

# Atopik Dermatit Patogenezinde Son Gelişmeler

## Recent Improvements in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis

Ayşegül Akan, Emine Dibek Mısırlıoğlu\*, Can Naci Kocabaş\*

Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

\*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### Öz

Atopik dermatit (AD), yatkınlık oluşturan genler, konağın içinde bulunduğu çevre ve immünolojik faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir deri hastalığıdır. Hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen bir hastalık olan AD'nin, çocuklarda prevalansı gelişmiş ülkelerde %10-20, ülkemizde ise %4,9 ile 8,1 arasında değişmekte olup sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Günümüzde hastalık patogenezini açıklamakta iki temel hastalık hipotezi kabul edilmektedir: İçeriden dışarıya ve dışarıdan içeriye hipotezleri, ancak bunlar da AD patogenezini tüm ayrıntıları ile açıklayabilmiş değildirler. Son yıllardaki genetik araştırmalar filaggrin geni ve AD patogenezini arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğunun deride kuruluk ve kaşıntıya neden olarak AD patogenezine katkıda bulunabileceği, ek olarak bazı viral ve bakteriyel etkenlerle enfeksiyona yatkınlık oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu derlemede AD patogenezinde etkili olduğu düşünülen genetik, immünolojik ve deri bariyer fonksiyonu ile ilgili mekanizmalar gözden geçirilecektir.

### Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial skin disease manifested by the interaction between environmental factors, immune system and the genes predisposing to the disease. It affects the quality of life of patients and their family considerably. The prevalence for children is 10-20% in developed countries, while frequency of AD is considered as rising all over the world. According to the studies conducted in our country, the frequency is about 4.9% to 8.1%. Currently, there are two main hypothesis accepted to explain disease pathogenesis; inside-outside and outside-inside hypotheses. However, these are even not able to define the pathogenetic mechanisms underlying AD in all details. In the recent years, genetic studies have revealed significant role of filaggrin gene in the pathogenesis of AD. Further, epidermal barrier dysfunction is found to play an important role in the pathogenesis by causing dryness and pruritus in skin and cause predisposition to infections with some viruses and bacteria. In this review, recent data about genetic, immunologic mechanisms and the dysfunction of epidermal barrier complex underlying the pathogenesis of AD will be discussed.

### Anahtar kelimeler

Atopik dermatit, patogenez, filaggrin, epidermal bariyer fonksiyonu, antimikrobiyal proteinler

### Keywords

Atopic dermatitis, pathogenesis, filaggrin, epidermal barrier complex, antimicrobial proteins

Geliş Tarihi/Received : 22.11.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 05.06.2015

DOI:10.4274/jcp.53215

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ayşegül Akan, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye  
Tel.: +90 505 228 00 55  
E-posta: aysegul.akan@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Giriş

Atopik dermatit (AD), yatkınlık oluşturan genler, konağın içinde bulunduğu çevre ve immünolojik faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir deri hastalığıdır (1,2). Sıklığı tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır (1). Sıklıkla erken çocukluk döneminde başlamakta, astım ve allerjik rinit gibi diğer atopik hastalıklara öncülük etmektedir (1). Hastaların ve ailelerinin

yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen bir hastalık olan AD'nin, çocuklarda prevalansı gelişmiş ülkelerde %10-20, ülkemizde ise %4,9 ile 8,1 arasında değişmektedir (3-5).

AD patogenezi tüm ayrıntıları ile açıklanabilmiş değildir. Günümüzde hastalık patogenezi hakkında açıklamakta iki temel hastalık hipotezi kabul edilmektedir. Bu hipotezlerden ilki, AD'nin esas olarak epitelyal hücreler ve deri bariyerindeki yapısal defektlerden kaynaklanıp doğal ve edinilmiş immün sistemdeki bozukluklara neden olduğunu savunan dışarıdan-içeriye (outside-inside) hipotezidir. İkinci hipoteze göre ise AD esas olarak immünolojik bir hastalıktır. Tip 2 yardımcı T lenfositlerin (Th2) baskın olduğu fazlasıyla aktive olan immün sistemin deri bariyer fonksiyonlarını ikincil olarak bozduğu kabul edilir (içeriden-dışarıya, inside-hipotezi) (6). AD'nin patogenezi her iki hipotezin bir arada ve karşılıklı etkileşim içinde olması daha muhtemeldir (6).

