



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİNDE ABROCİTİNİB  
VE UPADACİTİNİB'İN ETKİNLİKLERİ VE ETKİNLİK  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ÖMER KARAKOYUN  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2025**



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ATOPIK DERMATİT TEDAVİSİNDE ABROCİTİNİB  
VEUPADACİTİNİB'İN ETKİNLİKLERİ VE ETKİNLİK  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ÖMER KARAKOYUN  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. ERHAN AYHAN**

**DİYARBAKIR-2025**

## BEYAN

Bu tez; planlama, yürütme ve raporlama safhalarında araştırma ve yayın etiği ilkelerine uygun biçimde gerçekleştirilmiş; tez kapsamında üretilmeyen bilgi ve değerlendirmeler ilgili atıflarla belirtilerek kaynakçada yer almıştır. Patent ve telif hakları ihlal edilmemiş; metin Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım kılavuzuna göre biçimlendirilmiştir. Bu durum, tez sahibi tarafından beyan olunur.

...../...../202.

**Ömer KARAKOYUN**

İmza

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve yol göstericiliğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Erhan AYHAN'a en içten şükranlarımı sunarım. Eğitim hayatım boyunca desteklerini ve katkılarını esirgemeyen tüm Dicle Üniversitesi Dermatoloji Kliniği hocalarıma teşekkür ederim.

Klinikte birlikte görev yapmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve başta klinik sekreterimiz Songül Güler olmak üzere özveriyle çalışan tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın bu en zorlu ama en anlamlı döneminde sevgileri, sabırları ve koşulsuz destekleriyle her daim yanımda olduklarını hissettiren aileme minnettarım.

**Ömer KARAKOYUN**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                        |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| BEYAN.....                                                             | iii  |
| TEŞEKKÜR.....                                                          | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                       | v    |
| KISALTMALAR.....                                                       | vii  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                                  | viii |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                  | ix   |
| ÖZET.....                                                              | x    |
| ABSTRACT .....                                                         | xii  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                 | 2    |
| 2.1. Epidemiyoloji.....                                                | 2    |
| 2.2. Etiyoloji ve Patogenez.....                                       | 3    |
| 2.2.1. Genetik.....                                                    | 3    |
| 2.2.2. Derinin bozulmuş bariyer fonksiyonu.....                        | 5    |
| 2.2.3. İmmünolojik mekanizmalar.....                                   | 7    |
| 2.2.5. Kaşıntının mekanizması.....                                     | 9    |
| 2.2.5. İnfeksiyöz ve allerjen tetikleyiciler.....                      | 11   |
| 2.3. Klinik Bulgular.....                                              | 13   |
| 2.3.1. Hastalığın seyrine göre klinik bulgular.....                    | 13   |
| 2.3.2. Yaş gruplarına göre klinik bulgular.....                        | 14   |
| 2.4. Komorbiditeler.....                                               | 15   |
| 2.4.1. Atopik komorbiditeler.....                                      | 15   |
| 2.4.2. Atopik olmayan komorbiditeler.....                              | 16   |
| 2.5. Tanı.....                                                         | 17   |
| 2.5.1. Laboratuvar testleri.....                                       | 19   |
| 2.5.2. Deri testleri.....                                              | 19   |
| 2.5.3. Cilt biyopsisi ve histopatoloji.....                            | 20   |
| 2.6. Ayırıcı Tanı.....                                                 | 20   |
| 2.7. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....                        | 21   |
| 2.8. Prognoz.....                                                      | 24   |
| 2.8.1. Hastalığın süresi ve seyri.....                                 | 24   |
| 2.8.2. Tedaviye yanıt ve uyumluluğun etkisi.....                       | 24   |
| 2.8.3. Alevlenme-remisyon döngüsü.....                                 | 24   |
| 2.8.4. Yeni tedavi yaklaşımlarının etkisi.....                         | 25   |
| 2.9. Tedavi.....                                                       | 25   |
| 2.9.1. Hasta ve aile eğitimi ile tetikleyici faktörlerden korunma..... | 25   |
| 2.9.2. Topikal tedaviler.....                                          | 26   |
| 2.9.3. Sistemik tedaviler.....                                         | 30   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                | 47   |
| 3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay.....                                | 47   |
| 3.2. Katılımcılar.....                                                 | 47   |
| 3.3. Veri Toplama.....                                                 | 47   |
| 3.4. İstatistiksel Analiz.....                                         | 48   |
| 4. BULGULAR.....                                                       | 48   |
| 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....                              | 48   |
| 4.2. Prognostik Faktörlerin Dağılımı.....                              | 50   |
| 4.3. Geçmiş Tedavi Dağılımları.....                                    | 52   |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.4. Tedavi Yanıtı.....</b>                           | <b>54</b> |
| 4.4.1. 30 mg upadacitinib tedavi yanıtları.....          | 54        |
| 4.4.2 200 mg abrocitinib tedavi yanıtları.....           | 55        |
| 4.4.3 100 mg abrocitinib tedavi yanıtları.....           | 56        |
| <b>4.5. Yan Etki Profilleri.....</b>                     | <b>59</b> |
| 4.5.1. 30 mg upadacitinib yan etki profili.....          | 59        |
| 4.5.2. 200 mg abrocitinib yan etki profili.....          | 59        |
| 4.5.3. 100 mg abrocitinib yan etki profili.....          | 59        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                 | <b>61</b> |
| <b>5.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....</b>         | <b>61</b> |
| <b>5.2. Prognostik Faktörler ve Biyobelirteçler.....</b> | <b>62</b> |
| <b>5.3. Geçmiş Tedavi Öyküsü.....</b>                    | <b>64</b> |
| <b>5.4. Tedavi Yanıtları.....</b>                        | <b>65</b> |
| <b>5.5 Yan Etki Profilleri.....</b>                      | <b>66</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                 | <b>67</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>                                | <b>68</b> |
| <b>8. EKLER .....</b>                                    | <b>95</b> |
| <b>8.1. Etik Kurul Onayı.....</b>                        | <b>95</b> |

## KISALTMALAR

**AD:** Atopik dermatit  
**AGA/IGA:** Investigator Global Assessment (Araştırmacı Küresel Değerlendirme)  
**Anti-TNF:** Tümör nekroz faktörü karşıtı tedaviler  
**ASİT:** Alerjen spesifik immünoterapi  
**AZA:** Azatiyoprin  
**BMI:** Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)  
**CsA:** Siklosporin A  
**EASI:** Eczema Area and Severity Index (Egzama Alan ve Şiddet İndeksi)  
**HPV:** İnsan papilloma virüsü  
**HSV:** Herpes simpleks virüsü  
**IFN- $\gamma$ :** İnterferon-gama  
**IgE:** İmmünoglobulin E  
**IL:** İnterlökin(ler)  
**ISAAC:** Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışma Grubu (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)  
**IVIG:** İntravenöz immünoglobulin  
**JAK-STAT:** Janus Kinaz–Sinyal Transdüktör ve Transkripsiyon Aktivasyonu yolu  
**MMF:** Mikofenolat mofetil  
**MPS:** Mikofenolat sodyum  
**MTX:** Metotreksat  
**NMF:** Doğal nemlendirici faktör (Natural Moisturizing Factor)  
**NK:** Natural killer (Doğal öldürücü) hücreler  
**NRS:** Kaşıntı için Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Peak Pruritus Numerical Rating Scale)  
**NRS-4:** NRS’de  $\geq 4$  puanlık klinik olarak anlamlı azalma eşiği  
**OSAAD:** Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (Objektif Şiddet Değerlendirmesi)  
**POEM:** Patient-Oriented Eczema Measure (Hasta Odaklı Egzama Ölçümü)  
**PUVA:** Psoralen + UVA fotokemoterapisi  
**SASSAD:** Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis  
**SCORAD:** Scoring Atopic Dermatitis  
**SVO:** Serebrovasküler olay  
**Th:** T yardımcı (T helper) hücreler  
**TKİ:** Topikal kalsinörin inhibitörleri  
**TKS:** Topikal kortikosteroidler  
**TLR:** Toll-like reseptör  
**Treg:** Düzenleyici T hücreleri (Regulatory T cells)  
**TEWL:** Transepidermal su kaybı (Transepidermal Water Loss)  
**TSLP:** Thymic stromal lymphopoietin  
**UV:** Ultraviyole

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Sağlıklı ve atopik ciltte mikrobiyom ve bariyer bütünlüğü karşılaştırması..                                            | 5  |
| Şekil 2. AD'de evrelere göre Th hücre profili ve sitokin yanıtı.....                                                            | 7  |
| Şekil 3. Tip 2 inflamasyonun epidermal bariyer üzerine etkileri.....                                                            | 8  |
| Şekil 4. IL-4 ve IL-13 aracılığıyla immün ve epidermal disfonksiyon mekanizmaları.....                                          | 9  |
| Şekil 5. Atopik dermatitte kaşıntı-kaşıma döngüsünün epidermal bariyer, irritasyon ve tip 2 inflamasyon ile ilişkisi.....       | 10 |
| Şekil 6. Kaşıntının histaminerjik (H1R, H4R, H2R) ve histaminden bağımsız (IL-31R, TRPA1, TSLPR vb.) yollardan iletimi.....     | 10 |
| Şekil 7. Hava ve mikrobiyal allerjenler ile bariyer bozukluğu sonrası immün yanıt aktivasyonu.....                              | 11 |
| Şekil 8. Staphylococcus aureus kolonizasyonu ve allerjen maruziyeti sonrası immünolojik ve epidermal bozulmalar.....            | 12 |
| Şekil 9. Atopik ve atopik olmayan komorbiditelerin sınıflandırılması.....                                                       | 15 |
| Şekil 10. Tip 2 inflamasyonla ilişkili komorbiditelerin yaşa göre dağılımı.....                                                 | 15 |
| Şekil 11. Atopik marşın gelişim süreci.....                                                                                     | 16 |
| Şekil 12. Atopik olmayan komorbiditeler: enfeksiyonlar, psikiyatrik bozukluklar ve sistemik riskler.....                        | 16 |
| Şekil 13. Atopik dermatit biyolojik tedavilerinin hedeflediği sitokin ve reseptörler.....                                       | 37 |
| Şekil 14. Dupilumab etki mekanizması.....                                                                                       | 37 |
| Şekil 15. Nemolizumab etki mekanizması.....                                                                                     | 38 |
| Şekil 16. Tralokinumab etki mekanizması.....                                                                                    | 39 |
| Şekil 17. Lebrikizumab etki mekanizması.....                                                                                    | 39 |
| Şekil 18. OXO 40 yolağı ve OX40 ligandını (OX40L) hedefleyen moleküller.....                                                    | 40 |
| Şekil 19. AD tedavisindeki yeni moleküller ve etki mekanizmaları.....                                                           | 41 |
| Şekil 20. Atopik dermatit patogenezinde rol alan T hücre alt grupları, sitokinler ve JAK inhibitörlerinin etki mekanizması..... | 42 |
| Şekil 21. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan başlıca JAK inhibitörleri ve etki alanları.....                                | 43 |
| Şekil 22. Atopik dermatit tedavisinde biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörlerinin hedeflediği sinyal yolları.....                 | 44 |
| Şekil 23. AD tanılı hastaların demografik ve klinik dağılımı.....                                                               | 49 |
| Şekil 24. AD tanılı hastalarda prognostik faktörlerin dağılımı.....                                                             | 51 |
| Şekil 25. AD tanılı hastalarda geçmiş tedavi dağılımları.....                                                                   | 53 |
| Şekil 26. 30 mg upadacitinib tedavi yanıtları.....                                                                              | 55 |
| Şekil 27. 200 mg abrocitinib tedavi yanıtları.....                                                                              | 56 |
| Şekil 28. 100 mg abrocitinib tedavi yanıtları.....                                                                              | 57 |
| Şekil 29. Tedavi sırasında gözlenen yan etki ve ek bulgular.....                                                                | 60 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Atopik dermatitte genetik.....                                                                    | 4  |
| <b>Tablo 2.</b> Atopik dermatitte epitelyal deri bariyer bozukluğuna yol açan yapısal değişiklikler.....          | 6  |
| <b>Tablo 3.</b> AD patogeneğinde hücreşel ve sitokin düzeyindeki dengesizlik.....                                 | 8  |
| <b>Tablo 4.</b> Atopik dermatit yanı kriterlerinin karşılaştırmalı özeti.....                                     | 18 |
| <b>Tablo 5.</b> Atopik dermatit ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca hastalıklar.....      | 21 |
| <b>Tablo 6.</b> Atopik dermatit skörlama sistemlerinin karşılaştırılması.....                                     | 23 |
| <b>Tablo 7.</b> Atopik dermatit tedavisinde kullanılan nemlendirici bileşenler, çeşitleri ve temel görevleri..... | 27 |
| <b>Tablo 8.</b> Atopik dermatit tedavisinde sistemik tedavi seçenekleri.....                                      | 31 |
| <b>Tablo 9.</b> Upadacitinib ve Abrocitinib gruplarında tedavi yanıtlarının karşılaştırılması..                   | 58 |

## ÖZET

Atopik dermatit (AD), genellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlayan, kaşıntının ön planda olduğu ve alevlenmelerle seyreden kronik bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalığın temelinde epidermal bariyer bozukluğu ile tip 2 ağırlıklı immün yanıt yer alır; bu ikili, kaşıntı-kaşıma döngüsünü oluşturarak tabloyu kronikleştirir. Klinik görünüm yaşa ve evreye göre değişir; ancak kaşıntı tüm yaşlarda baskın semptomdur ve uyku ile yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler. Tedavide amaç, bariyeri onarmak ve inflamasyonu kontrol etmektir; son yıllarda JAK1 inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar gerçek yaşamda giderek daha fazla kullanılmaktadır. AD, yalnızca dermatolojik değil, psikososyal ve sistemik sonuçları olan bir hastalık olduğundan etkin ve güvenli uzun dönem stratejiler gerektirir.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'nde 01.01.2024–15.08.2025 arasında orta-ağır AD nedeniyle JAK1 inhibitörü başlanan hastalarda upadacitinib ve abrocitinibin gerçek yaşam koşullarındaki etkinlik ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladı. Geriye dönük gözlemsel tasarımda, erişkinlerde upadacitinib 30 mg ve abrocitinib 200 mg; çocuklarda klinik gereklilik halinde abrocitinib 100 mg tedavisine karar verilen hastalar incelendi. Etkinlik, tedavi başlangıcı ile 1., 4. ve 6. ay izleminde egzama şiddeti (EASI) ve kaşıntı (NRS 4) değişimleriyle izlendi. Güvenlik; vizit notları ve laboratuvar kontrolleri üzerinden yan etki/olay bildirimleriyle değerlendirildi. Ayrıca vücut kitle indeksi, total IgE ve stres öyküsü gibi hasta özelliklerinin yanıtla ilişkisine incelendi.

Tedavi başlangıcından altıncı aya kadar yapılan izlem, upadacitinib 30 mg ve abrocitinib 200 mg kullanan erişkin hastalarda egzama şiddeti ve kaşıntıda belirgin bir azalma sağlandığını gösterdi; yüksek yanıt eşiğini hedefleyen ölçütlerde de ilerleme olmakla birlikte 6 aylık sürede bu artış daha sınırlı kaldı. Klinik eğilim erişkin grupta upadacitinib ile daha tutarlı ve sürdürülebilir bir düzelmeye işaret ederken, klinik gereklilikle çocuklarda uygulanan abrocitinib 100 mg'da altıncı ayda anlamlı iyileşme kaydedildi. Güvenlik profili genel olarak yönetilebilir düzeydeydi; en sık akne ve halsizlik görüldü, abrocitinibte zaman zaman üst solunum yolu ve herpes enfeksiyonları izlendi. Upadacitinib kolunda bildirilen tekil tromboz (SVO) olgusu nadirdi ve tedavi gruplarıyla ya da klinik yanıtla istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki göstermedi. Diğer değerlendirmelerde; yüksek vücut kitle indeksinin ve yüksek total IgE'nin yanıtı zayıflatabileceğini; belirgin stres öyküsünün de gidişi olumsuz etkileyebileceğini düşündürdü.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, her iki JAK1 inhibitörünün de gerçek yaşam koşullarında kısa–orta vadede klinik olarak anlamlı iyileşme sağladığı, erişkinlerde ise upadacitinibin genel gidişte bir miktar üstün görüldüğü sonucuna varılabilir. Tedavi seçimi yapılırken hastanın yaşı, eşlik eden durumları, enfeksiyon ve tromboz risk profili, izlem kolaylığı ve olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalı; ayrıca kilo yönetimi, IgE yüksekliğinin eşlik eden etkileri ve stres kontrolü gibi destekleyici yaklaşımlar tedavi yanıtını güçlendirmek için planlanmalıdır. Geriye dönük tasarım ve sınırlı örneklem genellenebilirliği kısıtlasa da elde edilen sonuçlar, JAK1 inhibitörlerinin günlük pratikte etkin ve yönetilebilir seçenekler olduğunu desteklemekte; daha uzun süreli, karşılaştırmalı ve prospektif çalışmalarla bulguların pekiştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Atopik dermatit, JAK1 inhibitörleri, upadacitinib, abrocitinib, gerçek yaşam, EASI, NRS,pruritus, güvenlik.

## ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that typically begins in infancy or early childhood, is driven by pruritus, and follows a relapsing–remitting course. Its pathobiology centers on epidermal barrier dysfunction and a type-2–skewed immune response; together they perpetuate the itch–scratch cycle and chronicity. Clinical expression varies by age and stage, yet itch remains the dominant symptom across all ages, profoundly affecting sleep and quality of life. Treatment aims to restore the barrier and control inflammation; in recent years, targeted agents such as JAK1 inhibitors have been increasingly used in real-world practice. Because AD has psychosocial and systemic consequences beyond the skin, effective and safe long-term strategies are essential.

This study aimed to evaluate the real-world effectiveness and safety of upadacitinib and abrocitinib in patients initiated on a JAK1 inhibitor for moderate-to-severe AD at Dicle University Dermatology Clinic between 01.01.2024 and 15.08.2025. In this retrospective observational design, adults received upadacitinib 30 mg or abrocitinib 200 mg; in children, abrocitinib 100 mg was used when clinically indicated. Effectiveness was tracked at baseline and at months 1, 4, and 6 using changes in eczema severity (EASI) and pruritus (NRS-4). Safety was assessed through adverse event/event reporting in visit notes and laboratory monitoring. Exploratory analyses examined associations between treatment response and patient features such as body mass index, total IgE, and history of stress.

Over six months, adults treated with upadacitinib 30 mg or abrocitinib 200 mg showed a marked reduction in eczema severity and itch; gains on high-threshold response metrics also occurred but remained more limited within this timeframe. The overall clinical trend in adults favored a more consistent and durable improvement with upadacitinib, while clinically indicated abrocitinib 100 mg in children yielded meaningful improvement by month six. The safety profile was generally manageable; acne and fatigue were most frequent, and upper respiratory tract and herpes infections were observed at times with abrocitinib. A single thrombotic (stroke) event was reported in the upadacitinib arm; it was rare and showed no

statistically significant association with treatment group or clinical response. Other evaluations suggested that higher body mass index and elevated total IgE may attenuate response, and a prominent stress history may adversely affect disease course.

Taken together, these findings indicate that both JAK1 inhibitors provide clinically meaningful improvement under real-world conditions in the short-to-mid term, with upadacitinib appearing modestly superior in overall adult trajectories. Treatment choice should be individualized by age, comorbidities, infection and thrombosis risk profiles, follow-up practicality, and potential adverse effects; supportive measures—weight management, addressing implications of high IgE, and stress control—may enhance response. Although the retrospective design and limited sample size constrain generalizability, the results support JAK1 inhibitors as effective and manageable options in routine care and underscore the need for longer, prospective, head-to-head studies to consolidate these observations.

**Keywords:** Atopic dermatitis, JAK1 inhibitors, upadacitinib, abrocitinib, real-world, EASI, NRS-4, pruritus, safety.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD), genellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlayan, multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülen, kronik, kaşıntılı, tekrarlayıcı inflamatuvar deri hastalığıdır (1). Genellikle hastalarda ailesel öykü veya astım, alerjik rinit gibi kişisel atopi öyküsü bulunur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, birçok faktörün hastalığın patogenezinde rol oynadığı literatürde çoğu kez bildirilmiştir. Genetik yatkınlık, deri bariyerinde bozukluk ve immün sistem disregülasyonu, suçlanan ana unsurlardır (2). Özellikle erken yaşta başlayan atopik dermatitli hastalarda, yaş ilerledikçe genellikle ergenlik döneminde iyileşme beklenmesine rağmen az sayıdaki bir hasta grubunda iyileşme gözlenmemektedir. Literatürde erişkin ve geriyatrik dönemde de başladığına dair yayınlar mevcuttur (3,4).

