

# **Atopik Dermatit: Klinik, Tanı ve Fizyopatoloji**

## ***Atopic Dermatitis: Clinical Features, Diagnosis and Physiopathology***

### **Öz**

Atopik dermatit kronik, kaşıntılı, alevlenme ve düzelmeler ile seyreden inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Prevelansı dünya çapında son yıllarda artış göstermiş ve gelişmiş ülkelerde %10-20'lere kadar yükselmiştir. Atopik dermatitin deri bariyer bozukluğu ile birlikte T hücre disfonksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Epidermal bütünlük ve fonksiyonunda anormallik ile immün sistemin anormal yanıtı patofizyolojinin ana unsurlarını oluşturmaktadırlar. Etiyolojide genetik ve çevresel faktörler birlikte rol alır. En iyi bilinen genetik risk faktörü filagrin gen mutasyonudur; erken başlangıçlı, şiddetli ve persistan hastalık ile ilişkilidir. Atopik dermatit tanısı klinik olarak konulur, temel klinik özellikler kaşıntı ve egzematöz lezyonlardır. Egzemanın morfolojik özellikleri ve yaşa göre tipik dağılımı tanı koydurucudur. Küçük çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör yüzler tutulurken, büyük çocuklarda fleksör bölgeler etkilenir. Hastaların %80'inde total ve spesifik immunoglobulin E değerleri yüksektir, ancak bu değerlerin normal olması hastalığı dışlamaz. Tedaviye dirençli, yanıtızsız hastalarda tanı yeniden gözden geçirilmeli ve ayırıcı tanıda metabolik, immunolojik ve nutrisyonel bozukluklar düşünülmelidir.

### **Abstract**

Atopic dermatitis is a chronic pruritic inflammatory dermatologic disorder that presents with periods of exacerbation and remission. The worldwide prevalence has been increasing in the last few years and has reached a prevalence of 10-20% in developed countries. Atopic dermatitis is considered to be a result of impaired skin integrity along with T cell dysfunction. The impairment of the epidermal barrier and its function; and the abnormal immune response are thought to be the main pathophysiological factors. The etiology is both due to genetic and environmental factors. The most well known genetic risk factor is the filagrin gene mutation; and it is correlated with early-onset, severe and persistent cases. Atopic dermatitis is a clinical diagnosis, and its main clinical components are pruritus and eczematous skin lesions.

*Uzm. Dr. Sevgi SİPAHI,*  
*Prof. Dr. Zeynep TAMAY*  
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp*  
*Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*  
*Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve*  
*İmmunoloji Bilim Dalı*

*Yazışma Adresleri /Address for*  
*Correspondence:*

*Uzm. Dr. Sevgi SİPAHI*  
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fa-*  
*kültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*  
*Anabilim Dalı*  
*Fatih/ Çapa İstanbul 34093*

*Tel/phone: +90 532 160 64 37*  
*mail: sevgisipahi1983@gmail.com*

### **Anahtar Kelimeler:**

Atopik dermatit, egzama,  
epidermal bariyer, immün  
sistem, filagrin

### **Keywords:**

Atopic dermatitis, eczema,  
epidermal barrier, immune  
system, filagrin

*Geliş Tarihi - Received*  
*21/12/2016*  
*Kabul Tarihi - Accepted*  
*14/01/2017*

The morphological distinctive features and the age-specific typical distribution are diagnostic. In young children, the face, neck and extensor surfaces are the most common affected regions, whereas in older children the flexor regions are mostly affected. Total and specific immunoglobulin E levels are elevated in 80% of patients, however levels in the normal range don't exclude the diagnosis of atopic dermatitis. Differential diagnosis must be made and should include metabolic, immunological and nutritional disorders in patients who are resistant and/or unresponsive to treatment.

## Giriş

Atopik egzama olarak da bilinen atopik dermatit, en sık çocukluk çağında görülen ancak erişkinleri de etkileyebilen kronik, kaşıntılı, alevlenme ve düzelmeler ile seyreden inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1). Epidermis bariyer fonksiyonunda bozukluğa ve immün sistem disfonksiyonuna yol açan genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar.

