



Atopik Dermatit Güncel Patofizyolojisi Current Patophysiology of Atopic Dermatitis

Furkan Çalıcıoğlu¹, Atıl Avcı¹, Ragıp Ertaş², Yılmaz Ulaş¹

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Kayseri Medical Palace Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Atopik dermatit (AD); en sık görülen kronik, kaşıntılı, inflamatuvar deri hastalığıdır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle deride meydana gelen hastalık, genellikle bebeklik döneminden itibaren bulgu vermeye başlar. Egzema, enfeksiyonlar, kaşıntı, kaşıntıya bağlı ortaya çıkan uyku bozuklukları hastaların hayat kalitesini doğrudan ve olumsuz etkilemektedir. AD tanı ve tedavisi eşlik eden/edebilecek komorbiditeler nedeniyle multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Bu yazıda AD patofizyolojisini güncel çalışmalarla ve son verilerle ortaya koyarak tartışmayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Atopik, dermatit, patofizyoloji

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD); is the most common chronic, itchy, inflammatory skin disease. The disease that occurs on the skin under the influence of genetic and environmental factors, usually begins to show symptoms from infancy. Eczema, itching, infections and sleep disorders caused by itching directly and negatively affect the quality of life of patients. Diagnosis and treatment of AD should be handled with a multidisciplinary approach. We aim to discuss the pathophysiology of AD by presenting current studies and latest data.

Keywords: Atopic, dermatitis, pathophysiology

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD), en sık görülen kronik, kaşıntılı, inflamatuvar deri hastalığıdır (1). Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar. Genellikle bebeklik döneminden itibaren bulgu vermeye başlar. Egzema, enfeksiyonlar, kaşıntı, kaşıntıya bağlı ortaya çıkan uyku bozuklukları; atopik yürüyüş içerisindeki diğer alerjik hastalıklar kişinin hayat kalitesini doğrudan ve olumsuz etkilemektedir. Epidermal bariyerdeki fonksiyon bozukluğu, oluşan ve derinleşen inflamasyon ağı kuruluk-kaşıntı kısır döngüsü oluşturur.

Dermatoloji, alerji-immünoloji, pediatri ve dahiliye gibi birçok branşı ilgilendiren atopik dermatit; son yıllarda daha sık karşılaştığımız kronik bir rahatsızlıktır. Eşlik edebilen diğer alerjik rahatsızlıklar ve enfeksiyonlar bir-

likte düşünüldüğünde hasta yönetiminin multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir.

AD prevalansı; yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde çocukların yaklaşık %20'sini, erişkinlerin %10'unu etkilemektedir (2). Farklı coğrafyalarda prevalans %0,2 ile %36 arasında değişmektedir. Amerika'da AD hastalarının yaklaşık %50'si ilk basamakta tedavi edilmektedir, bu yüzden birinci basamak sağlık hizmeti sunan yerlerde prevalans daha yüksek olabilmektedir. Yapılan kapsamlı bir anket çalışması; Amerika'da AD prevalansının küresel verilerle uyumlu olarak %9-18 olduğunu göstermiştir (3). AD'li çocukların %60'ında semptomlar yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaktadır ve pediatrik vakalarda hafif kız cinsiyet hakimiyeti olduğu bulunmuştur (3,4).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Furkan Çalıcıoğlu, Kayseri Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye, **Email:** furkancalicioglu37@gmail.com
Cite this article as: Çalıcıoğlu F, Avcı A, Ulaş Y, Ertaş R. Current Patophysiology of Atopic Dermatitis. JAMER 2024;9(1)1-7.

Geliş Tarihi : 12.12.2023
Kabul Tarihi : 11.03.2024
Online Yayın : 10.04.2024

Patogenez

AD patogenezindeki temel nokta epidermal bariyerdeki disfonksiyondur. Deri bariyerinin bozulması; derinin hızlıca kurummasına, oluşan kuruluk da kaşıntıya yol açmaktadır. Kaşınan deri daha da kurur ve tekrarlayan kaşıntıya yol açar, bu sebeple hastalarda kuruluk-kaşıntı-kuruluk kısır döngüsü oluşur. Bu kısır döngünün kırılmasında temelde iki nokta vardır: Cildin nem tutma kapasitesini arttırmak ve epidermisteki inflamasyonu azaltmak (5,6).