Bu derlemede AD patogenezi etkili olduğu düşünülen genetik, immünolojik ve deri bariyer fonksiyonu ile ilgili mekanizmalar gözden geçirilecektir.

### Genetik Özellikler

Aynı ailede birden fazla kişide AD tanımlanmış olması bu hastalıkta genetik yatkınlığın önemli olduğunu düşündürmektedir (7). AD ile ilişkili olduğu gösterilen birçok gen bulunmaktadır. Çalışmalar bu genler ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşim içinde olduğunu göstermektedir (8).

Genom boyu bağlantı çalışmaları (genome-wide linkage studies) ile 3q21, 1q21, 11q13.5, 17q25, 20p12 ve 3p26 gibi AD ile ilişkili olması muhtemel olan lokuslar bulunmuştur (8). Farklı fenotipik özellikleri olan AD hastalarında farklı genler rol oynuyor olabilir (7).

Bu genler deri bariyer fonksiyonu ve immün cevapla ilgili olanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir.

#### a- Deri Bariyer Fonksiyonu ile İlgili Olan Genler

Dış ortama tamamen kapalı ve daha iyi hidrate olan deri bölgeleri olan aksiller ve diaper bölgelerinde AD deri lezyonlarının olmaması bozulmuş bariyer fonksiyonunun AD oluşumunda klinik olarak önemli olduğunu düşündürmektedir (8).

AD ve psöriasis patogenetik olarak birbirleriyle çok ilişkili hastalıklar olmasalar da AD için saptanan

lokuslar (1q21, 3q21, 17q25 ve 20p12) psöriasis için saptananlarla benzerlik göstermektedir. Bu da deride eksprese edilen genlerin AD gelişiminde önemli olduklarını düşündürmektedir (8,9).

AD ile ilgili aday genlerden birisi 1q21 bölgesinde lokalizedir. Bu bölgede, epidermal kornifikasyonu sağlayan epidermal farklılaşma kompleksini (epidermal differentiation complex, EDC) oluşturan S100A proteinleri, profilaggrin, küçük proline zengin bölge içeren proteinler (small proline-rich region proteins, SPRPs) ve geç zarf proteinleri [late envelope proteins (LEP)] gibi yapısal proteinler kodlanmaktadır (9). Epidermal bariyer proteinlerinden olan filaggrin (filament aggregating protein) FLG geni tarafından kodlanmaktadır. Şu ana kadar AD ile en güçlü ilişki bu gende saptanmıştır (10).

Filaggrin, stratum korneum bariyerinin oluşturulmasında önemli bir proteindir (7). En sık saptanan mutasyonlar homozigot nonsense mutasyonları olan R501X ve 2282del4 mutasyonlarıdır. Bunlar AD ve AD ilişkili astım için önemli bir risk faktörü olmalarına rağmen sadece astım oluşumu ile ilişkili bulunmamışlardır (8,11). Egzama riskini artırdıkları gibi tekrarlayan vizing, astım gelişimi ve astım alevlenmelerinin riskini de artırdıkları saptanmış ve atopik yürüyüşte etkili oldukları düşünülmüştür (10,12). Bazı FLG mutasyonlarının erken başlangıçlı AD (8) ve ekstrinsik (allerjik) AD ile ilişkili olduğu da saptanmıştır (11).

AD hastalarında görülen FLG mutasyonları profilaggrinden filaggrin monomerlerinin oluşmasını engellemekte, düşük filaggrin ekspresyonu sonucunda transepidermal su kaybı artmakta ve çevresel antijenlerin epidermisten girmeleri kolaylaşmaktadır (8). Filaggrin mutasyonu olmayan AD hastalarında da azalmış FLG ekspresyonu gözlenmektedir ki, bu durumun Th2 sitokinleri olan interlökin (İL) 4 ve İL-13'ün lokal üretimi ile keratinositlerden filaggrin üretimini azaltması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (13).