## Epidemiyoloji

Atopik dermatit (AD) prevalansı dünya çapında son 30 yılda artış göstermiş ve gelişmiş ülkelerde %10-20'lere kadar yükselmiştir; gelişmekte olan ülkelerde ise sıklık daha az olmakla birlikte yıllar içinde artmaya devam etmiştir (2). Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışma Grubu (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) tarafından 1994-96 yılları arasında yürütülen epidemiyolojik araştırmada (ISAAC Faz I) dünya genelinde atopik dermatit prevalansı ortalama %7 saptanmıştır (3). Prevelans aralığı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermiştir. Prevelans, 6-7 yaş grubunda, İran'da% 2'den az iken Japonya ve İsveç'te % 16'dan fazla saptanmıştır. Adolesan grubunda (13-14 yaş) ise Arnavutluk'ta %1'den az, Nijerya'da %17'den fazla bulunmuştur. En yüksek prevalans Avustralya ve Kuzey Avrupa'da bildirilmiş olup en düşük prevalans Doğu ve Orta Avrupa ile Asya'da bildirilmiştir. Atopik dermatit şiddeti için de benzer dağılım görülmüştür (3). ISAAC Faz I çalışması 5-10 yıl içinde aynı ülkelerde tekrarlandığında (ISAAC Faz III), prevelansta yıllık küçük oranlarda değişimler olmakla beraber prevalanstaki artış ve azalışların yaş grubuna ve bölgeye göre değiştiği tespit edilmiştir. Adolesan grubunda prevalansın, daha önce yüksek saptanmış olan İngiltere ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerin bazılarında azaldığı, ancak yüksek prevalansın saptanmış olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki

merkezlerde ise hala artmaya devam ettiği saptanmıştır. Altı-7 yaş grubunda ise, çoğu merkezde prevalansda artış görülmüştür. Ciddi egzema için her iki yaş grubunda da benzer oranlar görülmüştür (4). Ülkemizde Doğruel ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı doğum kohort çalışmasında yaşamın ilk 1 yılındaki süt çocuklarında AD prevalansı %4,3 olarak bildirilmiştir (5). Akçay ve arkadaşlarının İstanbul'da 13-14 yaşlarında adolosanlarda yaptıkları çalışmada ise doktor tanıli atopik dermatit prevalansı %2,8 saptanmıştır (6). Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada, 10-11 yaş arasındaki çocuklarda doktor tanıli atopik dermatit sıklığı %2,6 olarak bulunmuştur (7).

## Patogenez

Atopik dermatitin deri bariyer bozukluğu ile birlikte T hücre disfonksiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (8). Epidermal bütünlük ve fonksiyonunda anormallik ile kutanöz inflamasyona neden olan immün sistemdeki bozukluklar birbiri ile yakından ilişkilidir ve patofizyolojinin ana unsurlarını oluşturmaktadırlar.

## 1. İmmünolojik mekanizma:

Atopik dermatit patogenezinde akut süreçte IL-4, IL-5, IL-13, timus ve aktivasyon düzenleme kemokini (TARC/CCL17) ve eotaksin gibi Th2 ilişkili sitokinler; kronik süreçte ise Th1 hücreleri tarafından üretilen IFN-gama ve IL-12 ana rolü üstlenir (9). Th1 hücreler tarafından salgılanan IFN-gama, keratinosit apoptozuna neden olur (10). Lezyonlu deride keratinositler tarafından salgılanan timik stromal lenfoprotein (TSLP) dentritik hücreleri uyarır, böylece dentritik hücrelerden TARC/CCL17 salgılanır (10). Bu kemokinler, kemokin reseptörü CCR4 ekspres eden Th2 hücrelerinin egzematöz alanlara kemotaksisinde rol oynar (11). Ayrıca keratinositler tarafından salınan TSLP somatosensöriyal sinirler ile doğrudan iletişim içinde olarak ve IL-13, IL-31 gibi Th2 sitokinleri salgılatarak kaşıntıda rol oynar. IL-13 ve IL-31 sinir liflerini uyarır ve hücresel pirojenlerin salgılanmasını artırır (12,13).

