

# Atopik Dermatit

## ATOPIC DERMATITIS

Çiğdem ARIKAN\*, Nerin N. BAHÇECİLER\*\*

\* Asist.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\* Uz.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji-İmmünoloji BD, İSTANBUL

### Özet

Atopik dermatit (AD) astım ve allerjik rinit gibi sıklığı giderek artan, derinin kronik tekrarlayıcı inflamatuvar hastalığıdır. Toplumda görülme sıklığı %0.5 ile %1 olup çocuklarda prevalans %5 ile %10 arasında değişmektedir. Küçük çocuklar ve süt çocukluğu döneminde AD özellikle yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzünü tutarken, daha büyük çocuklarda lezyonlar antekubital ve popliteal fossa gibi ekstremiteler fleksural bölümlerine yerleşir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AD 'te oluşan inflamasyonda allerjen, Tlenfositleri, Langerhans hücreleri, keratinositler, makrofajlar, mast hücreleri ve IgE'nin rolleri ve etkileşimleri aydınlatılmış olup saptanan immunolojik bozuklukların respiratuvar allerjideki değişikliklerle benzer olduğu görülmüştür. AD klasik tedavisi allerjenden kaçınmak, cildin nemlendirilmesi, topikal kortikosteroid, antihistaminikler ve sistemik antibiyotiklerle yapılır. Hastaların çoğu konvansiyonel tedaviye yanıt vermemekle birlikte, tedaviye yanıt vermeyen vakalarda alta yatan immünolojik bozuklukları düzeltmeyi hedefleyen yeni tedavi modaliteleri denenmektedir. Kullanıma giren immunomodilatör ajanlar olumlu sonuçlarla AD prognozunu düzeltmede ümit verici görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, İmmünoloji, Tedavi

T Klin Allerji Astım 2001, 3:86-93

### Summary

Atopic dermatitis (AD) is a common inflammatory skin disease whose prevalence has increased similarly to asthma and allergic rhinitis. The disorder affects 0.5 to 1 percent of the general population. The prevalence in children is 5 to 10 percent. In infants and young children, the dermatitis occurs on the scalp, face and extensor surfaces whereas in older children and adults it tends to localize to the flexural areas especially the antecubital and popliteal fossa. Recent studies have elucidated how allergens, IgE, T cells, Langerhans cells, keratinocytes eosinophils and mast cells may all contribute to the inflammatory process in AD. These studies also pointed out immune abnormalities shared by patients with AD and respiratory allergies. Therapy includes allergen avoidance, intensive skin hydration, topical glucocorticoids and tar preparations, systemic antibiotics and systemic antihistamines. Although most patients respond to conventional therapy, novel treatment modalities targeted to improve immune abnormalities in AD may lead to improved outcomes. Newer immunomodulating agents offer promise for future treatment.

**Key Words:** Atopic dermatitis, Immunology, Treatment

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:86-93

Atopik dermatit (AD) şiddetli kaşıntı ile karakterize, kronik tekrarlayıcı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Primer olarak çocukluk dönemi hastalığı olup olguların %60'ında ilk bir yaşta, %85'inde ise 5 yaşından önce ortaya çıkar. Çocuklarda hastalığın insidansı %10 olarak bildirilmektedir.

**Geliş Tarihi:** 29.01.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Nerin N. BAHÇECİLER  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Allerji-İmmünoloji BD, İSTANBUL

dir (1,2). Hastalığın prevalansı özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan gruplarda daha yüksek olmakla birlikte, ülkeden ülkeye farklı olması, hatta aynı ülkede aynı etnik gruplar arasında farklılık göstermesi, çevresel faktörlerin hastalığın açığa çıkmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Yaşları ilerledikçe hastaların yaklaşık %80'inde allerjik rinit ve/veya astım gelişir. Hastaların %40'ında ise erişkin dönemde el dermatiti olduğu bildirilmektedir (3-5).

AD kronik bir hastalık olması yanında, getirdiği mali yük, okul kaybı ve okul başarısında

olumsuz etki, kaşıntıya bağlı uyku bozukluklarına bağlı yaşam kalitesinde bozulma, ayrıca tekrarlayan infeksiyonlar ve eritrodermi gibi komplikasyonlar nedeniyle morbiditesi yüksek bir problem olarak önemini sürdürmektedir (3-5).

