

Atopik Dermatit Tedavisi

Özkan Karaman

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Atopik dermatit (AD); genetik yatkınlığı olan, kronik, tekrarlayan yaygın bir cilt hastalığıdır. Çocukluk çağında sıklığı %10-20, erişkin dönemde %1-3 olarak bildirilmiştir. AD insidansı giderek artmakta olup son 40-50 yıl boyunca her on yılda bir iki kat artış göstermiştir. Özellikle sanayi ülkeleri, kentlerde ve yüksek sosyoekonomik sınıfta arttığı gözlenmektedir.

Hastalık, infant döneminde daha çok akut gidişli olup, eritemli zemin üzerinde veziküller, ekskoriasyon, seröz eksuda oluşur. Genellikle yüz, saçlı deri ve/veya ekstermitelerin ekstansör yüzleri tutulur. En az tutulan bölgeler diaper bölgesi ve koltuk altıdır. Büyük çocuklarda, hastalığın kronik formu oluşur, likenifikasyon belirgindir ve genellikle ekstermitelerin fleksör yüzleri tutulur.

Hastalığın tanısında halen Hanifin ve Rajka kriterleri önemini korumaktadır. Tanı için 3 major, 3 minor kriter yeterlidir.

Atopik dermatit tanı kriterleri (Hanifin ve Rajka kriterleri)

Majör özellikler

- Kaşıntı
- Tipik morfoloji ve yayılım:
Erişkinlerde fleksural bölgelerde likenifikasyon veya çizgilenme/infant ve çocuklarda fasiyal ve ekstansör tutulum
- Kronik veya kronik tekrarlayıcı dermatit
- Kişide ya da ailede atopi hikayesi

Minör özellikler

- Kuruluk
- İktiyosis/palmar çizgilenme/keratosis pilaris
- Tip I deri testi pozitifliği
- Serum IgE düzeyinde yükseklik
- Erken başlangıç yaşı
- Kutanöz enfeksiyonlara eğilim ya da bozuk hücrel immünite
- Nonspesifik el-ayak dermatitlerine eğilim
- Meme başında egzema
- Çeilitis
- Tekrarlayan konjunktivitler
- İnfraorbital Dennie-Morgan çizgileri
- Keratokonus
- Anterior subkapsüler katarakt
- Orbital renk değişimi
- Fasiyal solukluk/fasiyal eritem
- Pitriazis alba
- Boyunda önde kıvrımlar
- Terleme ile kaşıntı
- Yün ve lipit çözücülere tahammülsüzlük
- Besin intoleransı
- Hastalık seyri çevresel/duygusal faktörlerle değişir
- Beyaz dermografizm/geçikmiş beyazlama

Atopik Dermatit Tedavisi

Hastalara veya ailelerine öncelikle tedavide amaçlananın hastalığı ortadan kaldırmaktan çok kontrol altına almak olduğu anlatılmalı, uygun tedavi, hastalığı alevlendiren faktörlerden uzak durma, cilt bakımı ve antinflamatuar ilaçlar ile uzun dönem prognozunun iyi olduğu vurgulanmalıdır.

Hastalığı alevlendiren faktörlerden (İrritanlar, allerjenler, psikososyal faktörler...) uzak durmak tedavinin ilk basamağıdır. Deterjanlar, sabunlar, bazı kimyasal maddeler, abrazyif yüzeye sahip giyecekler, aşırı sıcak ve nem, hastalığı alevlendiren faktörler arasındadır. Sabun yerine nötral pH'lı bir temizleyici ürün kullanılması önerilir. Giysiler üzerinde kalan deterjan artıkları, şikayetleri artırdığından, toz yerine sıvı bir deterjan kullanılmalı ve tercihen çift durulama yapılmalıdır. Akrilik, naylon ve yünden yapılmış özellikle abrazyif yüzeye sahip giyecekler kullanılmamalı, pamuklu ve rahat kıyafetler tercih edilmeli, aşırı sıcak ve nemden kaçınılmalı, terleme azaltılmalıdır. İrritanlar dışında hastalığı alevlendiren allerjenlerin tespiti için de dikkatli bir öykü alınmalı, deri testleri veya spesifik Ig E tayinleri yapılmalıdır. Sıklıkla gıdalar (İnek sütü, yumurta, yer fıstığı, buğday ve deniz ürünleri başta olmak üzere) AD semptomlarında artışa neden olur. Yapılan çalışmalar, suçlanan gıdanın diyetten çıkarılması ile önemli oranda klinik düzelme sağlandığını bildirmişlerdir. 5 yaşından büyük AD'li çocuklarda aeroallerjenlere özellikle ev tozuna karşı duyarlanma artmış bulunmuş, ev tozu akarlarına karşı alınan korunma önlemleri ile hastalığın kontrol altına alınması kolaylaştığı belirtilmiştir.