Langerhans hücreleri (LH) ve yalnızca lezyonlu deride bulunan inflamatuvar dendritik epidermal hücreler (IDEH) yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcERI) ekspres ederek inflamatuvar olaya dahil olurlar. Dendritik hücreler (LH ve IDEH) tarafından tutulan antijenler naif T hücrelerine (Th0) sunulur ve bu T hücreler Th1 veya Th2'ye dönüşürler. Akut fazda alerjene özgün IgE'nin FcERI'ye bağlanması ile aktive olan LH, IL-16 üretir ve böylece deride Th2 hücreleri aktive olur. Hasar gö-

ren lezyonlu deride bulunan IDEH ise IL-12 ve IL-18 salgılar ve naif T hücrelerinden Th1 dönüşümü uyarılır (14). AD'de lezyonsuz deri bölgelerinde de Th2, Th22 ve daha az oranda Th17 hücreleri ve pro-inflamatuar sitokinlerin olduğu subklinik inflamasyon görülür (15).

## 2. Derinin bariyer disfonksiyonu:

### Epidermal bariyer:

Epidermis dış dünyadan gelen alerjenler, iritanlar ve mikroplara karşı fiziksel ve geçirgen olmayan bir duvar görevini üstlenir. Bu duvar keratinositlerin devamlı olarak farklılaşması ile yenilenir. Epidermis derinden yüze doğru bazal tabaka (Stratum germinatum), spinoz tabaka (Stratum spinosum), granüler tabaka (Stratum granulosum) ve keratinize tabakadan (Stratum corneum) oluşur. Epidermin en alt tabakası olan bazal tabakadaki epidermal kök hücreleri tarafından üretilen keratinositler mitotik aktiviteyle bölünerek farklılaşır deri yüzeyine doğru göç eder. Bazal epidermal kök hücrelerin bölünmesi ile oluşan yeni keratinositler epidermin en büyük bölümünü oluşturan stratum spinosum tabakasını oluşturur. Bu tabakanın hücreleri arasında desmozom denilen sıkı intersellüler bağlantılar (tight-junctions) bulunur ki bu da epidermin mekanik etkilere karşı koruyucu duvar işlevini sağlar. Epidermal kök hücrelerin bir bölümü spinoz katmanının derin bölümlerinde de bulunur. Keratinositler granüloz katmanına göç ettiklerinde sitoplazmaları profilaggrin, lorikrin gibi keratohiyalin granülleri ile dolu yassılaştırmış poligonal hücrelere dönüşür; ek olarak bu hücrelerde lipid içeren lameller granüller bulunur. Bu granüller hücre membranı ile kaynaşarak içeriklerini stratum granulozum ile korneum arasındaki hücreler arası boşluğa boşaltırlar; bu da iki katman arasında hidrofobik lipid bir çimento oluşturarak transepidermal su kaybını engeller. Bu lipid duvarın oluşabilmesi için birçok enzimatik proteine ve esansiyel yağ asidine gereksinim vardır.

Granüler keratinositler stratum korneuma ulaştıklarında birçok enzimatik işlemlerle organellerini ve çekirdeklerini yitirerek içi keratinle dolu ölü keratinositlere (korneosit) dönüşürler ve böylelikle derinin çevreyle temas eden en üst tabakası olan 15-20 hücre katmanından meydana gelen çok katlı yassılaştırmış keratinositleri içeren korneum katmanı oluşur. Keratinositlerin bazal tabakadan başlayarak farklılaşarak stratum korneum tabakasında adeta cansız saman yığınlarına dönüştüğü bu süreç keratinizasyon olarak tanımlanır. Normal koşullarda keratinosit farklılaşması yaklaşık 2 haftada olur. Korneositler stra-

tum korneumda yaklaşık 2 hafta kaldıktan sonra dökülürler. Epidermal devir (turnover) olarak isimlendirilen bu süreç toplam 28 gündür. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümü ardışık olarak gerçekleşir ve her süreç filagrin, lorikrin ve involukrin gibi spesifik proteinlerin ekspresyonu ile karakterizedir (16-18).

AD'li deride artmış transepidermal su kaybı ve defektif keratinosit farklılaşması karakteristiktir, bozulmuş keratinosit farklılaşması seramid, antimikrobiyal ajanlar ve filagrin düzeylerinde azalmaya yol açar (15, 19). Aynı zamanda ev tozu akarı gibi çevresel alerjenler ya da S.aureus gibi ekzojen proteazlar, keratinosit ve mast hücre kaynaklı artmış endojen proteaz aktivitesi ve proinflamatuar sitokin salınımı deri bariyer disfonksiyonuna yol açar (20).