Günümüzdeki kronik hastalıkların birçoğunda olduğu gibi AD patogenezinde de genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar. Genetik temel, şarjörü doldurur; çevresel faktörler tetiği çeker ve semptomlar ortaya çıkar.

Genetik Faktörler

Aile öyküsü AD genetik risk faktörleri arasında en güçlü risk faktörüdür. Bir ebeveynde AD öyküsünün olması riski 2-3 kat, iki ebeveynde AD öyküsü olması riski 3-5 kat artırmaktadır (7,8).

21.000'den fazla vakayı ve 95.000 kontrol grubunu içeren 26 genomik ilişkilendirme çalışmasının meta-analizi; filaggrin (FLG) proteininin AD'de önemli rol oynadığını göstermiştir (9). Ancak, FLG (kromozom 1q23.3) ile birlikte AD'de rolü olabilecek otuz dört gen bölgesi daha keşfedilmiştir. İlişkili genler çoğunlukla, kişinin doğal bağışıklık sisteminin ve T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev almaktadır. Kromozom 1q21.3'teki genler, 5q31.1'de yer alan sitokin kümesi genleri ve kromozom 11q13.5 üzerinde EMSY ve LRRC32 gen bölgeleri arasında kalan alan; AD semptomlarının ortaya çıkmasında özellikle rol oynuyor gibi görünmektedir. D vitamini gen polimorfizmleri ve D vitamini reseptörü ile ilgili CYP27A1 genleri de AD ile ilişkili bulunmuştur (2,9).

FLG genindeki mutasyonların AD patogenezinde temel rol oynadığı gösterilmiştir, AD hastalarının %20-40'ında FLG fonksiyon kaybı mutasyonu mevcuttur (1-3,9). FLG geni deride 5 temel görev üstlenir:

- 1) Cildin nem tutma kapasitesinin artırılması
- 2) Keratinosit farklılaşması
- 3) Epidermal korneositlerin kohezyonu ve adezyonu
- 4) Ciltteki lipid bileşiminin dengede tutulması
- 5) Hücreler arasındaki sıkı bağlantıların (tight junction) korunması

FLG genindeki mutasyonlar ve atipik varyasyonlar ise; bozulmuş korneosit kohezyonuna, derideki lipid içeriğinin değişmesine, keratinosit farklılaşmasının bozulmasına, deri mikrobiyotasının değişerek enfeksiyonlara yatkınlık oluşmasına sebep olmaktadır (7,9,10).

FLG geni tarafından üretilen profilaggrin proteini, fosforilasyona uğrayarak keratohyalin granüllerinde depolanır.

Ardından defosforilasyona uğrayarak monomerlerine ayrılır. Oluşan monomerlerin ileri degradasyonu, deride doğal nemlendirici faktörün (NMF) ortaya çıkmasını sağlar. NMF; içeriğindeki aminoasitler, üre, gliserol, hyalüronik asit gibi moleküllerin ve sodyum başta olmak üzere çeşitli iyonların etkisiyle epidermiste suyu tutar ve cildin kurummasını engeller. Gendeki fonksiyon bozukluğu ise cildin nem tutma kapasitesini sınırlayarak suyun hızlıca kaybedilmesine sebep olur (11,12).

FLG homozigot mutasyonları; erken başlangıç yaşı, uzun hastalık süresi ve enfeksiyonlarla şiddetli AD semptomları ile ilişkilidir (1,7). FLG, AD hastalarının hem lezyonlu hem de lezyonsuz derisinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha az eksprese edilmektedir. FLG parçalanma ürünleri yaşamın ilk yılında dirseklere ve burun ucuna kıyasla en az yanaklarda bulunmuştur ve olgun FLG haline en geç yanaklarda ulaşmıştır (1,7,12). Bu sonuçlar, atopik bünyeye sahip bebeklerde egzemanın neden genellikle önce yanaklarda başladığını kanıtlar niteliktedir.