Atopik dermatitli hastalarda klinik bulgular; akut, subakut ve kronik olmak üzere sınıflandırılabilir. Aynı zamanda bu bulgular yaşa göre de farklılık gösterebilir. Ancak yaş fark etmeksizin en sık şikayet kaşıntıdır (5). Tanı, klinik bulgularla birlikte hastaların alerjik rinit, astım gibi kişisel veya ailesel öykülerinin varlığına dayanan anamnez ile konur. Tanı koymayı kolaylaştırmak ve daha sistematik bir hale getirmek amacıyla birçok tanı kriteri geliştirilmiştir. Bu tanı kriterleri arasında özellikle dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan ve öne çıkan Hanifin ve Rajka kriterleri ile İngiliz Çalışma Grubu'nun kriterleridir (5,6).

Atopik dermatit tedavisinde tam bir kür elde edilemezken; tedavinin ana amacı semptomların kontrol altına alınması ve derideki inflamasyonun azaltılmasıdır. Tetikleyici faktörlerden uzak durulması da en az tedavi kadar önemli olup, tedavi etkinliğini artırmak açısından da kritiktir (7). Tedavi seçenekleri arasında fototerapi, immünoterapi, topikal ve sistemik birçok seçenek mevcutken, özellikle son yıllarda JAK inhibitörlerinin kullanımındaki artış dikkat çekmektedir (8).

Sonuç olarak, atopik dermatit tedavisi hastalığın şiddetine ve bireyin mevcut ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir. Hastaların tedaviye uyumu, tedavi etkinliğini

artırmakta ve başarılı bir yönetim sağlarken; nihayetinde yaşam kalitesini yükseltmede kritik rol oynamaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji**

Atopik dermatit, dünya genelinde farklı coğrafik bölgelerde ve etnik gruplar arasında değişen prevalanslarda görülmekle beraber son dekadlarda artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalansın daha yüksek olduğu, gelişmekte olan ülkelere ise prevalansın daha düşük olmasına rağmen yıllar içinde artış gösterdiği bildirilmiştir (9). ABD’de çocukların %10–20’sinde, yetişkinlerin ise %1–3’ünde AD görülmektedir. Avrupa ülkelerinde benzer prevalans oranları bildirilmiştir. Asya ve Afrika gibi gelişmekte olan bölgelerde prevalans daha düşük olsa da artış eğilimi göstermektedir (10). ISAAC’ın 1994–1996 yılları arasında yürüttüğü Faz I araştırmasında dünya genelindeki atopik dermatit prevalansı %7 bulunmuş, gelişim düzeyi farklı ülkeler arasında büyük farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılık yalnızca coğrafi dağılımla sınırlı olmayıp yaş gruplarında da belirgindir. Örneğin, 6–7 yaş grubunda Japonya ve İsveç’te prevalans %16’nın üzerinde iken, daha az gelişmiş bir ülke olan İran’da %2’nin altındadır. Japonya ve Avustralya gibi gelişmiş ülkelere çocuklarda prevalansın %10–20, yetişkinlerde ise yaklaşık %1–3 olması, atopik dermatitin bebeklik ve erken çocukluk döneminde daha sık görüldüğünü, yaş ilerledikçe prevalansının azaldığını da göstermektedir (11). Xu ve ark.’nın Şanghay’da 3–6 yaş arasındaki 10.436 çocukla yaptığı kesitsel çalışmada, atopik dermatit prevalansının kentsel bölgelerde kırsal bölgelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (12). Cinsiyet açısından bakıldığında ise kızlarda erkeklere göre biraz daha sık görüldüğü (kız/erkek oranı 1.3/1.0) bildirilmiş, ancak yetişkinlerde bu farkın belirgin olmadığı da belirtilmiştir (13).

Yapılan bir başka çalışmada, son on yıllık dönemde 0–7 yaş grubunda AD prevalansında artış saptanmış; bu artışın küçük aile yapısı, yüksek gelir ve eğitim seviyesi, kırsaldan kente göç ve artan antibiyotik kullanımı gibi batılı yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Atopik dermatit prevalansındaki bu artışla bağlantılı en güçlü teorilerden biri “hijyen hipotezi”dir. Bu hipotez,

çocuklukta mikroplara daha az maruz kalmanın bağışıklık sisteminin tolerans gelişimini engelleyerek immün dengesizliğe yol açtığını, bunun da atopik hastalıkların görülme sıklığını artırdığını öne sürmektedir (14,15,16).

## **2.2. Etiyoloji ve Patogenez**

Atopik dermatitin patofizyolojisi ise tam olarak net bilinmemekle beraber karmaşık ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğuna dair birçok yayın literatürlerde bildirilmiştir. Fakat tüm çalışmaların ortak noktası genetik yatkınlık, deri bariyerindeki bozukluk, immün disregülasyon ve son olarak ta tetikleyici faktörlerdir. Sonuç olarak genetik olarak yatkın kişilerde bir grup tetikleyici faktörün bozuk deri bariyerindeki etkisiyle ve T hücre fonksiyonlarındaki immünolojik sapma sonucu oluştuğu söylenmektedir (1,2,17,18).

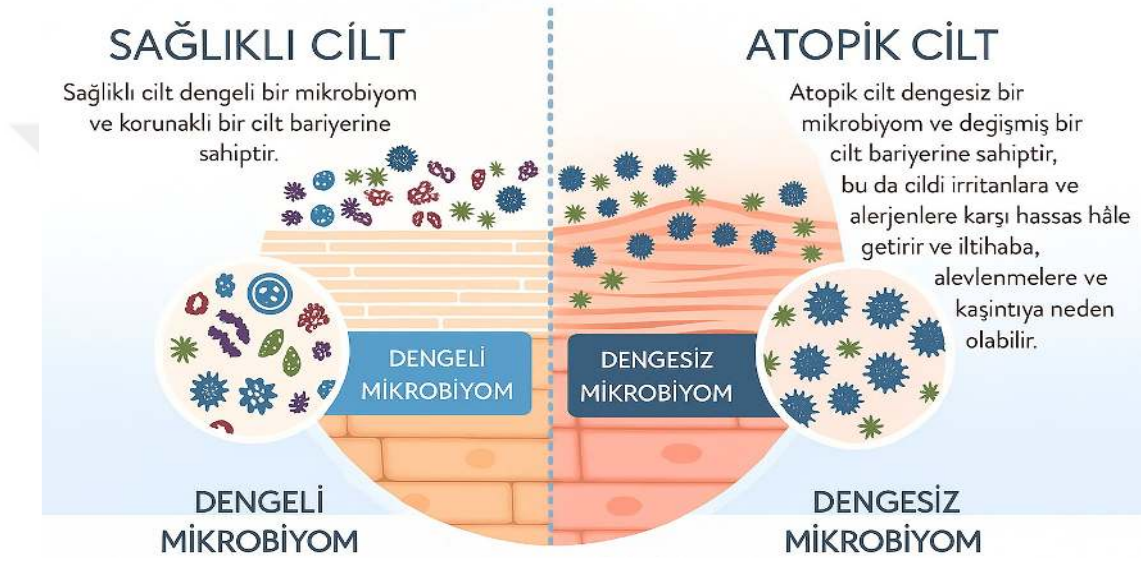
**2.2.1. Genetik:** Atopik dermatit, aile öyküsü olan bireylerde daha sık görülmesi genetik yatkınlığın rolünü vurgular. Özellikle, literatür incelemesi yapıldığı zaman ebeveynlerin birinde AD varsa, çocuklarında AD prevalansı %56 oranında gözlemlendiği, ebeveynlerin ikisinde AD varsa prevalansın %81 oranında görüldüğü çalışma göze çarpmaktadır (19). AD'li ikizlerde yapılan son çalışmalar ile monozigot ikizlerde %75, dizigot ikizlerde %20 kon-kordans oranı olduğunu gösterilmesi de atopik dermatit patogenezinde genetiğin önemli bir rol oynadığını gözler önüne sermektedir (20). Birçok genetik faktör, hastalığın gelişiminde önemli rol oynar. Özellikle filaggrin geninin mutasyonları, cilt bariyerinin bozulmasına ve atopik dermatit riskinin artmasına neden olabileceği bilinmektedir (21). Bunun yanı sıra, Tablo 1'de de belirtilen birçok immün regülatör geni de atopik dermatit patogenezini ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, IL-4, IL-13 gibi sitokinlerin genetik varyantları atopik dermatit riskini artırabilir (22). Benzer şekilde, TLR genlerindeki varyantlar, mikrobiyal tanıma ve immün yanıtta anormalliklere neden olarak hastalığın patogenezine katkıda bulunabilir (23). Son yıllarda ise, atopik dermatitin ortaya çıkışında yalnızca genetik mutasyonların değil, aynı zamanda çevresel etkilerle gen ekspresyonunu düzenleyen epigenetik mekanizmaların da önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu epigenetik değişiklikler, bağışıklık yanıtlarının yönlendirilmesinde ve deri bariyer proteinlerinin ifadesinde bozulmalara neden olarak AD gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (24).

**Tablo 1. Atopik dermatitte genetik**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Gen ve Lokusu                                     | Açıklama                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Epidermal Bariyer</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>FLG</b>                                        | • FLG fonksiyon kaybettirici mutasyonların AD ile kuvvetli ilişkisi 30'dan fazla çalışmada gösterilmiştir. FLG protein eksikliği EBF bozukluğuna ve allerjen duyarlanmasına yol açar.                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>SPINK5</b>                                     | • Serin proteazların (KLKs) aktivitesinde artışa neden olur. Bu aktivite artışı korneodesmozomların yapı proteinlerini ve lipid bariyeri oluşumunda rol alan enzimleri parçalayarak epidermal bariyer geçirgenliği artırır.                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>SPRR3</b>                                      | • SPRR3 artışı ile sonuçlanan mutasyon varlığında, lamellar cisimciklerdeki lipidlerin organizasyonu bozulur.                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>TMEM79</b>                                     | • Lameller cisimciklerin sekresyonunu düzenleyen matrin protein sentezini kodlar.                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>CLDN1</b>                                      | • Sıkı bağlantı noktası protein olan klaudin-1 kodlar. Atopik dermatitli hastaların epidermislerinde klaudin-1 ve klaudin-23 üretimi belirgin düzeyde azalır.                                                                                          |
| <b>2.Doğal immün sistem</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>PPRs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>TLRs</b>                                       | • TLR 2'deki A-16934T ve R753Q polimorfizimleri ağır AD, TKR 4'teki A-896G mutasyonu ağır ve komplike AD ve TLR 9'daki C-123T polimorfizmi intrinsik AD ile ilişkili bulunmuştur.                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>NLRs</b>                                       | • AD'li hastalarda NLR geninde bazı polimorfizmler (CARD4, CARD12, CARD15, NALP1, NALP12, NOD1) saptanmıştır.                                                                                                                                          |
| <b>AMPs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>DEFB1</b>                                      | • B-defensin-1 genindeki bazı SNP'ler AD ile ilişkili bulunmuştur, bazıları hastalık şiddeti, hipereozinofili ve spesifik IgE düzeyleri ile ilgilidir.                                                                                                 |
| <b>IL-1 ailesi sitokinleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>2q12, IL-18</b>                                | • Doğal immün yanıtta anahtar rolünde olan IL-1 ailesi sitokinleri (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33) AD patogenezinin katkı sağlar. IL-1 ailesi sitokin reseptörlerini ve IL-18'i kodlayan 2q12 lokusunun GWAS çalışmalarında AD ile ilişkisi saptanmıştır. |
| <b>TSLP ve TSLPR</b>                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>TSLP, IL-7RA</b>                               | • TSLP dendritik hücre aracılı Th2 tip inflamatuvar yanıtta kritik rol oynar. TSLP ve IL-7RA varyasyonları AD ile ilişkili bulunmuştur.                                                                                                                |
| <b>Vitamin D yolağı</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>CYP27A1, CYP2R1, VDR, 20q13</b>                | • Vitamin D deri immünitesinde önemli rol oynar. CYP27A1, CYP2R1, VDR, CYP24A1 varyantları AD ile ilişkili bulunmuştur.                                                                                                                                |
| <b>3.Adaptif immün sistem</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Th2 tip immün yanıt</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA, IL-13RA</b> | • IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA ve IL-13RA polimorfizmlerinin AD gelişimine yatkınlığı etkilediği gösterilmiştir.                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>STAT6</b>                                      | • IL-4 ve IL-13 aracılı immün yanıtta anahtar yazılım faktörü STAT6'yı kodlayan gendeki varyasyonların allerjik hastalıklarla ilişkisi bulunmuştur.                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>FCERIA</b>                                     | • IL-31, intrinsik AD ile ilişkilidir.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Th1 tip immün yanıt</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2</b>         | • IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2 nin genetik varyasyonlar AD ve egzema herpetikumla ilişkilidir.                                                                                                                                                   |
| <b>Treg hücre</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>11q13'deki LRRC32</b>                          | • LRRC32 Treg hücre aktivasyonunda özgülüdür ve GWAS çalışmasında AD ile ilişkili bulunmuştur.                                                                                                                                                         |
| <b>Diğer sitokinler</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>IL-2, IL-2RA, IL-6R, IL-9, IL-9R, IL-10</b>    | • IL-2, IL-6, IL-9, IL-10 ve reseptör varyasyonları AD'li hastalarda belirlenmiştir.                                                                                                                                                                   |
| AD: Atopik dermatit, FLG: Filagrin, KLKs: Kallikreinler, Th: Yardımcı T hücre, TLR: Toll-like reseptör, SNP: Tek nükleotid polimorfizmi, IL: İnterlökin, GWAS: Genom boyu ilişkilendirme çalışması, IFN: İnterferon, CYP: Sitokrom P450 enzimi, TSLP: Timik stromal lenfoprotein. |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopik dermatitis-Filagrin and other polymorphisms. Clin RevAllergy Immunol. 2016; 51(3): 315-328.                                                                                                                        |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                        |

**2.2.2. Derinin bozulmuş bariyer fonksiyonu:** Atopik dermatit gelişimindeki ana faktörlerden biri de cildin doğal bariyerinin bozulmasıdır. Bu bariyer, cildin dış etkenlerden korunmasını sağlayan ve su kaybını önleyen önemli bir yapıdır. Atopik dermatitli bireylerde ise bu bariyerin işlevi bozulmuş durumdadır (25). Cildin doğal bariyeri, epidermis adı verilen dış tabakanın en üst katmanı olan stratum corneum'dan oluşur. Stratum corneum, keratinosit adı verilen hücreler ve lipidlerden

oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Bu yapı, su kaybını önlerken, dışarıdan gelen mikroorganizma ve alerjenlerin cilde nüfuzunu önlemektedir (26). AD'li bireylerde ise stratum corneum'un lipid yapısı bozulmuş, seramid düzeyi azalmış ve su kaybı artmıştır (27). Bu durum cildin nem dengesini koruyamamasına, transepidermal su kaybının artmasına, irritan ve alerjenlerin girişine, dış etkenlere karşı hassasiyetin artmasına ve sekonder enfeksiyon ile inflamasyon artışı ile sonuçlanır (27, 28). Bu süreci özetleyen şematik temsil Şekil 1'de sunulmuştur.



**Şekil 1.** Sağlıklı ve atopik ciltte mikrobiyom ve bariyer bütünlüğü karşılaştırması

Cilt bariyerinin bütünlüğü; zarf proteinleri (filaggrin, loricrin, involucrin), sıkı bağlantı kompleksleri (claudinler gibi) ve epidermal lipidlerden oluşur. Bu yapısal komponentlerdeki bozukluklar da atopik dermatitin gelişiminde temel rol oynar. Bu bağlamda, Tablo 2'de atopik dermatit patogenezinde yer alan başlıca epitelyal bariyer bileşenleri, bu yapılarda saptanan anormallikler ve sonuçlar özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Atopik dermatitte epitelyal deri bariyer bozukluğuna yol açan yapısal değişiklikler

| Epitelyal komponentler  | Anormallik                                                    | Sonuç                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zarf proteinleri</b> | Filaggrin, keratin, loricrin, involucrinde azalmış ekspresyon | <ul style="list-style-type: none"> <li>Deri hidrasyonu azalır</li> <li>pH artar</li> <li>Alerjen ve mikropların penetrasyonu artar</li> <li>Proinflamatuvar sitokinler artar</li> <li>İnflamatuvar eşik düşer</li> </ul> |

|                                                                  |                                                                                       |                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sıkı bağlantılar</b>                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Claudinlerde azalma</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terin sızması nedeniyle deri hidrasyonu azalır</li> <li>• TEWL artar</li> <li>• Alerjen ve mikropların penetrasyonu artar</li> </ul> |
| <b>Epidermal lipidler</b>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seramid ve yağ asitlerinde azalma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TEWL artar</li> <li>• S. Aureus infeksiyonu artar</li> </ul>                                                                         |
| Pathogenesis of atopic dermatitis: Current concepts. JSSTD 2021. |                                                                                       |                                                                                                                                                                               |

AD'li bireylerin cilt bariyeri, genetik yatkınlık nedeniyle de normalden daha zayıf olabilir (29). Bu genetik yatkınlık, epidermisin en dış tabakası olan stratum corneum yapısında görev alan filaggrin, loricrin ve involucrin gibi proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabilir (25, 30). Filaggrin, stratum corneum'un stabilitesinde ve cildin nem tutma yeteneğinde önemli bir rol oynar (25). Stratum corneum'un su içeriği azaldığında, filaggrin proteini pirolidin karboksilik asit ve trans-urokanik aside proteolize olur. Bu asitler ise doğal nemlendirici faktör (NMF) oluşumuna ve korneosit hidrasyonuna katkıda bulunurlar (25, 31).

FLG eksikliği ise stratum corneum'un hidrasyonunun azalmasına ve transepidermal su kaybının artmasına yol açar (28). Aynı zamanda filaggrin yıkım ürünleri, stratum corneum'un asidik pH dengesinin sağlanmasında da önemli rol oynar. Bu metabolitler oluşmadığında stratum corneum tabakası pH değeri artar ve serin proteazlar aktive olur; bu da bariyerin yıkımını daha da hızlandırır (25, 28).

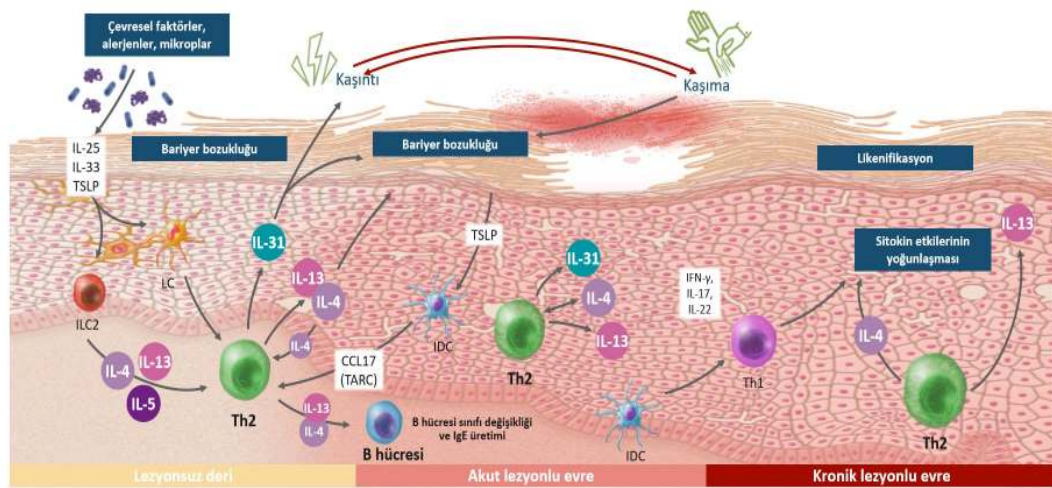
Sonuç olarak, Loricrininvolucrin gibi epidermisin en dış tabakası olan stratum corneum yapısında görev alan filaggrin genlerindeki mutasyonlar, cilt bariyerinin zayıflamasına ve atopik dermatit gelişim riskinin artmasına yol açabilir (25, 30).