Filagrin (FLG) geni, insan 1q21 kromozomunda, epidermin terminal farklılaşması ile ilgili 30'dan fazla geni kapsayan "epidermal diferansiyasyon kompleksi" (epidermal differentiation complex) içinde yer alır; epidermal farklılaşmada ve deri bariyeri oluşumunda anahtar rol oynayan profilagrin proteinini kodlar (21,22). Normal sağlıklı kişilerde korneositlerin oluşumu sırasında profilagrin serin proteazları tarafından defosforilize edilerek parçalanır ve ortama filagrin salınır. Filagrin keratin liflerinin (filament) kümeleşmesini (aggregation) sağlayan ve granüler tabakada bol miktarda bulunan bir proteindir (protein). FLG stratum korneumdaki keratinositlerin içine keratin liflerini balya yığını gibi çöktürür, böylelikle keratinositlerin stratum korneumda yassılaşmasını sağlar. Ayrıca lorikrin ve involukrin gibi epidermal diferansiyasyon kompleks genleri tarafından kodlanan diğer yapısal proteinler de epidermal bariyerin ana öğelerindedir, bozuklukları derinin bariyer disfonksiyonuna neden olur (16). Stratum korneumun su içeriği azaldığında filagrin piroldin karboksilik asit ve transurokonik aside proteolize olur, bu asitler doğal nemlendirici faktör (natural moisturizing factor, NMF) oluşumuna ve korneosit hidrasyonuna katkıda bulunurlar (21). FLG eksikliği stratum korneumun hidrasyonunun azalmasına ve transepidermal su kaybı artmasına yol açar. Filagrin yıkım ürünleri stratum korneumun asid pH'sının sağlanmasında da önemli rol oynar; filagrin metabolitlerinin yapımı azaldığında stratum korneum tabakasının pH değeri artar ve serin proteazlar aktive olur bu da bariyerin yıkımının artmasına yol açabilir (22).

Stratum granulozum tabakasındaki keratinositlerin arasındaki sıkı bağlantıyı (tight-junctions) sağlayan claudin-1 ve claudin-23 gibi proteinlerin eksikliğinde de derinin

geçirgenliği artar ve derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olur (23).

Zayıf epidermal bariyer fonksiyonu sadece yapısal protein defektleri veya FLG mutasyon taşıyıcılarına özgü değildir. Bir serin proteaz inhibitörü olan lenfo-epitelyal Kazal-tip-ilişkili inhibitörü (LEKT1) kodlayan SPINK5 gen mutasyonunda da derinin bariyer fonksiyonu bozulmuştur; deride egzematöz lezyonlarla seyreden kalıtsal bir bozukluk olan Netherton sendromuna neden olur (10). Derinin bariyer fonksiyonu çevresel faktörlerin etkisiyle de bozulabilir. Sabun ve deterjanlar derinin pH'sını artırarak, ev tozu akarı gibi ekzojen proteazlar derinin erken deskuamasyonuna neden olarak, sık kaşıma fiziksel hasar yaratarak derinin bariyer fonksiyonunu bozabilir (17).

Deride stratum korneum (filagrin) ve stratum granulozumdaki (tight-junctions) iki fiziksel bariyer zayıfladığında mikrobiyal invazyonu önlemek için doğal immun sistem hızla harekete geçer; keratinositlerden ve derideki antijen sunan hücrelerden Toll benzeri reseptörler (TLR) eksprese edilir. Mikroplar, alerjenler veya doku hasarı ile uyarılan TLR'lerce antimikrobiyal peptidler (AMP), sitokin ve kemokinler salınır; böylelikle hem mikrobiyal invazyon, hem de hücreler arası bağlantılar sıkılaştırılarak alerjen penetrasyonu önlenmeye, inflamasyon kontrol altına alınmaya çalışılır. Ancak AD'li hastalarda TLR fonksiyonu düşüktür, keratinositlerde AMP yapımı azdır bu da S. aureus kolonizasyonun ve viral replikasyonun kontrol edilememesine yol açarak kronik deri inflamasyonuna zemin hazırlayabilir (23,24). S. aureus, T hücre aktivasyonu yapan ve süperantijen olarak çalışan enterotoksin salgılayarak inflamasyonu artırır, böylece alevlenmelere yol açar. Herpes simpleks virus enfeksiyonuna yatkınlık ise epidermal bariyer ve immun yanıtta bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (25).