Günümüzde AD immünopatogenezine ait bilgiler arttıkça yeni tedavi yöntemleri ile morbiditenin azaltılarak yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir.

### Klinik ve Tanı

AD için patognomonik bir cilt lezyonu veya laboratuvar testi olmadığından tanı Hanifin ve Rajika'nın tanımladığı majör veya minör klinik bulgularla konulur (Tablo 1) (6). AD'li hastaların %70-80'inde kişisel veya ailevi atopi öyküsü vardır. Ciddi dermatiti olan bir kişide kişisel veya ailevi atopi öyküsü varsa AD ayırıcı tanıda yer almalıdır. AD'in en önemli özelliği şiddetli kaşıntı, kronik tekrarlayıcı seyir, cilt lezyonlarının tipik morfolojisi ve vücutta yaşa göre gösterdiği dağılımdır. Orbital bölgede renk koyulaşması, ani tipte cilt reaktivitesi sık görülen ancak hastalık için spesifik olmayan belirtilerdir. Öte yandan, anterior subkapsüler katarakt, üst dudak keiliti ve keratokonus nadir görülmekle birlikte AD için tanısız belirtilerdir.

AD'de cilt lezyonlarının morfolojisi hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Akut AD seröz ek-

**Tablo 1.** Atopik dermatitte klinik bulgular

•Majör Bulgular
Kaşıntı
Çocuklarda yüz ve ekstremitelerde ekstansör yüzlerinin tutulumu
Erişkinde fleksural likenifikasyon
Kronik ve tekrarlayan dermatit atakları
Ailede atopik dermatit öyküsü
•Minör Bulgular
Ciltte kuruluk
El ve ayakta nonspesifik dermatit
İktiyozis, palmar çizgilenme, keratozis pilaris
Pitriyazis alba
Meme başı ekzeması
Beyaz demografizm ve metakoline gecikmiş solma reaksiyonu
Anterior subkapsüler katarakt, keratokonus
Tekrarlayan konjonktivit
Serum IgE düzeylerinin artışı
Pozitif cilt duyarlılık testi
Eritrodermi

**Tablo 2.** Ekzematöz döküntüde ayırıcı tanı

* Kronik dermatozlar
♦ Atopik dermatit
♦ Kontakt dermatit
♦ Liken simpleks kronikus
♦ Seboreik dermatit
♦ Nummuler ekzema
* Konjenital hastalıklar (Netherton's Hastalığı)
* İmmün Yetmezlikler
♦ Wiskott Aldrich Sendromu
♦ Hyper Ig E Sendromu
♦ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
* Metabolik Hastalıklar
♦ Çinko eksikliği
♦ Piridoksin ve niasin eksikliği
♦ Multiple karboksilaz eksikliği
♦ Fenilketonüri
* Proliferatif hastalıklar (Letterer-Siwe hastalığı)
* Maligniteler (Kutanöz T hücreli lenfoma)
* İnfeksiyon ve infestasyonlar (Scabies, HIV'e bağlı dermatit)

suda ile birlikte olan yaygın erozyonlar veya eritematöz bir zemin üzerinde eritemli vezikül veya papüllerden oluşan aşırı kaşıntılı lezyonlar şeklindedir. Subakut AD'de cilt lezyonları eritematöz bir zemin üzerine yayılmış eritemli papül, plak, kaşıntı izleri ve soyulmalardan oluşur. Kronik AD ise sürekli kaşınmaya bağlı ciltte kalınlaşma ve likenifikasyon ile karakterizedir. Bazen kronik AD'de prurigo nodularis adı verilen fibrotik papül ve nodüller ve buna eşlik eden hipo veya hiperpigmentasyon görülebilir. Kronik seyir gösteren hastalarda her döneme ait lezyonlar birarada görülebilir. Ayrıca bu hastaların ciltleri kuru olup, donuk renktedir. Hastalığın tüm evrelerindeki en belirleyici özellikler kaşıntı, artmış cilt reaktivitesi ve kserozisdir (7-9).

Özellikle iki aydan küçük çocuklarda kaşınama ve olgunlaşmamış immün yanıt nedeniyle ciltte spesifik olmayan eritem ve kuruluk dışında nadiren ekzematöz lezyon gelişir. Bu nedenle AD, ekzematöz döküntüyle seyreden diğer hastalıklarla karışır (Tablo 2) (7).

