

Atopik Dermatitte Tedavi Yaklaşımları: Sistemik İnceleme

TREATMENT OPTIONS IN ATOPIC DERMATIT: A SYSTEMATIC REVIEW

İlkay İÇKE*, Pınar Yüksel BAŞAK**

* Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, ISPARTA

Özet

Atopik dermatit, tüm yaş gruplarında görülen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Pruritis, akut, subakut, kronik ekzematöz deri değişiklikleriyle karakterizedir. Etkili terapötik ajanlar sınırlı sayıda ve tümünün uzun dönem kullanımda toksik yan etkileri vardır. Atopik dermatitin immunolojisi-
sindeki yeni keşifler hastalığın kontrolünde farklı tedavi hedefleri için umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Atopik ekzema, Tedavi

T Klin Allerji-Astım 2002, 4:149-156

Summary

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease affecting patients ranging in age from neonates to elderly persons, characterized by pruritis and acute, subacute and chronic eczematous cutaneous changes. Effective therapeutic agents are limited in number, and all have toxic side effects that impede successful long-term use. New insight into the immunology of atopic dermatitis has given hope for different therapeutic targets to control the disease.

Key Words: Atopic dermatitis, Treatment

T Klin J Allergy-Asthma 2002, 4:149-156

Atopik dermatit (AD), sıklıkla bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkan kronik bir deri hastalığıdır (1).

Genetik faktörler, kimaz aktivitesi değişen mast hücreleri, allerjen spesifik immün inflamasyon, deri irritasyonu ile bariyerin bozulması, bakterilerin süperantijenleri, iklim durumları ve stres atopik deri inflamasyonunu artıran faktörlerdir (2). Emosyonel stres, ısı ve nem değişimleri, bakteriyel deri enfeksiyonları, kokular, yünlüler, kumaşlar, ev tozu, gıdalar, alkol ve soğuk, alevlenmeler için tetikleyicidir. Özellikle yumurta, balık, inek sütü, yer fıstığı, soya ve buğdaya bağlı besin allerjileri sıktır (3,4).

Patogenez

AD'li hastalarda spesifik IgE ve deri testleri %85 oranında pozitifdir. Bununla birlikte AD'in klinik alevlenmesi ve IgE ilişkisini direkt olarak kurmak güçtür. Kontrollü çalışmalarda, AD'li çocukların deri lezyonlarında besinlerle alevlenme olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çok

çalışmada AD'li hastalarda mikrobiyal ürünlerin antijenlere duyarlılığı arttırdığı ileri sürülmektedir (1).

İmmunopatogenez

- IgE sentezinin artması
- Spesifik IgE artışı (bakteriyel toksinler, aeroallerjenler, besinler vs.)
- Monositler ve B hücrelerinde CD 23 artışı (düşük affiniteli IgE reseptörü)
- Bazofil histamin salınımı artışı
- Gecikmiş tip hipersensitivite yanıtında bozulma
- CD 8 sub/sitotoksik T hücre sayısı ve fonksiyonunda azalma
- T helper 2 hücreleri tarafından IL 5 ve IL 4 salınımının artması
- T helper 1 hücreleri tarafından IFN gama salınımının azalması

- IL 2 reseptör seviyelerinin artması
- IL 10 ve PGE2 artışı ile cAMP-fosfodiesteraz düzeylerinde artma (1,5).

T hücre bağımlı keratinosit apopitozisi, ekzematöz dermatit oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. İmmünomodülatör ilaçlarla başarılı olarak tedavi edilen ekzematöz lezyonlarda tedavi sonrası keratinosit apopitozunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (6).

Tedavi

AD'de iyi planlanmış etkili bir tedavi yaklaşımı ile başarılı olunabilir. İlk adım, ayrıntılı bir sorgulama yapmaktır: Başlangıç yaşı, aile öyküsü, tetikleyen faktörler, enfeksiyonlar, banyo ve nemlendirme hataları, irritasyonlara maruz kalma, ateş, terleme, emosyonel stres, allerjiler, geçmişte kullanılan tedaviler sorgulanmalıdır (7,8). Emosyonel stres, enfeksiyöz ajan, allerjenler ve iritanlar gibi alevlendirici faktörlerin eliminasyonu, topikal glukokortikoid (GK) tedavisi, deri nemlendirilmesi gibi sistematik düzenlemeler gereklidir. Tedavi, tetikleyici faktörler, döküntülerin ciddiyeti, deri reaksiyonuna göre her hasta için ayrı planlanmalıdır. Hastaya veya hasta bebeğin anne ve babasına hastalığın kronik olup uzun yıllar sürebileceği, ancak basit önlemlerle kontrol altında tutulabileceği vurgulanmalıdır (1).