Epidermal bariyerde bozulma ve deri inflamasyonu birbiri ile etkileşim içine girerek deri yolu ile alerjik duyarlanmayı kolaylaştırır. Bozulmuş epidermal bariyer, keratinositlerin T hücreleri aktive eden kemokinleri salgılamak üzere aktive olması ile inflamasyonu uyandır (15).

### **Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Atopik dermatit etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol alır.

Genetik faktörler: Atopik dermatit gelişiminde en önemli risk faktörü ailede atopi öyküsüdür (6, 26). Hastaların yaklaşık %70'inin ailesinde atopik hastalık öyküsü vardır; bir atopik ebeveyne sahip olmak hastalık riskini 2 ila 3 kat arttırırken; her iki ebeveynde atopik has-

talık olması riski 3 ila 5 kat arttırmaktadır (27). En iyi bilinen genetik risk faktörü FLG gen mutasyonudur; erken başlangıçlı, şiddetli ve persistan hastalık ile ilişkilidir (28). Bununla birlikte atopik dermatitli hastaların önemli bir kısmında FLG gen mutasyonu saptanmadığı; taşıyıcıların %40 kadarında atopik dermatit gelişmediği bildirilmiştir (28). Bu nedenle hastalık gelişiminde çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığı ve kalıtsal duyarlılığı tetiklediği düşünülmektedir.

Çevresel faktörler: Çevresel faktörler arasında Batı tarzı beslenme olarak adlandırılan fazla miktarda şeker ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimi, çekirdek aile şekli, aile bireylerinin yüksek öğrenim düzeyine sahip olması, düşük ultraviyole ışınlarına ve düşük nem oranına maruz kalınan bölgelerde yaşamak, günde 5 saatten uzun süre televizyon izleme gibi sedanter yaşam şekli sayılabilir (6, 29). Flohr C. tarafından birçok çalışmanın değerlendirildiği derlemede endotoksinler, çiftlik hayvanları ve köpek ile erken karşılaşmanın, erken yaşta kreşe gitmenin, pastörize edilmemiş çiftlik sütünün ve helmint enfeksiyonlarının koruyucu etkisi olduğu; hamilelikte ve erken süt çocukluğu döneminde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ise riski arttırdığı belirtilmiştir (30).

Japon atopik dermatit rehberine göre etiyolojik ve tetikleyici faktörler yaş grubuna göre değişmektedir (31). Erken çocukluk döneminde ana tetikleyici faktörler yumurta, inek sütü, buğday gibi besinler, terleme, kuru cilt, kaşıma gibi çevresel iritanlar, çevresel faktörler, deterjan ve sabun gibi kimyasal iritanlar iken; geç çocukluk döneminde ve adolesanlarda çevresel faktörler, terleme, kaşıntı, kontak alerjenler ve stress olarak belirtilmiştir (31).

### **Tanı**

#### **Klinik Özellikler**

Klinik bulgular hastaların yaklaşık %60'ında yaşamın ilk yıllarında; %90'ında 5 yaşına kadar gelişmektedir (32). Yapılan çalışmalarda %70'e varan olguda hastalığın geç çocukluk çağına iyileştiğini, ancak erken veya şiddetli başlangıç, ailede atopik dermatit öyküsü ve alerjenler ile erken duyarlılaşma gibi durumlarda iyileşmenin geç olduğu gösterilmiştir (33,34).

Atopik dermatit tanısı klinik olarak konular, öykü ve lezyonların morfolojisi ile dağılımını içeren fizik muayene bulgularına dayanır. Atopik dermatitin temel klinik özellikleri kaşıntı ve egzematöz lezyonlardır. Lezyonların morfolojisi ve yayılımı genellikle yaşa göre değişir. Hanifin ve Rajka tarafından geliştirilen klinik tanı kriterleri gü-