Ancak, FLG mutasyonları AD hastalarının sadece bir kısmında görüldüğünden, patogenezi deri bariyer fonksiyonunda görevli olan diğer genlerin de önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu genlerden birisi de 5q32 bölgesinde kodlanmış olan SPINK5 genidir. Bir serin proteaz inhibitörü olan bu gen terminal keratinosit farklılaşmasında proteolizi düzenlemekle görevli olan LEKT1'i (the lymphoepithelial kazal-

type related inhibitor) kodlamaktadır (7,8). Dermatit, eozinofili, saç anomalileri ve yüksek immünoglobulin (Ig) E değerleri ile AD'ye benzeyen ve erken süt çocukluğu döneminde dehidratasyon ve deri enfeksiyonları nedeniyle ölüme neden olan Netherton sendromunda da aynı gen etkilenmektedir (8). Bu gendeki bazı mutasyonların AD hastalık şiddeti ve AD hastalarında besin allerjisinin varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Benzer fonksiyonları olan elafin ve salgısal lökosit proteaz inhibitörü (secretory leukocyte protease inhibitor) gibi 20q12 bölgesinde kodlanan bazı proteaz inhibitörlerinin de AD ile ilişkili olduğu saptanmıştır (7). Son yıllarda kollajen 29 (COL29) (14), stratum corneum kimotriptik enzim (15), lorocrin (16) ve hornerin (17) gibi epidermal bariyer fonksiyonunda görevli olan proteinleri kodlayan genlerin de AD ile ilişkili oldukları saptanmıştır.

### **b-İmmün Cevap ile İlgili Genler**

AD diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi Th2 tip hücrelerin ve fonksiyonlarının ön planda olması ile ortaya çıkmaktadır. AD'nin Th2 sitokinlerinden zengin bir akut fazı ve Th1 sitokinlerinin baskın olduğu kronik fazı vardır (7,18).

Th2 tarafından üretilen sitokin grubu olan İL-3, 4, 5, 13 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörü [(GM-CSF) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor] AD patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Bu sitokinleri kodlayan 5q31-33 bölgesindeki ve Rantes/CCL5'i kodlayan (17q11) genlerdeki fonksiyonel mutasyonların AD ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (7,19).

Th1 üretilen sitokinler olan İL-12 ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), Th2 immün cevabını ve IgE türü antikor üretimini baskılar (8). İL-12 beta alt grubunu kodlayan gendeki (5q31-33) tek nükleotid polimorfizmi (SNP) (1188A/C) artmış mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyon düzeyleri ile ilişkilidir. AD ile ters bir ilişki gösterirken bir Th1 tipi hastalık olan psöriasisite düzeyleri artmıştır (8).

Allerjen ile bağlanan IgE, epidermal Langerhans hücreleri (LH), mast hücreleri ve bazofiller üzerinde yüksek afiniteli IgE reseptörü olan Fc $\epsilon$ R1'e bağlanır ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasını sağlar. Bu reseptörün beta alt ünitesini kodlayan gendeki SNP'lerin AD ve astımla ilişkili oldukları saptanmıştır (8). İL-31 (8), İL-18 (8), İL-10 (8), dönüştürücü

