

ÇOCUKLARDA ATOPIK DERMATİT TANI VE TEDAVİSİ

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Ümmügülsüm DİKİCİ, Öner ÖZDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Atopik dermatit, tekrarlayan egzamatöz lezyonlar ve yoğun kaşıntı ile karakterize, alevlenme ve iyileşme periyotlarıyla seyreden yaygın bir inflamatuvar cilt hastalığıdır. Yaşa göre lezyonların görüldüğü bölgeler değişmekle beraber, hastalık her yaşta ve etnik kökenden insanı etkilemektedir. Yoğun kaşıntının gece uykusu düzenini bozması sonucu oluşan uykusuzluk, ağır egzamatöz lezyonların görüntüsü, kuru cildin sürekli bakım gerektirmesi, hastalar ve yakınları üzerinde psikososyal negatif etkilere neden olmaktadır. Bunun yanında epitel bariyer bütünlüğünün bozuk olması bu hastalarda gıda alerjisi, astım ve alerjik rinit dahil olmak üzere birden fazla komorbid hastalık riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Güçlü bir genetik yatkınlığı, epidermal disfonksiyonu, T hücre kaynaklı inflamasyonu ve mikrobiyal disbiyozu içeren patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Terapötik hedefler, kaşıntıyı azaltmaya ve hastalık kontrolünü sağlamaya odaklanan çok adımlı bir yaklaşım gerektirir. Hastalara temel cilt bakımı ve tetikleyicilerden kaçınma konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Üç yaşından küçük çocuklarda tetikleyici ajan olarak gıdalar, daha ileri yaşlardaki hastalarda ise aeroalerjenler akılda tutulmalıdır. Mikrobiyal disbiyozun düzeltilmesine yönelik probiyotik tedavi güncel literatürde yerini almaktadır. Tüm bunların yanında tedavinin her basamağında cildin nemlendirilmesi yer almalıdır. Nemlendirme, tedavi basamaklarının temelini oluşturmaktadır. Antihistaminiklerin kaşıntıyı gidermek amaçlı kullanılması tartışmalıdır. Sedatif etkili antihistaminiklerin kısa süreli kullanımının uyku üzerine olumlu etki yaptığı bilinmektedir. Hastalığın alevlenme döneminde ve/veya kronik/tekrarlayan lezyonlarda topikal antiinflamatuvar ajanlar düşünülmelidir. Bununla birlikte, orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisi halen zordur. Yeni, etkili, güvenli ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Topikal ve sistemik tedavi seçenekleri olsa da atopik dermatitin günümüzde küratif bir tedavisi mevcut değildir. Fakat giderek artan sayıda yenilikçi ve hedefe yönelik tedaviler, dirençli atopik dermatiti olan hastalar da dahil olmak üzere hastalık kontrolünün sağlanması için umut vaat etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Atopik dermatit, Çocuk, Tanı, Tedavi.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin disease characterized by recurrent eczematous lesions and intense itching with periods of exacerbation and recovery. Although the areas where lesions occur vary depending on age, the disease affects people of all ages and ethnic backgrounds. Insomnia caused by intense itching disrupting night sleep patterns, the appearance of severe eczematous lesions, and dry skin requiring constant care cause negative psychosocial effects on patients and their relatives. Furthermore, impaired epithelial barrier integrity has been associated with an increased risk of multiple comorbid diseases, including food allergy, asthma, and allergic rhinitis in these patients. Its complex pathophysiology includes a strong genetic predisposition, epidermal dysfunction, T cell-mediated inflammation, and microbial dysbiosis. Therapeutic goals require a multi-step approach focused on reducing pruritus and achieving disease control. Patients should be advised on primary skin care and avoiding triggers. Foods should be considered triggering agents in children under three years of age, and aeroallergens should be considered in older patients. Probiotic treatment for correcting microbial dysbiosis takes its place in the current literature. Moisturizing the skin should be included in every step of the treatment. Skin moisturization is the cornerstone of all treatment steps. The use of antihistamines to relieve itching is controversial. It is known that short-term use of sedative antihistamines has a positive effect on sleep. Topical anti-inflammatory agents should be considered during flare-ups and/or chronic/recurrent lesions. However, moderate to severe atopic dermatitis remains difficult to treat. New, effective, safe, and targeted treatments are needed. Although topical and systemic treatment options exist, there is currently no curative treatment for atopic dermatitis. However, a growing number of innovative and targeted therapies hold promise for achieving disease control, including in patients with refractory atopic dermatitis.

KEYWORDS: Atopic Dermatitis, Child, Diagnosis, Treatment.

Geliş Tarihi / Received: 11.02.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Ümmü Gülsüm DİKİCİ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

E-mail: uglm@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-7435-1108, 0000-0002-5338-9561

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) hastaların ve yakınlarının sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyen, psikolojik etkiler oluşturan kronik inflamatuvar, kaşıntılı bir cilt hastalığıdır (1). Bu derlemede güncel literatür ışığında çocuklarda AD'nin kliniğini, tanısını, tedavisini, doğal seyrini ve AD'ye eşlik edebilecek komorbid durumları anlatıyoruz.

EPİDEMİYOLOJİ

1970'lerden bu yana, AD insidansı sanayileşmiş ülkelerde 2 ila 3 kat artmış olup, çocukların yaklaşık %15-20'sini, ergenlerin %5-20'sini ve yetişkinlerin %1-3'ünü etkilemektedir (2). Bununla birlikte, Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması, prevalansın coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük ölçüde değiştiğini bildirmiştir (3).

Ülkemizde, ortalama 10 yaş grubu çocuklarda, beş farklı şehirde (Manisa, Ankara, Van, Antalya ve Trabzon) yapılan çok merkezli çalışmada yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklığı araştırılmıştır. Yaşam boyu AD sıklığı %17.1, son 12 ay AD sıklığı %8.1, doktor tanılı egzama sıklığı %2.6 ve fizik muayenede fleksural dermatit sıklığı %3.6 bulunmuştur. Son bir yılda ve hayat boyunca görülen AD sıklığı şehirler arasında farklılık oluşturmuştur (4).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Atopik dermatit patofizyolojisi çok faktörlüdür. Genetik bozukluklar, epidermal bariyer defektleri, immün disregülasyon ve mikrobiyom değişiklikleri arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir (5). Genetiğin rolü ilk olarak, atopik hastalık öyküsü olan ebeveynlerin çocuklarında AD'nin daha yüksek oranda görülmesi ile tanımlanmıştır (6). Bunun yanında filaggrin, lorikrin ve involukrin gibi kornifiye zarf proteinlerindeki fonksiyon kaybı mutasyonları, derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasına, trans-epidermal su kaybının artmasına, deri pH'sında asiditenin azalmasına neden olarak AD gelişimine zemin hazırlar (7).