A. Sık Kullanılan Tedavi Yöntemleri

1) Tetikleyici faktörlerin eliminasyonu

AD'li hastalar iritanlara karşı daha hassas oldukları için kaşıntı-tahriş döngüsünü tetikleyen faktörlerin engellenmesi çok önemlidir. Bunlar aşırı sıcak ve nem, tahriş edici giysi, sigara, kimyasallarla temas, sabun ve deterjanlardır. Yüzme iyi tolere edilmekle birlikte, havuz suyundaki klor nedeniyle yüzme sonrası vücut durulanmalı ve yağlanmalıdır.

Spesifik allerjenlerden (besinler, aeroallerjenler vs.) ve stresten kaçınmak da önemlidir.

AD'li hastaların %90'ının derisinde *Stafilokokkus aureus* üretilmekte ve %50 oranında *Stafilokokus aureus* süperantijenleri izole edilebilmektedir. Derilerinde *Stafilokokus aureus* üretilen

orta-ciddi seyirli AD'li hastalarda oral sefuroksim aksetil tedavisinden sonra koloni sayısında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (9). AD'in *Pityrosporum ovale*'ye duyarlı IgE nedeniyle tetiklendiği öne sürülerek AD'li hastalara ketakonazol verilmiş ancak etkinliği düşük bulunmuştur (10). *Pityrosporum ovale* ve *Candida albicans*'a karşı Prick testi pozitif olan 8 hastada ise, 1 ay süre ile verilen ketokonazolun plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (11,12).

Antistafilokokkal antibiyotikler, *Stafilokokkus aureus* ile enfekte ya da kolonize hastaların tedavisinde etkilidir (3,7,13). Kolmer ve arkadaşları, topikal steroid ve yumuşatıcıları içeren standart tedaviye yanıtızsız, ciddi AD'li 5 olguda kültür sonuçlarına göre antifungal veya antimikrobiyal kombinasyonu kullanarak anlamlı klinik düzelme olduğunu göstermişlerdir. Topikal mupirosin, impetijinize lezyonların tedavisinde önerilmekle birlikte yaygın süperenfeksiyonlu hastalarda sistematik antibiyotiklerin kullanımı daha pratiktir (1). Bununla birlikte kolonizasyonu azaltmak için burun delikleri, göbek ve perineye uygulanırsa rekürrensler için yararlı olabilmektedir (13). *Stafilokokkus aureus* enfeksiyonunun eradikasyonunda toksik ve nonirritan bir peptid olan nisin denenmiş, uygulamadan yarım saat sonra mutlak eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (11). Oral antibiyotiğe cevapsız enfekte deri lezyonlarında herpes simpleks virüs enfeksiyonu araştırılarak geçici süreyle topikal GK'lere ara verilmelidir. Serum IgE değeri yüksek hastalarda aşırı eksitabilite, stres ve paranoid durumlara daha sık rastlanır. Schamer ve ark. AD'li çocuklarda masaj tedavisiyle psikososyal farklılık ve deri hastalığında düzelme tespit etmişlerdir (13).

2) Kutanöz hidrasyon için banyo

AD'li hastalarda deri kuruluğu hastalığın ilerlemesine neden olur. Bu nedenle akut alevlenmelere karşı banyo tedavisi en iyi yöntemdir. Banyo, stratum korneum hidrate eder, steroid difüzyonunu artırır, iritanları uzaklaştırır, stresi azaltır, rahatlama sağlar (11). Bununla birlikte banyo ve sabun deriyi daha fazla kurutarak kaşıntıyı artırabileceği gibi epidermal bariyeri bozarak toksik ajan-

ların geçişini kolaylaştırabilir. Ilık suyla en az 20 dakika banyo ve takiben 3 dakika içinde yumuşatıcı uygulamak deri kuruluğunu engeller (3,4,7,13). Sabun bezlerinden, sürtme ve aşırı sabun kullanmaktan kaçınmalıdır. Yumuşatıcılar, stratum korneum bariyerinin korunması ve tamiri için gereklidir. Akut alevlenmelerde ve tedaviye dirençli olgularda balneoterapinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemle asidik banyo günde 2 kez 10 dakika sürelerle 42°C'de uygulanmış ve %76 oranında düzelleme saptanmıştır. Bu tedaviyle ayrıca *S. aureus* kolonizasyonunun azaldığı da gözlenmiştir (11).