**Tablo 1.** Hanifin ve Rajka tanı kriterleri (35)

<b>Majör Kriterler</b>	
Kaşıntı	
Tipik morfoloji ve dağılım	
Kronik veya tekrarlayan dermatit	
Kişisel veya ailesel atopi öyküsü	
<b>Minör Kriterler</b>	
Deride kuruluk	Dennie-Morgan infraorbital kıvrımı
İhtiyozis, avuç içi çizgilerinde artış, keratosis pilaris	Keratokonüs
Deri testi pozitifliği	Anterior subkapsüler katarakt
Artmış serum total IgE	Orbital koyulaşma
Erken başlangıç	Yüzde solukluk ve eritem
Deri enfeksiyonlarına yatkınlık (S. aureus, Herpes Simplex)	Pitriazis alba
Hücrel immünitede bozukluk	Terleyince kaşıntı
El ve ayak dermatitleri	Yüne ve lipid çözücülerine karşı intolerans
Meme başı ekzeması	Perifoliküler belirginleşme
Ağızda keilitis (dudaklarda çatlaklar, desquamasyon)	Besinlere aşırı duyarlılık
Tekrarlayıcı konjonktivit	Çevresel etkenlerden etkilenen klinik seyir
	Beyaz dermografizm, gecikmiş kızarma

*Tanı için 3 major ve 3 minör kriter gerekmektedir.*

**Tablo 2.** Uyarlanmış Hanifin-Rajka kriterleri (36)

<b>Tanımlayıcı Özellikler (mutlaka olmalı)</b>	
1. Kaşıntı	
2. Egzama (akut, subakut, kronik)	
a. Tipik morfoloji ve yaşa özel dağılım şekli	
- Süt çocuklarında ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör yüz tutulumu	
- Her yaş grubunda önceden veya aktif olarak fleksör bölge tutulumu,	
- Aksiller ve kasık bölgesinin tutulmaması	
b. Kronik veya tekrarlayıcı olması	
<b>Önemli özellikler (çoğu vakada görülür, tanıyı destekler)</b>	
1. Erken yaşta başlangıç	
2. Atopi	
- Hastada ve/veya ailede atopi öyküsü	
- Yüksek IgE	
3. Kserozis	
<b>İlişkili özellikler (tanıyı destekler, ama non-spesifik)</b>	
1. Atipik vasküler yanıt (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarma)	
2. Keratozis pilaris, pitriyazis alba, avuç içinde aşırı çizgilenme, ihtiyozis	
3. Oküler/periorbital değişiklikler	
4. Diğer bölgesel lezyonlar (perioral/periauriküler lezyonlar)	
5. Likenifikasyon, prurigo	
<b>Dışlanması gerekenler</b>	
- Skabies	-Psöriazis
- Seboreik dermatit	-Fotosensitif dermatozlar
- Kontakt dermatit	-İmmun yetersizlikler
- İhtiyozis	-Diğer nedenlere bağlı eritroderma
- Kutanöz T hücreli lenfoma	

nümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (Tablo 1) (35). Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından pedyatrik atopik dermatit tanı kriterleri daha basitleştirilerek düzenlenmiştir (36). Buna göre temel klinik özellikler kaşıntı ve egzemadır. Egzema akut, subakut veya kronik evrede olabilir. Egzema lezyonlarının tipik morfolojik özelliklerinin olması ve yaşa göre tipik dağılım göstermesi tanı için gereklidir. Tipik olarak küçük çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör yüzler tutulurken, büyük çocuklarda diz arkası, kol ekleminin iç yüzü gibi fleksör bölgeler tutulur. Eg-

zamanın kronik ve tekrarlayıcı karakterde olması yine tanı için ana bulgulardandır. Erken yaşta başlangıç, atopi ve kserozis tanıyı destekleyici özelliklerdir (Tablo 2).

AD'in birbiri ile örtüşebilen ama tamamıyla farklı klinik fenotipleri vardır (Tablo3). Örneğin, hafif atopik dermatiti olan çoğu küçük çocuk büyüdükçe hastalığı atlatmakta ancak erken başlangıçlı bazı AD hastalarında tedaviye yanıt zor olmakta ve hastalık yaşam boyu devam etmektedir. Tüm bu fenotipleri çeşitli mutasyonların karmaşık kombinasyonları, deri bariyerinde görevli protein-

leri kodlayan genler üzerindeki epigenetik etkiler ve güçlü çevresel faktörlere verilen farklı immun yanıtlar belirlenmektedir (23).