büyüme faktörü beta (7) sitokinleri, mast hücre "chymase" enzimi, CD80 ve CD86 (7) moleküllerinin genlerindeki değişimlerin de AD ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Doğal immünite patojenle karşılaştığında ilk cevabı hızlı bir şekilde vermekle görevlidir. Böylece konağa daha spesifik ve uzun süreli olan kazanılmış immün cevabın oluşturulabilmesi için vakit kazandırmaktadır (20). Keratinositler patern tanıma reseptörleri adı verilen bir grup doğal immün sistem reseptörü eksprese etmektedirler. Bu reseptörler sayesinde mikroplara ve doku hasarına sitokin, kemokin ve antimikrobiyal peptidler (AMP) salgılayarak cevap verebilmektedirler. Patern tanıma reseptörleri, Toll benzeri reseptörler (TLR), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) (benzeri reseptörler), retinoik asit indüklenebilir gen benzeri reseptörler, C-tipi lektin reseptörler ve peptidoglikan tanıma proteinleri gibi reseptörlerden oluşmaktadır (20). Doğal immünite ile ilgili moleküllerden NOD2/CARD15, NOD1/CARD4 ve TLR2 genlerindeki SNP'de AD ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (8). TLR 2 genindeki (4q32) R753Q polimorfizmi yüksek IgE düzeyi, artmış hastalık şiddeti ve Stafilokokus aureus (*S. aureus*) kolonizasyonuna yatkınlık gösteren AD fenotipi ile ilişkili bulunmuştur (8). TLR 9'un da intrinsik tipte AD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8).

### **1- Deri Bariyer Fonksiyonu**

Deri hem homeostatik hem de patolojik durumlarda çevreden gelen çeşitli uyarılara ve tehlikelere uygun zamanda ve uygun şekilde cevap vermekle görevlidir. Bu cevabı 4 epidermal elementin birarada fonksiyon görmesiyle verir. Bu elementler şu şekilde sıralanabilir:

**Fiziksel bariyer:** Tuğla-harç benzeri yapıdaki Stratum korneumun (SC) ve onun hemen altındaki Stratum granulosum (SG) tabakasında bulunan sıkı bağlantılar (tight junctions-TJ).

**Kimyasal bariyer:** Klasik AMP, S100 aile üyeleri ve filaggrin yıkım ürünlerinden oluşan AMP'ler.

**Derinin mikrobiyal florası:** Mikrobiyom (microbiome) olarak da ifade edilir. Bazı bakteri, fungus ve viral ajanlardan oluşmaktadır. Derideki inflamasyonun ve immün cevabın başlatılması veya önlenmesini sağlarlar ve konağı *S. aureus* gibi patojen mikroorganizmalardan korurlar.

**İmmünolojik bariyer:** Doğal ve kazanılmış

bağışıklık sistemi elemanlarından oluşurlar. Kazanılmış bağışıklığın kontrolü ve doğal immünitinin diğer epidermal elemanlar arasındaki etkileşimiyle sağlanır (20).

Artmış su kaybı ile birlikte bariyer disfonksiyonu neden olmaktadır. Bunun sonucunda AD'nin karakteristik bulgusu olan kuru, pullanan, kaba, kuru deride ve kserozize mat, hafif buruşuk deride allerjenlerin penetrasyonunu artıran kaşıntı gelişmektedir (8).

Deri bariyer disfonksiyonu keratinositlerdeki filaggrin gibi yapısal proteinlerdeki bozukluklara bağlı olabilir (8). Normal bireylerde büyük profilaggrin proteininin defosforilasyonu ve serin proteazlarla parçalanması sonucu kornifiye hücre zarfının oluşumunda önemli olan fonksiyonel filaggrin oluşmaktadır (10). Filaggrin derinin en dış katmanındaki keratinositlerin çökmesini ve düzleşmesini sağlamak için keratin hücre iskeletini birleştirir (10). SC su içeriği azaldığında filaggrin, doğal nemlendirici faktör oluşumuna katkıda bulunan pirrolidin karboksilik asit ve transürokonik aside proteolize olur. Bunlar korneosit hidrasyonuna katkıda bulunan osmolitler olarak görev yaparlar (10).

Filaggrin eksikliğinin en hızlı etkisi SC hidrasyonunun azalmasıdır. Böylece transepidermal su kaybı artmış olur. Ek olarak, filaggrin yıkım ürünleri SC'yi asidifiye etmede önemlidir. Bu nedenle filaggrin metabolitlerinin azalması SC pH'nın artmasına ve serin proteazların aktive olmasına neden olur (21). Serin proteazların pH ile indüklenen aktivasyonu hem bariyer yıkımına hem de Th2 inflamasyonunun artmasına neden olabilir (10).