3) Topikal glukokortikoid (GK) tedavisi

Antiinflamatuvar etkilerinden dolayı ekzema tedavisinin temel taşını oluşturur. Bununla birlikte osteopeni, katarakt ve diğer komplikasyonları nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. Florlu GK'ler yüz, genital bölge ve intertrijinöz bölgelerde kullanılmamalıdır (1). Alevlenmenin ilk birkaç günü uygulamalar günde 2 kez banyo sonrası veya ıslak pansumanı takiben olmalıdır. Wolkerstorfer ve ark., bu yöntemle güçlü topikal steroidlerin etkisine benzer bir etki elde edildiğini öne sürmüşlerdir (13,14). Flutikazon propionat (%0.05) ve mometazon furoatın (%0.1) oklüzyonla kullanıldığında orta-ciddi seyirli AD tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (15). Potent steroidlerin oklüzyon tedavisiyle lokal ve sistemik yan etkiler oluşabilir (16). Çocuklarda steroid kullanımı ile ilgili uzun süreli çalışmalar olmamakla birlikte haftada 2-3 kez profilaktik uygulamanın etkili ve faydalı olduğu gösterilmiştir (17). Flutikazon propionat, rekürren AD tedavisi için erişkinlerde kullanılmış, semptomların kontrol altına alındığı ve relapsları önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (18). Kronik AD'li hastalarda yapılan bir diğer çalışmada AD lezyonlarında IL-12 salınımının anlamlı derecede arttığı ve topikal GK ile başarılı tedavi sonrası belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (19). Laurocapram (azone) ise antimikrobia, antifungal ve GK'lerin deriden emilimini artırmaktadır.

4) Antihistaminikler

Kaşıntı-kaşıma siklusu AD lezyonlarını alevlendirir. Deri inflamasyonu ve kuruluğunun GK ve

deri hidrasyonu ile düzeltilmesi sonucu sıklıkla kaşıntı azalır. Kaşıntı gece fazla olduğu için hidroksizin ve difenhidramin içeren antihistaminiklerin kullanımı uygundur (1,8,20). Doksepin hidroklorid, trisiklik antidepresan, H1 ve H2 reseptör blokörü olup erişkin hastalarda kullanılabilir (21-23). Setirizinin 12-24 aylık çocuklarda uzun dönem güvenilirliğinin değerlendirildiği 18 aylık bir çalışmada güvenle kullanılabileceği rapor edilmiştir (24).

AD'de topikal antihistaminik tedavisi genellikle önerilmemektedir. Bununla birlikte doksepin %5 kremin kaşıntıyı anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (1). Endojen opiatlar, kaşıntının algılanmasını artırabileceği için opiat antagonistleriyle bu etki bloke edilebilir.

5) Katran preparatları

Kömür katranı preparatları, antiinflamatuvar ve antipruritik etkilidir. AD'in idame tedavisinde topikal GK'lerle birlikte kullanılabilir. Katran preparatları akut inflame deri lezyonlarında irritasyon riski nedeniyle kullanılmamalıdır (1,8).

B. Zor Kontrol Edilen Atopik Dermatit Tedavisi

1) Islak pansuman ve oklüzyon: Bu tedavi topikal GK'in transepidermal penetrasyonunu artırır. Islak pansumanlar, tedaviye dirençli dermatit alanlarında, kronik veya ciddi hastalığı olanlarda önerilmektedir.

2) Sistemik glukokortikoidler: AD'de nadiren endikedir. Sistemik GK'lerle dramatik düzelleme olsa da bırakıldıktan sonra alevlenme sık görülmektedir. Akut alevlenmede kısa dönem azaltarak kullanılabilir (1). Triamsinolon asetonid'in IM enjeksiyonları da AD'de oldukça etkili bulunmuştur (25).

3) Ultraviyole ışığı: Doğal güneş ışığı AD'li hastalarda sıklıkla faydalı olmakla birlikte aşırı terleme ve ısı artışı olursa kaşıntıyı kötüleştirebilmektedir. Akut, ciddi AD'de yüksek doz UVA kullanılabilir. Kronik, orta şiddette AD'de ise darbant UVB, UVA/UVB, düşük doz UVA, genişbant UVB, genişbant UVA uygulanabilir. Darbant UVB tedavisi, kronik inatçı AD tedavisin-

de yardımcıdır. Hafif şiddetli AD'li hastalar için standart UVB rejimleri uygun olabilir. Orta şiddetli-ciddi AD'li hastalar için UVB'ye geniş dalga UVA eklenmesi tedaviye yanıtın artmasını sağlar (1,13,26). Orta-ciddi AD'li 5 hastaya darbant UVB verilen bir çalışmada üç hafta sonra tüm hastalarda AD'in oldukça azaldığı gösterilmiştir (27).