Süt çocukluğu döneminde AD özellikle yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzünü tutar. Daha büyük çocuklarda lezyonlar ekstremitelerde fleksural bölümlerine yerleşir. Hastaların sadece %10-15'inde hastalık puberte dönemine dek devam eder (1,2). Çocukluk çağına AD'i olan erişkinlerde

birkaç yıllık remisyon döneminin ardından el ekzeması gelişebilir. Astım, allerjik rinit ve çocukluk çağı ekzema öyküsü olmayan erişkinlerde, akut başlayan ekzematöz dermatit çok nadir olduğundan cildi tutan diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır (6,7).

## Fizyopatoloji

### Histopatoloji

AD lezyonlarının histolojik özellikleri hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Akut AD lezyonları keratinositlerde intrasellüler ödem, intraepidermal veziküller ve epidermiste intersellüler ödem ile karakterizedir. Dermiste çoğunluğu lenfosit, daha az olarak da monosit ve nötröfillerin oluşturduğu perivasküler bir infiltrasyon vardır. Ayrıca çoğunluğu degranüle olan mast hücreler de bulunur. Kronik AD lezyonlarında epidermiste akantoz ve dizkeratoz vardır. Dermiste ise langerhans ve mast hücrelerinin sayıları artmıştır ve fibrozis vardır. AD cilt lezyonu biyopsilerinde intakt eozinofil nadiren görülür. Ancak, immünofloresan ile dermiste eozinofil granülünün majör bazik proteini (MBP) saptanabilir (1,2,6).

İmmünohistokimyasal incelemelerde epidermis ve dermisteki langerhans hücrelerinin yüzeylerinde Fcε reseptörleri ve allerjene özgü IgE taşıdıkları gösterilmiştir. AD'de ciltte görülen CD4+ T hücre infiltrasyonunun büyük çoğunluğu antijene özgü TH2 hücrelerden oluşur. Bu hücreler aktive oldukları zaman TH2 tipi sitokinleri salarak IgE üretimini ve langerhans hücreleri üzerindeki IgE reseptörlerinin ifadesini artırırlar (2,6).

### İmmünopatogenez

AD lezyonları, özellikle dermiste mononükleer ve CD4+ hücre yanında, eozinofil aktivasyonunu gösteren MBP ve eozinofil katyonik protein (ECP) infiltrasyonu ile karakterizedir (9,10). T hücreleri lezyon içinde aktivasyon gösterirler ve bol miktarda cilt lenfosit homing reseptörü ifade ederler (11). Birçok immüno-regülatör anormalliğin tanımlandığı bu kompleks inflamasyonda Th1 ve Th2 hücrelerinin majör rol oynadığı ve erken dönemde Th2 hücrelerinin hakim olduğu saptanmıştır (12-17). AD'de T hücreleri bifazik özellikte olup, salgılanan sitokinlerin rolü deri lezyonunun şiddetine ve süresine göre değişiklik gösterir (Tablo 3) (18).

**Tablo 3.** Atopik dermatit lezyonlarında rol oynayan hücre ve sitokinler

Hücre Tipi	Cilt Lezyonu		
	Tutulunun olmadığı cilt	Akut AD	Kronik AD
T hücresi	+	+++	++
Eozinofil	-	+	+++
Makrofajlar	-	++	+++
Sitokinler			
IL-4/IL-13	+	++++	+++
IL-5	-	++	+++
İnterferon-γ	-	-	++
IL-12	-	-	++
IL-16	+	+++	++
GM-CSF	-	+	++