Bununla birlikte, AD'in gelişiminde çevresel faktörler de önemli bir rol oynar. Çevresel faktörler arasında alerjenler (örneğin ev tozu akarı, polenler, hayvan tüyleri), iritan maddeler (örneğin deterjanlar, sabunlar), hava koşulları (örneğin soğuk hava, düşük nem), hormonal değişiklikler ve stres bulunur (32, 33). Bu faktörler cilt bariyerini doğrudan etkileyerek AD semptomlarının ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilir (33, 34). AD'li bireylerin cilt bariyerindeki bozulma, aynı zamanda ciltteki immünolojik yanıtın da artmaya yol açabilir. Bu durumda cilt, normalde zararlı olmayan maddelere (alerjenlere veya mikroplara) aşırı tepki verebilir ve inflamatuvar bir yanıt gösterebilir (26, 35). Bu inflamatuvar yanıt

ise ciltte kızarıklık ve kaşıntı gibi semptomlara neden olabilir (36).

Sonuç olarak, atopik dermatitin etyolojisindeki bariyer bozukluğu kompleks bir konudur ve genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Cildin doğal bariyerinin bozulması, su kaybının artması ve dış etkenlere karşı hassasiyetin artması, hastalığın temel mekanizmalarından biridir.

**İmmünolojik mekanizmalar:** AD'nin immünopatogenezi, T helper hücre alt tipleri arasındaki dengesizlikle karakterizedir. Özellikle Th2 hücrelerinin baskınlığı, hastalığın hem başlangıcında hem de atak dönemlerinde önemli bir rol oynar (37). Akut fazda IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 kaynaklı sitokinlerin aşırı salınımı, IgE üretimini ve eozinofiliyi artırırken; TARC (CCL17) ve eotaksin gibi kemokinler ise inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü sağlamaktadır (38). Ayrıca IL-31'in sinir uçlarında duyarlılığı artırarak kaşıntıyı tetiklediği de gösterilmiştir (39). Bu evreler boyunca Th hücre profili ve baskın sitokin yanıtı Şekil 2'de gösterilmektedir.



AD, atopik dermatit; CCL17, C-C motifli kemokin ligand 17; DC, dendritik hücre; IFN-γ, interferon gama; Ig, immünooglobulin; IL, interlekin; ILC, doğal lenfoid hücre; ILC2, Lenfoid hücre; Th, yardımcı T hücre; TSLP, timik stromal lenfoprotein; 1. Kirschhof MG, et al. / *Cutis Med Surg*. 2018;24(Suppl 1):1-4. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(1):1-4. 3. Waddington S, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1-4. 4. Wynn TA. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):27-28. 5. Noda S, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;137(2):24-28. 6. Beck LA, et al. *JD Invest*. 2012;122(10):1311-1313.

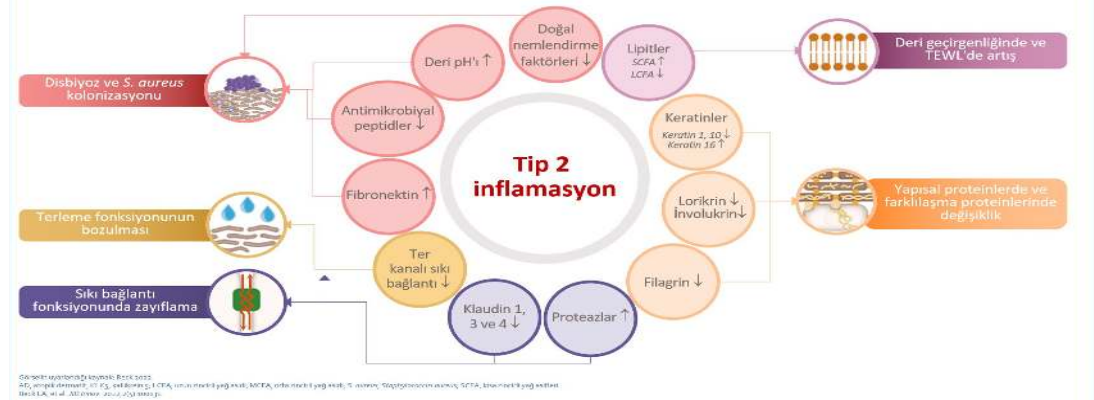
**Şekil 2.** AD'de evrelere göre Th hücre profili ve sitokin yanıtı

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte kronik fazda Th1 hücrelerinden IFN-γ ve IL-12 gibi sitokinler üretilir. Bu durum, epidermal kalınlaşma ve likenifikasyon gibi klinik bulgulara zemin hazırlar (40). Ayrıca Th17 ve Th22 hücreleri de IL-17 ve IL-22 üretimiyle kronik inflamasyona katkıda bulunur. Bu hücresel ve sitokin düzeyindeki farklılıklar Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** AD patogenezinde hücresel ve sitokin düzeyindeki dengesizlik

| Faz            | Hücreler                          | Baskın Sitokinler                 | Klinik Sonuçlar                                          |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Akut Faz       | Th2                               | IL-4, IL-5, IL-13, TARC, eotaksin | IgE artışı, eozinofili, kaşıntı, eritem                  |
| Kronik Faz     | Th1                               | IFN- $\gamma$ , IL-12             | Epidermal kalınlaşma, likenifikasyon, kaşıntı            |
| Düzenleyici    | Treg hücreleri                    | IL-10, TGF- $\beta$               | Yetersizlik durumunda immün tolerans bozulur             |
| Antijen sunumu | Dendritik ve Langerhans hücreleri | –                                 | Th hücre aktivasyonu, inflamatuvar döngünün tetiklenmesi |

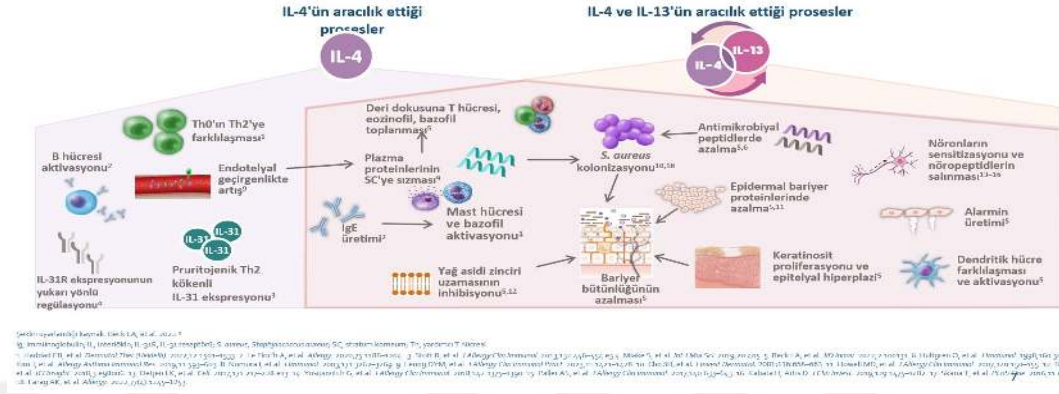
Bozulmuş cilt bariyeri bütünlüğü atopik dermatitin hem nedeni hem de sonucudur. Daha önceden de anlatıldığı gibi pH artışı, filagrin gibi epidermal proteinlerde azalma, lipid kompozisyonunda bozulma ve sıkı bağlantı proteinlerinde (ör. kladin 1, 3, 4) kayıplar, transepidermal su kaybını (TEWL) artırarak bariyer fonksiyonunu zayıflatır (41). Deride bu bariyer bozukluğu, *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunu kolaylaştırır ve antijen penetrasyonuna yol açar (42). Bu yapısal bozulmaların Tip 2 inflamasyonla ilişkisi Şekil 3’de detaylandırılmıştır.



**Şekil 3.** Tip 2 inflamasyonun epidermal bariyer üzerine etkileri

IL-4 ve IL-13 yalnızca immün sistemi değil, epidermal fonksiyonu da bozar. B hücrelerinde IgE sentezini artırır, mast hücrelerini aktive eder ve endotel geçirgenliğini artırır (43). Epidermal düzeyde ise keratinosit proliferasyonunu artırır, antimikrobiyal peptidlerin salınımını baskılar ve nöropeptid salınımını uyararak kaşıntıyı şiddetlendirir. Ayrıca IL-4, Th0 hücrelerinin Th2 fenotipine farklılaşmasını desteklerken, IL-31 salınımı ise sinir uçlarındaki kaşıntı duyarlılığını artırır. Dendritik hücrelerin ve Langerhans hücrelerinin uyarılmasıyla TSLP salınımı artar;

bu da Th2 yanıtını kuvvetlendirir (44, 45). Bu çok yönlü etki mekanizmaları Şekil 4'te şematize edilmiştir.



**Şekil 4.** IL-4 ve IL-13 aracılığıyla immün ve epidermal disfonksiyon mekanizmaları

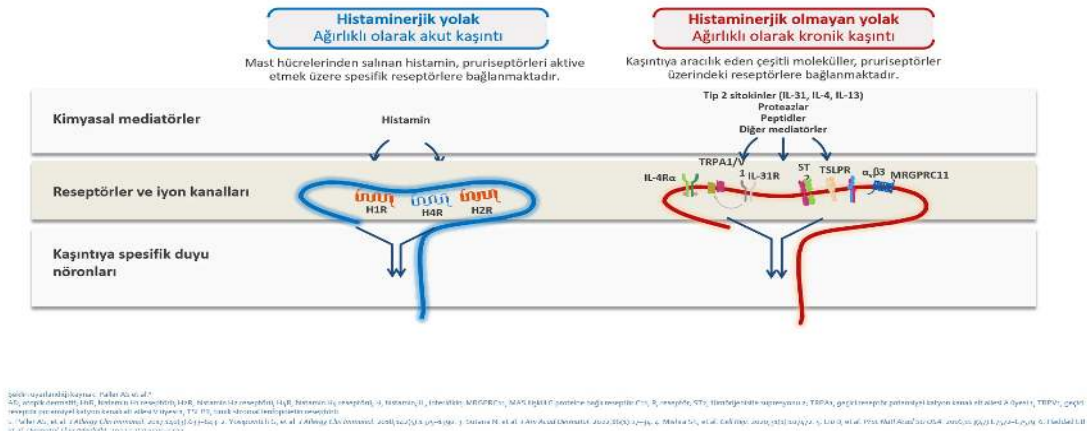
Düzenleyici T hücreler (Treg) ise immün toleransın sağlanmasında rol oynar. Bu hücrelerin sayıca veya işlevsel olarak yetersizliği durumunda ise otoinflamatuar süreçler önlenemez hale gelir ve atopik dermatit kronikleşir (46).

**2.2.3. Kaşıntının mekanizması:** AD'de en önemli ve yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltan semptomlardan biri olan dirençli kaşıntı, aslında fizyolojik olarak vücudun dış etkenlere karşı geliştirdiği bir korunma mekanizmasıdır. Deride sonlanan duyuşal sinir uçlarının uyarılması sonucu ortaya çıkan bu rahatsız edici his, AD'li bireylerde oldukça sık ve şiddetlidir. Allerjen ve iritanlara maruziyet, nem değişiklikleri, artmış terleme gibi tetikleyici faktörler kaşıntıyı tetikleyebilir. Bu faktörlerle tetiklenen kaşınma davranışı, ciltte mekanik travmaya yol açar ve epidermal bariyer disfonksiyonunu artırır. Sonuç olarak keratinositlerden ve immün hücrelerden salınan tip 2 inflamatuvar mediatörler, irritasyon ve persistans inflamasyonla birleşerek kaşıntı-kaşıma döngüsünü başlatır (Şekil 6). Bu döngü hastalığın şiddetlenmesine ve kronikleşmesine neden olur (47).



**Şekil 5.** Atopik dermatitte kaşıntı-kaşıma döngüsünün epidermal bariyer, irritasyon ve tip 2 inflamasyon ile ilişkisi

Histamin reseptörlerinin kaşıntıdaki rolü uzun süredir bilinmesine rağmen, atopik dermatit özelinde antihistaminik tedavilerin genellikle etkisiz kalması, kaşıntının oluşumunda histaminden bağımsız yolların da etkili olduğunu göstermektedir (48). Kaşıntı; histamin, interlökinler (özellikle IL-4, IL-13, IL-31), proteazlar, nöropeptidler ve diğer kimyasal mediatörler tarafından tetiklenebilir. Bunlar, ya doğrudan kaşıntı reseptörlerine bağlanarak ya da mast hücrelerinden histamin salınımını uyarak kaşıntıyı başlatır. Histaminerjik yolla daha çok akut kaşıntı tetiklenirken, histaminerjik olmayan yol ise kronik kaşıntı ile ilişkilidir. IL-31, IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin bağlandığı IL-31R, IL-4R $\alpha$ , TSLPR gibi reseptörler, kaşıntıya özgü sinyalleri nörosensöryel liflere ileterek duyuşsal algıyı oluşturur (Şekil 6) (49, 50).

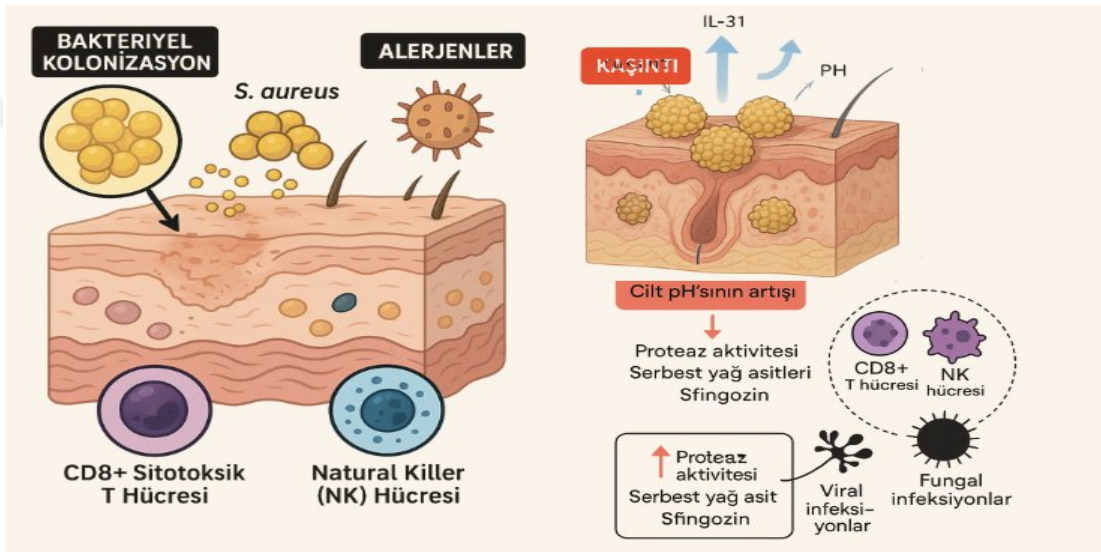


**Şekil 6.** Kaşıntının histaminerjik ve histaminden bağımsız yollardan iletimi

Özellikle IL-31, atopik dermatite özgü kaşıntının anahtar moleküllerinden biri olarak tanımlanmıştır. Th2 hücrelerinin H4 reseptörü üzerinden uyarılması, pruritojenik IL-



Ayrıca AD’de görülen Th2 hücre polaritesinin belirginleşmesi ve allerjenlere karşı artmış duyarlanma, viral deri enfeksiyonlarına yatkınlığı artıran önemli etkenlerdir (59). Artmış Th2 sitokinleri (özellikle IL-4 ve IL-13), hem doğal hem de adaptif immün sistemi baskılamakta; ayrıca epidermal farklılaşmada görev alan filagrin ve benzeri yapısal proteinlerin ekspresyonunu in vitro ortamda azalttığı gösterilmiştir (60). Bu durum, transepidermal su kaybının artmasına, epidermal bariyerin bozulmasına ve sonuç olarak viral enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına neden olmaktadır (Şekil 8).



**Şekil 8.** Staphylococcus aureus kolonizasyonu ve allerjen maruziyeti sonrası immünolojik ve epidermal Bozulmalar

Allerjen tetikleyiciler de AD'nin alevlenmesinde merkezi rol oynar (61). Ev tozu akarları, polenler, hayvan tüyleri ve gıda proteinleri gibi çevresel allerjenler, bozulmuş epidermal bariyerden kolaylıkla geçerek dermise ulaşır (62). Bu allerjenler, epidermal hücreler ve antijen sunan dendritik hücreler tarafından tanınır; TSLP, IL-25 ve IL-33 gibi stokinlerin salınımını uyarak Th2 hücre yanıtını aktive eder (63). Bu süreç, IgE üretiminin artmasına, eozinofiliye, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınımına neden olur ve AD'nin tip 2 inflamasyonuna katkı sağlar (64).

Allerjen duyarlılığı çocukluk çağında daha belirgindir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde gıda dışı aeroallerjen duyarlılığı ön plana çıkar (65). Tekrarlayan

allerjen maruziyeti, immün sistemde kalıcı bir hipersensitivite zemini oluşturarak hastalığın kronikleşmesine yol açabildiği de bildirilmiştir (66).

### **2.3. Klinik Bulgular**

Atopik dermatit (AD), klinik prezentasyonu açısından geniş bir yelpazeye sahiptir ve her yaş grubunda farklı semptomlarla seyredebilir. Hastalığın seyrinde görülen klinik bulgular hem bireysel farklılıklar hem de lezyonların akut, subakut veya kronik olmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir (67, 68). Yaştan bağımsız olarak en temel semptom kaşıntıdır (pruritus). Kaşıntıya eşlik eden diğer yaygın bulgular arasında eritem, kaşınmaya bağlı ekskoryasyonlar ve likenifikasyon yer alır (67). Bu bölümde de klinik bulgular hem hastalığın evresine hem de yaş gruplarına göre sınıflandırılarak ele alınmıştır.

#### **2.3.1 Hastalığın seyrine göre klinik bulgular**

##### **Akut Dönem**

Akut dönemde lezyonlar genellikle ani başlangıçlıdır ve şiddetli pruritus eşliğinde eritematöz papüller, veziküller ve yüzeysel erozyonlarla karakterizedir. Bu lezyonlara sıklıkla eksüdasyon ve krutlanma eşlik eder (67).

##### **Subakut Dönem**

Akut fazı takiben gelişen subakut dönemde, lezyonlar daha az eksüdatif olup, hafif pullanma, erken likenifikasyon ve ekskoryasyonlarla karakterizedir. Bu dönemde inflamasyon bulguları ile birlikte kronikleşmeye işaret eden klinik özellikler eş zamanlı olarak görülebilir (67, 69).

##### **Kronik Dönem**

Kronik dönemde, eritem genellikle daha az belirgindir; buna karşılık belirgin likenifikasyon, deri kalınlaşması ve şiddetli pruritus ile ilişkili nodüler lezyonlar (prurigo nodularis) ön plandadır. Bu faz, çoğunlukla uzun süreli kaşıma ve kronik mekanik iritasyona bağlı olarak ortaya çıkar. (70).

### **2.3.2 Yaş gruplarına göre klinik bulgular**

#### **i. Bebeklik Dönemi Atopik Dermatiti (3 ay - 2 yaş)**

AD'in ilk lezyonları genellikle yaşamın 2. ayından itibaren ortaya çıkar. En sık yanaklarda başlayan eritematöz papüler ve papüloveziküler döküntüler, zamanla eksüdatif ve krutlu plaklara dönüşebilir. Saçlı deri, boyun, gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri sıklıkla tutulur. Bez bölgesinin genellikle korunmuş olması ayırıcı tanıda önemlidir. Bu dönemde kaşıntı, genellikle yaşamın ilk birkaç haftası dışında tüm olgularda görülür. Birçok bebekte belirtiler iki yaşına kadar gerilerken, bazı olgularda çocukluk dönemine geçiş gözlenir (67).

#### **ii. Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti (2 - 12 yaş)**

Bu dönemde hastalık genellikle subakut veya kronik karakterdedir. Fleksural bölgeler (dirsek iç yüzü, diz arkası), el-ayak bileklerinin dorsal yüzeyleri ve boyun sık tutulan alanlardır. Lezyonlar daha az eksüdatif olup, likenifiye ve ekskoriye plaklar ön plandadır. Kaşıntı belirgindir ve hastalık bu dönemde tamamen iyileşebileceği gibi, ergenlik dönemine dek sürebilir (67, 68).