Atopik kuru cildin transepidermal su kaybı artmıştır ve su tutma kapasitesi azalmıştır. Bu nedenle, cildin kuruluğunun önlenmesi ve nemlendirilmesi tedavinin en önemli basamaklarından birisidir. Cildin bariyer fonksiyonunu yeniden düzenlemenin en iyi yolu et-

kilene bölgeyi suya sokmak veya 15-20 dakika ılık suda duş yapıp ardından emilen suyu ciltte tutabilmek için hidrofobik kapatici bir madde (Örn vazelin) kullanmaktır. Yüz ve boynun hidrasyonu, ıslak bir havluyu 15-20 dakika etkilenen bölge üzerine uygulamakla sağlanabilir. Banyo ile cilt yüzeyindeki allerjenler de uzaklaştırılır ve deride S. Aureus kolonizasyonu azaltılır. Banyodan birkaç dakika sonra, cilt kurumadan önce nemlendiriciler mutlaka uygulanmalıdır. Cildin hidrasyonun sağlanması ve nemlendirilmesi, stratum korneum tabakasında yenilenmeyi sağlar, topikal steroid kullanım ihtiyacını azaltır. Yapılan çalışmalarda, üre içeren nemlendiricilerin atopik ciltte su kaybını önledikleri ve iritan maddelere duyarlılığı azalttıkları gösterilmiştir.

Topikal steroidler, AD'de tedavisinde, kullanılmaya başlandığı 50 yıldan beri en etkili ajandırlar. Topikal steroid tedavisi, AD'in akut ve kronik evrelerinde inflamasyon ve kaşıntıyı azaltır. AD'de var olan bakteri kolonizasyonunu ve ciltteki S. Aureus yoğunluğunu da azaltır. Topikal steroidlerin farklı etkinlikte kullanım şekilleri mevcuttur (En yüksek etki-Klas 1, en zayıf etki Klas 7).f Kullanılacak steroid preparatının etkinliği, AD'in ciddiyetine ve lezyonların yerine göre belirlenir. Yüz ve cilt katlantısı (Koltuk altı, inguinal bölge) olan bölgelere en zayıf etkili topikal steroidler kullanılmalıdır. Saçlı deri, antekübital, popliteal bölgeler ve ekstremitelere daha güçlü preparatlar kullanılabilir. Likenifiye olmuş bölgelerde ise en güçlü steroidler kullanılmalıdır. Topikal steroidler, hastalığın aktif dönemlerinde günde iki kez kullanılmalıdır. Daha sık kullanım ciddi yan etkilere neden olabilir.

Topikal Steroid Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

- Ciltte incelme
- Morarma
- Hipopigmentasyon
- Akne
- Strialar
- Telenjektazi
- Sekonder enfeksiyon
- Sistemik yan etkiler

AD'in akut alevlenmelerinde, tedaviye potent bir steroid ile başlanırsa, lezyonlar geriledikten sonra tedaviyi hemen kesmek yerine daha düşük potentli bir steroide bir süre devam etmek, rebound etki ile hastalığın yeniden alevlenmesini önler. Topikal flutikazon propionat ve mometazon furoat içeren steroidlerin günde bir kez kullanımının da yeterli olabileceği bildirilmiştir. Topikal steroidler, ciltteki inflamasyon bulguları düzelince kesilebilir ve tedaviye nemlendiriciler ile devam edilebilir. Ancak AD'te normal görünümü ciltte bile immun disregulasyon devam ettiği için, idame tedavide iyileşen cilde haftada iki defa düşük potentli steroid uygulamanın geç relapsları önleyeceğine dair görüşler ağırlık kazanmaktadır. AD gibi kronik, tekrarlayıcı hastalıklarda sistemik steroid tedavisinden kaçınmak gerekir. Sistemik steroid ile görülen hızlı düzelleme, ilaç kesildikten sonra aynı hızla alevlenmelere yol açar.

