapılması önerilir (4).

### Probiyotik ve Prebiyotikler

Son on yılda AD tedavisinde probiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Günümüzde rehberler tarafından çalışmalarda farklı probiyotik şuşları kullanılması ve çalışma sonuçları arasındaki farklılıklar nedeniyle probiyotiklerin AD tedavisinde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (47,48). Ancak temel tedavi uygulamaları ile kliniğin kontrol edilemediği hastalarda denenebilir (10).

AD gelişimi için yüksek riske sahip çocuklarda prenatal ve erken postnatal dönemde probiyotik kullanımının AD gelişimini önleyici etkisi olabileceği yapılan çalışmalar ve bu çalışmaları kapsayan meta-analiz raporlarında gösterilmiştir (49). Ancak buradaki etkinin kullanılan probiyotik şuşu ile yakın ilişkili olabileceği ve hali hazırda AD gelişimini önlemek için yararlı bir probiyotik şuşunu önermek için yeterli kanıt olmadığı ifade edilmektedir (4).

### Sistemik Tedaviler

Yukarıda detaylı olarak anlatılan temel tedavilere yanıt alınamayan olgularda sistemik tedaviler kullanılması gerekir (1,4,10,15). Bunlar orta-ağır AD kliniğine sahip hastalardır. Ağır klinik tablo olguların %20'sinde gelişir ve bu olguların %5'i tüm tedavilere dirençlidir.

Sistemik tedavide immünsüpresif veya immunmodülatör (biyolojik ajanlar) ilaçlar kullanılır (1). Sistemik kortikosteroid ve siklosporin A klinikte en sık kullanılan immünsüpresif ilaçlardır (10). Azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, interferon- $\gamma$  tedavileri de daha nadir kullanılan immünsüpresif ilaçlardır. Bu ilaçların her hastada tedavi etkinliklerinin aynı düzeyde olmaması ve istenmeyen olası ciddi yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımları sınırlı olmaktadır (4).

Son dönemde klinik kullanıma giren ve halen araştırma aşamasında bulunan immünmodülatör tedaviler bu zor hastaların tedavisinde umut ışığı olmuştur (50). Dupilumab, IL-4 reseptör alfa alt birimine bağlanan ve IL-4 ve IL-13 sinyallerini önleyerek Th2 enflamasyonunu inhibe eden insan monoklonal IgG4 antikorudur. Atopik dermatitli hastaların semptom ve bulgularında hızlı ve belirgin bir iyileşme sağlar (51). Dupilumabın klinik etkisi doza bağımlı olarak ortaya çıkar ve uzun süreli kullanımında ciddi bir yan etki görülme sıklığı plaseboya benzerdir (4).

Dupulimab topikal tedaviler ile kontrol altına alınamayan orta-ağır AD'li on iki yaş üstü hastaların tedavisi için 2017'de FDA tarafından onay almıştır ve geçen yıldan itibaren ülkemizde de bulunmaktadır.

Bir IgE monoklonal antikorunu olan omalizumab klinik pratikte kullanılabilen bir diğer biyolojik ajandır (10). Bu tedavinin etkileri bazal serum total IgE düzeylerine bağlı gibi görünmektedir. Yapılan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde özellikle serum total IgE düzeyi 700 kU/L üzerinde olan hastalarda daha iyi klinik yanıt alındığı gösterilmiştir (52).

Bunların yanında klinik kullanıma girmeyen günümüzde klinik çalışmaları devam eden lebrikizumab, ustekinumab, janus kinaz (JAK) inhibitörleri ve apremilast diğer yeni umut verici immünomodülatör ilaçlardır (50).

### Doğal Seyir ve Komorbiditeler

Atopik dermatit, atopik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade eden atopik yürüyüşün ilk basamağını oluşturur (53). Atopik dermatitli çocuklarda altı yaşında astım gelişme riski AD olmayan çocuklara göre üç kat yüksektir ve yaklaşık yarısında adolesan döneme kadar astım gelişir (54,55). Alerjik rinit gelişme riski ise iki-üç kat artar ve yaklaşık olguların üçte ikisinde gelişir. Hayatın erken döneminde AD kliniği başlayan, erken dönemde aeroalerjen duyarlılığı gelişen ve orta-ağır kliniğe sahip olgularda astım ve alerjik rinit gelişme riski daha yüksektir (2).

Atopik dermatitli hastalarda besin duyarlılığının sıklığı da artar (4). Bir meta-analize göre çok erken başlangıçlı (üç aylıkken) AD sahip olanlarda olmayanlara göre besin duyarlılığı sıklığı altı kat fazla bulunmuştur. En sık yumurta, yer fıstığı ve inek sütüne karşı duyarlılık gelişir. Artmış besin duyarlılığına paralel olarak besin alerjisi sıklığı da artış gösterir (56). Bir doğum kohort çalışmasında erken başlangıçlı AD'li çocuklarda besin alerjisinin görülme riski yaklaşık 13 kat artmaktadır (57). Diğer atopik hastalıklarda olduğu gibi özellikle erken başlangıçlı, persistan ve ağır kliniğe sahip hastalarda besin alerjisi gelişme riski daha yüksektir (2).

Geçmiş dönem çalışmaların bazıları çoğu hastada AD kliniğinin yaşla birlikte düzeldiği göstermiştir (4). Son dönem çalışmalar ise hastaların yarısından daha azında yedi yaşından önce klinik düzelmenin görüldüğünü ve olguların %60'ında kliniğin remisyon ve alevlenmelerle erişkin yaşa kadar devam ettiğini ortaya koymuştur (58).