#### **iii. Ergenlik ve Erişkin Dönemi Atopik Dermatiti (12 - 60 yaş)**

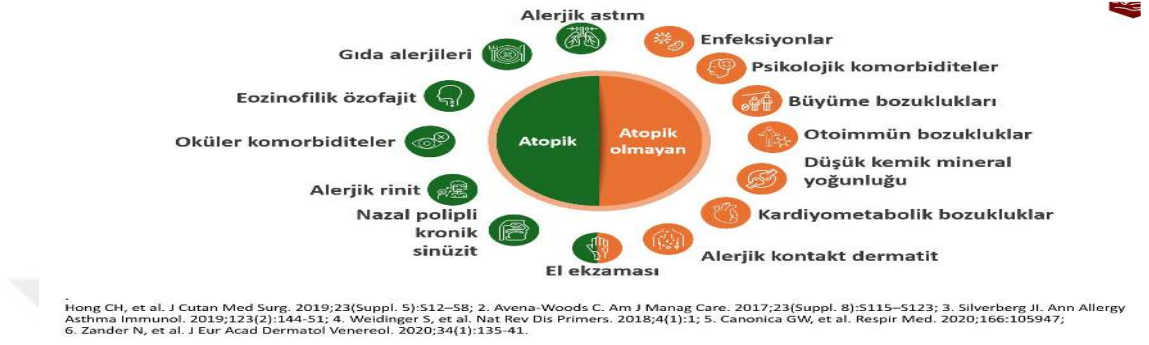
Bu dönemde hastalık daha çok lokalize bir formda görülür. Baş, boyun ve ekstremitelerin fleksör alanlarında kronik egzematöz lezyonlar mevcuttur. Bazı olgularda yalnızca kronik el egzaması veya prurigo nodularis benzeri lezyonlar gözlenebilir. Kaşıntı bu dönemde de ön plandadır (67, 69, 70).

#### **iv. Yaşlılık Dönemi Atopik Dermatiti (>60 yaş)**

Yaşlı bireylerde atopik dermatit, erişkin dönemden devam edebileceği gibi uzun süreli remisyondan sonra da ortaya çıkabilir. Klinik olarak erişkin döneme benzer bir tablo sergiler. Yüz, boyun, gövde ve ekstremitelerde yaygın kaşıntılı egzematöz lezyonlar bulunur. Fleksural tutulum daha az sıklıkla gözlenebilir. Likenifikasyon, kaşıntılı papüller ve prurigo nodularis benzeri lezyonlar bu dönemde yaygındır (71).

## 2.4. Komorbiditeler

Atopik dermatit (AD), yalnızca deriyle sınırlı bir hastalık olmayıp sistemik etkileri ve eşlik eden birçok komorbid durumu olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır(72). Komorbiditeler, atopik ve non-atopik olmak üzere iki temel gruba ayrılır (Şekil 9).



Şekil 9. Atopik ve atopik olmayan komorbiditelerin sınıflandırılması

### 2.4.1. Atopik komorbiditeler

AD, tip 2 inflamasyonun merkezinde bulunduğu diğer hastalıklarla birlikte sık görülür. Çocukluk çağında orta-şiddetli AD'li bireylerin %61'inde; adölesan ve erişkinlerde ise %78'inde en az bir tip 2 inflamatuvar hastalık eşlik etmektedir. Bu hastalıklar arasında en sık besin alerjileri, alerjik rinit, astım, alerjik konjonktivit ve eozinofilik özofajit yer alır (Şekil 10) (72–75).

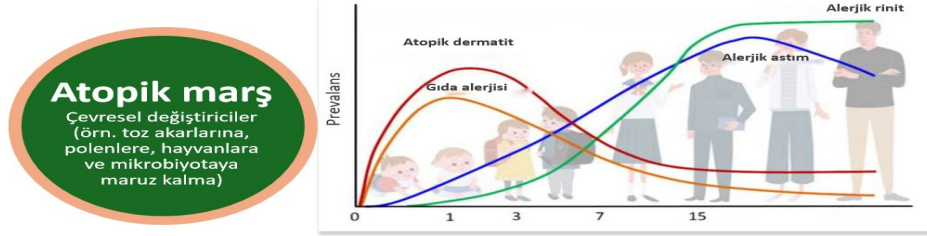


Sweeney A, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021;17:1–12. 2. Bieber T. Nat Rev Drug Discov. 2023;22:662–680. 3. 2. Calzavara-Pinton P, et al. Adv Ther. 2023;40:5366–5382. 4. de Carvalho V, et al. RAD. 2022.

Şekil 10. Tip 2 inflamasyonla ilişkili komorbiditelerin yaşa göre dağılımı

AD, aynı zamanda tipik olarak atopik triadın ilk basamağı olup, zamanla diğer atopik hastalıkların da gelişmesine zemin hazırlayabilir. Bu süreç “atopik marş” olarak

tanımlanır. Bebeklik döneminde başlayan AD'ye ilerleyen yaşlarda besin alerjisi, alerjik rinit ve astım eşlik edebilir (Şekil 11) (76).



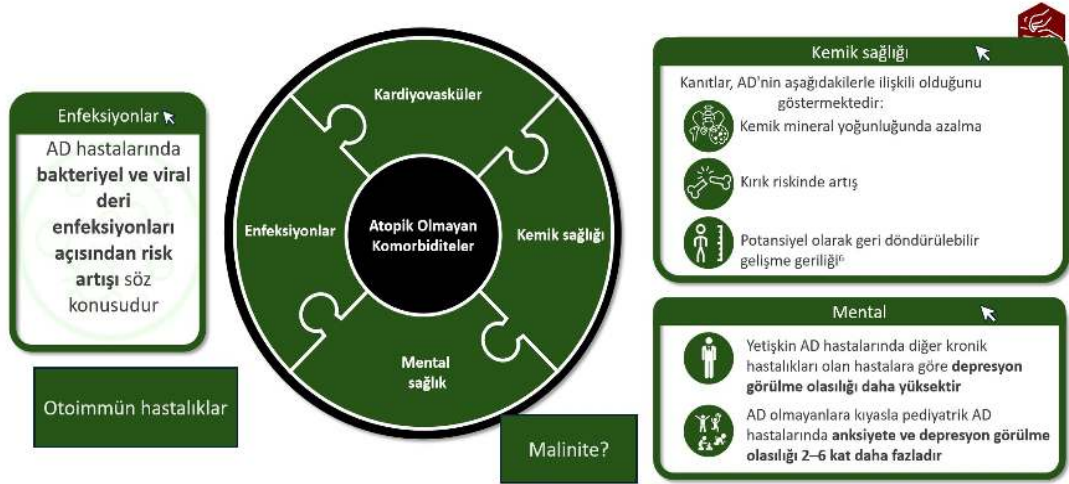
*AD hastalarında ilerleyen zamanlarda atopik triadın diğer parçaları olan astım ve alerjik rinit gelişebilir*

Czarnowicki et al., J Allergy Clin Immunol 2011;139:1723-34

Şekil 11. Atopik marşın gelişim süreci

#### 2.4.2. Atopik olmayan komorbiditeler

AD'de inflamasyonun sistemik etkileri ve tedavide kullanılan kortikosteroidler gibi ajanlar, atopik olmayan komorbiditelerin gelişiminde rol oynarlar (Şekil 12).



Blaauvelt A, et al. *Adv Ther*. 2023;40:367–380. 2. Wu D, et al. *Ann Transl Med*. 2021;9:40. 3. Silverberg JI. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;26:54–61. 4. Lee AW, et al. *Allergy*. 2022;77:11–19. 5. Arkwright PD, Mughal MZ. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:487–488. 6. Silverberg JI, et al. *SAMA Dermatology*. 2015;15:401–409. 7. Iannace NC, et al. *Dermatitis*. 2024. 8. Teyssie JP, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1115–1120.

Şekil 12. Atopik olmayan komorbiditeler

Bu komorbiditeler aşağıdaki başlıklar altında özetlenebilir:

**Enfeksiyonlar:** Epidermal bariyer bozukluğu, antimikrobiyal peptitlerin azalması ve immün disregülasyon, AD’li hastalarda bakteriyel ve viral deri enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır. Herpes simpleks, molluskum contagiosum, HPV ve yüzeysel fungal enfeksiyonlar daha sık görülür (77,78).

**Mental Sağlık:** AD, özellikle erişkinlerde depresyon ve anksiyete gelişimi açısından risk faktörüdür. AD’li çocuklarda ise bu risk 2–6 kat artmıştır (79).

**Kemik Sağlığı:** AD, düşük kemik mineral yoğunluğu, artmış kırık riski ve gelişme geriliği gibi kemik sağlığı ile ilişkili bozukluklarla ilişkilidir (80).

**Kardiyovasküler Hastalıklar:** Kronik inflamasyon ve sistemik etkiler nedeniyle AD’de kardiyometabolik hastalıklar açısından da artmış risk söz konusudur (81).

**Otoimmün Hastalıklar ve Malignite:** AD ile bazı otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki literatürde bildirilmektedir. Ayrıca malignite riski konusunda veriler sınırlı olmakla birlikte dikkatle izlenmesi gereken bir konudur (82).

## 2.5. Tanı

Atopik dermatit tanısı genellikle klinik bulgular ve ayrıntılı anamnez ile konulmaktadır. Hastalığın küresel ölçekte yüksek prevalansa sahip olması nedeniyle, tanının kolaylaştırılması ve standardize edilmesi amacıyla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Dünya genelinde ve ülkemizde en yaygın kullanılan tanı kriteri, 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından tanımlanan kriterlerdir (83). Daha sonraki yıllarda Hanifin, bu kriterleri revize ederek yenilenmiş tanı kriterleri önermiştir (84). Ayrıca, 1994 yılında İngiliz Dermatoloji Derneği tarafından daha sade ve pratik bir tanı kriter seti oluşturulmuştur (85). Bu üç ana kriter grubu dışında da farklı tanısal yaklaşımlar bildirilmiş olmakla birlikte, klinik uygulamada temel yapı taşlarını Hanifin–Rajka ve İngiliz Kriterleri oluşturmaktadır (86). Bu kriterlerin karşılaştırmalı özellikleri Tablo 4’te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Atopik dermatit tanı kriterlerinin karşılaştırmalı özeti

|                                          | <b>Hanifin &amp; Rajka<br/>(1980)</b>                                                                                                                                                                                      | <b>Hanifin'in Yeni<br/>Kriterleri (1994)</b>                                                                                                                                                   | <b>İngiliz Çalışma Grubu<br/>(1994)</b>                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ana<br/>Kriter(ler)</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaşıntı</li> <li>- Tipik morfoloji ve dağılım</li> <li>- Kronik/yineleyen seyir</li> <li>- Kişisel veya ailesel atopi öyküsü</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaşıntı</li> <li>- Yaşa özgü tipik morfoloji ve dağılım</li> <li>- Kronik veya tekrarlayan seyir</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruritik dermatit</li> </ul>                                                                                                                                  |
| <b>Yardımcı<br/>Kriterler</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kserozis</li> <li>- Keratozis pilaris</li> <li>- Serum IgE yüksekliği</li> <li>- Deri enfeksiyonlarına eğilim</li> <li>- Kaşıntıya neden olan uyarılara hassasiyet vb.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erken başlangıç</li> <li>- Atopi öyküsü</li> <li>- Deri kuruluğu</li> <li>- Periorbital değişiklikler</li> <li>- Palmar hiperlinearite vb.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fleksural tutulum</li> <li>- Atopi öyküsü</li> <li>- Yaygın deri kuruluğu</li> <li>- 2 yaş öncesi başlangıç</li> <li>- Fleksural egzemanın gözlemi</li> </ul> |
| <b>Tanı İçin<br/>Gerekli<br/>Olanlar</b> | En az 3 majör + en az 3 minör kriter                                                                                                                                                                                       | Tüm ana kriterler + destekleyici önemli özellikler                                                                                                                                             | Ana kriter + en az 3 yardımcı kriter                                                                                                                                                                   |
| <b>Dışlanması<br/>Gerekenler</b>         | Belirtilmemiş                                                                                                                                                                                                              | Skabiyez, kontakt dermatit, iktiyozlar, immün yetmezlik, psoriasis vb.                                                                                                                         | Belirtilmemiş                                                                                                                                                                                          |

Akpınar Kara, Y., Kuyucu, S., & Tuncer, A. (2006). Atopik dermatit tanısında kullanılan tanı kriterlerinin karşılaştırılması. *Turkderm*, 40(1), 12–17.

Atopik dermatit tanısında biyopsi ve laboratuvar testlerinin istenmesi rutin olarak önerilmemekle birlikte bazı hasta gruplarında dermatitis herpetiformis, pityriasis

likenoides kronika gibi kronik deri hastalıkları, immün yetmezlik, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar ve konjenital hastalıklar gibi ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla istenebilir (87).

### 2.5.1. Laboratuvar testleri

Komplike olmayan atopik dermatit (AD) olgularında tanı için laboratuvar testlerine gerek yoktur. Ancak bazı klinik durumlarda destekleyici bilgiler sağlamak, ayırıcı tanıya katkıda bulunmak veya tedaviye yön vermek amacıyla bazı testlerden yararlanılabilir.

- **Total IgE düzeyi**, AD'li bireylerin yaklaşık %70–80'inde yüksek bulunabilir. Ancak bu yükseklik hastalık için özgül değildir; astım, alerjik rinit, ürtiker gibi diğer atopik durumlarla da ilişkilidir (88).
- **Spesifik IgE testleri**, belirli alerjenlere karşı duyarlılığı gösterebilir; ancak testin pozitif olması her zaman klinik belirtiliyle örtüşmeyebilir. Bu nedenle yorumlama mutlaka klinik bulgularla birlikte yapılmalıdır (89).
- **Eozinofili**, **sedimentasyon** ve **CRP** gibi inflamatuvar belirteçler ise sekonder enfeksiyon veya sistemik inflamasyon varlığında bilgi verebilir (90).

### 2.5.2. Deri testleri

**Prick Testi (Cilt Delme Testi):** İnhalen ve besin alerjilerinin tanısında sıklıkla kullanılan, hızlı, güvenilir ve maliyeti düşük bir testtir. Cilde damlatılan alerjenin epidermise minimal invaziv şekilde uygulanmasıyla gerçekleştirilir. 2 yaş altı çocuklarda yanıt oranı düşük olmakla birlikte uygun koşullarda uygulanabilir (91).

**Patch Test (Yama Testi):** Kontakt dermatit şüphesi olan atopik bireylerde tercih edilmektedir. Belirli alerjenlerle hazırlanan yama bantlar sırta uygulanır ve 48–72 saat sonra değerlendirilir. Geç tip alerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir testtir (92).

Deri testleri yaygın cilt tutulumu olan hastalarda uygulanamayabilir. Bu gibi durumlarda spesifik IgE testleri veya ayrıntılı anamnez tercih edilmelidir.

### 2.5.3. Cilt biyopsisi ve histopatoloji

Cilt biyopsisi, AD tanısı için rutin bir yöntem değildir; ancak atipik seyirli, tedaviye yanıtızsız, sekonder enfekte ya da immün yetmezlik kuşkusu olan olgularda ayırıcı tanı amacıyla değerlidir (93).

#### Histopatolojik Bulgular:

- **Akut lezyonlar:** Epidermiste spongiyoz, intraepidermal vezikül oluşumu, yüzeysel perivasküler lenfosit infiltrasyonu.
- **Subakut evre:** Epidermal akantoz, parakeratoz ve devam eden spongiyoz.
- **Kronik evre:** Belirgin epidermal hiperplazi (likenfikasyon), dermal fibrozis ve kalın kollajen liflerle perivasküler inflamasyon.

Histopatoloji, AD'yi diğer kronik enflamatuvar dermatozlardan ayırmada faydalı olabilir. Ancak AD'ye özgü patognomonik bir bulgu olmadığından klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (94).

### 2.6. Ayırıcı Tanı

Atopik dermatit (AD), birçok farklı dermatolojik ve sistemik hastalıkla benzer klinik özellikler gösterebildiğinden, tanı konulmadan önce detaylı bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde lezyonların morfolojisi ve dağılımı sebebiyle seboreik dermatit, skabiyes, primer immün yetmezlikler gibi hastalıklarla karışabilmektedir. Tanıda hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların özellikleri, eşlik eden sistemik bulgular ve gerekirse laboratuvar testleri yol gösterici olur (87). Atopik dermatitin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca hastalıklar Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Atopik dermatit ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca hastalıklar

| Grup                                    | Hastalıklar                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kronik Dermatozlar</b>               | Seboreik dermatit, kontakt dermatit (allerjik/irritan), nummuler dermatit, asteatotik ekzema, liken simpleks kronikus, psoriasis (özellikle palmoplantar) |
| <b>Enfeksiyon / İnfestasyonlar</b>      | Skabiyes, kronik mukokutanöz kandidiyazis, impetigo, HTLV-1 ilişkili dermatit, konjenital sifilis, HIV ile ilişkili dermatozlar, dermatofitoz             |
| <b>Primer İmmün Yetmezlikler</b>        | Wiskott-Aldrich sendromu, hiper-IgE sendromu, Omenn sendromu, SCID, DiGeorge sendromu, ataksi-telenjiektazi, immünoglobulin eksiklikleri                  |
| <b>Metabolik ve Genetik Bozukluklar</b> | Netherton sendromu, keratozis pilaris, ektodermal displaziler, Hartnup hastalığı, akrodermatitis enteropatika, fenilketonüri                              |
| <b>Otoimmün Hastalıklar</b>             | Dermatitis herpetiformis, pemfigus foliaceus, dermatomiyozit, lupus eritematozus                                                                          |
| <b>Maliniteler</b>                      | Mikozis fungoides, Sezary sendromu, Langerhans hücreli histiyositoz                                                                                       |
| <b>Diğer</b>                            | İlaç erüpsiyonları, fotoalerjik kontakt dermatit, kronik aktinik dermatit, graft versus host hastalığı                                                    |

Dhar S. Atopic dermatitis: An overview. Indian J Dermatol. 2006;51(3):193–202.

## 2.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, AD’de de hastalık şiddetinin nesnel olarak değerlendirilmesi hem klinik izlemi kolaylaştırmak hem de tedaviye yanıtı karşılaştırmak açısından büyük önem taşır. Bu amaçla geliştirilmiş çok sayıda skorlama sistemi mevcuttur.

Bunlar arasında en yaygın kullanılanı, 1993 yılında Atopik Dermatit Avrupa Görev Birliği tarafından önerilen SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) sistemidir. Bu değerlendirme sisteminde; lezyonların yaygınlık oranı (%), altı farklı klinik bulgu (eritem, ödem/papül, sulantı ya da krut, ekskoriyasyon, likenifikasyon ve kserozis) ile subjektif semptomlar (kaşıntı ve uyku bozukluğu) dikkate alınmaktadır. Maksimum puan 103’tür ve bu puana göre hastalık hafif (0–24), orta (25–50) ve şiddetli (>50) olarak sınıflandırılır (95).

1997 yılında, SCORAD sisteminin subjektif ögelere dayanması nedeniyle, yalnızca objektif bulgulara dayanan Objektif SCORAD geliştirilmiş ve ayrıca “Üç Puan Şiddet Skoru” önerilmiştir. Bu sistemde belirli bir anatomik alandaki eritem, ödem ve ekskoriyasyon bulguları 0–2 arasında puanlanır (96).

2001 yılında Hanifin ve arkadaşları, psoriaziste kullanılan PASI skorunu temel alarak EASI'yi geliştirmiştir. Bu yöntemde baş-boyun, gövde, üst ve alt ekstremiteler ayrı ayrı değerlendirilir ve eritem, ödem/papül, ekskoriyasyon ile likenifikasyon parametreleri üzerinden puanlama yapılır. En yüksek değer 72'dir ve klinik çalışmalarda sık tercih edilir (97).

Investigator's Global Assessment (IGA) sistemi, özellikle pediatrik çalışmalarda sık tercih edilen, 0 (temiz) ile 5 (çok şiddetli) arasında değişen basit bir değerlendirme sistemidir. Bu yöntemde vücut tek bir bütün halinde ele alınır ve değerlendirme; eritem, infiltrasyon, papül oluşumu, sızıntı ve deride pürüzlülük kriterlerine dayandırılır (98).