Filaggrin mutasyonu olan AD hastalarında filaggrin mutasyonu olmayan AD hastalarına göre; daha erken başlangıçlı AD kliniği görüldüğü, kliniğin daha ağır ve persistan seyrettiği, egzama herpetikum gibi komplikasyonların ve astım gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (8,9).

İmmünopatogeneizde çok faktörlü etkileşim söz konusudur. Etkileşim içindeki hücreler arasında epidermal keratinositler, epitel hücreleri, lenfositler, antijen sunan dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri ve doğal (innate) lenfoid hücreler yer almaktadır. Hücre infiltrasyonunda ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositler ile daha az oranda CD8+ T lenfositler rol oynar (10). Gıda alerjenleri, aeroalerjenler ve otoantijenler immünopatogeneizde yer alan hücreleri aktive ederler. Enflamatuvar cevap ortamında bulunan kemokinlerin etkisiyle oluşmaktadır. Özellikle, mast hücreleri ve bazofilinlerin aktifleşmesi ve degranüle olmasıyla ortamda histamin, lökotrien, prostaglandin, proteaz gibi mediatörler ile TNF-a, IL-6, IL-8, IL-31 gibi pro-enflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. T yardımcı 2 (Th2) immün yanıtı, hasarlı deri epitel hücrelerinden salgılanan timik stromal lenfopoietin (TSLP) daha da pekiştirmektedir (11).

KLİNİK SEYİR VE BULGULAR

Atopik dermatit; akut alevlenmeler gösterebilen oldukça kaşıntılı egzamatöz deri lezyonlarıyla karakterizedir. Hastalık tipik olarak yaşa bağlı dağılım gösterir; akut, subakut ve kronik seyirli olabilir. Akut dönemde deri lezyonları; kaşıntılı eritematöz zeminde papüloveziküler lezyonlar ile karakterdedir, deri ödemlidir, sızıntı ve kabuklaşma oluşabilir. Subakut fazda, akut döneme ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaşma (likenfikasyon) ve ekzoriyasyonlar vardır. Kronik dönemde ise eritem geri planda kalarak likenifikasyon belirgin hale gelir (10).

Hayatın her döneminde klinik bulgular ortaya çıkabilir, fakat AD en sık üç ile altı ay arasında başlar. Hastaların %60'ı hayatın ilk 12 ayında, %90'ı ise beş yaşından önce tanı alır (12). Lezyonların tutulum bölgeleri yaşa göre değişmektedir. İnfantil dönemde yanaklar, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve gövde tutulur. Aksillar ve inguinal alanlarda ve bez bölgesinde tutulum beklenmez (1). Daha ileri yaşlarda ise popliteal bölge, antekubital alan, el ve ayak bileği fleksör yüzleri tutulumu beklenen bölgelerdir. Göz çevresi ve el tutulumu da hastalığın ileri yaşta görülen tutulumlarıdır (1,10). Hastalığın kliniğinin olduğu 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). Atopik dermatit kliniğinin seyri, ağırlığı ve beraberinde gelişebilecek komorbid durumların değerlendirilmesi ve izlenmesi açısından bu sınıflama yol göstericidir. Örneğin çok erken ve erken başlangıçlı hastaların yaklaşık yarısında klinik olarak persistan özellik görülür ve bu gruplarda gıda alerjisi, alerjik rinit ve astım gibi diğer atopik hastalıklar gelişmektedir. Bu olguların büyük bir kısmında gıda ve/veya aeroalerjenlere karşı duyarlanma "atopi" saptanır (10). Atopik dermatit kliniği hafif şiddetten, ağır dereceye kadar farklı şiddetlerde olabilir. Hastalığın klinik şiddeti "Atopik dermatit skorlama ölçeği" (*Scoring of Atopic Dermatitis -SCORAD*) ile değerlendirilebilir. Bu skorlama sisteminde nesnel ve öznel veriler birlikte değerlendirmeye alınır ve bir hesaplama yöntemi kullanılır. Skor <25 ise AD hafif şiddette; 25 ile 50 arasıdaysa orta; >50 ise ağır şiddette demektir (13).

TANISAL YAKLAŞIM

Atopik dermatit tanısı koyulması için özel bir laboratuvar bulgusu veya cilt biyopsisinde özel histopatolojik bir özellik yoktur. Atopik dermatit tanısı; hastanın öyküsü, deri lezyonlarının yaşa göre tipik dağılımı ve hastalığa eşlik eden bulguların varlığına bakılarak, klinik olarak konulur (10,14). Bunun yanında geçerliliğini koruyan tanı kriterleri tanımlanmıştır. Hanifin-Rajka tanı kriterleri en çok kullanılan tanı kriterleridir (**Tablo 1**). Hanifin-Rajka tanı kriterleri, dört majör ve 23 minör kriterden oluşur ve tanı için hastanın en az üç major ve üç minör kritere sahip olması gerekir (15).

Tablo 1: Atopik dermatit tanısında Hanifin-Rajka tanı kriterleri (15)

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

Öyküde cilt kuruluğu, lezyonların tekrarlayıcı vasıfta olması ve kaşıntının eşlik edip etmedi-

ği sorgulanmalıdır. Cilt kuruluğu ve kaşıntı; AD tanısı için mutlak olması gereken bulgular arasında yer almaktadır. Kaşıntının eşlik etmediği durumda AD tanısından uzaklaşmaktadır (10). Atopik dermatit hastalarında lezyonların uygun tedavilerle düzelebileceği, lezyonların tedavi olmadan kendiliğinden de remisyona girebileceği bilinilmektedir. Hastanın kliniğinde akut alevlenmelere ve şikayetlerinin tekrarlamasına neden olan tetikleyici faktörlerin (iritan, alerjen, enfeksiyon ve stres gibi) sorgulanması, tedavinin etkinliğinin sağlanması ve iyilik halinin devamı için çok önemlidir. Ailede ve/veya hastada eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı da (alerjik rinit, astım, gıda alerjisi, vb.) öğrenilmelidir (10).