Çevresel Faktörler

AD patogenezinde yer alan temel yolaklar, kişinin yaşam tarzı ve tüm çevresel faktörlerin birlikte etkisiyle oluşan ekspozomlar ile altta yatan inflamasyonun artmasına yol açabilir. Artan inflamasyon ve tetikleyicilerin varlığında semptomlar ilk kez ortaya çıkabilir ya da var olan semptomlar daha da şiddetlenebilir. Söz konusu alerjenler ve tetikleyiciler genellikle şunlardır:

- Tahriş edici kumaşlar (örneğin yün),
- Havadaki tahriş edici maddeler ve aeroalerjenler (örneğin; ev tozu akarları, tütün dumanı, hava kirliliği, küfler, tozlar, hayvan tüyleri)
- Kokulu sabunlar, deterjanlar, yumuşatıcılar,
- Dar kıyafetler,
- Belirli yiyecekler (yer fıstığı, soya, yumurta, inek sütü, besin katkı maddeleri, tatlandırıcılar),
- Sıcaklık ve nem koşullarında aşırı sıcaklıklar, ortam neminin ve sıcaklığının hızlı değişimi,
- Kontakt dermatite neden olabilecek kimyasal maruziyeti ve ellerin sürekli ıslak kalması (13).

Besin alerjilerinin özellikle topikal tedavilere yanıt vermeyen, 5 yaşından küçük, orta ve şiddetli atopik dermatit vakalarında daha yaygın olduğu bulunmuştur (14).

Hijyen Hipotezi

AD vakalarının özellikle gelişmiş Batı ülkelerinde ve ABD'de daha fazla görülmesi, yüksek sosyokültürel seviyelere sahip ailelerde AD insidansının fazla, erken yaşta çiftlik yaşamıyla tanışan topluluklarda insidansın daha düşük olması; hijyen koşulları ile atopik dermatit arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermektedir (15).

Patofizyolojik Mekanizmalar

Atopik dermatit, birbirini etkileyen ve birbirinin etkisini güçlendiren 3 faktörle ortaya çıkar:

- 1) Bozulmuş cilt bariyeri
- 2) Derideki antimikrobiyal aktivitenin azalması
- 3) Alerjenlere karşı artmış proinflamatuvar atopik yanıt

Bozulmuş cilt bariyeri, immün disregülasyon ve inflamasyon etkisi ile oluşur.

Toll like reseptörlerin (TLR) doku hasarı ve mikrobiyal ajanlarla uyarılması, alarminlerin salınmasına yol açar. Alarminler; antimikrobiyal peptitleri (AMP), IL-1A, timik stromal lenfopoietin (TSLP), IL-25 ve IL-33 gibi sitokinleri; proteazları (kallikreinler, katepsinler) ve perioestin gibi hücre dışı matriks (ECM) proteinlerini içeren kompleks bir gruptur. Derideki AMP'ler Th2 sitokinleri tarafından inhibe edilir ve S.aureus kolonizasyonu ile ilişkilidir (1,16).

Alarminlerin salınması:

- İnflamatuvar epidermal dendritik hücreler,
- Dermal dendritik hücreler
- T helper 2 (Th2) hücreleri,
- Ciltte yerleşik grup 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2'ler), Doğal öldürücü hücreler (NK)
- Mast hücreleri
- Bazofiller
- Langerhans hücreleri dahil olmak üzere tip 2 bağışıklık hücrelerini aktive eder (2,17). Aktive olmuş Th2 hücreleri, enflamasyonun yanı sıra B hücresi IgE sınıf değişimini destekleyen IL-4 ve IL-13'ü serbest bırakır.

Th2 aktivasyonu ve artan IL-4,13; FLG ekspresyonunda azalmaya sebep olur. Ayrıca IL-31,33, Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) 6, TSLP ve TSLP reseptörleri (IL-7R ve TSLPR), interferon düzenleyici faktör 2, FcERI alfa AD ile ilişkili diğer immün sistem proteinleridir. TSLP, AD hastalarının epidermisinde daha fazla eksprese edilmekte ve bu durum alerjenlerle, mikroorganizmalarla artmaktadır. Koredeki bir çalışmada 2 yaşındaki bebeklerin vücudunda klinik AD lezyonları oluşmadan 2 ay önce deri TSLP düzeylerinin yüksek çıktığı gösterilmiştir (1,17).