AD'li hastaların sağlam deri bölgelerinde sağlıklı insanların cildine kıyasla IL-4 ve IL-13 mRNA ifadesinin arttığı bulunmuştur. Akut ve kronik deri lezyonları, normal veya AD'li sağlam ciltle karşılaştırıldığında IL-4,IL-5 ve IL-13 mRNA'si ifade eden hücrelerin sayılarının oldukça arttığı gösterilmiştir. Gerek akut AD, gerekse sağlam cilt örneklerinde, hücrelerde IFN-γ mRNA'nın ifade edilemediği gösterilmiştir (8,19). Kronik ve akut cilt lezyonları karşılaştırıldığında her iki lezyonda da IL-4,IL-5,IL-13 mRNA ifade eden hücrelerin bulunduğu, ancak akut deri lezyonlarının daha çok IL-4 ve IL-13 ifade eden Th2 hücreler içerdiği, kronik deri lezyonlarının ise IL-5 ve IFN-γ mRNA ifadesi ile karakterize olduğu gözlenmiştir. Akut ve kronik AD lezyonlarında IL-4,IL-5, ve IL-13 genlerinin aktivasyonu artmış olup, akut formda IL-4 ve IL-13 baskınlığı görülürken, kronik inflamasyonun devamı için eozinofil ve makrofajların infiltrasyonu ile birlikte IL-5 ve IFN-γ ifadesi gerekmektedir. AD lezyonlarında C-C kemokinler, RANTES, monosit kemotaktik protein-4 ve eotaksin düzeyleri artmıştır. Bunun sonucunda eozinofiller ile Th-2 hücrelerinin cilde infiltrasyonu kolaylaşmaktadır (19,20). Son yıllarda CD4+ T hücrelerinin akut lezyona göçünün, akut AD lezyonlarındaki artmış IL-16 ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IL-12 ve GM-CSF mRNA ifadesinin artması sonucu kronik cilt lezyonlarındaki eozinofil ve makrofajların yaşam süresinin arttığı bildirilmektedir (21-23).

AD patogenezinde eozinofillerin rolü çok iyi anlaşılabilmiş olmasına karşın, eozinofilin reaktif

oksijen ara ürünleri ve sitotoksik granülleri salma yoluyla doku hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (24,25). AD lezyonları yoğun ECP depolanmasıyla karakterizedir. AD'li hastaların serumunda ECP yüksek bulunur ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir (26).

AD'li hastaların deri lezyonları IgE ve T hücre aracılı immün reaksiyon yanında, monositler bazofiller ve mast hücrelerinin etkileşimi sonucu oluşur (27,28). AD'de allerjenin başlattığı reaksiyonlar IgE'ye bağımlı bifazik yanıt ile karakterizedir. Provakasyon sonrası IgE taşıyan mast hücreleri 15-30 dakika içinde çeşitli mediatörleri, sitokinleri ve lökosit kemotaktik faktörleri doku içine salar. Bu ani reaksiyon 3-4 saatten sonra hafifler ve IgE'ye bağlı geç faz yanıtı oluşur (29,30).

Cilt lezyonlarında bulunan langerhans hücreleri ve makrofajlar yüzeylerindeki IgE sayesinde allerjenin T hücrelerine sunulmasını arttırmırlar (29). AD'li hastalardan izole edilen monositlerde IL-10 ve monosit PGE2 yapımının artmasına bağlı olarak IFN- $\gamma$  üretiminin inhibe olduğu saptanmıştır (30). Yine bu hastaların lökositlerinde siklik AMP fosfodiesteraz enziminin artmış olduğu, bu artışın B hücrelerince IgE, T hücrelerince IL-4 yapımını arttırdığı bulunmuştur (31). Fosfodiesteraz inhibitörlerinin topikal olarak uygulanmasıyla in vitro olarak IgE ve IL-4 üretiminin azaldığı gösterilmiştir (32).

Allerjenlerle uyarı sonrası deriye salınan mediatörler kaşıntıyı tetikler, ancak ekzematöz deri lezyonu kaşınmaya bağlı deri travması ile oluşur. Kaşıntı ciltte keratinositlerin zarar görerek adhezyon moleküllerinin çoğalmasını sağlayan IL-1, TNF- $\alpha$  salınımına neden olur. Bu nedenle inflamasyonda mast hücreleri kadar keratinositlerin de rol oynadığı kabul edilmektedir (33).

Son yıllarda Staphylococcus aureus'un artmış kolonizasyonu yanında, eksotoksin üreterek ekzemseryasyonlara ve tedaviye yanıtızsızlığa neden olduğu bildirilmektedir (34). Normalde %5 olan S. aureus kolonizasyonu bu hastalarda %90'ının üzerinde saptanmaktadır. Hastaların yarısından çoğunda stafilokokal enterotoksin (SE) A, SEB, ve toksik şok sendrom toksin 1 (TSST-1) gibi toksinlerin sekrete edildiği saptanmıştır. Bu yüzden stafilokokal toksinin bir süperantijen gibi davranıp immün sistem aktivasyonuna yol açtığı ve deri

inflamasyonunu alevlendirdiği düşünülmektedir. Ayrıca antisüperantijen IgE'ler ile AD şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (35-37).