Semptomları tetikleyen ajan olarak gıdadan şüphelenilmesi durumunda, gıda alımından sonra lezyonlar oluşana kadar geçen süre AD immünopatogenezi hakkında yönlendirici olmaktadır. Çünkü AD gıda alerjileri arasında hem erken hem geç reaksiyonun beraber görülebildiği mikst tip reaksiyon olarak bilinmektedir. Erken reaksiyonlar (ilk 4-6 saatte) IgE aracılı olmaksızın günler içerisinde ortaya çıkabilmektedir. Her iki reaksiyonun beraber olması halinde gıda alımı sonrası hem erken dönemde hem geç dönemde lezyonlar oluşabilir. Bu nedenle ailelerin olası gıdadan şüphelenmeleri her zaman mümkün olmayabilir (14,16). Tetikleyici ajan olarak aeroalerjen ve/veya gıda duyarlılığını saptamak için serum alerjen spesifik IgE (sIgE) ölçümü ve /veya deri prik testi (DPT) yapılabilir. Bu testlerin negatif olması AD tanısını dışlamaz. Bunun yanında tam kan sayımında serum total IgE yüksekliği ve/veya eozinofili varlığı da tanı koydurucu değildir, fakat tanıyı destekler (14). Gıda alerjisinden şüphelenilen, sIgE ve DPT'de duyarlılık saptanmayan çocuklarda IgE aracılı olmayan duyarlanma olarak süt, yumurta, kuruyemiş, buğday, susam gibi ülkemizde alerjisi sık görülen gıdalar akıldan tutulmalıdır. Öykü bu yönde derinleştirilmelidir. Gıda ile AD arasındaki ilişkiyi tanımlamak adına kısa süreli (en az 2 hafta) eliminasyon diyeti planlanıp, eliminasyona cevap sonrası gıda provokasyon testi yapılmalıdır. Gıda provokasyonu sonrası hasta AD kliniğinin tekrar oluşması açısından takip edilmelidir. Provokasyon testlerinin ani sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilmesi riski nedeniyle deneyimli alerji kliniklerinde yapılması önemlidir (10).

AYIRICI TANI

Hastanın yaşı, cinsiyeti, egzamanın yerleşim yeri, lezyonun etyolojik ve morfolojik özellikleri, eşlik eden sistemik bulguların varlığı, beraberinde laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda önemlidir. Ayırıcı tanıya giren kronik dermatozlar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalık ve diğer hastalıklar özetlenmiştir (**Tablo 2**) (17).

Tablo 2: Atopik dermatit ayırıcı tanısı (17)

Tanı	Yaş	Etyoloji	Morfoloji	Diğer özellikler
Kontakt dermatit	Her yaş etkilendir	Asırı duyarlılık reaksiyonu	Eritemli veziküller	Maruziyet yerinde döküntü meydana gelir
Uyuz	Her yaş etkilendir	Paraziter enfeksiyon	Lineer eritemli papüller	Geceleri yoğun kaşıntı
Seboreik dermatit	Her yaş etkilendir	Bilinmiyor	Sarı, yağlı pullanma	Saç derisi ve yüzde dağılım gösterir
Viral döküntüler	Çocuklarda sık görülür	Viral enfeksiyon	Yaygın eritematöz maküller ve papüller	Hastalıktan sonra düzelir
Sedef hastalığı (Psoriasis)	Çocuklarda nadir görülür	İmmün aracı	Gümüş pullu eritematöz yamalar	Tırnak tutulumu olabilir
Dermatit herpetiformis	Çocuklarda nadir	Otoimmün	Simetrik veziküller ve papüller	Gluten duyarlılığı ile ilişki
Molluscum contagiosum	Çocuklarda yaygın	Viral enfeksiyon	Küme halinde ten rengi papüller	Genellikle aylar içinde düzelir
İmpetigo	Çocuklarda yaygın	Bakteriyel enfeksiyon	Bal rengi kabuklar	Çok bulaşıcı
Timea korporis	Çocuklarda yaygın	Mantar enfeksiyonu	Kabarık kenarlı, eritematöz, halka şeklinde yamalar	Vücut kıvrımlarında sık görülür
Numuler egzama	Çocuklarda nadir	Bilinmiyor	Halka şeklinde eritematöz yamalar	Yamalar haftalar, aylar sürebilir
Ürtiker	Çocuklarda yetişkinlere göre daha az	İmmün aracı	Eritemli papüller veya plaklar	Genellikle 24 saat içinde düzelir
Kutanöz T hücreli lenfoma	Çocuklarda nadir	Bilinmiyor	Eritematöz, kuru lezyonlar	Döküntü yavaş yavaş gelişir
Hiper IgE sendromu	Çocukluk çağında tanı alır	Genetik mutasyon	Ağır egzematöz lezyonlar	Cilt absesleri, sık hastalanma, IgE >2000 kU/L
Wiskott-Aldrich sendromu	Erken çocukluk çağında tanı alır	Genetik mutasyon	Cilt kuruluğu, egzema benzeri lezyonlar	Hematokeza, mikrotrombositopeni, peteşi, sık hastalanma
Fenilketonüri hastalığı	İnfanıl dönemde tanı alır	Kalıtıl enzim eksikliği	Yüzde egzema benzeri lezyonlar	Açık ten ve mavi göz rengi, mikrosefali
Biotinidaz eksikliği	İnfanıl dönemde tanı alır	Kalıtıl enzim eksikliği	Vücutta ve saçlı deride eritematöz ve ekzfoliyatif lezyonlar	Konvulzyon, hipotoni, gelişme geriliği

Güncel klinik yaklaşımda özellikle erken çocukluk ve bebeklik döneminde AD ile en çok karışan lezyon seboreik dermatittir. Seboreik dermatitte (SD) kaşlar, burun, saçlı deri, kulak içi ve kulak arkası, koltuk altı ve kasık bölgesi sıklıkla tutulum gösterir. Atopik dermatitte ise bu bölgeler tutulmaz. Seboreik dermatitte lezyonlar eritemli zeminde sarı skuamlar şeklindedir. Kaşıntı hiçbir zaman AD kadar şiddetli değildir. Seboreik dermatit ve AD arasındaki farklar belirtilmiştir (**Tablo 3**) (18).