ILC2, IL-5 ve 13 üretir. AD hastalarının lezyonlu derisinde daha yüksek bulunmuştur. ILC2; IL-25,33 ve TSLP ile aktive, E-kaderin ile inhibe edilmektedir. E-kaderin gibi korneodesmosinler (CNDS) de keratinositler arasındaki sıkı bağlantılarda işlev gören bir proteindir ve IL-4,13,22,25,31 tarafından ekspresyonu azaltılır. CNDS eksikliği olan deriye vaccinia virüs penetrasyonunun kolaylaştığı bildirilmiştir (1,3,11,17) (Resim 1).

AD'de akut dönemde Th2 ve Th22, kronik dönemde Th1 yanıtı daha baskın bulunmuştur. Pediatrik vakalarda; Th2,9,17 oranları deri lezyonlarında daha fazla bulunmuş ve aynı hastaların serum örneklerinde Th2 ile Th17 belirteçleri daha yüksek çıkmıştır (3,16).

Fosfodiesteraz 4 (PDE4), sitokin üretimini düzenleyen bir enzimdir. PDE4 inhibisyonu; inflamatuvar kaskatta tümör nekroze edici faktör (TNF), IL-2,5,8,12,22 azalışı ile korele bulunmuştur (2,18).

AD vakalarında lezyonlu deride CD4 baskın inflamasyon; langerhans hücreleri, deride yerleşik dendritik hücreler ve ILC2 hücrelerin de etken olduğu karmaşık bir hücre ağı mevcuttur. AD'de lezyonlu deride aktifleşmiş NK hücrelerinin bulunması, periferik kanda NK hücre konsantrasyonunun azalması ve bileşiminin değişmiş olması tip 2 inflamasyona karşı düzenleyici bir tepki olarak kabul edilebilir (2,16-18).

İnflamatuvar hücrelerdeki bu uyarım hücre içi sinyal iletim yollarından janus kinaz/sinyal iletimi transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) yolağını aktifleştirir. JAK-STAT fosforilasyonu ve artan nükleer transkripsiyon ile inflamatuvar yanıt derinleşir. Artan JAK aktivitesi; Th1 hücrelerinden IFN gama, Th17 hücrelerinden IL-17 ve 22, Th22 hücrelerinden IL-22 salınımını artırarak keratinosit hiperplazisine yol açar. B hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve bazofillerin inflamasyon kaskadına katılmaları ile IgE üretimi uyarılır (17). Bunların sonucunda; proteaz-antiproteaz dengesi bozulur. Stratum granulozumdaki sıkı bağlantılar işlevini yitirir, doğal nemlendirici faktörün oluşması engellenir, nem tutan makromoleküllerin degradasyonu artar (18,19). Korneositler arasındaki kohezyon kaybolur. Transepidermal su kaybı (TEWL) artar.

Derideki AMP'lerin azalması, FLG genindeki mutasyonlarla ve artan inflamasyon yanıtı ile meydana gelir. AMP'lerin azalması ve deri pH'nın artması ile atopik deride enfeksiyonlara yatkınlık oluşur, deri mikrobiyomu değişir. AD'li bireylerin lezyon olmayan deri bölgelerinde, azalmış klauidin-1 ekspresyonu ve sıkı bağlantı işlevinde bozulma tespit edilmiştir (20). Mikrobiyal kolonizasyon ve artan IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-25, IL-31 gibi proinflamatuvar sitokinler epidermal bariyer bozukluğunu artırarak ciltteki mikrobiyomun değişmesine yol açar. AD'de deri mikrobiyomunun değişmesi ve deri pH'nın artmasıyla, S.aureus kolonizasyonu ve sekonder bakteriyel enfeksiyon riski artar (1,16,17,21). Derideki lipid bileşimi değişir. Seramid, kolesterol ve uzun zincirli yağ asidi oranının azalması; kısa zincirli yağ asidi oranının artması, bunlara bağlı olarak deri pH'nın artması bariyer disfonksiyonunu artırır (21,22). Seramidler kornifiye zarf proteoillerine kovalent bağlanır ve her bir korneositin yüzeyini kaplar. Th2 sitokinleri ve TAT-6 sinyal iletim yolağı ile deride uzun zincirli serbest yağ asitleri ve seramidler azalır. S.aureus ile kolonize deride seramidler daha az tespit edilmiştir ve TEWL ile seramid seviyeleri arasında negatif korelasyon vardır. Normal flora elemanı olarak da görülebilen S.aureus AD hastalarının