Nonsteroid topikal immunsupresif ajanlar, AD tedavisinde kullanılmaya başlanmaları ile, tedavide ilk seçenek olarak kabul edilen ancak yan etkileri oldukça fazla olan steroidlere alternatif olarak görülmüşlerdir.

Kalsinörin inhibitörleri;

- Siklosporin A
- Takrolimus (FK 506)
- Pimekrolimus

Siklosporin A, moleküler hacminin büyük olması ve cilde iyi penetre olamaması nedeni ile topikal tedavide kullanılmamaktadır. Erişkin hastalarda, ciddi hastalık varlığında oral siklosporin A tedavisinin kullanılabilirliği bildirilmiştir. Çocuklarda etkisini gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. Bir çalışmada, çocuklarda 6 hafta boyunca 5mg/kg/gün dozunda oral siklosporin A tedavisinin önemli klinik düzelleme sağladığı belirtilmiştir. Progresif ve irreversible nefrotoksisite gibi önemli bir yan etkisi olduğundan çocuklarda uzun süreli kullanımı önerilmez.

Takrolimus/pimekrolimus etki mekanizması

- Kalsiyuma bağlı serin/treonin fosfataz (Kalsinörin) fosforilaz aktivitesini inhibe ederler.
- Aktive T hücre nükleer faktörünü (NF-ATp) defosforile ederler.

NF-ATp, IL-2, IL-4, IL-5 gibi inflamasyon sitokinlerin ekspresyonu için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür.

• Bu ajanların diğer bir etki mekanizması da allerjik inflamasyonda katkısı olduğu bilinen IL-3, IFN- γ , TNF- α ve GM-CSF gibi T hücre kökenli sitokinlerin transkripsiyon ve salınımının inhibisyonudur.

Takrolimus, Streptomyces tsukubaensis'ten izole edilmiş bir makrolid laktondur. AD'te anahtar rol oynayan T-hücresi, langerhans ve mast hücreleri, keratinositlerin aktivasyonunu inhibe eder. Topikal şekli, AD tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. %0,03 ve %0,1'lik merhem formları mevcuttur. İlk uygulandığı anda lokal yanma ve kaşıntı hissi bildirilen yan etkileridir. Uzun dönem kullanımı ile ilgili çalışmalar deride S aureus kolonizasyonunu ve deri enfeksiyonlarını azalttığını göstermiştir. Düzenli kullanım ile çocuklarda ve erişkinlerde orta-ciddi atopik dermatitli vakalarda etkinliğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur.

Pimekrolimus, çocuklarda ve erişkinlerde AD tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Takrolimus ile arasındaki fark etkisinin bir miktar daha zayıf ancak iritan yan etkisinin daha az oluşudur. Uzun dönem farmokinetik çalışmalar, sistemik emiliminin yok deneye kadar az olduğunu, bu nedenle sistemik yan etkisinin olmadığını göstermiştir. Geniş tabanlı, birçok merkezin katıldığı, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, hafif-orta derceli AD vakalarında günde iki kez %1'lik krem uygulamasının etkinliği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, hastalığın ilk bulguları ortaya çıktığında pimekrolimus kullanımı sonucunda steroid ihtiyacının önemli ölçüde azaltıldığını göstermektedir. Pimekrolimus (SDZ ASM 981, Elidel), 3 aylıktan büyük infantlarda ve çocuklarda AD'in kısa ve uzun dönem tedavisinde, kullanımı ile hiçbir sistemik yan etki bildirilmemiş güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir.

Antihistaminik ilaçlar, hastalığın aktif olduğu dönemlerde kaşıntıyı azaltmak için kullanılabilir. Hastaların kaşıntısının azaltılması yaşam kalitelerini önemli ölçüde yükseltir. Sedatif etkisi olan sistemik antihistaminikler tedavide tercih edilir. İkinci jenerasyon antihistaminikler tedavide önerilmez (Setirizin hariç). Setirizin'in antihistaminik etki yanında antiinflamatuvar etkisinin de var olduğu gösterilmiş, birçok çalışmada AD'li hastalarda şikayetleri belirgin olarak azalttığı vurgulanmıştır. Topikal anhistaminik ve lokal anestezi kullanımı önerilmemektedir.