Hastaların yaklaşık %80-85'inde serum IgE düzeyleri yüksek, besinlere ve aeroallerjenlere karşı cilt testi pozitifdir (1,2,6,7). Bu hastalarda besin uyarısı ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, besinlerin cilt lezyonlarında alevlenmelere neden olduğu, besinin eliminasyonu ile cilt lezyonlarının düzeldiği ve bazofillerden histamin salınımının azaldığı saptanmıştır (38). AD'de inhale allerjenlerin rolü (evtozu akarı, polen, hayvan tüyü vb.) hakkında kesin görüş birliği olmamakla birlikte, hastaların bir kısmında IgE aracılı T hücre reaksiyonu veya direkt irritasyon yoluyla AD ekzemseryasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (39-42). Nitekim çevresel önlemlerin alınmasıyla hastaların remisyona girdiği gösterilmiştir.

AD'li hastalarda özellikle Herpes simplex, Papilloma virus, Molloskum kontagiosum ve Pityrosporum ovale gibi dermatotrop ajanlarla oluşan enfeksiyonlara karşı yatkınlık artmıştır (43). Normal popülasyonda %5 oranında saptanan S. Aureus, AD'li hastaların cilt lezyonlarında %90 oranında bulunmuştur. Bu hastalarda tekrarlayan stafilokokal püstüller önemli bir problem olmakla birlikte invaziv enfeksiyon çok nadir olup, bu tip hastalarda hiper IgM sendromu ve diğer immün yetmezlikler açısından araştırma yapılmalıdır.

## Tedavi

AD tedavisinde amaç semptomları düzeltmek ve ciltteki inflamasyonu azaltmaktır. Atağı tetikleyen faktörleri saptamak ve mümkün olduğunca ortadan kaldırmak tedavinin etkinliğini arttırmak açısından son derece önemlidir. Allerjenler, enfeksiyon ajanları, fiziki çevre ve emosyonel stres kaynakları göz önüne alınarak akut ve kronik dönemleri kapsayan tedavi planları yapılmalıdır (Tablo 4). Tedavi kişiselleştirilmelidir ve hastalara tedavinin küratif olmadığı, semptomların azaltılmasında tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır.

Hastaların çoğu cildin hidrasyonu, etkenlerin eliminasyonu, topikal steroid uygulamasını içeren tedaviye yanıt verir (43). Cildin nemlendirilmesi ve uygun topikal steroid kullanımı ciltteki inflamasyonu azaltır. Antihistaminik ajanlar kaşıntıyı azalt-

**Tablo 4.** Atopik dermatitte tedavi**KONVANSİYONEL TEDAVİ**

- Etkenden kaçınma
  - Allerjenlerin eliminasyonu
  - Cildin nemlendirilmesi
  - Topikal kortikosteroidler
  - Antibiyotikler
  - Antihistaminikler
  - Stres faktörlerinin ortadan kaldırılması
  - Hastaların ve ebeveynlerin eğitilmesi
  - Tedaviye cevapsız vakalarda ultraviyole tedavisi

**ALTERNATİF TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

- İnterferon ( $\gamma$  ve  $\alpha$ )
- Fosfodiesteraz inhibitörleri
- Siklosporin
- IVIG
  - Topikal takrolimus
  - SDZ ASM 981
  - Anti IL-5 antikor
  - Soluble IL-4 reseptörü

mak amacıyla kullanılır. Ancak aşırı duyarlılık olasılığı nedeniyle topikal antihistaminik ve lokal anestetik kullanımından kaçınılmalıdır (7,8). Yeni kuşak nonsedatif antihistaminik ilaçlar antiinflamatuvar etkiye de sahiptir. Kaşıntı ve inflamasyonu önleyen steroidler, sistemik olarak kullanıldığında dramatik olarak düzelme sağlamakla birlikte ilaç kesildiğinde şiddetli alevlenme gelişebileceği için önerilmemektedir. Çok düşük potensli topikal steroidlerin uzun süre uygulanması AD lezyonlarının sebat etmesine veya kötüleşmesine neden olur. Bu nedenle uygun poteste steroid seçimi önemlidir (44). *S. aureus*'un tetiklediği AD vakalarında antimikrobiyal tedavinin topikal steroide yanıtı arttırdığı ve cilt inflamasyonunun kontrolünde etkili olduğu saptanmıştır. Uygun vakalarda topikal antibakteriyel ajanlar kullanılmalıdır (3,6,7).