Yüksek doz UVA 1'in (340-400 nm) 10 günlük tedavide UVA+UVB kombinasyonuna göre daha fazla terapötik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Yüksek doz UVA 1 grubunda ciddi yan etki olmadığı ve eozinofili düzeyinde anlamlı bir düşme olduğu gösterilmiştir (26).

UVA/UVB tedavisine ideal olarak dermatit stabilize iken başlanmalıdır. Deri tipi I ve II için doz; UVA 5 joul/cm² ve UVB 50 mjoul/cm² haftada 2-3 kez şeklinde olup her seansta 0.5 joul UVA ve 10 mjoul UVB artırılmalıdır (1,14). Son yıllarda yeni bir orta doz UVA soğuk ışık fototerapi ünitesinin etkili olduğu öne sürülmektedir (26). Krutman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada orta doz UVA 1 fototerapisinin akut alevli AD tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (28). Yüksek doz (80-130 joul/cm²) ve orta doz (40-65 joul/cm²) UVA 1'in karşılaştırıldığı bir çalışmada ise orta doz UVA 1'in ciddi AD'li hastalarda yüksek doz UVA 1 kadar etkili olduğu gösterilmiştir (29).

PUVA ile fotokemoterapi ciddi, yaygın AD'li topikal GK'e yanıtız ya da yan etkilerinin olduğu durumlarda endike olmakla birlikte etkisinin yavaş başlaması, doz sonrası inflamatuvar alevlenmenin sık olması, uzun dönemde yaşlanma ve karsinojenik etkiler nedeniyle daha az kullanılmaktadır (13).

4) Talidomid: AD'le ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamasına rağmen 1998 yılında Meksika'dan, 1999'da Brezilya'dan etkili olduğunu bildiren raporlar mevcuttur (13).

C. Yeni Gelişen Ve Deneme Aşamasındaki Tedaviler

1) İnterferonlar (IFN): IFN-gama, T hücreleri tarafından üretilen bir sitokin olup TH 2 hücre proliferasyonunu azalttığı ve IgE cevabını suprese

ettiği bilinmektedir. Rekombinant IFN gama tedavisinin AD'de dolaşımdaki eozinofil sayısını azalttığı ve klinik düzelme sağladığı bildirilmektedir (1,13,26). Ciddi AD'li hastalarda 50 mu/m²/gün IFN gama tedavisiyle lezyonlarda belirgin düzelme saptanmıştır (30).

Rekombinant IFN alfa'nın AD'li hastalarda faydalı olduğuna dair birkaç rapor olmasına rağmen diğer çalışmalarda bu bulgu gözlenmemiştir. Rekombinant IFN gama ve IFN alfa'nın ardışık olarak kullanıldığı 2 olguda ise AD 'in düzeldiği ancak kontrollü çalışmalara gerek olduğu belirtilmiştir (1).

2) Siklosporin: Siklosporin, makrolid ailesine ait potent bir immunsupresif olup, esas etkisi sitokin sentezi supresyonu ile T hücreleri üzerindedir (31). Siklofilin adı verilen intrasellüler bir proteine bağlanarak sitokin gen transkripsiyonunun başlangıcı için gereken kalsinörini inhibe eder (1,32). Tunalı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AD'li iki olguya 2,5 mg/kg/gün dozda siklosporin verilerek başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (33). Berth-Jones ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada ciddi AD'li 100 erişkin hastaya siklosporin 2.5 mg/kg/gün doz ile başlanıp cevaba göre doz düzenlenmiş, 65 hastada ortalama 3 mg/kg/gün toplam 11 ay tedavi sonunda anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (34). Ciddi AD'li 2-16 yaş arası çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada siklosporin A'nın AD kontrolünde etkili olduğu ve kan basıncı ve serum kreatininde anlamlı değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (26). Bazı çalışmalar özellikle çocuklarda uzamış remisyonlu olgular olduğu yönünde ise de siklosporinin bırakılmasını takiben relaps daha sıktır (13). Bu nedenle siklosporini azaltmaya başlayınca UV ışığı gibi stabilize edici tedavi planlanmalıdır. Ciddi AD'li 106 erişkin hastaya 150 mg veya 300 mg siklosporin verilerek tolerabilitesi ve etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; yüksek başlangıç dozunda tedavi daha başarılı bulunmasına rağmen renal toksisite açısından düşük doz uygulaması önerilmektedir (35). Topikal siklosporin kullanımı, yan etkileri nedeniyle AD tedavisinde önerilmemektedir (1,7,34).