Bunlara ek olarak, 1996'da SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis) tanımlanmış; 2004'te ise POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) ve OSAAD (Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis) gibi farklı sistemler geliştirilmiştir (99,100). Ancak 2003 yılında Eichenfield ve arkadaşlarının yaptığı karşılaştırmalı çalışmada, SCORAD ve EASI sistemlerinin, atopik dermatit için en güvenilir ve pratikte en çok kullanılan skarlama yöntemleri olduğu bildirilmiştir (101). Bu skarlama sistemlerinin özet karşılaştırması Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** Atopik dermatit skarlama sistemlerinin karşılaştırılması

| Skarlama Sistemi | Değerlendirilen Parametreler | Puan Aralığı | Kullanım Özelliği |
|------------------|------------------------------|--------------|-------------------|
|------------------|------------------------------|--------------|-------------------|

| Skorlama Sistemi                                                     | Değerlendirilen Parametreler                                                                                                                                                     | Puan Aralığı     | Kullanım Özelliği                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SCORAD</b><br>(Scoring Atopic Dermatitis)                         | Lezyonların yayılım oranı, altı klinik parametre (eritem, ödem/papül, sulantı, eksskoriyasyon, likenifikasyon, kserozis) ile kaşıntı ve uyku bozukluğu gibi subjektif semptomlar | 0–103            | En yaygın kullanılan sistemdir; subjektif ve objektif değerlendirme içerir                |
| <b>Objektif SCORAD</b>                                               | Sadece objektif bulgular değerlendirilir (subjektif semptomlar hariç)                                                                                                            | 0–83             | Araştırmalarda ve klinik çalışmalarda subjektif yanlılığı azaltmak amacıyla tercih edilir |
| <b>EASI</b> (Eczema Area and Severity Index)                         | 4 vücut bölgesinde (baş-boyun, gövde, üst ve alt ekstremiteler) eritem, ödem/papül, eksskoriyasyon ve likenifikasyon                                                             | 0–72             | Klinik araştırmalarda sık kullanılır, objektiftir                                         |
| <b>IGA</b><br>(Investigator Global Assessment)                       | Eritem, infiltrasyon, papüler değişiklikler, eksüstasyon ve derinin kserotik yapısı, her biri 0 ile 5 puan aralığında puanlanması                                                | 0–25             | Pratik uygulamada özellikle pediatrik çalışmalarda kullanılır                             |
| <b>SASSAD</b> (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis)                 | 6 anatomik bölge ve 6 klinik bulgu değerlendirilir                                                                                                                               | Puan değişkendir | Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılır                                              |
| <b>POEM</b> (Patient-Oriented Eczema Measure)                        | Hastanın 1 hafta içindeki semptomlarına dayalı 7 soru                                                                                                                            | 0–28             | Hasta odaklı değerlendirme için uygundur                                                  |
| <b>OSAAD</b><br>(Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis) | Objektif bulgular üzerinden değerlendirme                                                                                                                                        | Puan değişkendir | Araştırmalarda ek objektiflik sağlar                                                      |

## 2.8. Prognoz

Hastalığın prognozu kişiden kişiye farklılık göstermektedir ve birçok faktöre bağlı olarak şekillenmektedir. Bu faktörler arasında başlangıç yaşı, hastalığın şiddeti, lezyonların yaygınlığı, tedaviye yanıt düzeyi, hasta uyumu ve çevresel tetikleyicilere maruz kalma sayılabilir (102).

#### **2.8.1. Hastalığın süresi ve seyri**

AD genellikle bebeklik döneminde başlar. Hafif-orta şiddetteki olguların büyük bir kısmı çocukluk döneminde remisyona girerken, hastaların %10–30’unda semptomlar erişkin yaşlara kadar devam edebilir. Özellikle yetersiz tedavi, uygun olmayan cilt bakımı ve sık alevlenmeler, hastalığın kronikleşmesine neden olabilir. Bu durum; likenifikasyon, hiperkeratoz gibi sekonder cilt değişikliklerine ve sürekli kaşıntıya yol açarak yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir (103, 104).

#### **2.8.2. Tedaviye yanıt ve uyumluluğun etkisi**

AD’nin uzun dönem prognozunu belirlemede tedaviye yanıt ve hasta uyumu kritik öneme sahiptir. Hafif ve orta şiddetteki olgular genellikle topikal kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve bariyer onarıcı nemlendiriciler ile kontrol altına alınabilir. Ancak şiddetli olgularda sistemik immünosüpresanlar veya biyolojik ajanlar gerekebilir (105). Tedaviye düşük uyum, özellikle çocuk hastalarda sık nükslerin ve tedaviye dirençli lezyonların gelişmesine neden olabilir (103).

#### **2.8.3. Alevlenme-remisyon döngüsü**

AD, dalgalı bir seyir izleyerek dönemsel olarak kontrol altına alınsa bile çevresel ve endojen tetikleyicilere bağlı alevlenmeler sık görülür. Soğuk hava, enfeksiyonlar, stres, sabun ve deterjanlar, aeroalergenler gibi faktörler bu döngüyü tetikleyebilir. Bu nedenle, hastaya özgü tetikleyicilerin tanımlanması ve bunlardan korunma stratejilerinin geliştirilmesi, prognozu olumlu yönde etkileyebilir (102, 104).

#### **2.8.4. Yeni tedavi yaklaşımlarının etkisi**

Son yıllarda geliştirilen biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörleri, özellikle orta-ağır şiddetteki AD olgularında önemli bir prognoz değiştirici unsur haline gelmiştir. IL-4R $\alpha$  inhibitörü dupilumab'ın yanı sıra baricitinib ve upadacitinib gibi JAK inhibitörleri, kaşıntı kontrolü, lezyon iyileşmesi ve yaşam kalitesinde belirgin artış sağlamaktadır (106, 107). Bu ajanların, hastalığın uzun dönem seyrini olumlu yönde etkileyerek daha az alevlenme ve daha uzun remisyonlar sağladığı bildirilmiştir.

## **2.9. Tedavi**

Atopik dermatitte bugün için tam kür mümkün olmasa da, hastalığı kontrol altına almak çoğu zaman ulaşılabilir bir hedeftir. Tedavinin ana eksen; epidermal bariyerin onarılıp güçlendirilmesi, spesifik ve non-spesifik tetikleyicilerin tanınıp uzaklaştırılması, enflamasyonun bastırılması, Staphylococcus aureus kolonizasyonunun önlenmesi ve mevcut lezyonların etkin biçimde tedavisidir (108,109). Bu hedeflere düzenli ve planlı yaklaşımla ulaşıldığında alevlenme sıklığı azalır, yaşam kalitesi belirgin şekilde artar.

AD'nin klinik görünümü kişiden kişiye ciddi farklılık gösterir; bu nedenle tedavi şeması mutlaka bireyselleştirilmelidir. Yaş, cinsiyet, lezyonların yerleşimi, hastalık şiddeti ve eşlik eden durumlar göz önünde bulundurularak kişiye özgü bir yönetim planı yapılmalıdır (110). Farmakolojik müdahaleler tek başına yeterli değildir: hasta ve aile eğitimi, yaşam tarzı düzenlemeleri ve tetikleyicilerden korunma günlük pratiğin ayrılmaz parçalarıdır. Özellikle çocukluk çağında, bakım sürecine ailenin aktif katılımı tedavi başarısını belirgin biçimde etkiler.

### **2.9.1. Hasta ve aile eğitimi ile tetikleyici faktörlerden korunma**

Tedavi uyumu ve başarısı, hastanın (ve çocuk olgularda ailenin) hastalığı anlaması ile başlar. Kronik, alevlenme-remisyon döngüsü gösteren bir hastalıkla karşı karşıya olduğu; alevlenmelerin yaşam kalitesini nasıl etkilediği; günlük deri bakımı, doğru nemlendirici kullanımı, ilaçların ne zaman-nasıl uygulanacağı ve alevlenme durumunda adım adım neler yapılacağı net biçimde anlatılmalıdır (111). Gereken hastalarda psikolojik destek ve beslenme danışmanlığı da plana eklenebilir; bu tür

bütüncül eğitim programları hem hastalık kontrolünü artırır hem de bakım sürecine katılımı güçlendirir.

Alevlenmeler çoğunlukla iritanlar (deterjan, sabun vb.), allerjenler (ev tozu akarı, gıdalar, polenler), enfeksiyonlar ve stres ile ilişkilidir. Bu faktörlerin erken dönemde tanınip mümkün olduğunca ortadan kaldırılması ya da etkisinin azaltılması; alevlenme sıklığını düşürür, remisyona süresini uzatır ve toplam tedavi yükünü azaltır (112,113). Korunma stratejilerinin kişiye göre uyarlanması (örneğin ev içi akar kontrolü, uygun temizlik ürünleri, ciltle temas süresinin kısaltılması, stres yönetimi) eğitimin temel bileşenidir.

## **2.9.2. Topikal tedaviler**

### **2.9.2.1. Cilt bariyer bütünlüğü ve nem dengesinin desteklenmesi**

Atopik dermatitte en belirgin klinik bulgulardan biri cilt kuruluğudur. Bunun temelinde filaggrin yetersizliği, stratum korneumdaki hücreler arası lipid içeriğinin azalması ve bu bileşenler arasındaki oran dengesinin bozulması yer alır. Sonuçta transepidermal su kaybı (TEWL) artar, derinin su tutma kapasitesi düşer ve belirgin kserozis gelişir (114). Bozulan epidermal bariyer, çevresel iritan ve alerjenlerin deriye daha kolay nüfuz etmesine olanak tanıyarak inflamatuvar yanıtı tetikler ve klinik tabloyu ağırlaştırır (115).

Bu nedenle bariyerin onarımı ve korunması tedavinin ana hedeflerinden biridir. Düzenli nemlendirici kullanımı yalnızca hidrasyonu artırmakla kalmaz; kaşıntı, eritem, fissür ve likenifikasyon gibi bulgularda da anlamlı azalma sağlar (116). Son yıllarda, seramid–serbest yağ asidi–kolesterolü yaklaşık **3:1:1** oranında içeren formülasyonların bozulmuş bariyeri dengelemede daha başarılı olabileceğine ilişkin veriler dikkat çekmektedir (117).

Nemlendiriciler genellikle üç ana bileşen grubundan oluşur: yumuşatıcılar (emolientler), nem tutucular (humektanlar) ve kapatıcılar (oklüzivler). Her biri farklı mekanizmalarla cilt bariyerinin onarılması ve korunmasına katkıda bulunur. Bu grupların örnekleri ve görevleri ayrıntılı olarak Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Atopik dermatit tedavisinde kullanılan nemlendirici bileşenler, çeşitleri ve temel görevleri

| İçerik                           | Çeşit                                         | Görev                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yumuşatıcılar (Emoliyent)</b> | Gliseril stearat, glikol, soya sterolü        | <ul style="list-style-type: none"><li>Lipid bileşenlerini taklit ederek TEWL'yi azaltır, lipid bariyeri güçlendirir, alerjen ve iritanların penetrasyonunu engeller.</li></ul> |
| <b>Nem Tutucular (Humektan)</b>  | Gliserol, Laktik asit, Üre, Pantenol, GAG'lar | <ul style="list-style-type: none"><li>Cildin dış ve iç ortamından suyu çekerek stratum korneumu nemlendirir. Gliserin ve üre bu grupta en etkililerdir.</li></ul>              |
| <b>Kapaticılar (Oklüziv)</b>     | Vazelin, Propilen glikol, Balmumu, Parafin    | <ul style="list-style-type: none"><li>Deri yüzeyinde hidrofobik film oluşturarak buharlaşmayı azaltır. Nemli cilde uygulandığında etkisi artar.</li></ul>                      |

Gil-Castaño, G., & Cardona, R. (2020). Emolientes: beneficios, elementos clave y aplicación clínica [Emollients: benefits, key elements, and clinical application]. Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993), 67(2), 128–141. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i2.730>

Form seçimi (krem, merhem, yağ, losyon) hastanın yaşı, cilt tipi, lezyonların yaygınlığı, mevsim koşulları ve tedaviye uyum göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Soğuk ve kuru havalarda daha yağlı/oklüziv ürünler, sıcak mevsimlerde daha hafif formüller genellikle daha iyi tolere edilir. Parfümsüz, koruyucu içeriği düşük ve iritan potansiyeli sınırlı, ekonomik ürünlerin tercih edilmesi uyumu artırır. Uygulama sıklığı çoğu olguda günde bir ile üç kez arasında planlanır; banyo sonrasında ilk 5 dakika içinde sürülmesi etkinliği belirgin biçimde artırır. Nemlendirici ile başka bir topikal ilacın birlikte kullanıldığı durumlarda, ilacın emilimini etkilememek için uygulamalar arasında en az bir saat bırakılması önerilir (114,118).

Nemlendirici içerikler seçilirken hastanın yaşı ve eşlik eden klinik durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Üre içeren ürünler, süt çocuklarında olası böbrek

fonksiyon etkileri ve irritasyon riski nedeniyle tercih edilmez (119). Propilen glikol ve salisilik asit içeren preparatlar da iki yaşın altındaki çocuklarda hem irritasyon hem de sistemik toksisite olasılığı taşıdığı için kullanılmamalıdır (120).

#### **2.9.2.2. Topikal kortikosteroid tedavisi**

Topikal kortikosteroidler (TKS), atopik dermatitte hem atak kontrolü hem de remisyonun sürdürülmesi için ilk basamak anti-enflamatuvar ajandır. Hücre içi kortikosteroid reseptörüne bağlanarak T lenfositler, monositler, dendritik/antijen sunan hücreler gibi hedeflerde pro-enflamatuvar genlerin transkripsiyonunu baskılar; buna bağlı olarak medyatör salınımı azalır ve lezyonel inflamasyon geriler (121). Emolyan ve temel cilt bakımıyla kontrol sağlanamazsa TKS tedaviye eklenir; ayrıca proaktif yaklaşım kapsamında, alevlenme söndükten sonra önceki aktif alanlara aralıklı TKS uygulamak nüks sıklığını azaltır (122).

Etkinliği en üst düzeye çıkarıp yan etkileri sınırlamak için yaş, tutulum bölgesi, hastalık şiddeti ve preparat gücü birlikte değerlendirilmelidir. Güç sınıflaması ABD’de Grup I (en güçlü) – Grup VII (en zayıf), Avrupa’da ise ters yönde Grup I (zayıf) – Grup IV (güçlü) olarak kullanılır (123). Akut alevlenmede çoğunlukla orta–yüksek potent TKS’ler günde 2 kez, 3–6 gün verilir; kontrol sağlandıktan sonra daha zayıf preparatlara geçilerek günde 1 kez idame uygulanabilir (124).

Lokal istenmeyen etkiler daha çok yüksek potent ürünlerin uygunsuz/uzun süreli kullanımında görülür: deri atrofisi, akneiform döküntüler, rozase/perioral dermatit, hipopigmentasyon, stria, telenjektazi, yara iyileşmesinde gecikme ve ikincil enfeksiyon eğilimi bunlar arasındadır (125). Sistemik etkiler özellikle çocuklarda; çok güçlü preparatların geniş alanlara, uzun süre ya da oklüziv koşullarda uygulanmasıyla ortaya çıkabilir: hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) aks baskılanması, Cushing sendromu, katarakt, glokom ve femur başı (avasküler) nekrozu en önemli örneklerdir (126).

#### **2.9.2.3. Topikal kalsinörin inhibitörleri**

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ), hafif–orta şiddette atopik dermatitte kortikosteroidlere steroid içermeyen bir alternatif olarak ikinci basamakta yer alır; kalsinörin fosfatazını inhibe ederek NFAT ailesi transkripsiyon faktörlerinin defosforilasyonunu ve nükleer geçişini engeller, böylece T hücreleri, keratinositler ve Langerhans hücrelerinde IL-2 başta olmak üzere pek çok proinflamatuvar sitokinin ekspresyonu azalır (127). Anti-inflamatuvar etkinliğe ek olarak, *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunda azalma ve mast hücre degranülasyonunun baskılanmasına bağlı kaşıntıda gerileme de bildirilmiştir (128).

Klinikte pimekrolimus %1 krem, 2 yaş üzerindeki hafif–orta olgular için; takrolimus %0.03 pomad, yine 2 yaş üzeri hafif–orta olgular için; takrolimus %0.1 pomad ise 16 yaşından büyük, orta–ağır olgular için kullanılmaktadır. Tedavi başlangıçta günde iki kez uygulanır; remisyon sağlandıktan sonra ise daha önce etkilenmiş bölgelere haftada iki gün “proaktif” sürdürüm tedavisi ile nükslerin azaldığı ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (129,130).

TKİ’ler özellikle yüz, katlanma bölgeleri, genital alan ve saçlı deri gibi steroid kullanımının atrofi riski nedeniyle kısıtlı olduğu hassas sahalarda yararlıdır (130). En sık erken dönemde yanma, batma, karıncalanma ve kaşıntı gibi lokal yakınmalar görülür; çoğu hafiftir ve zamanla azalır; ayrıca TKİ’lerin deride atrofi, stria, telenjiektazi ve purpura gibi kortikosteroidlere özgü istenmeyen etkileri oluşturmadığı gösterilmiştir (130). Bununla birlikte egzema herpetikum gibi lokal viral enfeksiyon riski artabileceğinden böyle bir tablo geliştiğinde tedavi kesilmeli ve uygun antiviral yaklaşım planlanmalıdır; gebelik ve emzirme döneminde, belirgin nefropatisi olanlarda, 2 yaş altında, eşzamanlı fototerapi alanlarda ve iktiyoziform eritrodermada kullanımı önerilmez (130). 2006’da FDA sınırlı sayıda deri kanseri ve lenfoma bildirimi nedeniyle “kutu uyarısı” eklemiş olsa da, izleyen uzun dönem epidemiyolojik veriler anlamlı bir malignite risk artışı göstermemiştir; yine de klinik pratikte en düşük etkili dozun en kısa süreyle kullanılması ve uygun fotokoruma önerilir (131,132).

#### **2.9.2.4. Topikal antimikrobiyaller ve antiseptikler**

Atopik dermatitte epidermal bariyerin zayıflaması ve antimikrobiyal peptid üretiminin azalması, deri enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır. Bu zemin üzerinde özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* kolonizasyonu kolaylaşır; hatta yalnızca *S. aureus*'un yerleşimi bile lezyonlarda inflamasyon şiddetini artırabilir (133).

Buna karşın, rutin topikal ya da sistemik antibiyotik kullanımı önerilmez. Gerekçe; antibiyotik direncinin önlenmesi ve deri mikrobiyotasının dengesinin korunmasıdır. Klinik enfeksiyonun lokal yönetimi gereken durumlarda, klorheksidin gibi antiseptik içerikli topikaller daha uygun bir yaklaşımdır (134).

Antimikrobiyal tedavi yalnızca klinik enfeksiyon bulguları varlığında düşünülmelidir. Son yıllarda sodyum hipoklorit banyoları (çamaşır suyu banyosu), *S. aureus* kolonizasyonunu azaltma amacıyla gündeme gelmiş olsa da, kontrollü çalışmalarda temiz su banyosuna üstünlüğü net biçimde gösterilememiştir; bu nedenle olgu bazında değerlendirilmelidir (135).

Özetle, AD'de enfeksiyon yönetimi hedefe yönelik planlanmalı; gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalı ve klinik enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda antimikrobiyallerden uzak durulmalıdır.

### **2.9.3. Sistemik tedaviler**

Topikal tedavilerle yeterli yanıt alınamayan özellikle orta ve ağır şiddette AD olgularında, sistemik tedavi yaklaşımları önerilir. Bu tür hastalarda cilt bulgularının yaygınlığı, yoğun kaşıntı ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma gözlenir. Sistemik tedaviler yalnızca hastalığın semptomlarını baskılamakla kalmaz; aynı zamanda immün sistemi modüle eden hedeflere yönelik müdahaleler sunarak daha uzun süreli remisyon sağlamayı da amaçlar. Tedavi seçimi ise hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, önceki tedavilere yanıtı ve ilacın güvenlik profili dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Klinik pratikte kullanılan başlıca sistemik tedavi seçenekleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Atopik dermatit tedavisinde sistemik tedavi seçenekleri

| Tedavi Grubu                                 | Örnek Uygulamalar                                                                |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fototerapi</b>                            | • Dar bant UVB, PUVA (psoralen + UVA), fotokemoterapi                            |
| <b>Sistemik antihistaminikler</b>            | • Hidroksizin, loratadin (semptomatik kaşıntı kontrolü)                          |
| <b>Sistemik antimikrobiyaller</b>            | • Sadece ikincil bakteriyel enfeksiyonlarda: Amoksisilin-klavulanat, sefalekssin |
| <b>Sistemik steroidler</b>                   | • Prednizon, metilprednizolon ( <i>kısa süreli kullanımla sınırlı</i> )          |
| <b>İmmünomodülatör ajanlar</b>               | • Siklosporin A, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, interferon-gamma |
| <b>Lökotrien inhibitörleri</b>               | • Montelukast (destekleyici ajan)                                                |
| <b>Oral kalsinörin inhibitörleri</b>         | • Kriserebol (fosfodiesteraz-4 inhibitörleri dahil)                              |
| <b>Biyolojik ajanlar</b>                     | • Dupilumab, omalizumab, ustekinumab, rituksimab                                 |
| <b>JAK inhibitörleri</b>                     | • Baricitinib, upadacitinib, abrocitinib                                         |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> inhibitörleri</b> | • Etanercept, infliksimab                                                        |
| <b>Diğer tedaviler</b>                       | • IVIG, plazmaferez, deneysel ajanlar                                            |

Davis, D. M. R., Drucker, A. M., Alikhan, A., Bercovitch, L., Cohen, D. E., Darr, J. M., Eichenfield, L. F., Frazer-Green, L., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverberg, J. I., Singh, A. M., Wu, P. A., & Sidbury, R. (2024). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. Journal of the American Academy of Dermatology, 90(2), e43–e56. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.102>

### 2.9.3.1. Sistemik steroidler

Sistemik kortikosteroidler, AD’de özellikle şiddetli alevlenmelerin hızlı kontrolü için kullanılan, ancak etkileri geçici olan güçlü anti-inflamatuvar ilaçlardır. Glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak transkripsiyonel düzeyde proinflamatuvar genleri baskılar, araşidonik asit türevleri ile IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin üretimini azaltırlar (136).