Tedaviye yanıtız ve dirençli vakalarda tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Tedaviye uyumsuzluk tedaviye yanıtızlığın en önemli nedeni olup hastalar bu açıdan sorgulanmalıdır. Kronik yanıtız vakalarda alternatif tedavi seçenekleri denenebilir (tablo IV). Antiinflamatuvar, antibakteriyel ve immünomodülatör etkisi olan ultraviyole (UV) yardımcı bir tedavi yöntemi olarak medikal tedaviye eklenebilir (45). UV-A, UV-B'ye göre daha etkili olmasına rağmen ikisinin birlikte kullanıl-

masının tek başlarına kullanımlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. UV-A sonrası psoralen ile fotokemoterapi (PUVA) şiddetli AD olgularında faydalı olabilir (45,46). Ancak, PUVA özellikle pahalı olması ve cilt kanserini arttırma riski nedeniyle çok şiddetli AD hastalarında tercih edilmelidir. AD'de immün regülasyondaki bozuklukları hedefleyen ajanlar alternatif tedavi seçenekleri arasında olup sayıları giderek artmaktadır.

IFN- $\gamma$  IgE yanıtını baskılayıp, Th2 hücre proliferasyonu ve fonksiyonlarını inhibe eder (48). 21 günlük subkutan uygulamayla klinik düzelme ve kandaki eozinofil sayısında azalma yaptığı gösterilmiştir. Rekombinan IFN- $\alpha$  kullanılarak yapılan kontrolsüz çalışmalarda klinik düzelme olmadığını bildiren yayınlar yanında düzelme sağladığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (49,50). IFN- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın kombine kullanıldığı iki hastada AD'nin düzeldiği görülmekle birlikte bu konuda daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Allerjen spesifik immünoterapinin allerjik rinit ve astımdakinden farklı olarak AD'de bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bu nedenle spesifik allerjen desensitizasyonunun allerjen-antikor kompleksi ile yapılarak, immün komplekslerin baskılanmasını hedefleyen yeni bir tedavi geliştirilmiştir. Çalışmalarda *Dermatophagoides pteronyssinus* ve otolog antikor kompleksi ile tedavi edilen *Dermatophagoides pteronyssinus* hipersensitivitesi olan AD'li hastalarda belirgin ve uzun süreli klinik düzelme olduğu gösterilmiştir (51,52).

İntravenöz Immunoglobulinin (IVIG) AD'de inflamasyonu ve IL-4 ifadesini azaltarak etki göstermektedir (53). Ayrıca IVIG'in direkt mikrobiyel antijen veya toksinlerle direkt etkileşime girerek *S. aureus*'un cilt yüzeyindeki kolonizasyonunu azalttığı bildirilmektedir. Yüksek doz IVIG ile klinik düzelme olmasına rağmen, hastaların serum IgE düzeylerinde ve in vitro IL-4 ve anti-CD40 uyarısı ile mononükleer hücrelerdeki IgE yapımında azalma saptanmamıştır. Son zamanlarda topikal IVIG uygulamanın topikal steroide göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (54,55).

Lökotrien antagonistleri, Eozinofiller üzerine olan etkileri nedeniyle kötü kontrollü 4 hastada kullanılmış ve dört hastanın da hastalığının şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır (56). Ancak daha geniş gruplarla çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmmunosupresan makrolidler de refrakter AD'li hastalarda kullanılan ajanlar arasındadır. Siklosporin A (CsA) T hücrelerinde sitokin transkripsiyonunu baskılayarak lezyonları azaltır ve hayat kalitesini düzeltir. CsA bir hücre içi proteini olan siklofiline bağlanarak sitokin gen transkripsiyonu için gerekli olan kalsinörünü inhibe eder (57). CsA ile yapılan çalışmalarda IL-5 üretiminde, kandaki total eozinofil sayısında ve pediatrik hastalarda hastalığın aktivasyonunu gösteren CD30 ve E selektinde azalma olduğu gösterilmiştir (58). Ancak, yan etkilerinin fazla olması, kesildikten sonra hemen relaps gelişmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Sistemik yan etkilerini azaltmak amacıyla topikal CsA kullanımı denenmektedir. Tacrolimus (FK506) aynı gruptan immünosupresif bir ajan olup siklosporin ile benzer etkilere sahiptir (59). Topikal olarak uygulandığında üç günde kaşıntının kaybolduğu, cilt biyopsisinde ciltteki T hücre ve eozinofil infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (60). Tedaviye bağlı sistemik yan etki bildirilmemektedir. SDZ ASM 981 de immünosupresan bir ajan olup Th1 ve Th2 hücrelerini inhibe eder. Topikal uygulamayla klinik semptomlarda belirgin düzelme sağladığı bildirilmektedir (61).