3) FK/506 (Takrolimus): İmmünesupresif ajan FK/506'nın (takrolimus) topikal uygulanmasıyla ilgili çalışmalar ümit vericidir. Etki mekanizması siklosporin gibi olup daha potent ve deri penetrasyonu daha iyidir. Yedi yaş üzeri ve erişkin AD'lilerde yapılan çok merkezli iki çalışma günde iki kez topikal takrolimus uygulamasının etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda takrolimusun %0.03, %0.1, %0.3 konsantrasyonları, taşıyıcılarla karşılaştırılmış, tüm tedavi gruplarında anlamlı düzelme izlenmiştir. Uygulama bölgesindeki yanma hissi dışında yan etki bildirilmemiştir (13,26,34,36). Orta-ciddi AD'li 255 çocuk hastaya %0.1 takrolimus 12 ay süreyle günde iki kez uygulanmış ve pediatrik hastalarda etkisinin sürekli olduğu, yan etki ve enfeksiyon riski olmaksızın güvenle kullanılabilceği rapor edilmiştir (37). Orta-ciddi AD'li 18 yaş ve üzeri 316 hastalık bir çalışmada ise günde iki kez %0.1'lik takrolimus 12 ay boyunca kullanılmış ve uzun dönem için güvenilir ve etkili bulunmuştur (38).

4) Ascomycin (SDZ ASM 981): Ascomycin derivesi SDZ ASM 981, immünesupresif bir makrolid ve topikal antiinflatuar bir ajan olup T hücre proliferasyonunu suprese ederek sitokin salınımını azaltır. Queille-Roussel ve ark. ascomycin'in iki potent topikal steroidle karşılaştırıldığında tedavi sonrası deri atrofisine neden olmadığını göstermişlerdir (14). AD tedavisinde günde iki kez %1 SDZ ASM 981 krem uygulaması plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur (7,13,26,31). Ascomycin %1, %0.6, %0.2 krem ile yapılan bir diğer çalışmada taşıyıcıya göre anlamlı düzelme sağlamıştır (39,40). AD'li 1-4 yaş arası çocuklarda %1 SDZ ASM 981 uygulamasını takiben klinik etki ve tolerabilitesi değerlendirilmiş; şiddetli deri lezyonu olan hastalarda bile düşük deri absorpsiyonu olduğu, AD'li çocuklarda uzun dönemde etkili ve güvenli bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (41).

5) Metotreksat (MTX): Son yıllarda orta şiddetli ve ciddi AD'li hastalarda faydalı olduğu not edilmiştir. Siklosporinde olduğu gibi 3-6 aylık tedavi hedeflenmeli, kesilmeden önce UV tedavisi başlanmalıdır (13,25). Haftalık dozlar yerine 4 gün ardarda MTX tedavisi önerilmektedir (25).

6) Azatioprin (İmuran): Sentetik purin analogu olan immünesupresif bir ilaçtır. Ciddi AD'li 35 hastayı içeren bir çalışmada ortalama 7 ay boyunca 100 mg/gün azatioprin verilmiş ve %69 oranında düzelme gözlenmiştir. Ayrıca azatioprin tedavisi ile hospitalizasyona, antimikrobiyal tedaviye ve yüksek potent topikal steroidlere daha az ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (26,42). En sık yan etki bulantı ve kusmadır. Hematolojik, hepatik ve renal fonksiyon testleri dikkatle takip edilmelidir (13). Azatioprin ile tedaviye başlamadan önce tiopürin S metil transferaz (TPMT) eksikliğine bakılması ilacın toksik miktarda birikme riski açısından gereklidir.

7) Mycophenolic asit: Purin biyosentezini, B ve T lenfositlerinin proliferasyon cevabını inhibe eder. Ayrıca keratinosit proliferasyonunu, sitokin üretimini ve adezyon moleküllerinin lokal salınımını da azaltır (13,25). Mycophenolat mofetil'in orta-ciddi seyirli AD tedavisinde etkili olduğu ve hastaların hiçbirinde ciddi yan etki olmadığı gösterilmiştir (43,44).

8) İntravenöz immunglobulin (IV Ig): Wakim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2 gr/kg/ay, 7 ay boyunca) yüksek doz IV Ig'nin faydalı olmadığı bulunmuştur (13). Tedaviye dirençli AD'li hastalarda yüksek doz IV Ig kullanılmış, tedrici klinik düzelme saptanmıştır (45).