AD seyri sırasında cilt enfeksiyonlarına sıkça rastlanır. S. Aureus ile oluşabilecek sekonder enfeksiyonların tedavisinde sistemik

antibiyotik tedavisi gerekebilir. Genelde semisentetik penisilinler veya 1, 2. jenerasyon sefalosporinlerin 7-10 gün kullanımı tedavi için yeterli olur. Antibiyotik tedavisi bittikten sonra rekolonizasyon çok hızlı başlar. Lokalize enfeksiyon varlığında, bu bölgelere topikal antistafilokkokal antibiyotik olan mupirocin veya fusidik asid (Günde 3 kez 7-10 gün) uygulaması yeterli olur.

Dissemine egzema herpetikum ortaya çıkan hastalar, sistemik asiklovir ile tedavi edilmelidir. AD'li hastalarda fungal enfeksiyonlar da daha sık görülür. Bu etkenler arasında da *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) dikkat çekici sıklıktadır. Antifungal tedavi ile enfekte lezyonlarda hızlı düzelme olur.

Akut AD lezyonlarında yüksek doz (80-130 joule/cm²) uzun dalga boylu (340-400 nm) UVA'nın etkin olduğu bildirilmekte, UVA1'in, Th2 tip sitokin yapımını düzenlediği ve AD'li hastaların serumunda eozinofil sayısı ve eozinofilik katyonik protein düzeyini belirgin şekilde azalttığı ileri sürülmüştür. KronikAD döneminde ise özellikle klasik geniş spektrumlu UVA ve UVB'nin kombine kullanımının, terapotik cevabı arttırdığı bildirilmiş PUVA, ciddi, yoğun, kortikosteroidlere yanıtız yada diğer tedavileri tolere edemeyen AD'li hastalarda önerilmektedir. Bir çalışmada, uygulanan tüm tedavilere yanıtız ciddi AD'li çocuk hastalara haftada iki kez PUVA tedavisi uygulanmış, 9 hafta içinde hastaların %74'ünde belirgin klinik düzelme izlenmiş, hastaların %42'sinde tedavi kesildikten sonraki bir yıl içinde de remisyon devam ettiği gösterilmiştir.

IFN- γ , Ig E sentezini baskılar ve Th2 hücre fonksiyonlarını inhibe eder. AD'li hastalarda insan rekombinan IFN- γ (rhIFN- γ) tedavisi ile lezyonların düzeldiği ve eozinofil sayısının belirgin olarak azaldığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda, 50 μ g/m² /gün dozunda rhIFN- γ 'nın en az 22 ay kullanımı ile oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir.

AD patogenezinde kronik inflamasyon ve T hücre aktivasyonu önemli rol oynadığından, yüksek doz IVIG tedavisinin de immunmodulator etkilerinin olabileceği düşünülmüştür. Hastalığın ağırlaşmasına, enfeksiyon ajanları ve toksinlerinin neden olduğu düşünülürse, IVIG ile uzun dönem klinik düzelme sağlanabileceği iddia edilmiştir. Bu teorilere rağmen, IVIG ile yapılan çalışmalarda, AD'li hastalarda belirgin fayda sağladığı gösterilememiştir.

Mikofenolat Mofetil, pürin biosentez inhibitörü olan immunsupresif bir ajandır. Çok az sayıda hasta ile yapılmış birkaç çalışmada, ciddi ADli hastalarda klinik düzelme sağladığı ve tedavi sırasında yan etki gözlenmediği belirtilmiştir ancak etkinliğini göstermek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

AD'li hastaların monositlerinde anormal fosfodiesteraz enzim aktivitesi artışı gösterildiğinden, fosfodiesteraz inhibitörlerinin, hastalığın tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüş, invitro çalışmalarda, fosfodiesteraz inhibitörlerinin Ig E sentezini ve bazofillerden histamin salınımını baskıladığı, IL-4, IL-10 ve PGE2 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, topikal formlarının, AD tedavisinde plaseboya oranla belirgin etkili ancak steroidal kıyaslandığında etkisinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Donald Y M Leung, Thomas Bieber. Atopic Dermatitis. Lancet 2003; 361: 151-60.
Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003;112(suppl):118-27.
2. Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;112(suppl):128-39.
3. Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2002;119:166-73.
4. Arika wa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. J Invest Dermatol 2002;119:433-9.
5. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. Pediatrics 2002;110:2.
6. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. J Allergy Clin Immunol 2002;110:277-84.
7. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. J Pediatr 2003;142:155-62.
8. Boguniewicz M, editor. Atopic dermatitis. Immunol Allergy Clinics North Am 2002;22:1-178.