Düşük pH ortamında *S. aureus* kolonizasyonunda etkili olan topaklanma faktörü B ve fibronektin bağlama proteini A ile immün sistemden kaçmayı sağlayan protein A üretimi azalmaktadır. Böylece sağlıklı deride *S. aureus* kolonizasyonu ve enfeksiyonu azalmaktadır. Filaggrin eksikliğinde pH'nın yükselmesi ile *S. aureus*'un egzojen proteazları ve akarlar bariyer ve immün bozuklukları devam ettirebilirler (21).

FLG mutasyonu olan bebeklerde klinik olarak görülebilen egzama gelişmeden önce de epidermal bariyer fonksiyonu bozuktur (10). Ancak deri bariyer disfonksiyonunun inflamasyondan önce gelişerek oluşturduğu epidermal bariyer defektlerinin AD gelişimini başlatıp başlatmadığı henüz kesin

değildir (10). Fıstık proteini içeren topikal ajanların kullanılması ile fıstık sensitizasyonunun oluşması, deri bariyer bütünlüğünün bozulmasının deri aracılı sistemik sensitizasyon gelişmesinde etkili olduğunu göstermektedir (22). Loricrin ve involucrin gibi epidermal farklılaşma kompleks genleri tarafından kodlanan diğer proteinler de epidermal bariyerin önemli komponentlerindedir (10).

AD derisinde seramid düzeylerinin düşmesine bağlı olarak asidik ve nötral sfingomyelinaz seviyeleri azalmaktadır. Bu durum da transepidermal su kaybını artırmaktadır (8,23).

Kuru kaşıntılı deri kaşıma ile mekanik hasara yol açmakta böylelikle kutanöz olarak tanıtılan antijenlerle immün cevap uyarılmaktadır (8,24). Hasar gören keratinositlerden İL-17'ye benzer bir sitokin olan timik stromal lenfopoietin (TSLP) salgılanmaktadır. Bu molekül dendritik hücreleri (DH) uyararak antijenleri sunmak için bölgesel lenf nodlarına (LN) gitmelerini sağlamaktadır (8,25).

TSLP, D vitamininin aktif formunun topikal olarak uygulandığında allerjik deri inflamasyonuna yol açmasında aracı olmaktadır (8). Aktif D vitamini TSLP gen transkripsiyonunu kontrol etmektedir. Ancak D vitamininin DH'nin antijen sunma fonksiyonunu ve sayısını azaltmak ve AMP ekspresyonunu artırmak gibi potansiyel antiinflamatuvar etkileri de vardır (8).

SC tabakasının hemen altında SG tabakasında hücrelerin karşılıklı membranlarında ikinci bir bariyer olarak TJ'ler bulunur. Su, iyonlar ve diğer çözünmüş maddelerin paraselüler yoldan geçişini kontrol ederler (10). AD hastalarının bazılarında bir TJ proteini olan Claudin-1 (CLDN1) eksikliği gösterilmiştir (26). TJ'lerin epidermal bariyer bütünlüğünün devamlılığında önemli olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (27). CLDN1 seviyesindeki düşüklüğün başta egzama herpetikum (EH) olmak üzere epidermal viral enfeksiyonların yayılması ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

## 2- İmmünopatoloji

AD'de artmış serum IgE, allerjenlere duyarlılık, akut lezyonlarda artmış Th2 tip sitokinler, deriye özgü lenfosit antijeni olan kutanöz lenfosit ile ilintili antijen (CLA), (deriye özgü yerleşim reseptörü) ekspresyon eden T hücrelerin artması, LH ve inflamatuvar DH

[inflamatuvar dendritik epidermal hücre (IDEH)], üzerinde artmış FcεR1 ekspresyonu ve azalmış AMP gibi birçok sistemik ve kutanöz immün anomaliler tanımlanmıştır (10).