9) Ekstrakorporeal fotoferez (ECP): Gelecekte fototerapiye cevapsız ciddi AD olguları için uygulanan tedavilerden biridir. Ekstrakorporeal UVA ışık sisteminden fotoaktif psöralen içeren hasta kanının geçişinden ibarettir. UVA irradyasyon, kan içindeki lökositlerle reaksiyona giren inaktif metoksiksaleni farmakolojik olarak aktive eder. Fotoferezin potansiyel avantajı derinin direk UVA maruziyetinden korunmasıdır. ECP ile yapılan 24 haftalık bir çalışmada AD'li hastaların %70'inde düzelme gözlenmiş, idame için 12 ay süreyle ECP'e devam edilmiştir (26). Ciddi AD'li 14 hastaya 2 hafta aralarla ve uzun dönem ECP uygulanan diğer bir çalışmada da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (46). Prinz ve ark. topikal GK ve ECP ile tedavi edilen ciddi ve dirençli AD'li 3 hastada Ig E seviyelerinde azalma ve deri lezyonlarında klinik düzelme rapor etmişlerdir (1,13). ECP

iyi tolere edilebilmekle birlikte pahalı oluşu ve zaman gerektirmesi nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır.

10) Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri: AD'li hastaların lökositlerinde cAMP-fosfodiesteraz enzim aktivitesinde artış olduğu bulunmuştur. Yüksek potent PDE inhibitörlerinin topikal uygulamasının AD'de faydalı olduğu gösterilmiştir. PDE inhibitörlerinin sistemik uygulaması sık bulantı ve kusma nedeniyle sınırlı olup son yıllarda SSS etkileri olmayan tedavi bileşikleri keşfedilmiştir (1,13,47). Topikal CP-806 (tip 4 PDE inhibitörü), %0.5 krem olarak günde iki kez uygulanmasının AD lezyonlarında anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir (25,26).

11) Lökotrien inhibitörleri: Zafirlukast, montelukast ve zileuton astım tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Caruci ve arkadaşları AD'li 4 erişkin hastada Zafirlukast tedavisinin (20mg oral günde iki kez) faydalı olduğunu rapor etmişlerdir (13). Diğer bir çalışmada orta ve ciddi AD'li 2 erişkin, 3 çocuk hastaya Zileuton verilmiş ve etkili olduğu bildirilmiştir. AD'li erişkin hastalarda montelukast ile yapılan bir çalışmada lezyonlarda düzelme ve eozinofillerde %25 azalma gösterilmiştir (48).

12) Timik faktörler (Timostimulin ve Timopentin): Günlük veya haftada 3 gün subkutan uygulanmış ve dirençli AD olgularında %20-25 klinik iyileşme sağlanmıştır. Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada timopentin ek tedavi olarak 12 hafta süreyle plaseboya göre daha etkili bulunmuş ve yan etki görülmemiştir (12).

13) Spesifik immunoterapi: Çayır poleni ve Dermatophagoides allerjisi olan AD'li 22 çocuğa Pollinex, Catalet ve Alavac S-HDM aşılıları uygulanmış ve %75'in üzerinde iyileşme sağlanmıştır (12).

14) Diğer tedaviler: Kronik ve dirençli AD için faydası ispatlanmamış birçok tedavi kullanılmaktadır. Bu rejimlerden en iyi çalışılan Evening-Primrose Oil (EPO) ve geleneksel Çin tıbbıdır (12,13). EPO'in 12 hafta süreyle diyetle eklenmesi ile AD'in subjektif belirtilerinde plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (49). Yüksek konsantrasyonda balık yağı veya mısır özü yağının diyetle

eklenmesiyle, tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında AD kliniğinde anlamlı bir düzelme gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda AD'li olguların kanlarında gama-linolenik asit düzeyleri düşük bulunmuştur. Akar ve arkadaşlarının bir çalışmasında gama-linolenik asitin, AD'li olguların genel durumunda iyileşme sağladığı, antihistaminik ve güçlü topikal steroid kullanımını azaltabileceği gösterilmiştir (50). Bir diğer çalışmada plasebo ve EPO karşılaştırılmış, EPO kullanılan grupta AD lezyonlarında düzelme gösterilmiştir (51).