Tablo 3: İnfantil seboreik dermatit ve atopik dermatit arasındaki farklar

	İnfanıl seboreik dermatit	Atopik dermatit
Başlama yaşı	<2-10 hafta	<1 yaş
Tutulmuş alan	İntertriginöz alan (aksilla ve inguinal kıvrımlar), kaşlar, kulak arkası kıvrımlar, nazolabial kıvrımlar, boyun	Yanaklar, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri
Görünüm	Sarı yağlı pullanma, Somon rengi açık pembe lezyon	İnce kuru pullanma, açık kırmızı renkte lezyon
Kaşıntı	Hafif	Ciddi

Uyuz vakaları ülkemizde son birkaç yılda ciddi oranda artış göstermiştir. Tanının erken konulması bulaşın önüne geçilmesi açısından önemlidir. Atopik dermatit ile karıştırılması hastanın doğru tedaviye ulaşmasını geciktir-

mektedir. Bebeklerde AD'in el içi ve ayak tabanını tutmaması, uyuz hastalığında ise el içi ve parmak arası tutulumunun belirgin olması ayırıcı tanıda öne çıkmaktadır. Bunun yanında aile öyküsü ve gece uykudan uyandıran kaşıntı uyuz hastalığını düşündürmelidir (19). Eritemli zeminde sedefi renkli skuamalarla karakterize psöriazis, AD ile ayırıcı tanıya giren diğer bir dermatozdur. Psöriaziste diz, dirsek ve saçlı deri tutulumu beklenir. Tırnak ve eklem tutulumu olabilir. Lezyonların yerleşim yeri ve üzerinde sedefi renkte pullanmaların olması AD'ten ayırımını sağlar (20).

Yerinde ve uygun tedaviye yanıt vermeyen, beraberinde büyüme ve gelişme geriliğinin, yaygın eritroderminin, tekrarlayan cilt enfeksiyonlarının, sistemik enfeksiyonların, dismorfik bulguların eşlik ettiği AD'li hastalarda primer immün yetmezlik hastalıkları (doğuştan gelen bağışıklık kusurları) ve metabolik hastalıklar ön planda düşünülmelidir (10).

TEDAVİ

Atopik dermatit akut alevlenme ve aralarda iyilik haliyle dalgalı seyir gösteren, çok faktörlü kronik bir dermatozdur ve devamlı tedavi gerektirir. Bu nedenle AD'li tüm pediatrik hastalar ve hastalara bakım verenler sürekli hastalık eğitimi almalı ve AD eylem planı geliştirmelidir (21). Tedavinin ana başlıklarını tetikleyicilerden korunma, deri bariyer fonksiyonun düzeltilmesi ve cildin nemlendirilmesi, anti-inflamatuvar, anti-pruritik ve anti-mikrobiyal tedavi oluşturur. Tedavi planlaması hastanın ve ailesinin yaşam koşullarına, eğitim düzeyine ve tedavinin uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır (10).

HASTA VE AİLE EĞİTİMİ

Atopik dermatitli pediatrik hastalarda, potansiyel olarak uyku kalitesinin bozulmasıyla daha da kötüleşen, sosyal ve entelektüel gelişimleri üzerinde çeşitli olumsuz etkilere sahip olabilen bir dizi davranış problemi ortaya çıkabilir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum temelli 19 araştırmada, toplam 2-17 yaş arası 354.416 çocuk ve 18 yaş üstü 34.613 yetişkin hakkındaki veriler analiz edildiğinde, AD'li çocukların dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı alma olasılığının arttığı görülmüştür (23). Bu nedenle, pediatrik AD'in etkisi, hastalığın

patolojik yapısının ötesine uzanmaktadır. Hem hastalar hem de aileleri için AD'in psikososyal yönlerinin dikkate alınması, tedavinin gerekliliği ve devamlılığı konusunda bilgilendirilmeye ve eğitime olan ihtiyaçları göze çarpmaktadır. Hastalığın izleminde ve tedavide başarının sağlanmasında doktor ve aile/çocuk arasındaki iş birliği çok önemlidir. Bu bağlamda öncelikle hastanın şikâyetleri ve tedaviden beklentileri dikkatle dinlenmelidir, soruları yanıtızsız bırakılmamalıdır. Daha sonra hastalığın seyri, tedavinin hedefleri, bileşenleri, tedavide uygulanan ilaçlar, bu ilaçların yan etkileri ve faydaları, akut alevlenmelerde yapılması gerekenler konusunda detaylı bir eğitim verilmelidir (10). Nitekim Al-Naqeeb ve arkadaşları birinci basamak sağlık hizmetine başvuran çocuklar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, çoğu hastanın cilt bariyerine zarar verebilecek cilt bakım uygulamalarını kullandığını görmüşler ve hastaların uygun tedavi uygulamalarına rehberlik edecek önerilere olan ihtiyaçlarının altını çizmişlerdir (24).

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLERDEN KORUNMA

Atopik dermatitli hastalarda akut alevlenmeye neden olabilecek etkenler iritanlar, alerjenler, mikroorganizmalar ve stres alt başlıklarında toplanabilir (25). İritan olarak en çok bilinen ve günlük hayatta maruz kalınan etkenler; sabunlar, deterjanlar, yünlü kaba kumaşlar, parfüm içeren nemlendiriciler ve kozmetik ürünleridir. Deriyi tahriş edebilecek ve kurutabilecek bu etkenlerden uzak durulmalı, çamaşır yıkarken yumuşatıcılardan kaçınılmalı ve mümkünse çamaşırlar deterjandan arındırmak için bol su ile durulanmalıdır. Yeni alınan kıyafetler yıkaılmadan giyilmemelidir. İdeal olarak hastanın terlememesi ve kaşınmaması için oda ısısının 18-22°C arasında tutulması önerilmektedir (26). Duyarlı hastalarda gıdalar (süt, yumurta, buğday, soya, kuru yemişler) ve aeroalerjenler (ev tozu akarı, polenler, küfler ve hayvan epiteli) akut alevlenmeye neden olabilirler (25). Gıda alerjisinin tetiklediği AD daha çok küçük yaş grubunda (<3 yaş) görülürken, ileri yaşlarda gıdalara tolerans gelişirken aeroalerjenler ön plana çıkmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda aeroalerjen olarak en sık ev tozu akarları görülmektedir. Ev tozu akarına karşı alınan önlemlerin AD alevlenmesini azalttığıyla ilgili veriler çelişkili olsa da hasta-da oluşan duyarlanmaya karşı alınacak önlemler yaşam kalitesinde artışa neden olmaktadır.

Özellikle hastanın yattığı odanın sık havalandırılması, odada az eşya bulundurulması, yün ve kuş tüyü yastık yatak ve yorganların kullanılmaması, yastık kılıflarının ve yatak örtülerinin haftada bir yıkanması, ev akarlarına karşı koruyucu yastık ve yorgan kılıfların kullanılması ev tozu akarına karşı alınabilecek temel önlemlerdir (27).