AD patolojisinde hem doğal hem de immün sistemin rolü bulunmaktadır (8). Deri yoluyla gelen antijenler LH ve DH tarafından tutulduktan sonra bölgesel LN'lere giderler ve naif T hücrelerine bu antijeni sunarlar. Bu T hücreleri CLA, CCR4 ve CCR10 üretirler, böylece naif hücreden bellek/efektör hücreye dönüşüp deriye geri dönerler (8). Bellek/efektör CD4+ T hücrelerin deriye selektif olarak yerleşmesi allerjik deri inflamasyonunun oluşmasında çok önemlidir. AD'de deriye yerleşim gösteren hücrelerin çoğunluğunun CLA+ T hücreler oldukları, daha fazla İL-5 ve İL-13, ancak daha az İL-4 salgıladıkları görülmüştür (28). Bu hücreler İL-13'ten zengin sitokin sekresyonu ile IgE'yi düzenleyip, İL-5 ile eozinofil apoptozunu geciktirirler (29).

Lezyonsuz AD derisinde bulunan ana miyeloid DC topluluğu FcεR1 taşıyan LC's'dir. Allerjenle karşılaşan ve inflamasyondan sonra epidermiste FcεR1 taşıyan miyeloid DCs yani IDEH'ler bulunurlar. IDEH yüzeyindeki FcεR1'in uyarılmasıyla İL-12 ve İL-18 salgılanması artar ve naif Th'lerin IFNγ üreten Th1 veya Th0'lara dönüşmesi uyarılır. Bu mekanizma akut fazdaki Th2 cevabının kronik fazdaki Th1 cevabına dönüşümünü uyarıyor olabilir (7). Ancak Th2'den Th1'e geçişin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Periferik kanda eozinofillerin artması, eozinofilik katyonik protein, eozinofil türevli nörotoksin ve majör bazik protein gibi eozinofil granül proteinlerinin artması AD hastalarındaki ortak bulgulardandır ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidirler (8). Serum İL-5 düzeyi de AD hastalarında hastalık şiddeti ile koreledir (30). Derideki eozinofili ile spongiosisin akut AD veya kronik AD'nin akut alevlenmelerinde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (31).

Mast hücreleri deri gibi dış ortamla teması olan dokularda çok sayıda bulunurlar. Hem kazanılmış hem de doğal bağışıklıkta rol alırlar (8). Mast hücre kaynaklı histamin, mast hücre proteinaz (MCC) enzimi triptaz ve kimaz (chymase) ve diğer inflamatuvar maddeler AD'de inflamasyon ve kaşıntı oluşumuna katkıda bulunurlar (8). AD derisinde MCC'nin artmış proteinaz aktivitesinin deri bariyer defektine katkısı bulunabilir (32).

Keratinositler, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve AMP'leri üreterek derinin bağışıklık yanıtına aktif olarak katılırlar. Kaşıntı-kaşıma döngüsünde keratinositler birçok proinflamatuvar sitokin ve kemokin salgılar. Atopik keratinosit kaynaklı GM-CSF, İL-4 varlığında periferik kan monositlerinin olgun DC's'e farklılaşmasını sağlarlar (8). Mikrobiyal ürünler, fiziksel hasar veya proinflamatuvar [tümör nekroz faktör alfa (TNFα) ve İL-1α] ve Th2 (İL-4 ve 13) sitokinlerini de içeren inflamatuvar sitokinler insan derisinde TSLP üretimini uyarabilmektedirler (33). Keratinosit kaynaklı AMP'ler derinin doğal bağışıklık cevabının önemli bir parçasıdır ve bakteri ve virüsler gibi birçok patojene karşı etkilidirler. Hasar veya derideki inflamasyon β defensinler (HBD-2 ve HBD-3) ve katelisinidin (hCAP18/LL-37) üretimini uyarabilir (34). Akut ve kronik AD'de psöriasis lezyonlarına göre AMPs ekspresyonu belirgin olarak düşüktür (8,35). İL-13 ve 4'ün AD hastalarında keratinositlerden HBD-3 üretimini inhibe etmesi Th2 sitokinlerinin AD derisinde bakteri ve viral patojenlere karşı doğal bağışıklığı baskıladığını düşündürmektedir (36). Ayrıca, deride bulunan aktive Th'ler, keratinositler üzerindeki Fas ekspresyonunu uyararak AD'de anahtar patolojik olaylardan biri olan spongiosise neden olan keratinosit apoptozunu indükler (8,37).