%90'ına kadarında kolonize bulunmuştur. Deri florasında şiddetli AD hastalarında *S.aureus*, hafif AD hastalarında *S.epidermidis* fazlalığı göze çarpmaktadır (1,19,21). Bakteri türlerinin belirlenmesinde çok spesifik bir belirteç olan 16s rRNA dizilim çalışmaları göstermiştir ki;

- Alevlenmeler sırasında *Streptococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* cinslerinde azalma,
- Cilt mikrobiyal çeşitliliğinde çarpıcı bir düşüş,
- *S.aureus* yoğunluğunda artış,
- Tedaviden sonra derideki mikrobiyom çeşitliliğinde normale dönüş izlenmektedir (2,21).

S.aureus bakterisinin sahip olduğu; Toksik şok sendromu toksin-1 (TT-1), stafilokokal enterotoksin serotipleri EA, EB, EC, ED, EE veya EG, antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC II moleküllerine bağlanan süper antijenlerdir. Süperantijenlerin varlığı aşırı T hücre sitokinlerinin üretimi ile sonuçlanır. Süperantijenler aynı zamanda, bir IgE yanıtı ortaya çıkarabilen ve mast hücre degranülasyonunu tetikleyebilen alerjenlerdir. *S.aureus* bakteriyel enfeksiyonları tedaviyi güçleştirmekte ve egzemmatize alanların artmasına, hastalık şiddetinin alevlenmesine neden olmaktadır (23).

Yapılan başka bir çalışmada; derideki *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* cinsleri ile 20-24 karbonlu uzun zincirli yağ asitleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (20). AD hastalarının bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı kontrollere kıyasla; *Bifidobacterium* türlerinin daha az, *staphylococcus* türlerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (22). Lipit karışımı ve seramid içeren nemlendiricilerin kullanımının AD hastalarında, bakteriyel kolonizasyonu ve topikal kortikosteroid ihtiyacını azalttığı bilinmektedir. Nemlendiricilerdeki vazelin içerikleri deride AMP seviyelerini ve FLG protein üretimini artırmakta bu da TEWL miktarını kontrol etmeye yardımcı olmaktadır (1,22,23). Bu çalışmalar da göstermiştir ki, deri lipid bileşiminin ve mikrobiyotasının değişimi AD hastalarında bariyer fonksiyon bozukluğunu artırmaktadır.

S.hominis ve *S.epidermidis* otolog deri mikrobiyom transplantasyonunun, derideki *S.aureus* kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca yüksek IgE, düzenleyici T hücresi ve transforme edici büyüme faktörü beta seviyelerine sahip hastaların probiyotiklere yanıtı daha fazla olmuştur (1). *S.aureus* ve *Mallessia* kolonizasyonunun AD semptomlarını şiddetlendirdiği kanıtlanmıştır. AD hastalarında, özellikle geçmeyen baş-boyun dermatitlerinde deri *Mallessia* antijenlerine karşı IgE hiperreaktivitesi gösterir. Bu hastalar topikal-sistemik antifungal tedaviden fayda görebilirler (1,2,17,23).

Allerjenlere karşı artmış proinflatuar atopik yanıt, ilk dönemlerde özellikle Th2 hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-13, IL-22, IL-31 kuru-

luğu ve kaşıntıyı ortaya çıkaran en önemli medyatörlerdir. Bu sitokinler deride;

- İnflamasyon yanıtı oluştururlar.
- Terminal keratinosit farklılaşma genlerinin (örneğin, FLG, loricrin, involucrin) ve AMP'lerin üretimini inhibe ederler.
- Epidermal hiperplaziyi uyarırlar (24).