### Laboratuvar

Atopik dermatite özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların %80'inde total ve spesifik immunoglobulin E (IgE) değerleri yüksek saptanır ancak bu değerlerin normal olması hastalığı dışlamaz (37). Serum IgE düzeyinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak bazı ağır kliniği olan hastalarda normal saptanması ve alerjik olmayan durumlarda da artış göstereceği unutulmamalıdır (38). Eozinofiller bazı hastalarda dokularda ve/veya kanda yükselebilir ancak hastalığa özgü değildir. İlk 2 yaşta orta/ağır şiddette hastalığa sahip çocukların üçte ikisine yakın kısmı besin alerjenlerine karşı duyarlılık gösterir; yaşla birlikte hastalarda inhalan alerjenlere karşı duyarlılık artar (38, 39). Th2 ilişkili kemokin olan TARC (thymus and activation-regulated chemokine) serum seviyelerinin hastalığın şiddetini değerlendirmede yardımcı belirteç olduğu düşünülmektedir (40).

Hastalık şiddetini değerlendirmek üzere birçok ölçek tanımlanmıştır ancak en pratik olan ve en sık önerilen SCORAD indeksidir; hem hekimin objektif değerlendirmesini hem de hasta tarafından subjektif değerlendirmeyi içermektedir (41).

### Komplikasyonlar ve Komorbit Durumlar

Atopik dermatiti olan çocuklarda, özellikle erken alerjen duyarlılığı ve şiddetli kliniği olanlarda, astım ve alerjik rinit sıklığı artmıştır (33) Yapılan birçok kesitsel çalışmada atopik dermatitli çocukların üçte birinde astım geliştiği gösterilmiştir (42). Süt çocukluğu döneminde oksipital bölgede, okul çağındaki çocuklarda ve adolosanlarda ise daha sık temporal bölgede olmak üzere saç dökülmesi ve kuvvetli kaşıntıya bağlı tırnaklarda inci parlaklığı (inci tırnak) görülebilmektedir (31). Özellikle adolosan hastalarda ve yüz bölgesinde şiddetli döküntü ve kaşıntısı olan hastalarda anterior ve posterior subkapsüler katarakt görülmektedir, sıklığı %2 olarak belirtilmiştir (31). Sistemik veya topikal kortikosteroid kullanımı ile ilişkisi henüz açıklanamamıştır. Ancak uzun süreli kortikos-

teroid kullanımı posterior subkapsüler katarakt gelişimine neden olabilir (43). Retinal ayrılma ise tüm hasta grubunun %0,5'inde; şiddetli kliniği olan hastaların ise %2'sinde ve 16-25 yaşlarında, şiddetli göz kaşıntısı olan ve göz küresine kuvvet uygulayan hastalarda görülmektedir (31). Atopik dermatitli hastalara histamin provakasyon testi yapılmış ve sağlıklı bireylere nazaran anlamlı havayolu aşırıduyarlılığı saptanmıştır (31). Nörolojik bulgular hastalığın komplikasyonu olarak kaşıntıya çıkabilmekte, deri bulgularının yoğun olduğu distal ekstremitelerde parestezi görülebilmektedir (31). Uyku bozukluğu hastaların %60'ında görülür ve uykuda vücut sıcaklığının artması ile oluşan kaşıntı ile ilişkilidir, klinik remisyonunda olan hastalarda bile sağlıklı bireylere göre daha fazla uyku sorunu olduğu gösterilmiştir (44). Hastalarda hiperaktivite görülme riski yaklaşık 1,5 kat artmıştır ve uyku problemi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (45). Ayrıca özellikle şiddetli olgularda depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu ve otizm riskinin arttığı gösterilmiştir (46). Almanya'da 2005-2011 yılları arasında atopik dermatit tanısı alan 40 yaş altı 655 hastada yapılan kesitsel çalışmada atopik dermatitin romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı riskini arttırdığı ve tersine tip 1 diyabet riskini azalttığını savunulmuştur (47). Çalışmaya alınan 110 hastanın 0-10 yaş grubunda olduğu, 167 hastanın ise 11-20 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Hastalarda hipotезде belirtildiği gibi romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı riskinin arttığı ve tersine tip 1 diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır (47).