Birkaç plasebo kontrollü klinik çalışmada ciddi AD'li hastaların Çin bitkileri ile tedaviden fayda gördüğü ileri sürülmüştür. Çin bitki tedavisinin AD'de sağladığı olumlu etkilerin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Ancak soluble IL-2 reseptör düzeyi ile vasküler hücre adezyon molekülü düzeyinin tedavi sonrası belirgin düşüş gösterdiği gözlenmiştir (52,53). Yan etkileri nedeniyle bu tedavinin daha fazla kişide güvenle kullanılabilmesi için standart formülasyonlara ve kontrollü araştırmalara gerek vardır (1,13,52).

D. Diğer Potansiyel Tedaviler

1) Ketotifen: AD etyopatogenezinde önemli rol oynayan mast hücrelerini stabilize ederek atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Erişkin AD'li hastalarda 3 ay süreyle 1 mg dozunda etkili bulunmuştur (12).

2) B-F5: AD tedavisi için son zamanlarda tanımlanan deneysel bir tedavi yöntemidir. CD4, T hücre markerlerine karşı üretilen monoklonal bir antikordur (12).

3) Hidroksiklorokin, piridoksin, propiltiourasil gibi ilaçlar AD tedavisinde denenmektedir (54).

4) Ölü mikobakterium aşı süspansiyonunu (SRL 172): Orta-ciddi AD'li 41 çocuğa intradermal uygulanmasıyla belirgin yan etki olmaksızın lezyonlarda düzelme gösterilmiştir (55).

5) Antiülser tedavisi: AD'li kronik antral gastriti ve helicobakter pylori pozitif olan bir hastaya 2 hafta süreyle eradikasyon tedavisi uygulanmış lezyonlarında tama yakın iyileşme ve eozinofil sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Ranitidin,

AD'li el ekzeması olan hastalarda topikal betametazon valerat ile birlikte kullanılmış, topikal betametazon valerat/plasebo kombinasyonuna göre daha belirgin klinik düzelme saptanmıştır (12).

6) Topikal Platelet Aktive Eden Faktör (PAF) antagonistleri: AD'li hastalarda PAF antagonisti ve plasebo 28 gün süre ile kullanılmış; 2. hafta sonunda kaşıntıda belirgin azalma saptanmakla birlikte tedavi bitiminde fark izlenmemiştir (12).

7) Alfa1-proteinaz inhibitörü: Serin proteaz inhibitörü olan bu ajan topikal olarak idame tedavisinde kullanılmıştır. Ağrı ve kaşıntı belirgin olarak azalmış, yan etki saptanmamıştır (12).

8) Probiyotikler: Süt çocuklarında yapılan bir çalışmada, probiyotiklerin AD'nin şiddetini ve subjektif semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (56).

E. AD Tedavisinde Diyet

AD'de IgE bağımlı besin reaksiyonları sıktır. Süt, yer fıstığı, tereyağı, yoğurt, yumurta, mayonez, soya proteini, domates, portakal ve çikolata atakları en fazla provake eden besinlerdir (12). Bu nedenle emzirmenin uzatılması teşvik edilmeli, katı gıdalara geçiş geciktirilmelidir (57). Diyet düzenlemelerinin AD'li çocukların %10-15'inde, erişkinlerde ise daha nadiren gerekli olduğu düşünülmektedir. Deri yama testlerinde, metallere karşı pozitif reaksiyon gösteren 27 AD'li çocuk, 3 ay düşük metalli diyetle beslenmiş ve dışlarındaki metal protezler çıkartılarak izlenmiş; %67 oranında tam veya belirgin iyileşme görülmüştür (12).