NEMLENDİRME VE DERİ BARIYER FONKSİYONUNUN DÜZELTİLMESİ

Atopik dermatitte tedavinin temelini deri bakımının sağlanması oluşturur. Epitel bariyer fonksiyonu bozuk, duyarlılığı ve geçirgenliği artmış, kuru olan derinin hidrasyonu, nemlendiriciler ile düzenli olarak desteklenmelidir. Çünkü epitel bariyer fonksiyon bozukluğunun varlığı trans epidermal su kaybının artmasına ve cildin kurumasına neden olur. Deriden alerjen ve iritan girişini kolaylaştırır ve inflamasyon süreklilik kazanır. Bu kısır döngünün kırılmasında temel basamak derinin hidrasyonunun sağlanmasıdır (10). Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak tedavinin her basamağında cilt düzenli olarak her gün nemlendirilmelidir. Nemlendiriciler akut alevlenmeleri azaltarak, kortikosteroid kullanım ihtiyacını azaltmakta, dolaylı olarak ilaca bağlı yan etkiyi de azaltmaktadır (28). Nemlendirme hafif AD'de temel tedavi basamağı iken orta-ağır klinikte tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır. Atopik dermatit hastalarının kapsamlı ve uzun süreli tedavi yönetimleri **Tablo 4**'te özetlenmiştir (29).

Tablo 4: Çocuklarda atopik dermatit tedavisine kapsamlı ve uzun süreli yaklaşım (29)

Hafif AD	Orta AD	Şiddetli AD
Yer yer kuru cilt alanları, hafif kaşıntı, yaşam veya uyku kalitesi üzerinde minimum etki	Kuru cilt, sık kaşıntı, ciltte kızarıklık, ekzorsiyon, yaşam ve uyku kalitesi üzerinde önemli etki	Günlük rutini ve uykuyu ciddi şekilde engelleyen geniş kuru cilt alanları, sürekli kaşıntı, ekzorsiyon ve deride soyulma
Temel bakım tedavisi • Düzenli nemlendirici kullanımının yanı sıra sabun içermeyen temizleyiciler kullanılarak ılık suda banyo yapmayı içeren cilt bakımı • Tahriş edici maddelerden (örneğin sabunlar, yün), aşırı sıcaktan ve kanıtlanmış alerjenlerden kaçınma	Temel bakım tedavisi • Hafif hastalık için temel idame tedavisinin tüm unsurlarına ek olarak: - İdame TKS - veya: idame TKİ - veya: Crisaborole %2 - ve/veya: Özellikle tekrarlayan cilt enfeksiyonları olan hastalarda seyreltik çamaşır suyu banyoları ve diğer antiseptik önlemler	Temel bakım tedavisi • Orta dereceli hastalık için temel tedavisinin seçilmiş unsurlarına ek olarak: • Bir AD uzmanına yönlendirme • Fototerapi • Dupilumab • Sistemik immün baskılayıcı tedavi • AD kontrolsüz kalırsa diğer seçenekler: - Islak sarğı tedavisi - Hastaneye yatış
Akut tedavi • İltihaplı cilde uygulanan düşük ila orta etkili TKS • veya: TKİ • veya: Crisaborole %2	Akut tedavi • İltihaplı cilde uygulanan orta ila yüksek etkili TKS, diğer hassas alanlar için düşük etkili TKS • veya: TKİ • veya: Crisaborole %2	Akut tedavi • İltihaplı cilde uygulanan orta ila yüksek etkili TKS, diğer hassas alanlar için düşük etkili TKS • 7 gün sonra çözülmezse aşağıdakileri göz önünde bulundurun: - Potansiyel uyumsuzluk - Enfeksiyon - Yanlış teşhis - Tedavide uygulanan kremlerle kontakt dermatit - Bir AD uzmanına yönlendirme

Hafiften orta dereceye ilerleme: Uygun TKS kullanımına, antiseptik önlemlere ve tahriş edici maddelerden kaçınmaya rağmen semptomlar devam ettiğinde.

Orta düzeyden şiddetli düzeyeye ilerleme: TKS/TKİ/crisaborole reçeteli tedavisinin agresif seyrine rağmen semptomlar devam ettiğinde, özellikle günlük rutin, uyku veya psikososyal sağlık üzerinde büyük bir olumsuz etki olduğunda.

AD: atopik dermatit, TKS: topikal kortikosteroid, TKİ: topikal kalsinörin inhibitörü

Nemlendiricilerin içerisinde değişik oranlarda emolyent (yumuşatıcı), nem tutucu (humektan) ve kapatıcı (oklüziv) maddeler bulunmak-

tadır. Yumuşatıcılar (glikol, gliseril asetat) cildin lipid yapısını taklit ederek su içeriğinin artmasına, trans epidermal su kaybının azalmasına neden olur. Humektanlar (gliserol, üre) epidermise su çekerek epidermisin nemlendirilmesini sağlarlar. Okluzivler (vazelin, dimetikon) ise cilt üzerinde hidrofobik bir katman oluşturarak deriden buharlaşmayla su kaybını önlerler (30,31). Piyasada krem, merhem, yağ ve losyon formunda nemlendiriciler bulunmaktadır. Su bazlı olanların yaz aylarında, yağ bazlı olanların kış aylarında kullanılması önerilmektedir. Nemlendirici seçilirken hastanın yaşı, lezyonların şiddeti ve tedavi maliyeti dikkate alınmalıdır. Deride irritasyona neden olabilecek boya, parfüm ve koruyucu madde içeren nemlendiriciler önerilmemelidir (31). Nemlendirici yerine hindistan cevizi yağı, zeytin yağı, badem yağı gibi saf yağ ürünlerinin kullanılması trans epidermal su kaybını artırarak deriyi kuruttuğu ve irritasyona neden olduğu için tavsiye edilmez (32). Bunun yanında lezyonlu cilt üzerine doğrudan nemlendirici kullanımı ciltte irritasyona neden olabilir. Bu akut alevlenme durumunda önce inflamasyon baskılanmalıdır.

Hurimukai ve ark. yenidoğan döneminde cilt bariyerinin bir nemlendirici ile korunmasının AD gelişimini ve alerjik duyarlılığı önleyip önlemediğini araştırmak amacıyla prospektif, randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Atopik dermatit açısından yüksek risk taşıyan (AD'li bir ebeveyn veya kardeşe sahip olan) 118 yenidoğandan 59'una yaşamlarının ilk 32 haftası boyunca günlük olarak emülsiyon tipi bir nemlendirici uygulanmışlardır. Nemlendirici alan yeni doğanlarda 32. hafta itibarıyla kontrol deneklerine göre yaklaşık %32 daha az AD/egzama görmüşlerdir (33). Buna karşılık Kelleher ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışması sonucunda; düşük ile orta kesinlikteki kanıtlara dayanarak, sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk yılında nemlendiriciler ile cilt bakımı yapılmasının egzamayı önlemede etkili olmadığını, gıda alerjisi riskini artırdığını ve muhtemelen cilt enfeksiyonu riskini de artırdığını raporlamışlardır (34).