Son dönemde yapılan çalışmalar AD'nin kardiyovasküler hastalık, obezite ve diyabet riskini arttırdığını, nöropsikiyatrik ve kas-iskelet sistemi bozukluklarına zemin ha-

zırladığını ortaya koymuştur (59,60). Bu risk artışlarının birden fazla faktörle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Bunlardan ilki AD'deki kronik inflamasyonun deri ile sınırlı kalmaması ve sistemik karakterde olmasıdır (61). Başta kortikosteroidler olmak üzere hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların kümülatif etkisi bir diğer faktördür. Ayrıca yaşam kalitesinin bozulması, sosyal izolasyon, beslenme dengesizlikleri ve sedanter yaşam tarzına sahip olmaları diğer faktörleri oluşturur. Tüm bu faktörlerin non-atopik komorbidite gelişiminde etkileri birbirleriyle ilişkidir (59). Atopik dermatitli hastalar deri görünümülerinden ötürü rahatsızlık duyarak günlük aktivitelerden ve toplum içinde görünmekten kaçınabilirler. Atopik dermatitli çocuklarda ve ağır kliniği olanlarda kendilerine sataşılma, çevredeki insanların kendilerine bakması veya bulaşma olmasından çekinmesinden ötürü de hastaların toplumsal ilişkileri bozulabilir. Hastalarda AD'e bağlı kaşıntı, uykuda bozulma, deri bakımına harcanan zaman ve çocuk hastalarda deri bakımının yarattığı stres gibi faktörler de hayat kalitesinde bozulmaya yol açar. Hastalığın tüm bu olumsuz etkileri hastalarda psikolojik strese neden olmakta ve bu da deride kaşıntıya ve deri lezyonlarının alevlenmesine, anksiyeteye ve depresyona neden olarak bir kısır döngüyü oluşturmaktadır. Aynı zamanda AD'li çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda daha sık görülür (62,63).

Bu atopik ve non-atopik komorbid durumların erken dönemde tespiti veya önlenmesi, tedavinin en etkin şekilde düzenlenmesi, sürekli değişen faktörlere uygun hasta ve aile eğitimlerinin sağlanabilmesi için özellikle erken başlangıçlı, persistan seyirli orta-ağır AD'li çocukların deneyimli çocuk alerji ve immünoloji kliniklerinde izlenmesi son derece önemlidir.

### Kaynaklar

1. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014: 540-64.*
2. Novak N, Leung DYM. Role of Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis. In: Leung DYM, Szeftler SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice. 3th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016: 438-47.*
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368: 733-43.*
4. Kurtuluş A, Arga M, Asilsoy S, Avcil S, et al. *Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: National Guideline 2018. Asthma Allergy Immunol 2018;16 (Suppl 2):1-95*

5. Arga M. Atopic Dermatitis and Genetics. *Asthma Allergy Immunol* 2018; 16: 1-13.
6. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-27.
7. Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-Filaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51(3): 315-328.
8. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 223-32.
9. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, Olek S, et al. Lifestyle and Environmental Factors and Their Influence on Newborns Allergy Risk study group. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(2): 543-50.
10. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2): 295-9.
11. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 221-229.
12. Bieber T, D'Erme AM, Akdis C, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 58-64.
13. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994; 189: 41-46.
14. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 1088-1095.
15. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, 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: 729-747.
16. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, Kalayci O, Sackesen C. Phenotypes of IgE mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32(6): 47-55.
17. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, et al. The atopy patch test reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy* 2002; 57(7): 641-5.
18. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015; 91(3): 185-90.
19. Mowad CM. Contact dermatitis: Practice gaps and challenges. *Dermatol Clin*. 2016; 34(3): 263-7.
20. Gül Ü. Psoriasis. *Sağlıkın Başkenti Dergisi*. 2010(16): 18-21.
21. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005; 331(7517): 619-22.
22. Staab D, von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 84-90.
23. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatric Dermatol* 2006; 23: 428-436.
24. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Fortina AB, et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016; 42: 26.
25. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30: 289-307.
26. Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szewczyk A, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 409-20.
27. Thompson MM, Tofte SJ, Simpson EL, Hanifin JM. Patterns of care and referral in children with atopic dermatitis and concern for food allergy. *Dermatol Ther*. 2006; 19(2): 91-6.
28. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, Platts-Mills T. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 19; 1: CD008426.
29. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 531-7.
30. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 1218-33.
31. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci* 2014; 19: 542-556.
32. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 587-93.
33. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5): 657-682.
34. Peserico A, Stadler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801-807.
35. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul; 71(1): 116-32.
36. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005; 330(7490): 516.
37. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009; 54: 76-87.
38. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348-1356.

39. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4(PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 494-503.
40. Zane LT, Chanda S, Jarnagin K, Nelson DB, Spelman L, Gold LS. Crisaborole and its potential role in treating atopic dermatitis: overview of early clinical studies. *Immunotherapy* 2016; 8: 853-66.
41. SM. Hoy. Crisaborole ointment 2%: A review in mild to moderate atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 837- 43.
42. Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pit-telkow MR, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 100-6.
43. Lee M, Van Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2014; 4(4): 230-40.
44. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017; 100(3): 173; 177-192.
45. Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 781-789.
46. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:831.
47. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2018; 57(6): 635-641.
48. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 392.
49. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2014; 179: 580-92.
50. Wang D, Beck LA. Immunologic targets in atopic dermatitis and emerging therapies: an update. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 425-43.
51. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130-139.
52. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of Omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1719-22.
53. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 118-127.
54. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*. 2012; 12: 11.
55. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 565-9.
56. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1071-1078.
57. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110: 24-8.
58. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5(2): pii: 202.
59. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec; 19(6):821-838.
60. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Aug; 123(2):144-151.
61. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019 Jun 1; 29(3):250-258.
62. Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*. 2007; 215(2): 123- 129.
63. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological outpatients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(4): 984-991.