KAYNAKLAR

1. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 5th ed. Newyork: Mc Graw Hill, 1999: 1464-80.
2. Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis: summary of the 1st Georg Rajka symposium 1998 and aliterature review. Acta Derm Venereol 1999; 79: 25264.
3. Jaffe R. Atopic dermatitis. Primary Care 2000; 27(2): 503-13.
4. Kristal L. Atopic dermatitis in infants and children. Pediatr Clin North Am 2000; 47(4):877-95.
5. Wollenberg A, Kraft S. Atopic dermatitis : pathogenetic mechanisms. Clinical and Experimental Dermatology 2000; 25: 530-4.
6. Trautman A. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5):839-46.
7. Hanifin JM, Toft SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104 (3): 123-5.
8. Correale CE. Atopic dermatitis: A review of diagnosis and treatment. Am Fam Physican 1999; 60(4): 1191-8, 1209-10.
9. Boguniewicz M. Effects of cefuroxime axetil on Staphylococcus aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(4): 651-2.
10. Brehler R, Luger TA. Atopic dermatitis: the role of Pityrosporum ovale. European Academy of Dermatology and venerology 2001; 15: 34-8.
11. Lintu P, Savolainen J. Systemic ketokonazole is effective treatment of atopic dermatitis with IgE- mediated hypersensitivity to yeasts. Allergy 2001;56: 512-7.
12. Borlu M, Utaş S. Atopik dermatit tedavisi. T Klin Dermatol 2000; 10(1): 23-9.
13. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. Dermatol Clin 2000; 18(1): 1-11.
14. Eedy DJ. What's new in atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 2001; 145: 380-4.
15. Ann YS, Henry HL. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. Pediatric Dermatology 2001; 18(4): 343-8.
16. Paller AS. Use of nonsteroidal topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis in the pediatric population. J Pediatr 2001; 138(2): 163-8.
17. Thestru Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. Clinical and Experimental Dermatology 2000; 25: 535-43.
18. Van DerMeer JB. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adult with topical fluticasone propionate. Br J Dermatol 1999; 140(6):1114-21.
19. Yawalkar N. Down-regulation of IL2 by topical corticosteroids in chronic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 106(5): 944-7.
20. Klein PA. An evidence- based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. Arch Dermatol 1999;135: 1522-25.
21. Simith CH. New approaches to topical therapy. Clinical and Experimental Dermatology 2000; 25:567-74.
22. Borirakchanyavat K. Atopic dermatitis. Clinics in dermatology 2000; 18: 649-55.
23. Drake LA. Pharmacocinetics of doxepin in subjects with pruritic atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 209-14.
24. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1 receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(2): 433-40.
25. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. Clinical and Experimental Dermatology 2000; 25:559-66.

26. Di Carlo JB, McCall CO. Pharmacologic alternatives for severe atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology* 2001; 82-8.
27. Grundmann-Kollmann M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(6): 995-7.
28. Abeck D. Longterm efficacy of medium dose UVA1 Phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2):254-7.
29. Tzaneva S. High dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 503-7.
30. Edwards L. *Dermatol Clin* 2001; 19(1):139-46.
31. Bornhovd E, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 736-43.
32. Atherton DJ, Ferguson AC, Rasmussen JE, Sampson HA. Atopic Eczema. In Behrman RE, Vaughan VC, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Canada. Saunders Company, 2000: 682-4.
33. Tunali Ş, Sarıcaoğlu H. Atopik dermatit tedavisinde siklosporin A ile elde edilen sonuçlar. *Turkderm* 1997; 31(1):32-4.
34. Cather JC. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19(1): 119-37.
35. Czech W. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4): 653-9.
36. Reitamo S. Tacrolimus: A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 445-8.
37. Kang S. Tacrolimus ointment: advancing the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1): 58-64.
38. Reitamo S, Wollenberg A. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
39. Griffiths CM. Ascomycin: an advance in the management of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 679-81.
40. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(1): 72-7.
41. Harper J. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 781-7.
42. Silvis NG. Systemic dermatologic therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19(1): 105-18.
43. Grundmann-Kollmann M. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 870-3.
44. Neuber K, Schwartz L. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 385-91.
45. Jolles S. Intracellular interleukin-4 profiles during high dose intravenous immunoglobulin treatment of therapy-resistant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 121-3.
46. Prinz B. Longterm application of extracorporeal phototherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4): 577-82.
47. Hanifin JM. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(1): 72-7.
48. Yanase DJ. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1): 89-93.
49. Bjorneboe A, Gunn-Elin A. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 1987; 117: 463-9.
50. Akar A, Taştan HB. Atopik dermatitli olgularda oral gama linolenik asit tedavisi. *T Klin J Dermatol* 1996; 6(2):69-74.
51. Schalin M. Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. *British Journal of Dermatology* 1987; 117: 11-9.
52. Onsun N. Atopik dermatitte Çin Herbal tedavisi. *Türkderm* 2000; 34:126-7.
53. Sheehan M. Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet* 1992; 340:13-7.
54. Graham-Brown R. Atopic dermatitis: unapproved treatments or indications. *Clinics in Dermatology* 2000; 18: 153-8.
55. Arkwright PD. Intradermal administration of a killed mycobacterium vaccae suspension (SRL172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate- to- severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3): 531-4.
56. Isolauri E, Arvola T. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 1604-10.
57. Lever R. The role of food in atopic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 57-60.

Geliş Tarihi: 19.06.2002

Yazışma Adresi: Dr. İlkay İÇKE

Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İSPARTA
ilyagmur@hotmail.com