TOPIKAL ANTİ-ENFLAMATUVAR TEDAVİLER

Topikal ajanın yeterli güçte, yeterli dozda ve doğru uygulanması, etkili topikal tedavinin üç temel prensibidir (35). Uygulama sırasında

ilacın emiliminin artması için cildin nemli olması gerekmektedir. Krem formunda topikal anti-enflamatuvar ajanlar kullanılacaksa 15 dakika öncesinde, merhem formunda topikal antienflamatuvarlar kullanılacaksa 15 dakika sonrasında cilt nemlendirilmelidir (36).

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Anti-enflamatuvar tedavide ilk seçenek ilaçlar topikal kortikosteroidlerdir (TKS) (14). Tedavide kullanılacak TKS'nin gücü; hastanın yaşına, lezyonun yerine ve kliniğin şiddetine göre belirlenmelidir. Niedler, TKS'leri etki güçlerine göre dört sınıfa ayırmıştır (**Tablo 5**). Derinin ince olduğu özellikle yüz ve göz kapaklarındaki lezyonlara zayıf etkili TKS kullanılması önerilirken, potensi en yüksek grup olan sınıf IV TKS'lerin çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (32).

Tablo 5: Topikal kortikosteroidlerin etki güçlerine göre sınıflandırılması (Niedler sınıflaması)

Sınıf IV (çok güçlü)	Diflukortolon valerat Betametazon dipropiyonat Klobetazol propiyonat
Sınıf III	Mometazon furoat Flutikazon propiyonat Diflukortolon valerat Halometazon monohidrat Betametazon valerat Fluokortolon
Sınıf II	Hidrokortizon butirat Flumetazon pivalat Triamsinolon asetonid Metilprednizolon aseponat Flusinolol asetonid Prednikarbat Klobetazon butirat
Sınıf I (Az güçlü)	Prednizolon Hidrokortizon asetat Hidrokortizon

Tetikleyici ajanlardan uzak durmasına ve cildini düzenli nemlendirmesine rağmen akut alevlenme yaşayan hastalarda TKS, günde iki kez iki hafta süreyle kullanılabilir. TKS'nin potensi kliniğin şiddetine göre belirlenmelidir: hafif semptomlar varsa (hafif kaşıntı, pullanma) düşük ya da orta potensli (sınıf I veya II), orta derecede eritem, pullanma, az sayıda papül ve ekzoriyasyon varsa orta ya da güçlü (sınıf II veya III); şiddetli ödem, infiltrasyon, likenifikasyon veya erozyon, ekzoriyasyon ve kaşıntılı nodüller varsa güçlü TKS (grup III-IV) tercih edilebilir (29) (Tablo 4). Tedavi aniden kesilirse lezyonlar tekrarlayabilir, bu nedenle tedavinin azaltılarak kesilmesi önemlidir. Son zamanlarda kliniği orta-ağır şiddette olan, düzenli nemlendirici kullanmasına rağmen vücudun aynı yerlerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan hastalara proaktif tedavi önerilmektedir. Proaktif tedavi olarak sınıf I veya

II TKS'ler haftada 2 gün, günde bir kez uygulanır (37). Diğer yandan çocuklarda uzun süreli güçlü TKS'lerin kullanılması hipotalamo-pituitar aksın baskılanmasına, Cushing sendromu gelişimine, büyüme geriliğine neden olabilir. Bu sistemik yan etkilerin çoğu ajanların uygunsuz kullanımı ile ilgilidir. Bu nedenle ailelerin TKS reçete ederken ailelerin uygun dozda, doğru sürede kullanımı konusunda eğitilmesi çok önemlidir (38).

TOPIKAL KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Atopik dermatit tedavisinde kullanılan diğer topikal anti-inflamatuar ajanlar topikal kalsinörin inhibitörleridir (TKİ). Pimekrolimus ve takrolimus adında iki farklı preparat mevcuttur. Pimekrolimus krem 3 aylıktan itibaren kullanılmak üzere onay almıştır. Takrolimus ise %0.03 pomad formu 2 yaş üzeri, %0.1 pomad formu 15 yaş üzerinde kullanılabilmektedir (10).

Topikal kalsinörin inhibitörleri kalsinörin bağımlı T hücresi aktivasyonunu inhibe ederler ve proinflamatuar sitokinlerin ve mediatörlerin üretimini baskırlar. Mast hücre degranulasyonunu inhibe etmeleri kaşıntıyı azaltmalarını sağlar. Anti-inflamatuar etkileri TKS'lere göre zayıftır. Fakat sadece immün hücrelere etkili olmaları, fibroblastları etkilememeleri ve deride atrofiye neden olmamaları avantajlarıdır. Bu ilaçların tedavide asıl kullanım amaçları TKS kullanım ihtiyacını azaltmaktır (14). Uzun süreli TKS kullanması gereken, TKS'lere direnç geliştiren veya yan etkiler gözlenen hastalarda TKİ öncelikle tercih edilmelidir. Bunun yanında göz kapakları, yüz, genital bölge gibi hassas alanlarda TKS'lere göre yan etkilerinin daha az olması nedeniyle TKİ kullanılması önerilmektedir (38).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin proaktif tedavi olarak haftada iki kez kullanımın yaşam kalitesini arttırdığı, akut alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir. Topikal kalsinörin inhibitörleri ve TKS'lerin aynı anda aynı bölgede kullanılması önerilmemektedir (39). Ek olarak, TKİ'nin en sık görülen lokal yan etkisi tedavinin başlangıcında görülen yanma, batma ve kaşıntıdır. Bu şikayetler tedavinin devamında birkaç gün sonra geçmektedir. Hastaların ve ailelerinin bu yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi tedavinin devamlılığı açısından önemlidir (10).

TOPIKAL FOSFODİESTERAZ (PDE4) İNHİBİTÖRÜ

Crisaborol merhem benzoksaborol fosfodiesterez 4 (PDE4) inhibitörüdür. PDE4 inhibisyonunu siklik AMP'deki fosfatı taklit ederek yapar. Bunun sonucunda Th2 sitokinleri baskılayarak hücrel enflamasyonu azaltır (40). Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da çocuklarda AD tedavisinde kullanım onayı olan ajanın Türkiye'de kullanım onayı bulunmamaktadır.