Nöroimmün etkileşimler

Fare modellerinde; cildi innerve eden duyuşal nöronların IL-4, IL-13, IL-31 reseptörlerini içerdiği bulunmuştur (25). AD vakalarında özellikle IL-31'in kaşıntıyı tetikleyebileceği gösterilmiştir. IL-31 duyuşal sinir uzamasını ve dallanmasını sağlar, bu da STAT-3'ün minimal uyarılara duyarlılığını artırır. Spinal kolon dorsal boynuz astrositlerindeki STAT-3 aktivasyonu lipokalin-2 üretimini artırarak kronik kaşıntıya sebep olur (1,25,26). IL-4'ün ise kaşıntıyı doğrudan uyarmadığı; ancak dorsal kök ganglionlarının pruritojen maddelere olan duyarlılığını artırarak kaşıntıya sebep olduğu düşünülmektedir. Kaşıntının, anti IL4/13 ajan Dupilumab ve JAK inhibitörleriyle daha ilk günlerden itibaren gerilemesi de bunu kanıtlar niteliktedir (26,27).

IL-31, AD vakalarında hem lezyonlu deride hem de serumda yüksek bulunmuştur. IL-31 düzeyi ile hastalık şiddetinin paralellik gösterdiği ortaya konulmuştur. IL-31 gen polimorfizmlerinin özellikle atopik ve non-atopik egzema ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27-31).

IL-17; FLG ve involucrin ekspresyonunu azaltmaktadır. Normal IgE seviyelerine sahip intrinsik AD'de daha yüksek bulunmuştur (1,32). Pediatrik vakalarda Th17 sinyalizasyonunun erişkin AD'li bireylere göre daha baskın olduğu bulunmuştur (3,16,32). Psöriasisde inflamasyonda baskın olan Th17, Asya ırkında ve pediatrik AD vakalarında daha az olarak rol oynamaktadır; ancak Avrupa-Amerika bölgesindeki AD vakalarında Th17 yanıtı ve Th17'ye bağlı sitokin fırtınası inflamasyonda belirgin rol almamıştır (31). Asyalı AD, pediatrik AD, intrinsik AD ve yeni başlangıçlı AD vakalarında Th17 ve Th22 yanıtı birlikte görülmüştür. Bu vakalarda deri örneklerinin histopatolojik incelemesinde kısmi parakeratoz ve nötrofil infiltrasyonu mevcutken, Avrupalı-Amerikalı AD vakalarında bu yanıtla karşılaşmamıştır. Günümüzde; psöriasisde olduğu gibi spesifik hücre/sitokin inhibisyonları, Th1 ve Th17 inhibisyonu AD için etkili bir terapötik hedef gibi görünmemektedir; çünkü AD'de T hücre birikimleri poliklonaldır ve antijen özgüllüğü yeterince anlaşılammıştır (1-3,32).

IL-4 ve IL-13, Th2 yanıtının oluşmasında ve ilerlemesinde anahtar medyatörlerdir (32,33). Aynı zamanda farklılaşmamış T hücrelerinin Th2'ye dönüşümünde de rol oynayarak inflamasyon yanıtının daha da derinleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinin ve eozinofillerin göçünü uyarak alerjik mediatörlerinin salınmasına yol açarlar,

ayrıca IgM'nin sınıf değişimini uyarıp IgE sentezinin artmasına neden olarak da yine alerjik semptomların oluşmasına neden olurlar. IL-13 ayrıca, matriks metalloproteinaz 9 aracılığı ile deri bariyer proteinlerinin ve lipidlerinin ekspresyonunu azaltır (16,30,33,34) (Resim 2).

IL-22 epidermal hiperplazide ve kaşıntıda rolü olan bir sitokindir, anti IL-22 monoklonal antikorunu olan fezakinumabın devam eden faz çalışmalarında kaşıntı ve yaşam kalite skorlarında anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (35).

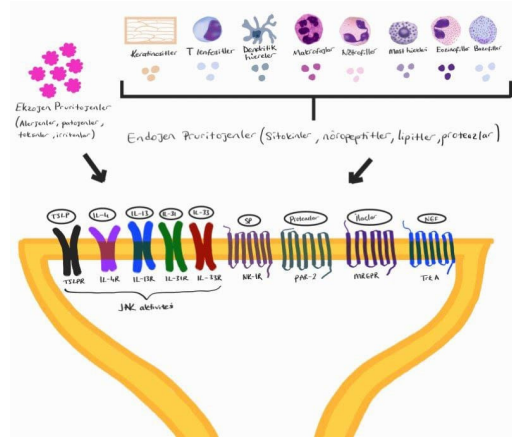
IL-31'in kaşıntıdaki ve nöroimmün etkileşimlerindeki rolü yukarıda anlatılmıştır. Anti IL-31 monoklonal antikorunu nemolizumabın AD'de ve prurigo nodulariste etkili olduğu bulunmuştur (36). Kaşıntı skorlarında azalma ve uyku kalitesinde iyileşme plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek çıkmıştır (37).