Klinik uygulamada en yaygın tercih edilen ajanlar oral prednizolon (0.5–1 mg/kg/gün) ile metilprednizolon ( $\leq 0.5$  mg/kg/gün)’dur. Bunun yanı sıra, bazı hastalarda intramüsküler yolla triamcinolon asetonid kullanımı da söz konusudur. Tedavi süresi genellikle 1–2 hafta ile sınırlı tutulur ve klinik kontrol sağlandıktan sonra doz kademeli biçimde birkaç hafta içinde azaltılarak sonlandırılır (136).

Uluslararası rehberler, bu ilaçların yalnızca kısa süreli kullanımını önermekte; idame tedavide yer almamasını özellikle vurgulamaktadır (137,138). Çünkü uzun süreli

veya tekrarlayan kullanım; metabolik (hiperglisemi, kilo artışı), kas-iskelet (osteoporoz, avasküler nekroz), oküler (katarakt, glokom) ve gastrointestinal (gastrit) yan etkiler yanında HHA aks baskılanması ve immünsüpresyon gibi ciddi riskler taşır (139).

#### **2.9.3.2. Oral antihistaminikler:**

Atopik dermatitte en sık ve yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardan biri persistan pruritustur. Bu nedenle oral antihistaminikler, kaşıntıyı hafifletmek ve uyku kalitesini artırmak amacıyla sıkça reçete edilmektedir (140). Ancak AD'de pruritusun yalnızca histamin aracılı gelişmediği; histamin dışındaki birçok medyatörün (nöropeptidler, çeşitli sitokinler, proteazlar vb.) de sürece katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla antihistaminiklerin etkinliği sınırlı olup, rutin kullanımını destekleyecek düzeyde güçlü kanıt mevcut değildir (141).

Sedatif etkili antihistaminikler (ör. hidroksizin, difenhidramin), özellikle gece kaşıntısına bağlı uyku bozukluğu yaşayan ve topikal tedavilere yanıtı yetersiz olan hastalarda kısa süreli semptomatik yarar sağlayabilir (142). Bununla birlikte, pediatrik hastalarda uzun süreli sedatif antihistaminik kullanımı REM uykusunu bozarak bilişsel gelişim ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğinden önerilmemektedir (143).

#### **2.9.3.3. Oral antimikrobiyal ve antiviraller**

Atopik dermatitli hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunun sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Pürülan eksüda ve püstüllerle seyreden bakteriyel enfeksiyonlar, alevlenmeleri tetikleyerek klinik bulguların ağırlaşmasına yol açabilir (144).

Tedavi yaklaşımı, enfeksiyonun varlığı ve yaygınlığına göre belirlenir. Enfeksiyon bulgusu olmayan olgularda sistemik antibiyotik kullanımına gerek yoktur. Sınırlı ve lokalize sekonder enfeksiyonlarda topikal antibiyotikler yeterli olurken, yaygın bakteriyel enfeksiyonların eşlik ettiği tabloda sistemik antibiyotik tedavisi uygulanabilir (144).

AD'de görülebilecek önemli komplikasyonlardan biri de egzema herpetikumudur. Herpes simpleks virüsünün yol açtığı bu tablo hızlı ilerleyebilir ve yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle erken tanı kritik öneme sahiptir ve sistemik antiviral tedavi vakit kaybetmeden başlanmalıdır (145).

#### **2.9.3.4. Siklosporin**

Siklosporin (CsA), güçlü immünosupresif etkisiyle özellikle merkezi rol oynayan ve çok sayıda sitokin ile medyatörün salınımını düzenleyen T lenfosit aktivasyonunu baskılayan bir ajandır. CsA, hücre içi bir protein olan siklofiline bağlanarak kalsinörin enzimini inhibe eder; bu mekanizma sonucunda IL-2 başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin transkripsiyonu ve salınımı engellenir (146).

Orta-ağır AD olgularında, özellikle konvansiyonel tedavilere yanıtızs hastalarda siklosporin sistemik bir seçenek olarak değerlidir. Klinik çalışmalarda kaşıntı, eritem ve inflamatuvar aktivitenin hızlı gerilemesi ile öne çıkmıştır. Önerilen günlük doz genellikle 3–6 mg/kg arasında olup, erişkinlerde çoğunlukla 150–300 mg/gün olacak şekilde iki doza bölünerek uygulanır. Başlangıçta düşük dozla titrasyon yapılmasından ziyade hedef doza başlanıp, klinik yanıtı göre azaltma stratejisi tercih edilmektedir (147).

Semptomların kontrol altına alınmasının ardından dozun kademeli olarak düşürülerek kesilmesi hedeflenir. Tedavi süresi; hastalığın şiddeti, eşlik eden durumlar ve hasta yaşı gibi faktörlere göre bireyselleştirilmelidir. Ancak uzun dönem kullanımla birlikte nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, artmış enfeksiyon eğilimi ve malignite riski gibi ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinden düzenli klinik ve biyokimyasal izlem gereklidir (148).

CsA; böbrek veya karaciğer yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, immün yetmezlik ya da aşırı duyarlılık varlığında kontrendikedir. Ayrıca gebelikte güvenlik verileri sınırlı olduğundan bu dönemde kullanımı önerilmemektedir (148).

#### **2.9.3.5. Azatiyoprin**

Azatiyoprin (AZA), anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve immünsüpresif etkiler gösteren bir pürin analogudur. Vücutta aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüşür ve DNA sentezini baskılayarak özellikle T ve B lenfositlerinin çoğalmasını engeller. Böylece immün yanıt üzerinde güçlü bir düzenleyici etki ortaya çıkar (149).

AD tedavisinde AZA için genellikle 1–3 mg/kg/gün aralığında doz önerilir; bu doz tek seferde ya da birkaç doza bölünerek verilebilir. Bununla birlikte, en uygun dozun ve güvenli kullanım sınırlarının tam olarak belirlenmediği bilinmektedir. Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastaların tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesinin ölçülmesi, toksisite riskini azaltmak açısından önemlidir (150).

Orta-ağır AD olgularında, özellikle diğer tedavilere dirençli hastalarda azatiyoprin sistemik bir alternatif olarak kullanılabilir. Ancak uzun süreli uygulamalarda kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, enfeksiyonlara yatkınlık ve bazı malignitelerde artış gibi ciddi advers etkiler ortaya çıkabileceği için düzenli kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile yakın klinik izlem zorunludur (151).

Kontrendikasyonlar arasında mevcut kemik iliği baskılanması, karaciğer hastalıkları ve ilaca karşı aşırı duyarlılık yer alır. Ayrıca gebelikte fetotoksik etkileri nedeniyle kullanılmaması önerilmektedir (151).

#### **2.9.3.6. Metotreksat**

Metotreksat (MTX), folat antagonisti bir molekül olup dihidrofolat redüktaz başta olmak üzere folat döngüsündeki enzimleri baskılayarak timidilat ve pürin sentezini kısıtlar. Buna ek olarak adenosin düzeylerini artırması yoluyla anti-inflamatuvar etkiyi de güçlendirir. Bu çift yönlü mekanizma; lenfositlerin çoğalmasının engellenmesi, IFN- $\gamma$ , IL-1 ve TNF- $\alpha$  salınımının inhibisyonu ve nötrofil aktivitesinin azalması ile sonuçlanmaktadır (152).

AD’de MTX için katı bir doz standardı bulunmamakla birlikte, uygulama çoğunlukla psoriazis deneyiminden uyarlanır. Klinik pratikte haftada bir toplam 7,5–25 mg oral ya da parenteral yol tercih edilir; bazı protokollerde 2,5 mg’lık bölünmüş dozların ardışık dört günde verilmesi gibi alternatif düzenler de kullanıma girmiştir (153).

Doz belirlenirken hastalığın aktivitesi, komorbiditeler ve tolerabilite birlikte değerlendirilmelidir.

Uzamış kullanımla hepatotoksisite ve kemik iliği baskılanması başta olmak üzere enfeksiyonlara yatkınlık, gastrointestinal intolerans (özellikle bulantı-kusma), saç dökülmesi ve kutanöz hassasiyet gibi istenmeyen etkiler görülebilir. Bu nedenle tedavi süresince tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının düzenli aralıklarla izlenmesi önerilir (154).

MTX; karaciğer/böbrek yetmezliği, mevcut miyelosupresyon, gebelik ve aşırı duyarlılık varlığında kontrendikedir. İlacın teratojenik potansiyeli nedeniyle gebelikte kullanımı kesin olarak kaçınılmalıdır (154).

#### **2.9.3.7. Mikofenolik asitler**

Mikofenolat mofetil (MMF) ve mikofenolat sodyum (MPS), inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini engeller. Bu etki özellikle T ve B lenfositlerinde belirgin olup immün yanıtın aşırı aktivitesini sınırlar (155).

Atopik dermatitte bu ajanlar, daha çok orta-şiddetli ve diğer sistemik tedavilere yanıtız hastalarda değerlendirilir. Küçük hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda MMF'nin kaşıntı ve inflamasyon bulgularını azalttığı, SCORAD skorlarında belirgin düzelme sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar sınırlı sayıda ve metodolojik olarak zayıf olduğundan, etkinliği konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir (156–158).

Doz uygulamaları klinik pratiğe göre değişmekle birlikte, MMF genellikle 1–3 g/gün, MPS ise 720–1440 mg/gün arasında kullanılmaktadır. Tedaviye düşük dozla başlanıp tolere edildikçe artırılması tercih edilen bir yaklaşımdır (156–158).

Yan etkiler arasında en sık görülenler gastrointestinal yakınmalar, enfeksiyonlara yatkınlık, karaciğer enzim yüksekliği ve hematolojik değişikliklerdir. Bu nedenle tedavi sırasında düzenli kan sayımı ve biyokimyasal kontrollerin yapılması gerekir (156,158).

Kontrendikasyonlar arasında ciddi kemik iliği baskılanması, ileri karaciğer ya da böbrek hastalığı, gebelik ve emzirme dönemi yer alır. Teratojenik potansiyeli nedeniyle üreme çağındaki kadınlarda güvenilir kontrasepsiyon önerilmektedir (155,156).

#### **2.9.3.8. İnterferon-gama**

Atopik dermatitte Th2 ağırlıklı yanıt, yükselmiş IL-4/IgE düzeyleri ve buna eşlik eden IFN- $\gamma$  eksikliği ile karakterizedir. İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ); doğal öldürücü hücre aktivitesini artırır, makrofajları uyarır ve Th2 çoğalmasını baskılayarak IL-4 ve IgE üretimini aşağı çeker. Antijen sunan hücrelerde MHC ekspresyonunu yükseltmesi de hücrel yanıtı güçlendirir (159).

Klinik kullanım, diğer sistemik seçeneklerle kontrol sağlanamayan, genel olarak yüksek IgE/eozinofili profili bulunan ve enfeksiyon eğilimi belirgin hastalarla sınırlıdır. Bildirilen çalışmalarda seçilmiş olgularda deri bulgularında ve kaşıntıda düzelme izlenmiştir; ancak veri setleri küçük ve heterojendir, bu nedenle yaygın kullanım için güçlü kanıt mevcut değildir (160,161).

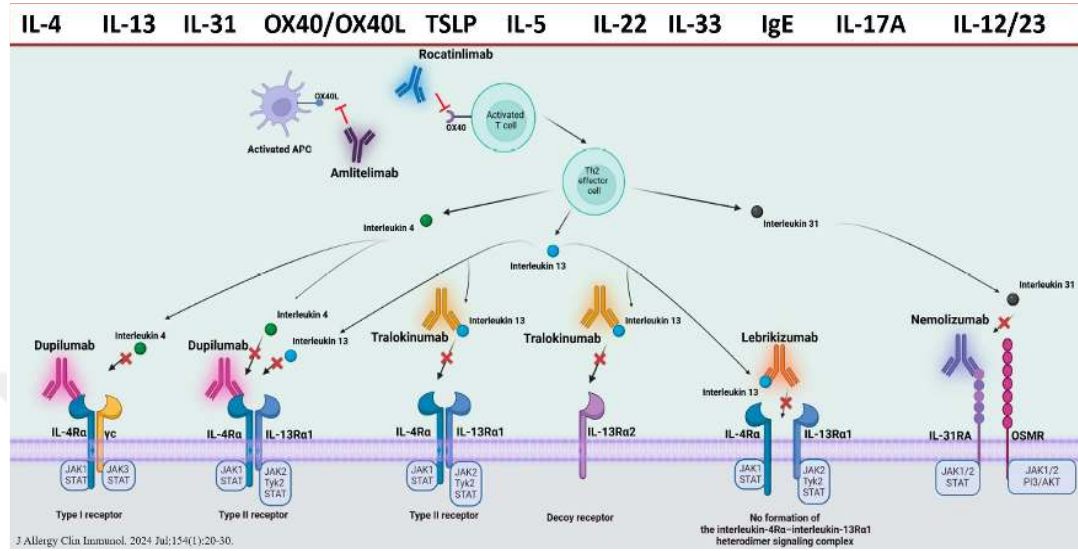
Uygulama genellikle haftada üç kez subkutan enjeksiyon şeklindedir. Yan etkiler çoğunlukla grip benzeri yakınmalar, iştah azalması ve geçici hematolojik değişikliklerdir. Tedavi süresince klinik değerlendirme ile birlikte temel kan sayımı ve biyokimyasal izlemler yapılmalıdır (162).

Uyarılar/kontrendikasyonlar: Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmez; aktif otoimmün hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır. Sık ve ağır enfeksiyon öyküsü bulunan hastalarda risk-fayda dengesi titizlikle değerlendirilmelidir (162).

#### **2.9.3.9. Biyolojik ajanlar**

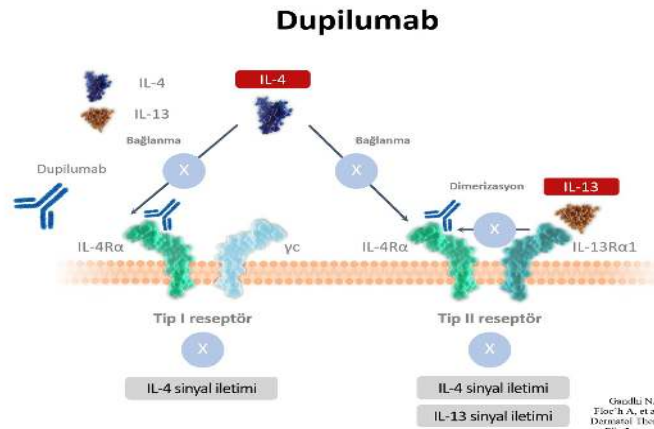
Orta ve ağır AD olgularında, topikal ya da klasik sistemik tedavilere yanıt alınamadığında biyolojik ajanlar giderek daha fazla gündeme gelmektedir. Bu ilaçlar, hastalığın patogenezinde rol oynayan belirli immünolojik yolları hedef alacak şekilde tasarlanmış olup çoğunlukla monoklonal antikör formundadır. Güncel çalışmalar, özellikle IL-4, IL-13, IL-31 ve OX40/OX40L yollarını baskılayan

moleküllerin etkili olabileceğini göstermekle beraber bazı ajanlar klinik kullanıma girmiş, bazıları ise ileri faz araştırmalarda değerlendirilmektedir. Şekil 13'te mevcut biyolojik tedavi seçenekleri özetlenmiştir.



Şekil 13. Atopik dermatit biyolojik tedavilerinin hedeflediği sitokin ve reseptörler

**2.9.3.9.1. Dupilumab:** Atopik dermatitte baskın olan Th2 aracılı inflamasyonu hedefleyen dupilumab, IL-4Rα'ya bağlanarak hem IL-4 hem de IL-13 sinyal yollarını kesintiye uğratar ve immün yanıtı zayıflatır. AD için onay alan ilk biyolojik ajan olması bu sınıftaki klinik kullanımın önünü açmıştır (163).



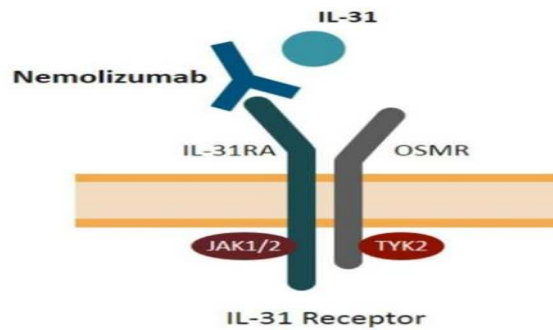
Şekil 14. Dupilumab etki mekanizması

Tedavi genellikle subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Erişkin ve  $\geq 60$  kg olan hastalarda, başlangıçta 600 mg yükleme dozu verilir, ardından iki haftada bir 300 mg idame tedavisi uygulanır. Vücut ağırlığı  $<60$  kg olan çocuklarda ise 400 mg yükleme sonrası iki haftada bir 200 mg devam edilir. Klinik yanıtı göre haftalık şemalar bazı olgularda değerlendirilebilir (164).

En sık görülen istenmeyen etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve oküler yakınmalardır (kuru göz, konjonktivit, blefarit). Nazofarenjit, baş ağrısı ve hafif gastrointestinal şikâyetler de bildirilebilir; nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları görülür. Oküler semptom gelişen hastalarda erken değerlendirme yararlıdır (165).

Belirgin aşırı duyarlılık öyküsü varlığında kullanılmamalıdır. Aktif ve kontrolsüz enfeksiyon durumlarında tedavi ertelenmeli; eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurularak bireyselleştirme yapılmalıdır (165).

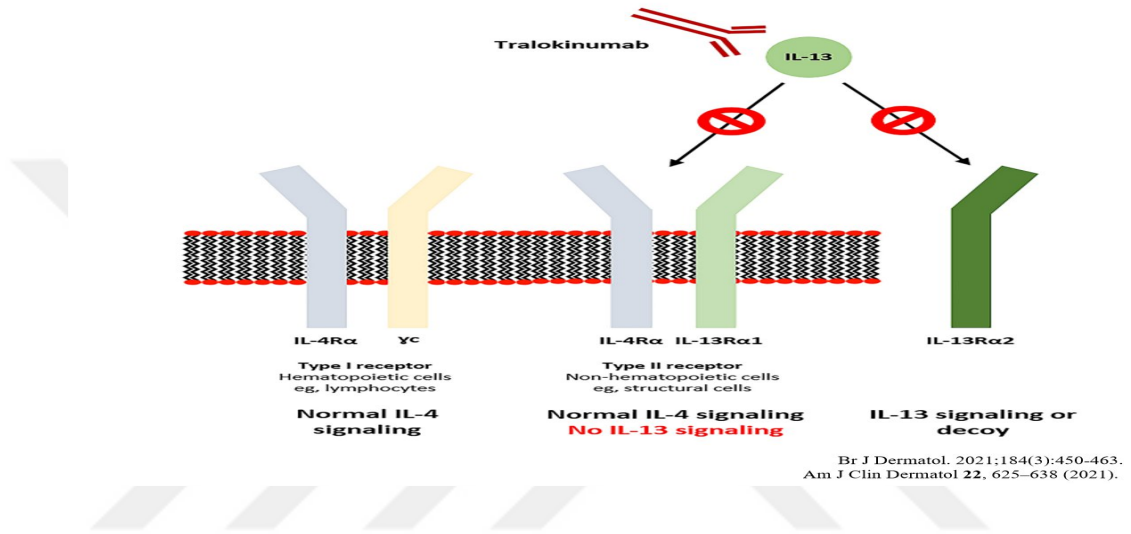
**2.9.3.9.2.Nemolizumab:**Nemolizumab, IL-31 reseptörüne bağlanarak kaşıntı ile ilişkili sinyali zayıflatır. Klinik çalışmalarda pruritus skorlarında ve uyku kalitesinde iyileşme dikkat çekmiştir. Uygulama genellikle 60 mg, 4 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklindedir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları ve nazofarenjit en sık bildirilen yan etkilerdir (166).