FOTOTERAPİ

Fototerapi şiddetli AD hastalarında temel bakım tedavisi ve idame tedavisine rağmen lezyonların düzelmemesi halinde uygulanmaktadır (Tablo 4). Kabinde tek başına durabilecek ve komutlara uyabilecek (>8 yaş) çocuklar ve erişkinlerde uygulanabilir. Ultraviyole ışınlar, enflamatuvar hücrelerde apoptoza neden olur, nöropeptid ve nörotropinlerin salınımını azaltır. Bunun yanında Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin göçünü azaltır. Dar bantlı ultraviyole B (UVB) tedavisi ile geniş bantlı UVB'ye göre daha iyi yanıt alınmaktadır. Kliniği daha ağır olgularda yüksek doz UVA1 tercih edilmelidir (41). Fototerapi uygulanan hastalar mutlaka cildini nemlendirmelidir. Fototerapi'nin etkisi geç başlayacağı için topikal anti-inflamatuar ajanlara devam edilmelidir (35).

ISLAK SARGI TEDAVİSİ

Ciltte akut enflamasyonun, çatlakların ve sülanmanın olduğu durumlarda, topikal krem ve merhemler yanma ve batma hissi oluşturduğu için etkin kullanılamaz. Topikal tedavi öncesinde bu olgularda ıslak sargı yapılabilir. Islak sargının amacı cildi nemlendirmek ve topikal tedavilerin ciltten emilimini arttırmaktır. Orta-ağır AD alevlenmelerinde 7-14 gün süreyle kullanılabilir. Fakat ıslak sargı tedavisi sırasında kullanılan TKS'lere bağlı gelişebilecek deri hasarı ve sekonder enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (42).

KAŞINTININ YÖNETİMİ

Atopik dermatitli hastalarda uyku sorunları oluşturan, hastaların sosyal hayatlarını önemli düzeyde etkileyen kaşıntı, hastalığın yönetiminde en önemli basamaklardan birisidir. İyi tedavi edilmemiş bir AD hastasında, kuru derinin kaşınması, kaşınan derinin hasarlanması, hasarlı deride inflamasyonun artması, devamında has-

tanın kısır döngüye girmesi kaçınılmaz sonudur (10). Klinik pratikte oral ve topikal antihistaminikler kaşıntıyı gidermek için sıklıkla kullanılmaktadır, fakat bunların tek başına kullanılması fayda sağlamaz. Hatta topikal antihistaminikler kliniği kötüleştirebilir (38). Kaşıntıyı önleyebilenin temelinde inflamasyonun kontrol altına alınması bulunmaktadır. Bu nedenle nemlendiriciler ve topikal anti-inflamatuvar ajanlar tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bunun yanında şiddetli kaşıntı nedeniyle uyku sorunu yaşayan hastalarda hidroksizin gibi sedatif antihistaminikler kısa süreli kullanılabilir (10). Kaşıntının giderilmesi için yeni tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Kannabinoid reseptör antagonistlerinden N-palmitoilethanolaminin kaşıntıyı %60 oranında azalttığı (43), kapsaisinın kutanöz sinirlerde nöropeptid birikimini engelleyerek kaşıntı tedavisinde etkili olabileceği belirtilmektedir (44).

ANTI-MİKROBİYAL TEDAVİ

Atopik dermatit lezyonlarının arttığı zamanlarda, sekonder *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) enfeksiyonu saptandığında veya viral enfeksiyon gelişmesi durumunda sistemik antibiyotik veya antiviral tedavi kullanılmalıdır (14).

Staphylococcus aureus kolonizasyonu orta-ağır kliniğe sahip AD olgularının %89'undan fazlasında vardır. *Staphylococcus aureus*'un toksinleri ekzojen proteaz inhibitörleri olarak etki gösterir, deri bariyerine ciddi hasar verir ve lezyonların alevlenmesini tetikler. Bu nedenle son zamanlarda sık alevlenme gösteren orta-ağır egzamalı hastalarda *S. aureus* kolonizasyonunu önlemek için antimikrobiyal tedavilerin kullanılması önerilmektedir (35). Bu amaçla hastalar çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, Na-OCl) içeren banyolar yapabilir. Çamaşır suyu banyoları ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle, ulaşılabilir alternatif bir antiseptik tedavidir (45). Banyo, 125 mL %6'lık ev tipi çamaşır suyunun 150 litrelik küvete karıştırıldıktan sonra hastanın suyun içine beklemesi şeklinde yapılmalıdır. Genel kabul edilen uygulama, tekrarlayan cilt enfeksiyonları olan orta-ağır AD'li hastalara haftada iki veya üç kez, beş ile on dakika süre ile uygulanması şeklindedir (38).

PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER

Epidemiyolojik veriler, alerjik çocukların sağlıklı çocuklardan farklı bir bağırsak florasına

sahip olduğunu göstermektedir. Alerjik olmayan sağlıklı çocuklar daha yüksek *Clostridia* ve daha düşük *Bifidobakteri* seviyelerine sahiptir. Bununla birlikte, alerjik olmayan çocukların bağırsak florasının bileşiminde *Bifidobakteriler* ve *Laktobasiller* daha yaygın olarak bulunur (46). *Bifidobakterilerin*, öncelikle Th2 tipi proalerjik yanıtın gelişimini engelleyerek, bakteriyel olmayan antijenlere karşı toleransı daha etkili bir şekilde teşvik ettiği varsayılmaktadır (47).

Atopik dermatit gelişimi için yüksek riske sahip çocuklarda prenatal ve erken postnatal dönemde probiyotik kullanımının AD gelişimini önleyici etkisi olabileceği yapılan çalışmalarda ve bu çalışmaları kapsayan meta-analiz raporlarında gösterilmiştir (48). Özellikle AD'yi önlemek için bir probiyotik kullanılacaksa, doğum öncesi dönemde (hamile kadına) ve daha sonra doğum sonrası dönemde (emziren anneye ve emzirilmiyorsa bebeğe) uygulanmalıdır. Sadece doğum öncesi veya doğum sonrası kullanımın, her iki dönemde kombine kullanıma kıyasla başarısız olduğu görülmüştür (49).

Carucci ve ark. yaptıkları randomize çift kör kontrollü prospektif çalışmalarında yaşları 6-36 ay arasında olan 100 AD hastasını iki gruba ayırmış, bir gruba plasebo diğer gruba ise *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) (1×10^{10} CFU/günlük) 12 hafta boyunca vermişlerdir (50). Çalışmada ortaya çıkan kanıtlar, AD hastalarında "Bağırsak-cilt aksının" önemli rolünün altını çizmektedir. Pediatrik AD hastalarında ek tedavi olarak LGG takviyesinin hastalığın klinik şiddetini, hastanın yaşam kalitesini iyileştirebileceğini ve topikal steroid kullanımını azaltabileceğini saptamışlar, bu klinik iyileşmelerin, cilt ve bağırsak mikrobiyomunun pozitif modülasyonu ve iyi bilinen immünomodulator olan kısa zincirli yağ asitlerinden bütiratın artışı ile paralel olduğunu belirtmişlerdir (50).