Aktive T hücrelerinde, uyarım sağlayan reseptör OX40'ın inhibisyonu AD hastalarında inflamasyonu azaltabilir. Bu amaçla faz 2B çalışmaları devam eden anti-OX40 ajanlar telazolimab ve rocatinlimab umut vaat eden sonuçlar vermektedir (38). Ayrıca anti-OX40L inhibitörü amlitelimab ile ilgili de faz 2A çalışmaları devam etmektedir (39). PDE4 inhibisyonu psoriasisde olduğu gibi AD vakalarında da inflamasyonu azaltmakta ve semptomların kontrol altına alınmasına yardımcı olmaktadır. Topikal krizaborolün AD vakalarında etkili olduğu gösterilmiştir (40,41). Roflumilast ve difamilast çalışmaları devam eden diğer topikal PDE4 inhibitörü ilaçlardır (42,43).

Sonuç

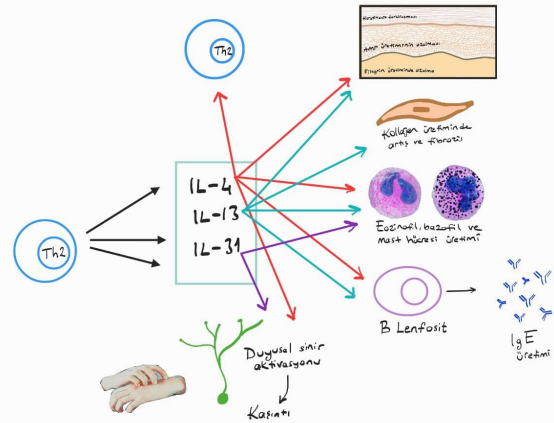
AD, klinik bir tanıdır. Hastanın kuruluk ve kaşıntı semptomları, olası cilt enfeksiyonları, eşlik eden alerjik ve psikiyatrik hastalıklar yaşam kalitesini düşürmektedir. Kişinin iş-okul yaşamını, sosyal yaşamını, beslenme ve giyim alışkanlıklarını doğrudan etkilemektedir. Özellikle IL-22'nin, IL-31'in, IL-33'ün patogenezdaki rollerinin daha iyi aydınlatılmış olması yeni tedavilerin bulunmasında ve araştırmaların yönlendirilmesinde önem arz etmektedir. FLG geni dışında da kırka yakın gen bölgesinin AD patofizyolojisindeki rolleri gösterilmiştir. Bu genler; immünolojik sistemin hem doğal bağışıklık kolunda hem de hücresel bağışıklık kolunda fonksiyonların düzenlenmesinde görevli genlerdir. Pediatrik, yeni başlangıçlı ve Aşyalı AD vakalarında daha belirgin olan Th17 yanıtının Avrupa-Amerikalı ve kronik AD vakalarında görülmemesi, bu vakalar arasında histopatolojik olarak farklılıkların bulunması AD'de kişiselleştirilmiş tedavilerin daha çok önem kazanacağını göstermektedir. Tedavide; topikal tedavilerden sistemik yeni biyolojik ajanlara kadar değişen geniş bir ilaç yelpazesi bulunmaktadır. Spesifik hücre/sitokin inhibisyonu hastalığın doğası ve karmaşık, poliklonal inflamasyon ağı sebebiyle şu an için AD vakalarında etkin bir yaklaşım olarak görünmemektedir. Devam eden

patofizyolojiye yönelik çalışmalar ve yeni tedavi hedeflerinin araştırılması ileride AD tedavisi için farklı uygulamalar sağlayabilir. Ancak unutulmamalıdır ki; atopik dermatitte farmakolojik olmayan tedavi ve hasta eğitimi en az farmakolojik tedavi kadar önemlidir. Tanı koymada, kişiselleştirilmiş tedavilerin seçiminde ve uygulanmasında, hasta takibi ve sürecin yönetilmesinde patofizyolojiyi iyi bilmek, neyin neden nasıl olduğunun farkına varmak biz hekimleri daha iyi bir noktaya taşıyacaktır.