Son dönemlerde Anti-IL-5, Anti-IgE antikorları, soluble IL-4 reseptörleri de alternatif tedavi seçenekleri arasına girmiştir (62,63). Atopik dermatitte rol alan karışık immün kaskad aydınlatıldıkça immün modülasyona yönelik tedavi seçenekleri ve kalıcı tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir.

#### KAYNAKLAR

- Ronald YM, Leung MD. "Atopic dermatitis" J Allergy Clin Immunol 1999;43:87-131.
- Ronald ML. Atopic dermatitis Seminar. Lancet 1998; 351:1715-21.
- Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. World wide 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 (1pt1):125-38.
- Kusunoki T, Kouichi Asai, Harazaki M, Korematsu S, Hosomi S. Months of birth and prevalence of atopic dermatitis in school children: Dry skin in early infancy as a possible etiologic factor. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1153-1152.
- Dahl Re, Scanlan S. Sleep disturbance in children with atopic dermatitis;a case control study. Pediatr dermatol 1998;15:264-8.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol 1980;92:44-47.
- Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. Pediatr Clin North Am 1991; 38:763-89.
- Boguniewicz M, Leung Y. New concepts in atopic dermatitis. Comprehensive therapy 1996;22 (3):144-151.
- Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venecie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis: comparison with onchocerciasis. N Engl J Med 1985;313:282-285.
- Bruijnzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruijnzeel PLB. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 11986; 278:199-205.
- Akdis C, Blazer Kurt. Regulation of allergic inflammation by skin homing T cells in allergic eczema. Int Arch Allergy Immunol 1999; 118:140-144.
- Akdis M, Akdis C, Weigh L, Disch R. Skin homing CLA+ memory T cells are activated in AD and regulate IgE by an IL-13 dominated cytokine pattern. IgG4 counter regulation by CLA- memory T cells. J Immunol 1997; 159:4611-19.
- Spergel J, Mizoguchi E, Oettgen H, Bhan KA, Geha RS. Roles of Th1 and Th2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. J Clin Invest 1999;103:1103-1111.
- Grewe M, et al. A role for Th1 and Th2 in the immunopathogenesis atopic dermatitis. Immunol Today 1998;19:359-361.
- Hamid Q, et al. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1996;98:225-231.
- Thepen T, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response in situ: An immunocytochemical study. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:828-837.
- Nakazawa M, et al. J Allergy Clin Immunol 1997;99:673-682.
- Hamid Q, Bounieewicz M, Leung DYM, Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. J Clin Invest 1994;94 (2):870-6.
- Taha RA, Leung DYM, Boguniewicz M, Luster A, Hamid Q. Eotaxin and monocyte chemoattractant protein (MCP)-4 mRNA expression in acute versus chronic atopic dermatitis.
- Yawalkar N, Ugucioni M, Scharer J, Braunwalder J, Karlen S, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 1999; 113 (1):43-8.
- Laberge S, Ghaffer O, Boguniewicz M, Doherty DE, Kailey JM, Leung DYM. Association of increased CD4+ T cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (4pt1): 211-8.
- Vercelli D, Jabara HH, Lauener RP, Geha RS. IL-4 inhibits the synthesis of IFN-g and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. J immunol 1990; 144 (2): 570-3.