SİSTEMİK TEDAVİLER

Temel tedavilere yanıt alınamayan olgularda tedaviye sistemik tedavilerin eklenmesi düşünülmelidir. Sistemik tedavi uygulanan hastalar orta-ağır AD kliniğine sahip hastalardır (29) (Tablo 4).

Sistemik tedavide immünsupresif ilaçlar veya immünomodulator ajanlar kullanılır. Sistemik kortikosteroid (metilprednizolon) ve siklosporin A klinikte en sık kullanılan immünsupresif

ilaçlardır. Azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, interferon- γ tedavileri de daha nadir olarak kullanılan immunsupresiflerdir. Bu ilaçların istenmeyen olası ciddi yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımları sınırlıdır (10).

İmmünmodulator ajanlardan dupilumab, IL-4 reseptör alfa alt birimine bağlanır. IL-4 ve IL-13 sinyallerini önleyerek Th2 enflamasyonunu inhibe eder. Atopik dermatitli hastaların semptomlarında hızlı ve belirgin bir düzelme sağlar (51). Dupilumab tedavisine, topikal tedaviler ile kontrol altına alınamayan orta-ağır AD'li ve 12 yaş üstü hastalar için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiştir (52). Ülkemizde 18 yaş üstü AD hastalarında ruhsatlandırılmıştır. IgE'nin monoklonal antikoru olan omalizumab ülkemizde 12 yaş üzeri alerjik astım ve kronik spontan ürtiker için ruhsatlandırılmıştır. Omalizumabın AD hastalarında etkileri bazal serum total IgE düzeylerine bağlı gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle serum total IgE düzeyi 700 kU/L üzerinde olan hastalarda daha iyi klinik yanıt alındığı gösterilmiştir (53). Bunların dışında nemolizumab, lebrikizumab, tralokinumab, infliksimab, ustekinumab ve Jak inhibitörleri yeni umut verici ilaçlardır (10).

DOĞAL SEYİR, ATOPIK YÜRÜYÜŞ VE KOMORBİDİTELER

Atopik dermatit, atopik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade eden atopik/alerjik yürüyüşün ilk basamağıdır. AD'li çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım gelişme riski AD olmayan çocuklara göre üç kat daha fazladır. Alerjik rinit gelişme riski ise iki-üç kat artar ve yaklaşık olguların üçte ikisinde gelişir. AD kliniği hayatın erken döneminde başlayan, bu nedenle erken dönemde aeroalerjen duyarlılığı gelişen, orta-ağır kliniğe sahip olan olgularda astım ve alerjik rinit gelişme riski daha yüksektir (54). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AD'li hastalarda kardiyovasküler hastalık, obezite ve diyabet riskinin arttığı, AD'nin nöropsikiyatrik ve kas-iskelet sistemi bozukluklarına zemin hazırladığı gösterilmiştir (55).

SONUÇ

Atopik dermatit, etkilenen çocuklarda ciddi morbiditeye neden olan, yönetimi zor, kronik sistemik bir hastalıktır. Özellikle erken başlan-

gıçlı, persistan seyirli orta-ağır AD'li çocukların deneyimli çocuk alerji ve immunoloji kliniklerinde izlenmesi, atopik ve atopik olmayan komorbiditelerin tespiti ve tedavinin en etkin şekilde düzenlenmesi için son derece önemlidir.

REFERENCES

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247): 345-60.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:8-16.
3. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO et al. ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-8.
4. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:270-7.
5. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21-37.
6. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, et al. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606-13.
7. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449-56.
8. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):64-8.
9. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):507-13.
10. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, et al. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(2):9-10.
11. Park LS, Martin U, Garka K, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *J Exp Med*. 2000;192(5):659-70.
12. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, et al. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:221-9.
13. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186:23-31.

14. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295-9.
15. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994;189:41-6.
16. Novak N, Leung DYM. Role of Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2016:438-47.
17. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-8.
18. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015;91(3):185-90.
19. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005;331(7517):619-22.
20. Gül Ü. Psoriasis. *Sağlığın Başkenti Dergisi*. 2010(16): 18-21.
21. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs*. 2022;24(4):293-305.
22. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, et al. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(3):192-9.
23. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, et al. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol*. 2016; 175(5): 920-9.
24. Al-Naqeeb J, Danner S, Fagnan LJ, et al. The burden of childhood atopic dermatitis in the primary care setting: a report from the Meta-LARC Consortium. *J Am Board Fam Med*. 2019;32(2):191-200.
25. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):289-307.
26. Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(6):409-20.
27. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1): CD008426.
28. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, 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(5):531-7.
29. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10-22.
30. Kezic S, Novak N, Jakasa I, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19(3):542-56.
31. 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(6):1218-33.
32. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, 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):657-82.
33. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-30.
34. Kelleher MM, Phillips R, Brown SJ, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11): CD013534.
35. 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.
36. 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.
37. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. *Allergy* 2009;64:276-8.
38. 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(1):116-32.
39. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1348-56.
40. Tom WL, Van Syoc M, Chanda S, et al. Pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of crisaborole topical ointment, 2% in adolescents with atopic dermatitis: an open-label phase 2a study. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:150-9.
41. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? *Front Biosci*. 2009;14:4921-31.

- 42.** Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, 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(1):100-6.
- 43.** Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:73-82.
- 44.** Tey HL, Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus: a look into the future. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):5-17.
- 45.** Lee M, Van Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2014;4(4):230-40.
- 46.** Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(3):295-304.
- 47.** Özdemir Ö. The Role of Probiotics in Atopic Dermatitis Prevention and Therapy. In: Esparza-Gordillo J, Dekio I, Eds. *Atopic Dermatitis- Disease Etiology and Clinical Management*. InTech, Open Access Company, Croatia. 2012:353-86.
- 48.** Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, et al. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med*. 2014;179(6):580-92.
- 49.** Özdemir Ö. Allerjik Hastalıklarda Probiyotiklerin Rolü ve Kullanımı: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Istanbul Med J*. 2018;19:95-104.
- 50.** Carucci L, Nocerino R, Paparo L, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(8):e13836.
- 51.** Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130-9.
- 52.** Seegräber M, Srouf J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74.
- 53.** 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(6):1719-22.
- 54.** Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*. 2012;27(12):11.
- 55.** Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-38.