TSLP: Timik Stromal Lenfopoeitin, **NK-1:** Nörokinin 1, **PAR-2:** Proteaz Aktive Reseptör 2, **MRGPR:** Mas İlişkili G Protein Reseptörü, **SP:** Serin Proteaz, **NGF:** Nöronal Büyüme Faktörü, **Trk A:** Tirozin Kinaz A, **JAK:** Janus Kinaz

Resim 1. Mikroçevre ve ekspozomların hücre yüzey reseptörleri ile ilişkisi.



Resim 2. Th2 aktivasyonu ve görevli temel sitokinlerin etkileri.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek alınmamıştır

Teşekkür: Bu yazıdaki şekillerin çizimini sağlayan, bana her zaman destek olan, yardımlarını asla esirgemeyen sevgili eşim Dr. Neşe Çalıcıoğlu'na emeği ve desteği için sonsuz teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Kim J, Kim BE, Leung DY M. Pathophysiology of atopic dermatitis:

- Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-360.
 3. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent developments and advances in atopic dermatitis: A focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293-305.
 4. Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, Deleuran M, Jemec GB, Mortz CG, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):948-957.
 5. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):464-474.
 6. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136-1143.
 7. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1315-1127.
 8. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-351.
 9. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449-1456.
 10. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):36-43.
 11. Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles 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(6):1235-1244.
 12. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):689-693.
 13. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1752-1759.
 14. Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Miller IM, Ellervik C, Jemec GB. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(4):480-482.
 15. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol.* 2011; 41:1-34
 16. Garcovich S, Maurelli M, Gisoni P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):303.
 17. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1.
 18. Honda T, Kabashima K. Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1136-1137.
 19. Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck LA, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2): e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451.
 20. 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(3):773-786.e1-7.
 21. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850-859.
 22. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 ;111(3):587-591.
 23. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26(6):484-497.
 24. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769-779.
 25. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic Itch. *Cell.* 2017;171(1):217-228.e13.
 26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. SOLO 1 and SOLO 2 investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-2348.
 27. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(9):826-835.
 28. Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: A novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(4):423.
 29. Kato A, Fujii E, Watanabe T, Takashima Y, Matsushita H, Furuhashi T, Morita A. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2014;74(3):229-235.
 30. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(8):835-852.
 31. Hashimoto T, Yokozeki H, Karasuyama H, Satoh T. IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromal lymphopoietin, and periostin. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):737-746.e6.
 32. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017; 48:68-73.
 33. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582-1605.
 34. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine.* 2015;75(1):14-24.
 35. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):872-881.e6.
 36. Serra-Baldrich E, Santamaria-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemolizumab: An innovative biologic treatment to control interleukin 31, a key mediator in atopic dermatitis and prurigo nodularis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(7):674-684.
 37. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Nemolizumab-JP01 study group. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;383(2):141-150.
 38. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, Kabashima K, Igawa K, Suzuki T, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet.* 2023;401(10372):204-214.
 39. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, Reich A, Wilson R, Quarantino S, et al. Safety and efficacy of amltelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2023;189(5):531-539.
 40. Zane LT, Kircik L, Call R, Tschen E, Draelos ZD, Chanda S, et al. Crisaborole topical ointment, 2% in patients ages 2 to 17 years with atopic dermatitis: A phase 1b, open-label, maximal-use systemic exposure study. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(4):380-387.
 41. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post hoc analyses of the effect of crisaborole topical ointment, 2% on atopic dermatitis: Associated pruritus from phase 1 and 2 clinical studies. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(2):172-176.
 42. Gooderham M, Kircik L, Zirwas M, Lee M, Kempers S, Draelos

- Z, et al. The safety and efficacy of roflumilast cream 0.15% and 0.05% in patients with atopic dermatitis: Randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. *J Drugs Dermatol.* 2023;22(2):139-147.
43. Saeiki H, Baba N, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis: a phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):40-49.