American Journal of Clinical Dermatology (2024) 25:179–193

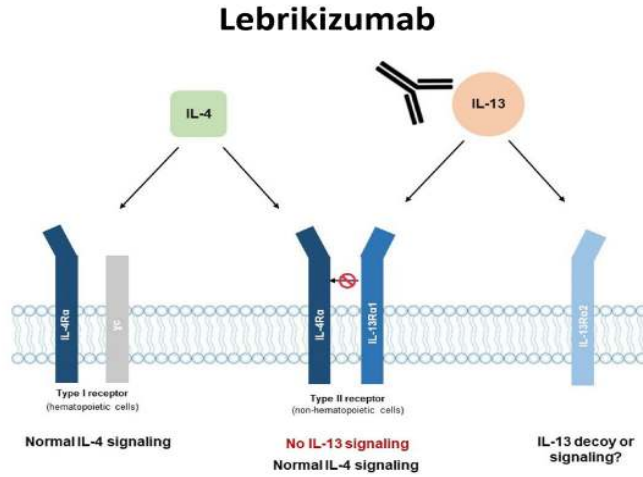
Şekil 15. Nemolizumab etki mekanizması

**2.9.3.9.3. Tralokinumab:**Tralokinumab, IL-13'ü nötralize eder.Erişkin hastalarda t edaviye 600 mg yükleme dozu ile başlanır ve ardından iki haftada bir 300 mg uygula nır. Klinik çalışmalarda cilt bulguları ve yaşam kalitesi göstergelerinde iyileşme sağl adığı gösterilmiştir. Konjonktivit ve enjeksiyon yeri reaksiyonları başlıca istenmeyen etkilerdir (167).



Şekil 16. Tralokinumab etki mekanizması

**2.9.3.9.4. Lebrikizumab:**Lebrikizumab da IL-13 hedefli bir monoklonal antikordur. Çalışmalarda 500 mg yükleme, ardından iki haftada bir 250 mg uygulama şemaları değerlendirilmiştir. Oküler ve enjeksiyon yeri reaksiyonları görülebilir (168).



American Journal of Clinical Dermatology (2023) 24:753–764

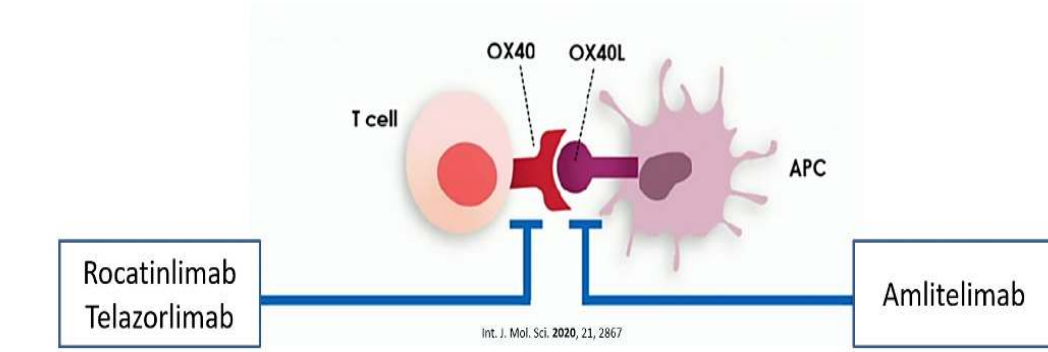
**Şekil 17.** Lebrikizumab etki mekanizması

**2.9.3.9.5. Telazorlimab:** Telazorlimab, OX40 reseptörüne bağlanıp T-hücre aktivasyonunu sınırlar. Erken faz çalışmalarda EASI ve kaşıntı ölçütlerinde gerileme bildirilmiştir; baş ağrısı ve geçici lenfopeni gibi yan etkiler izlenebilir (169).

**2.9.3.9.6. Rocatinlimab:** Rocatinlimab da OX40 hedefli bir antikordur ve genellikle 4 haftada bir subkutan uygulanır. Bazı çalışmalarda tedavi kesildikten sonra dahi klinik kazanımların bir kısmının korunduğu gözlenmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları ve hafif hematolojik değişiklikler rapor edilmiştir (170).

**2.9.3.9.7. Amlitelimab:** Amlitelimab, OX40 ligandını (OX40L) hedefleyen insan IgG4 antikordur; antijen sunan hücre-T hücresi etkileşimini zayıflatır. Faz II verileri EASI ve kaşıntı skorlarında düzelmeyi desteklemektedir. Baş ağrısı, farenjit ve geçici lenfopeni yaygın yan etkiler arasındadır (171).

## OX40 / OX40L



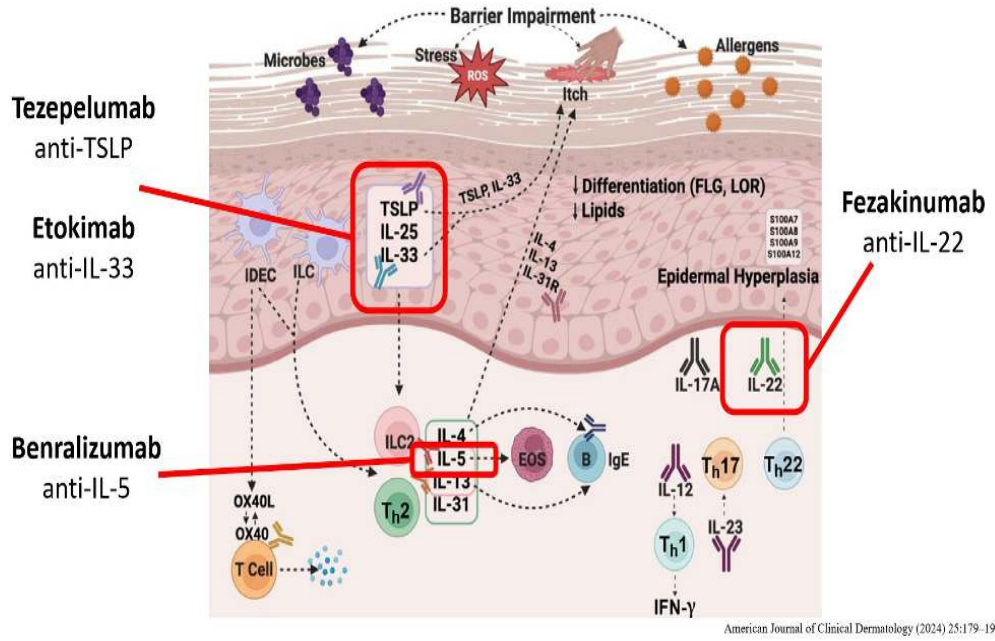
Şekil 18. OXO 40 yolu ve OX40 ligandını (OX40L) hedefleyen moleküller

**2.9.3.9.8. Tezepelumab:** Tezepelumab, bariyer bozulmasıyla ilişkili erken uyarı sitokini TSLP'yi nötralize eder. Erken faz çalışmalarda hastalık şiddeti ve pruritus üzerinde iyileşme bildirilmiştir (172).

**2.9.3.9.9. Etokimab:** Etokimab, IL-33 yolunu hedefler. Başlangıç inflamatuvar tetiklenmeyi azaltmaya yönelik tasarlanmıştır; küçük serilerde lezyon sayısı ve kaşıntıda gerileme rapor edilmiştir (173).

**2.9.3.9.10. Benralizumab:** Benralizumab, IL-5R $\alpha$ 'ya bağlanarak eozinofillerin apoptozunu indükler. Astımda yerleşik bir tedavidir; AD için faz II düzeyinde çalışılmaktadır (174).

**2.9.3.9.11. Fezakinumab:** Fezakinumab, IL-22'yi hedefler. Epidermal hiperplazi ve bariyer bozukluğu ile ilişkili bu yolun baskılanmasıyla bazı çalışmalarda SCORAD'da düşüş ve epidermal kalınlıkta azalma bildirilmiştir (175).



American Journal of Clinical Dermatology (2024) 25:179-193

Şekil 19. AD tedavisindeki yeni moleküller ve etki mekanizmaları

**2.9.3.9.12. Rituksimab:** Anti-CD20 antikoru rituksimab B-hücre popülasyonunu azaltır. AD’de sınırlı deneyim vardır; olgu bildirileri mevcut olmakla birlikte, geniş ölçekli kontrollü veriler yetersizdir ve rutin kullanım önerilmemektedir (176,177).

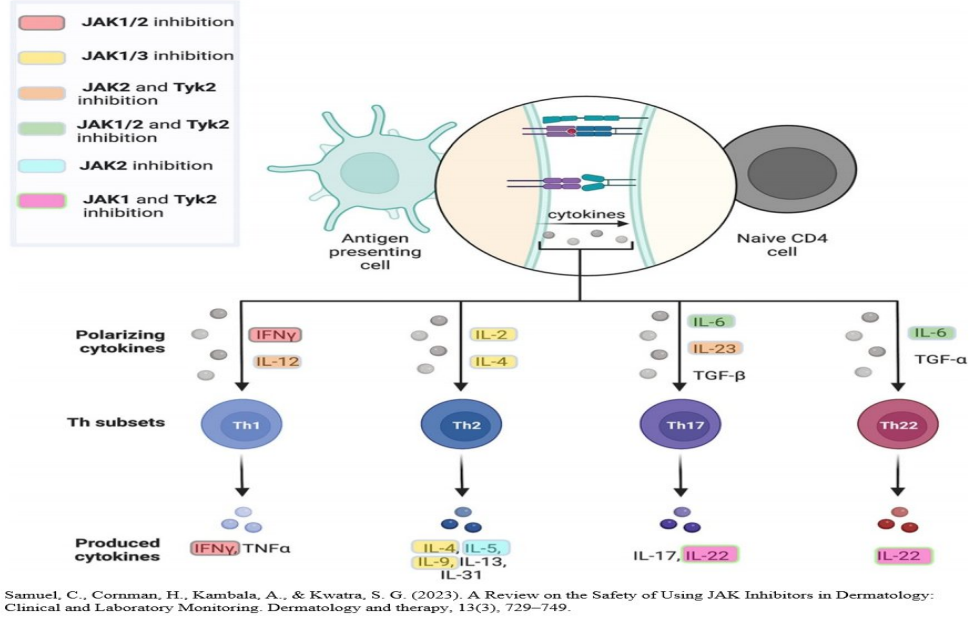
**2.9.3.9.13. Omalizumab:** Omalizumab, IgE’yi hedefleyerek yüksek afinite reseptörüne bağlanmasını engeller. AD’deki çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir; bu nedenle güncel kılavuzlarda rutin kullanım için önerilmez (178,179).

**2.9.3.9.14. Anti-TNF ajanlar:** TNF- $\alpha$ , inflamatuvar süreçte rol alsa da anti-TNF ajanlarının AD üzerindeki etkileri net değildir. Bazı serilerde geçici iyileşme bildirilirken, etkinliğin tutarsız olması ve alevlenme olasılığı nedeniyle AD için uygun bir biyolojik yaklaşım olarak kabul edilmez (180,181).

#### 2.9.3.10. JAK inhibitörleri

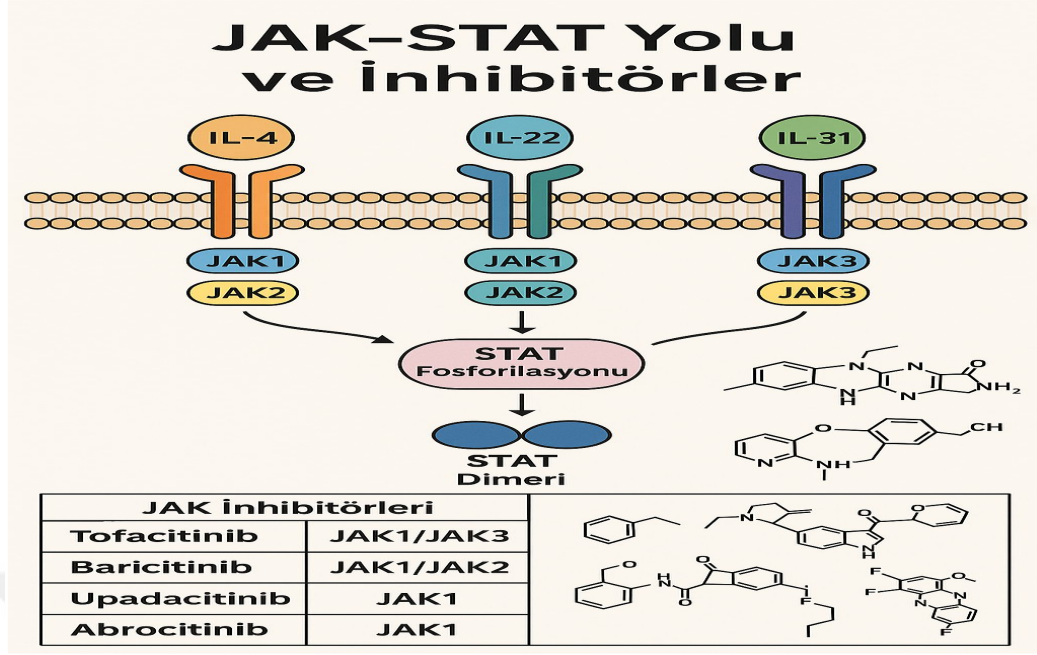
JAK-STAT hattı, pek çok sitokinin hücre içi iletimi için temel bir ara yüzdür. Bu çerçevede IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-4, IL-22, IL-31, IL-17, IL-23 ve IL-33 gibi araçlar

bu yol üzerinden etki gösterir; yolaktaki aşırı etkinlik, atopik dermatitte immün yanıtın sürmesine katkı sağlar (182). JAK inhibitörleri sinyal aktarımını keserek inflamatuvar aktiviteyi düşürür ve klinik belirtilerde gerileme sağlayabilir (183).



**Şekil 20.** Atopik dermatit patogenezinde rol alan T hücre alt grupları, sitokinler ve JAK inhibitörlerinin etki mekanizması

Son yıllarda tofacitinib, baricitinib, upadacitinib ve abrocitinib ile yapılan çalışmalar; orta-ağır olgularda kaşıntı şiddeti ile EASI/SCORAD gibi ölçütlerde anlamlı düzelmeler bildirmiştir (184,185). Güncel kullanıma bakıldığında upadacitinib (JAK1) ve abrocitinibin (seçici JAK1)  $\geq 12$  yaş için oral seçenekler arasında yer aldığı; baricitinibin (JAK1/2) ise özellikle Avrupa’da erişkin hastalarda tercih edildiği görülür (186,187). Ajan seçimi, hastalık aktivitesi, eşlik eden durumlar ve önceki tedavi deneyimlerine göre bireyselleştirilmelidir. Klinik pratiğe konu başlıca ajanlar ve hedef alt tipleri Şekil 21’de özetlenmiştir.

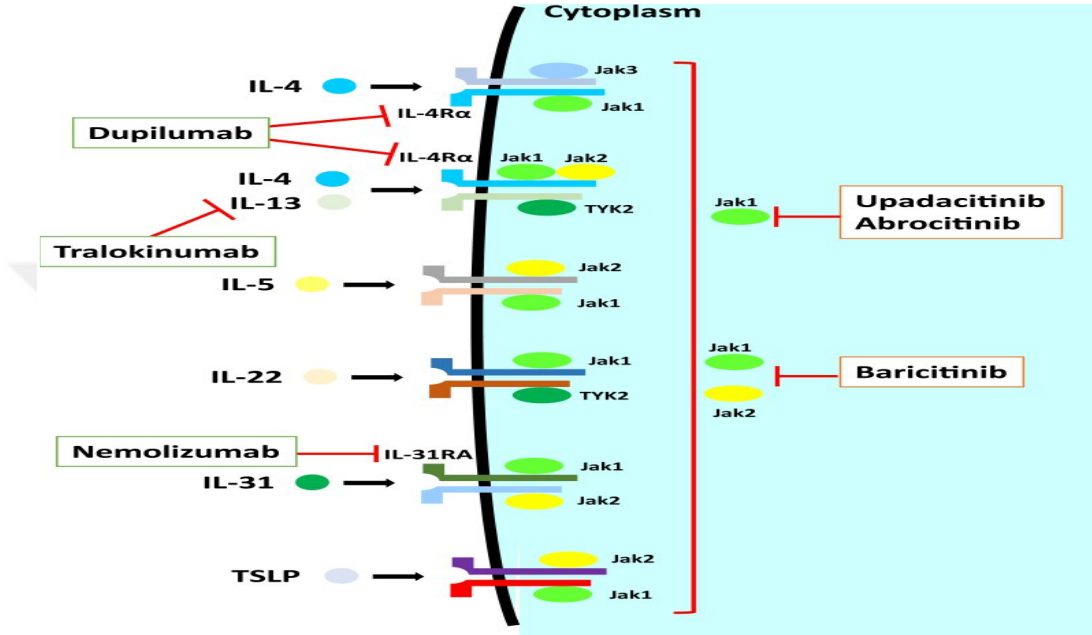


**Şekil 21.** Atopik dermatit tedavisinde kullanılan başlıca JAK inhibitörleri ve etki alanları

Güvenlik profili bakımından en sık nazofarenjit, baş ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve akne bildirilir. Daha nadiren herpes virüs reaktivasyonu, tromboembolik olaylar, lipidlerde artış ve hematolojik değişiklikler söz konusu olabilir (188). Bu nedenle uzun süreli tedavilerde risk etmenlerinin baştan taranması, uygun aralıklarla laboratuvar izlemi ve dikkatli hasta seçimi önemlidir; çoğu zaman diğer sistemik ya da biyolojik seçenekleri tolere edemeyen veya yanıt alamayan olgularda alternatif olarak değerlendirilir (189).

Topikal JAK inhibitörleri de yönetimde yer bulmaktadır. Ruxolitinib krem (JAK1/2)  $\geq 12$  yaş hafif-orta AD için onaylıdır; erken dönemde pruritusun hızla azalması ve EASI skorlarında iyileşme raporlanmıştır. Uygulama yerinde iritasyon, akneiform döküntüler ve herpes reaktivasyonu başlıca istenmeyen etkilerdir (190–192). Delgocitinib (JAK1/2/3 ve TYK2) Japonya’da erişkin ve pediatrik olgularda AD ve el egzaması için kullanılmakta; topikal formun inflamasyonu ve kaşıntıyı azaltırken bariyer onarımını desteklediği gösterilmiştir (193,194).

Özetle, JAK inhibitörleri — sistemik ya da topikal — AD tedavisinde çağdaş bir seçenek oluşturur; ancak hasta bazında yarar-risk dengesi dikkatle tartılmalı, özellikle uzun süreli planlarda yakın klinik ve laboratuvar izlemi sürdürülmelidir (195). Bu ajanların biyolojik tedavilerle birlikte hedeflediği yollar Şekil 22’de görüldüğü gibi özetlenmiştir.



**Şekil 22.** Atopik dermatit tedavisinde biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörlerinin hedeflediği sinyal yolları

#### 2.9.3.11. Fototerapi

Fototerapi, ultraviyole (UV) ışığın tedavi amacıyla dozlandırılmış ve kontrollü kullanımına dayanır. UVB 280–320 nm aralığındadır; klinik uygulamada geniş bant UVB (290–320 nm) kullanılmakla birlikte, atopik dermatitte en çok dar bant UVB (NB-UVB, 311–313 nm) tercih edilir. UVA genellikle psoralen eşliğinde (sistemik ya da topikal) PUVA protokolüyle verilir. Son yıllarda UVA1 (340–400 nm) de AD yönetimine eklenmiştir. Dalga boyuna göre NB-UVB, geniş bant UVB, UVA, UVA1, oral/banyo PUVA; ayrıca uygun olgularda 308 nm monokromatik eksimer ışık ve kombine UV-A/B düzenekleri seçenek oluşturur. Uygun seçilmiş hastalarda hekim gözetiminde ev tipi cihazlar da değerlendirilebilir (196,197).

Fototerapi, özellikle orta–ağır olgularda ve topikal tedaviyle yeterli kontrol sağlanamadığında ikinci basamak bir yaklaşımdır. NB-UVB, inflamasyonu ve kaşıntıyı azaltırken bariyer işlevindeki bozulmayı da iyileştirebilir; UVA1 ise akut alevlenme ve kalın/likeniye plaklarda yarar sağlayabilir. UV ışığı; enflamatuvar hücrelerde sitokin üretimini baskılar, T-hücre apoptozunu uyarır, Langerhans hücrelerinin antijen sunumunu azaltır ve stratum korneumda kalınlaşma ile bariyer bütünlüğünü destekler. Antimikrobiyal etkisiyle *Staphylococcus aureus* ve *Malassezia* kolonizasyonunda azalma da gözlenebilir (198).