### Ayrırcı Tanı

Atopik dermatitin diğer eritemli ve döküntülü cilt hastalıklarından ayırımı önemlidir. Özellikle süt çocuklarında seboreik dermatitten ayırt etmek zor olabilmekte ve bazen de bu yaş grubunda her iki durum birlikte görülebilmektedir. Seboreik dermatit sebundan zengin olan kafa derisi ve yüzde daha belirgin olan inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Bebeklerde yüz, kafa derisi ve kulak arkası, ense, aksiller ve/veya kasık kıvrımlarını tutar. Adolosan ve erişkinlerde ise tipik olarak saç derisinin yanı sıra burun kani ve labial kıvrımları etkiler (48). Ancak atopik derma-

**Tablo 3.** Atopik dermatit fenotipleri (23)

Erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı

Hafif egzema veya şiddetli egzema

Atopik (IgE yüksekliği ile birlikte) veya non-atopik

S.aureus enfeksiyonu / kolonizasyonu ile seyreden

Dissemine viral veya mantar enfeksiyonları (örn. EH, Molluscum contagiosum, Malassezia) ile seyreden

Atopik yürüyüş görülen tip

**Tablo 4.** Atopik dermatitte ayırıcı tanı (49)**Diğer dermatit tipleri**

Seboreik dermatit  
Numular dermatit  
Alerjik/irritan kontakt dematit

**Enfeksiyon hastalıkları**

Dermatofitler  
İmpetigo  
Uyuz

**İmmun yetersizlikler**

Hiper IgE sendromu  
Wiskott-Aldrich sendromu  
Omenn sendromu

**Keratinizasyon bozuklukları**

İktiyozis vulgaris  
Netherton sendromu

**Nutrisyonel eksiklikler**

Çinko eksikliği

**Maligniteler**

Kutanöz T-hücreli lenfoma

titin aksiller bölge ve kasık bölgesini tutmazken seboreik dermatitin bu alanları etkilemesi, seboreik dermatitin daha az kaşıntılı olması ve ekskoriyasyon ile uyku bozukluğu olmaması ayırıcı tanıda kolaylık sağlamaktadır (1).

AD tedavisine yanıtız hastalarda tanı yeniden gözden geçirilmeli ve ayırıcı tanıda metabolik, immunolojik ve nutrisyonel durumlar düşünölmelidir. Ayırıcı tanıda en sık karşılaşılan hastalıklar Tablo-4'de belirtilmiştir (49).

**Kaynaklar**

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:338-51.
2. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
3. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-38.
4. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008 ;121:947-54.
5. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44:214-20.
6. Akcay A, Tamay Z, Ergin A, Guler N. Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:319-25.
7. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21:270-77.
8. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 ;121:1337-43.
9. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
10. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol.* 2009;102:135-226.
11. Vestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyama H, Mat-sushima K, Larsen CG. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol.* 2000;115:640-46.
12. Oh MH, Oh SY, Lu J, Lou H, Myers AC, Zhu Z, et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol.* 2013;1:191:5371–82.
13. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:448–60.
14. Novak N, Leung DY. Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szeftler SJ, (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice.* 2nd ed. Elsevier. 2010:438-48
15. Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:954–64.
16. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:328-40.
17. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014 1;19:542–56.
18. Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4:12-6.
19. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Mustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1892-908.
20. Zhang B, Alysandratos K, Angelidou A, Asadi S, Sismanopoulos N, Delivanis DA, et al. Human mast cell degranulation and preformed TNF secretion require mitochondrial translocation to exocytosis sites: Relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1522-31.
21. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242:233-46.
22. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:978-88.
23. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62:151-61.
24. van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1515–24.
25. Leung DY, Gao PS, Grigoryev DN, Rafaels NM, Streib JE, Howell MD, et al. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN- $\gamma$  response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:965–73.

26. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 2011;66:206–13.
27. Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG, et al. Association of parental eczema, hay-fever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Childhood* 2004;89:917–21.
28. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:1315–27.
29. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69:3–16.
30. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011;41:1-34.
31. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int*. 2014;63:377-98.
32. 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;15:221-29.
33. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B et al, and the Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925–31.
34. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:590–95.
35. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol* 1984;92:40-47.
36. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-95.
37. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352:2314-24.
38. Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al, and the EPAAC Study Group. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64:295–303.
39. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1160–70.
40. Jahnz-Rozyk K, Targowski T, Paluchowska E, Owczarek W, Kucharczyk A. Serum thymus and activation-regulated chemokine, macrophage-derived chemokine and eotaxin as markers of severity of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60: 685-88.
41. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1389-98.
42. 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;120:565–69.
43. Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1773–77.
44. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev* 2010;14:359-69.
45. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 2010;65:1506–24.
46. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:428–33.
47. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type-1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:130-36.
48. Siegfried EC1, Hebert AA2. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med*. 2015;4:884-917.
49. Stephan Weidinger, Natalija Novak. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109–22.