NK hücreleri, periferik kan lenfositlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Doğal bağışıklığın önemli hücrelerindendirler ve enfekte hedef hücreleri sitoplazmik granüllerinden perforin ve granzyme salgılayarak lizise uğrattırlar (8). IFNγ, TNFα, GM-CSF, İL-5 ve 8 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin salgılayarak ve diğer doğal bağışıklık hücrelerinin toplanmasını sağlarlar (38). AD hastalarında NK hücrelerinin fonksiyonel olarak defektif oldukları ve IFNγ salgılamalarında azalma olduğu saptanmıştır (39). Bu durum AD derisindeki enfeksiyonlara yatkınlığa katkıda bulunan faktörlerden biridir.

AD deri lezyonlarında yoğun kaşıma veya *S. aureus* kolonizasyonu ve/veya enfeksiyona rağmen belirgin polimorfonükleer lökosit (PMNL) eksikliği vardır (8). AD'de hastalık ağırlığı, serum IgE düzeyleri ve deri bakteriyel enfları ile korele olan bir PMNL kemotaktik defekt vardır. Enfeksiyon durumunda azalmış fagositoz, reaktif oksijen türevlerinin azalmış üretim kapasitesi, azalmış β glukuronidaz salınımı, defektif lökotrien B4 üretimi ve dokuda laktoferrin ve PMNL elastaz gibi ekstraselüler PMNL granül proteinlerinin yokluğu gibi

diğer PMNL fonksiyonlarının da bozulmuş olması enfeksiyonları yatkınlığı artırmaktadır (8).

AMP'lerde azalma, nötrofillerin deriye toplanmasında azalma olması, TLR defekti, epidermal bariyer anomalileri gibi doğal bağışıklık defektleri, AD'de mikrobiyal kolonizasyon ve enflamasyonlarda önemli bir rol oynamaktadır. AMP'lerden olan HBD-3 mobilizasyonu ve keratinositlerin *S. aureus*'u öldürmesi AD hastalarında büyük oranda İL-4 ve 13 tarafından inhibe edilmektedir (10,40).

AD hastalarında çiçek virüsü ve Herpes Simpleks virüs (HSV) enfeksiyonlarına artmış yatkınlık olduğu gözlenmiştir. CCR6 eksprese eden immatür DC'lerin ve bellek/efektör T hlerinin atopik derinin dermisine toplanmalarından sorumlu bir kemokin olan CCL20/MIP-3 $\alpha$  ekspresyonunun ve üretiminin yetersizliğinin çiçek aşısından sonra dissemine çiçek virüsü enfeksiyonu riskini artırdığı gözlenmiştir (41). HSV enfeksiyonları AD hastalarının %10-20'sinde bulunur. EH risk faktörleri şöyle sıralanabilir; erken başlangıçlı AD, ağır ve tedavi edilmemiş AD, baş-boyun dermatiti, önceki EH ve HSV enflamasyonları, yüksek düzey allerjik duyarlanma ile birlikte yüksek serum IgE düzeyleri (10). EH olan AD hastalarında AMP'lerin indüklenmesinde (HBD-2,3 ve katelisinidin) problem olabilir (42). FLG R501X mutasyonu olan bazı AD hastalarında EH için daha yüksek risk taşıdıkları saptanmıştır (43). TSLP'deki genetik varyantlar da EH ile ilişkili olabilir (44).

## Sonuç

AD hastaları deri bariyer fonksiyonu ile immün sistemi etkileyen ve çevresel tetikleyicilerle etkileşim halinde bulunan genetik olarak belirlenen risk faktörlerine sahiptir. Bu durum kliniğe, iritan ve allerjenlerin geçişine izin veren ve birçok bakteri ve virüslerle enfeksiyona ve kolonizasyona yatkınlığa neden olan yoğun olarak kaşıntılı ve inflame bir deri olarak yansımaktadır (10). Deri bariyeri ve immün bozukluklar arasındaki kompleks etkileşim daha iyi anlaşıldıkça AD ve ilişkili enfeksiyöz komplikasyonlara hedeflenmiş daha spesifik tedaviler geliştirilebilecektir.