23. Bratton DI, Hamid Q, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995; 95 (1):211-8.
24. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venecie SY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1985; 313:282-285.
25. Walker C, Kagi MK, Ingold P. Atopic dermatitis correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin Exp Allergy* 1991;23:145-53.
26. Ruzicka T, Gluch S. Cutaneous histamin levels and histamin releasability in the skin in atopic dermatitis and hyper IgM Syndrome. *Arch Dermatol Res* 1985; 275:41-5.
27. Leung DYM, Bhan Ak, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cells in the atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71: 47-55.
28. Bieber T, et al. Role of Langerhans cells in the pathophysiology of atopic dermatitis. *Pathol Biol (Paris)* 1995; 43 (10):871-5.
29. Leung DYM, Schneeberger EE, Siraganian RP, Geha RS, Bhan AK. The presence of IgE on macrophages and dendritic cells infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 42 (3):328-37.
30. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Sperr WR, Valent P, et al. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol* 1998; 111 (6):1178-83.
31. Sawai T, Ikai K, Uehara M. Elevated cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase activity in peripheral blood mononuclear leucocytes from children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 132 (1): 22-4.
32. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, Tofte SJ, Henderson WR, Kirby DS, et al. Type phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107 (1):51-6.
33. Chan SC, Kim JW, Henderson WR. Altered prostoglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993; 151:3345-52.
34. Leung DYM, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92 (3):147-80.
35. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Whan U, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus -derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunology* 1999; 104 (2 Pt 1): 441-6.
36. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N, et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in child atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2pt1):442-6.
37. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DYM. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112 (2):249-53.
38. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Eng J Med* 1984;311 (6): 372-6.
39. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95: 677-684.
40. Platts - Mills TAE, Mitchell EB, Rowntree S, et al. The role of dust mite allergens in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1987;8: 233-247.
41. Tan BB, Weald D, Strickland I, et al. Double blind controlled trial of effect of housedust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-18.
42. Beltrani VS. The role of dust mites in atopic dermatitis: A preliminary report. *Immunol Allergy Clin North Am* 1997;17:431-441.
43. Cooper K. Atopic dermatitis: Recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994;102:128-137.
44. Fritz Ka Weston WL. Topical glucocorticosteroid, review. *Ann Allergy* 1983;50:68.
45. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 119:697-705.
46. Midelfart K, Stenvold Se, Volden G. Combined UVB and UVA phototherapy of atopic eczema. *Dermatologica* 1985; 171:95-8.
47. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT. The role of psoralen chemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescence. *Br J Dermatol* 1988; 118: 791-5.
48. Gajewski TF, Fitch FW. Antiproliferative effect of IFN-gama in immune regulation. I. IFN-gama inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *J Immunol* 1998;140 (2):4245-52.
49. Ellis CN, Stevens SR, Blok BK, Taylor RS, Cooper KD. Interferon-gama therapy reduces blood leukocyte levels in patients with atopic dermatitis: correlation with clinical improvement. *Clin Immunol* 1999; 92 (1):49-55.
50. Paukkonen K, Fraki J, Horsmanheimo M. Interferon-alfa treatment decreases the number of blood eosinophils in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derma Venereol* 1993; 73 (2): 141-2.
51. Glover MT, Atherton DJ. A double blind controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22 (4):440-6.
52. Leroy Bp, Lachapelle JM, Jacquemin M, Saint Remy JM. Treatment of atopic dermatitis by allergen antibody complexes: long term clinical results and evolution of IgE antibodies. *Dermatology* 1992; 184 (4): 271-4.
53. Mazer BD, Gelfand EW. An open label study of high dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy clin Immunol* 1991; 87 (5):976-83.

54. Spahn JD, Leung DYM, Chan MT, Szeffler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103 (3pt1):421-6.
55. Burek KA, Morell A, Hunziker A. Topical immunoglobulin G in atopic dermatitis (letter). *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104 (1): 104-6.
56. Carucci JA, Washenik K, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134 (7): 785-6.
57. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992;13 (4):136-42.
58. Sowden JM, Berth Jones J, Ross JS, et al. Double blind controlled cross over study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338 (8760): 137-40.
59. Bieber T. Topical tacrolimus (FK506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (4pt1):555-7.
60. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized vehicle controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Groups. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (4 pt 1): 637-44.
61. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin disease: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141 (2):264-73.
62. Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, et al. Effects of an antibody to interleukin 5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (2): 467-72.
63. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma : A phase I/II randomized, placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1816-1823.
64. Nasert S, Millner M, Enssle KH, et al. Differential modulation of T cell functions by soluble IL-4R (sIL-4R) in two cases of severe atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7 (2):91-4.