## Etik

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

## Yazarlık Katkıları

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ayşegül Akan, Emine Dibek Mısırluoğlu, Can Naci Kocabaş, Konsept: Ayşegül Akan, Dizayn: Ayşegül Akan, Veri Toplama veya İşleme: Ayşegül Akan, Analiz veya Yorumlama: Ayşegül Akan, Literatür Arama: Ayşegül Akan, Yazan: Ayşegül Akan.*

*Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.*

*Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.*

## Kaynaklar

1. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
2. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: Pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:667-74.
3. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-51.
4. Ergin S, Ozşahin A, Erdogan BS, Aktan S, Zencir M. Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren in Turkey. *Pediatr Dermatol* 2008;25:399-401.
5. Civelek E, Sahiner UM, Yuksel 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 Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:270-7.
6. 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.
7. Novak N, Leung DYM. Role of Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ, (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 2nd ed. Elsevier, 2010.
8. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* 2009;102:135-226.
9. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: A new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978-88.
10. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46.
11. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:214-9.
12. Bonnelykke K, Pippert CB, Tavendale R, Palmer CN, Bisgaard H. Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:954-61.
13. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.

14. Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschemdorf F, Esparza-Gordillo J, Worm M, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007;5:242.
15. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;123:62-6.
16. Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Chiricozzi A, Nogales KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1235-44.
17. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;41:596-601.
18. Eyerich K, Huss-Marp J, Darsow U, Wollenberg A, Foerster S, Ring J, et al. Pollen grains induce a rapid and biphasic eczematous immune response in atopic eczema patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:213-23.
19. Maintz L and Novak N. Getting more and more complex: The pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* 2007;17:267-83.
20. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266-78.
21. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1892-908.
22. Morar N, Cookson WO, Harper JJ, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1667-72.
23. Jensen JM, Folster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;122:1423-31.
24. He R, Oyoshi MK, Jin H, Geha RS. Epicutaneous antigen exposure induces a Th17 response that drives airway inflammation after inhalation challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15817-22.
25. Park LS, Martin U, Garka K, Gliniak B, Di Santo JP, Muller W, 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;192:659-70.
26. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-86.
27. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:242-6.
28. Akdis CA, Akdis M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S, et al. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;113:628-34.
29. Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999;163:466-75.
30. Kondo S, Yazawa H, Jimbow K. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2001;28:237-43.
31. Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, Kapp A. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: A morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *Br J Dermatol* 2001;145:720-9.
32. Badertscher K, Brönnimann M, Karlen S, Braathen LR, Yawalkar N. Mast cell chymase is increased in chronic atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2005;296:503-6.
33. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, et al. Cutting Edge: Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol* 2007;178:3373-7.
34. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-6.
35. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171:3262-9.
36. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006;121:332-8.
37. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, Disch R, Brocker EB, Blaser K, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:839-46.
38. Aktas E, Akdis M, Bilgic S, Disch R, Falk CS, Blaser K, et al. Different natural killer (NK) receptor expression and immunoglobulin E (IgE) regulation by NK1 and NK2 cells. *Clin Exp Immunol* 2005;140:301-9.
39. Katsuta M, Takigawa Y, Kimishima M, Inaoka M, Takahashi R, Shiohara T. NK cells and gamma delta+ T cells are phenotypically and functionally defective due to preferential apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Immunol* 2006;176:7736-44.
40. Kisich KO, Carspecken CW, Fieve S, Boguniewicz M, Leung DY. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:62-8.
41. Vanbervliet B, Homey B, Durand I, Massacrier C, Ait-Yahia S, de Bouteiller O, et al. Sequential involvement of CCR2 and CCR6 ligands for immature dendritic cell recruitment: Possible role at inflamed epithelial surfaces. *Eur J Immunol* 2002;32:231-42.
42. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, Taylor P, Paik A, Jackson M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human beta-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;163:659-61.
43. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:507-13.
44. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1403-7.