Yöntem seçimi lezyonun yaygınlığı ve şiddeti, maliyet ve erişilebilirlik, hasta uyumu, deri fototipi, eşlik eden hastalıklar ve fotosensitiviteye yol açabilecek ilaçlar dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. En sık yan etkiler eritem, kaşıntı, batma/yanma yakınmalarıdır; daha seyrek lentigo, HSV reaktivasyonu, fotonikoliz, folikülit, yüzde hipertrikoz, çeşitli ışık erüpsiyonları ve melanoma dışı cilt kanserleri bildirilmektedir. Özellikle PUVA sırasında uygun göz koruması sağlanmazsa katarakt riski artar (199,200).

Fototerapi; yaygın fotosensitivite, lupus eritematosus, porfiria, albinizm, epidermodisplazi verrusiformis, ileri böbrek yetmezliği, gebelik/emzirme ve yaşam beklentisinin altı aydan kısa olduğu durumlarda kontrendikedir (201).

#### **2.9.3.12. İmmünoterapi**

Alerjen özgül immünoterapi (ASİT), duyarlı olunan alerjenin artan ya da sürdürüm dozlarında tekrarlayan uygulanmasına dayanan ve bağışıklık sisteminde tolerans geliştirmeyi hedefleyen bir yaklaşımdır. Alerjik rinit ve astımda yerleşik bir seçenek olmakla birlikte, atopik dermatitteki yeri net değildir; çünkü AD patogenezinde IgE aracılı süreçler kadar IgE-bağımsız mekanizmalar da etkindir (202).

Literatürde, özellikle ev tozu akarına duyarlı seçilmiş hastalarda, eşlik eden rinit/astım varlığında cilt bulgularında düzelme bildiren çalışmalar bulunur; öte yandan randomize kontrollü bazı çalışmalarda anlamlı fayda gösterilememiştir. Kanıtların heterojen ve sınırlı oluşu nedeniyle, ASİT'in AD'de rutinde önerilmesi mümkün görünmemektedir (202,203).

Uygulama yolu olarak subkutan (SCIT) ve dilaltı (SLIT) protokoller kullanılabilir. Aday seçimi; belirgin allerjen duyarlılığı, komorbid alerjik hastalıkların varlığı, tedaviye erişim ve uzun süren protokollere uyum gibi etkenler dikkate alınarak yapılmalıdır. SCIT için nadir de olsa sistemik reaksiyon riski bulunduğundan uygun donanım ve izlem gereklidir; SLIT’te genellikle lokal ağız-orofaringeal yakınmalar ön plandadır (203).

Sonuç olarak, ASİT AD’de seçilmiş olgularda ve çoğunlukla eşlik eden alerjik hastalıkların kontrolünü de hedefleyen bütüncül bir planın parçası olarak düşünülebilir; ancak mevcut kanıtlar ışığında genel kullanımı için yeterli dayanak yoktur (202,203).

#### **2.9.3.13. Diğer tedavi seçenekleri**

Atopik dermatit için standart yaklaşımların dışında çeşitli sistemik ajanlar denenmiştir; ancak çoğunun kanıt düzeyi sınırlıdır. Tosilizumab (anti-IL-6), birkaç olgu bildirisinde yararlı görünse de, mevcut veri seti klinik uygulamada rutine girmesi için yeterli değildir (204). İntravenöz immünoglobulin (IVIG) kimi hastalarda kısa süreli düzelme sağlayabilse de, geniş örneklemelerde bu etki tutarlı biçimde doğrulanmamış ve kullanım alanı dar kalmıştır (205). Apremilast (fosfodiesteraz-4 inhibitörü) AD’de araştırılmış bir diğer seçenektir; ancak şu anki klinik veriler, günlük pratiğe girecek düzeyde güçlü değildir (206).

Geçmişte değerlendirilen fakat etkinlik veya güvenlik açısından beklentiyi karşılamayan ajanlar arasında efalizumab, alfacept, timopentin, propiltiourasil, teofilin ve papaverin sayılabilir; bu ilaçlar günümüzde AD tedavisinde önerilmemektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay**

Araştırma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda retrospektif kohort şeklinde planlanmıştır. Etik onay, Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Onay No: 17.09.2025/310). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri uyarınca etik standartlara uygun şekilde yürütülmüştür.

### 3.2. Katılımcılar

Araştırmaya, 1 Ocak 2024 ile 15 Ağustos 2025 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvurarak orta-şiddetli atopik dermatit tanısı almış ve abrocitinib veya upadacitinib tedavisine başlanmış, 12–90 yaş aralığında olan kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya, en az bir tedavi izlem viziti kayıtlı olan hastalar alınmıştır. Eksik verisi bulunan veya yakın zamanda başka biyolojik tedavi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

### 3.3. Veri Toplama

Veriler hastane otomasyon sistemi (HBYS) ve hasta dosyaları kullanılarak retrospektif olarak toplanmıştır. Aşağıdaki bilgiler analiz için kaydedilmiştir:

**Demografik veriler:** Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eşlik eden sistemik hastalıklar, atopik dermatit süresi kaydedildi.

**Klinik veriler:** Tanı tarihi, tedaviye başlama tarihi, kullanılan ajan (abrocitinib veya upadacitinib), izlem vizitleri kaydedildi.

**Etkinlik değerlendirmeleri:** Eczema Area and Severity Index (EASI) ve Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) skorları – tedavi başlangıcı (0. ay), 1. ay, 4. ay ve 6. ayda kaydedildi.

**Güvenlik verileri:** Tedaviye bağlı advers etkiler, komplikasyonlar ve tedavi kesilme nedenleri kaydedilerek tedavi sürecinin güvenilirliği ve tolere edilebilirliği değerlendirildi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, medyan, min–maks, varyasyon katsayısı (CV%), %95 güven aralığı, korelasyon katsayısı (r), tutarlılık oranı ve ağırlıklı kappa (κ) gibi ölçütlerle özetlendi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılım varsayımı Kolmogorov–Smirnov testi ile incelendi. Normalliği sağlayan eşleştirilmiş ölçümlerde bağımlı örneklem t-testi, sağlamayanlarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler koşullara göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, gerektiğinde Yates düzeltmeli ki-kare ve hücre frekanslarının düşük olduğu durumlarda Fisher’in kesin testi uygulandı. Gerek görüldüğünde ek istatistiksel analizler yapıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak test edildi ve  $p \leq 0,05$  anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

##### **4.1. Demografik ve Klinik Özellikler**

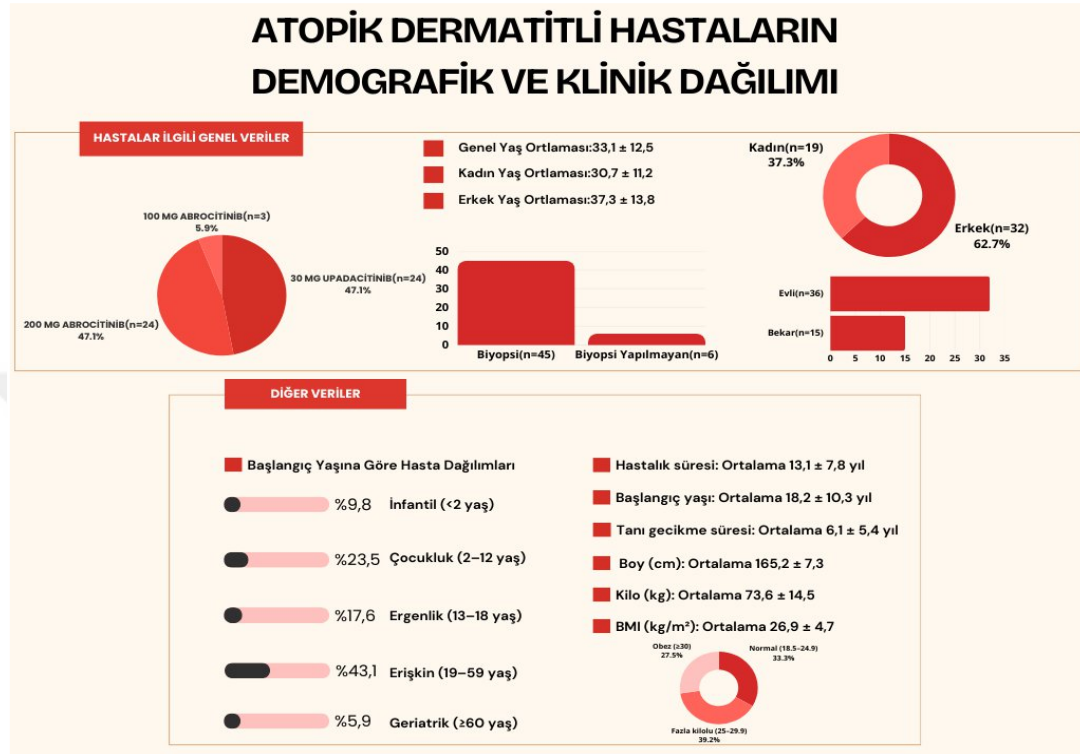
Atopik dermatitli hastaların genel özellikleri incelendiğinde; toplam 51 hastanın %62,7’si erkek (n=32), %37,3’ü kadın (n=19) idi. Genel yaş ortalaması  $33,1 \pm 12,5$  yıl, kadınlarda  $30,7 \pm 11,2$  yıl, erkeklerde ise  $37,3 \pm 13,8$  yıl bulundu. Hastaların ortalama başlangıç yaşı  $18,2 \pm 10,3$  yıl, tanı gecikme süresi  $6,1 \pm 5,4$  yıl, hastalık süresi ise  $13,1 \pm 7,8$  yıl olarak hesaplandı.

Başlangıç yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde; infantil (<2 yaş) %9,8, çocukluk (2–12 yaş) %23,5, ergenlik (13–18 yaş) %17,6, erişkin (19–59 yaş) %43,1 ve geriatric ( $\geq 60$  yaş) %5,9 oranında saptandı.

Antropometrik ölçümlerde hastaların ortalama boyu  $165,2 \pm 7,3$  cm, ortalama kilosu  $73,6 \pm 14,5$  kg idi. BMI ortalaması  $26,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> olup, hastaların %33,3’ü normal, %39,2’si fazla kilolu ve %27,5’i obez grubunda yer aldı.

Hastaların %70,6’sında biyopsi yapılmış, %29,4’ünde biyopsi bulunmamaktadır. Medeni durum açısından ise hastaların %70,6’sı evli, %29,4’ü bekardır.

Kullanılan ajanlar değerlendirildiğinde, en sık 30 mg upadastinib (%47,1) ve 200 mg abrocitinib (%47,1) tercih edilmiş olup, 100 mg abrocitinib %5,9 oranında kullanılmıştır. Bu bulgular Şekil 23’de özetlenmiştir.



Şekil 23. AD tanılı hastaların demografik ve klinik dağılımı

Çalışmada demografik ve klinik değişkenlerle tedavi yanıtı arasındaki olası ilişkiler değerlendirildi. Cinsiyet açısından bakıldığında kadın ve erkek hastalar arasında EASI-50, EASI-75 ve EASI-90 yanıt oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Yan etki gelişiminde de cinsiyete bağlı bir fark gözlenmedi.

Yaş değişkeni incelendiğinde, tedavi yanıtı ile yaş arasında anlamlı bir bağlantı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, yan etki sıklığı da yaş grupları arasında farklılık göstermedi.

Vücut kitle indeksi (BMI) ile tedavi yanıtı arasında ise zayıf bir ilişki izlendi. Obes hastalarda EASI-75’e ulaşma oranı anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,04$ ). EASI-90’da ise azalma eğilimi vardı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p>0,05$ ). Ancak, yan etki sıklığı ile BMI arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hastalık süresi değerlendirildiğinde, tedavi yanıtı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görüldü. Tanı gecikmesi ile yan etki sıklığı arasında da anlamlı bir bağlantı saptanmadı.

Hastalık başlangıç yaşı açısından yapılan analizde, farklı başlangıç yaş grupları arasında EASI yanıtlarında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Yan etki gelişiminin de başlangıç yaşı ile ilişkili olmadığı belirlendi.

#### **4.2. Prognostik Faktörlerin Dağılımı**

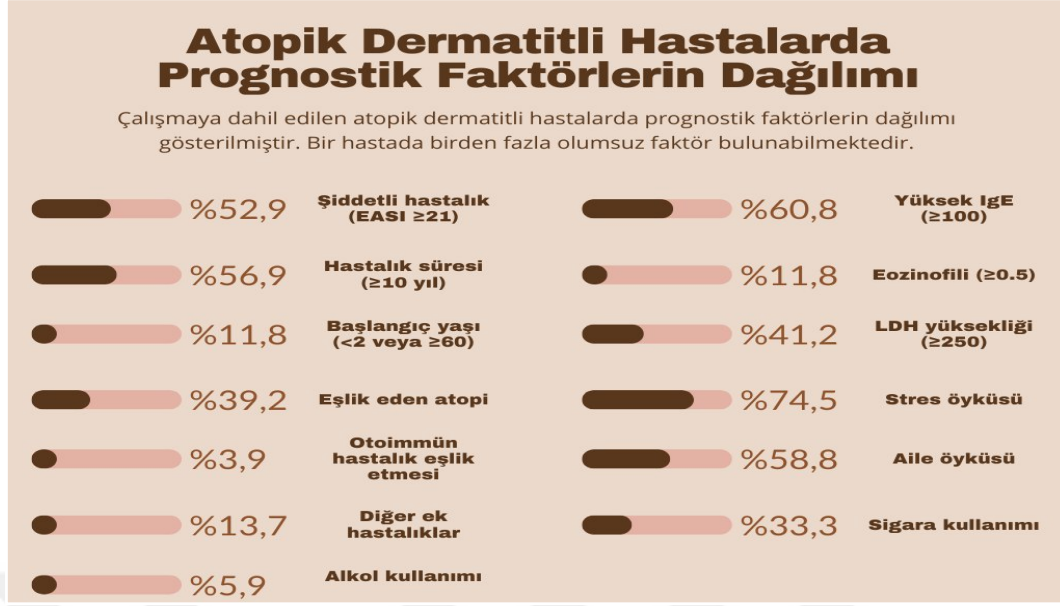
Çalışmaya dahil edilen atopik dermatitli hastalarda prognostik faktörler incelendiğinde, hastaların %52,9'unda şiddetli hastalık (EASI  $\geq 21$ ) mevcuttu. Hastalık süresi 10 yıl ve üzerinde olanların oranı %56,9 olarak belirlendi. Başlangıç yaşının  $<2$  veya  $\geq 60$  olması ise %11,8 oranında görüldü.

Eşlik eden atopi %39,2 oranında saptandı. Atopi türlerine bakıldığında; 16 hastada alerjik astım, 3 hastada alerjik rinit ve 1 hastada ürtiker mevcuttu.

Otoimmün hastalık birlikteliği %3,9 oranında gözlemlendi. Bu grupta 1 hastada alopesi universalis, 1 hastada çölyak hastalığı tespit edildi. Diğer ek hastalıklar %13,7 oranında raporlandı. Sigara kullanımı %33,3, alkol kullanımı ise %5,9 oranında bulundu.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, hastaların %60,8'inde yüksek IgE düzeyi ( $\geq 100$  IU/mL), %11,8'inde eozinofili ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) ve %41,2'sinde LDH yüksekliği ( $\geq 250$  U/L) vardı.

Psikososyal faktörlere bakıldığında, stres öyküsü oldukça yaygındı (%74,5). Ayrıca hastaların %58,8'inde pozitif aile öyküsü mevcuttu. Bu bulgular Şekil 24'de özetlenmiştir.



Şekil 24. AD tanılı hastalarda prognostik faktörlerin dağılımı

Çalışmada prognostik faktörlerle tedavi yanıtı ve yan etki profilleri arasındaki olası ilişkiler değerlendirildi.

Şiddetli hastalık (EASI  $\geq 21$ ) açısından yapılan incelemede, bu grupta EASI-50 ve EASI-75 yanıt oranlarının daha düşük olduğu görüldü. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p > 0,05$ ). Yan etki gelişimiyle de anlamlı bir bağlantı bulunmadı.

Hastalık süresi  $\geq 10$  yıl olan hastalarda tedavi yanıtlarının genel olarak daha düşük olduğu izlense de, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Yan etki sıklığı da hastalık süresi ile ilişkili değildi.

Başlangıç yaşı (<2 veya  $\geq 60$  yaş) dikkate alındığında, tedavi yanıt oranları benzer bulundu ve anlamlı bir fark görülmedi ( $p > 0,05$ ). Yan etki gelişimi de başlangıç yaşı ile ilişkili değildi.

Eşlik eden atopi (16 olgu astım, 2 olgu alerjik rinit, 1 olgu ürtiker) varlığında EASI yanıtlarında belirgin bir farklılık izlenmedi. Ancak bu grupta pruritus yanıtı (NRS-4) oranlarının görece daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p = 0,06$ , sınırda anlamlılık).

Otoimmün hastalık birlikteliği olan hastalarda (1 olgu alopesi universalis, 1 olgu çölyak hastalığı) tedavi yanıtlarının daha düşük olduğu görüldü, ancak düşük hasta sayısı nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde;Yüksek IgE düzeyi ( $\geq 100$  IU/mL) olanlarda EASI-75 yanıt oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,04$ ). EASI-90 yanıt oranlarında ise azalma olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). Eozinofili ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) bulunan hastalarda tedavi yanıt oranları daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). LDH yüksekliği ( $\geq 250$  U/L) olanlarda özellikle EASI-90 yanıt oranlarının daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p=0,05$ , sınırda anlamlılık). EASI-75'te hafif azalma gözlenirse de istatistiksel anlamlılık oluşmadı ( $p>0,05$ ). Bu grupta ayrıca yorgunluk ve baş ağrısı yan etkilerinin daha sık bildirildiği tespit edildi ( $p=0,07$ ).

Bu grupta ayrıca yorgunluk ve baş ağrısı yan etkilerinin daha sık bildirildiği tespit edildi ( $p=0,07$ ).

Stres öyküsü olan hastalarda EASI-75 yanıt oranlarının belirgin olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,03$ ). Ayrıca bu grupta subjektif yan etkiler (uyku bozukluğu, baş ağrısı) daha sık raporlandı ( $p=0,05$ ).

Aile öyküsü ile tedavi yanıtı veya yan etki gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Sigara ve alkol kullanımı açısından yapılan incelemelerde, tedavi yanıtı ve yan etki sıklığı üzerinde anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

#### **4.3. Geçmiş Tedavi Dağılımları**

Çalışmaya dahil edilen atopik dermatitli hastaların geçmiş tedavi öyküleri incelendiğinde, en sık kullanılan tedavi yöntemlerinin topikal steroid (%100), nemlendirici (%100) ve sistemik steroid (%100) olduğu görüldü. Bunları sırasıyla topikal kalsinörin inhibitörleri (%92,2) ve oral antihistaminikler (%84,3) izledi.

İmmünesupresif tedaviler arasında siklosporin %24 oranında tercih edilmişti. Daha nadir kullanılan biyolojik ve hedefe yönelik ajanlar arasında ise baricitinib (%23,5), dupilumab (%9,8), dapson (%3,9), PUVA (%2), omalizumab (%2) ve metotreksat (%2) yer aldı. Bu bulgular Şekil 25’de özetlenmiştir.



**Şekil 25.** AD tanılı hastalarda geçmiş tedavi dağılımları

Çalışmada geçmiş tedavi öyküsü ile hem tedavi yanıtı hem de yan etki profilleri arasındaki olası ilişkiler incelendi. Hiçbir geçmiş tedavi (topikal steroid, topikal kalsinörin inhibitörü, nemlendirici, oral antihistaminik, sistemik steroid, siklosporin, baricitinib, dupilumab, dapson, PUVA) ile EASI-50/75/90 yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm  $p > 0,05$ ). Ancak eğilim açısından değerlendirildiğinde, daha önce dupilumab kullanmış olan hastalarda 4. ay EASI-75 yanıtının daha yüksek olduğu görüldü; fakat bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı ( $p \approx 0,056$ ;  $n=5$ ). Benzer şekilde 6. ayda da dupilumab öyküsü olan hastalarda EASI-75 yanıtı daha yüksek seyretmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Yan etkiler açısından bakıldığında ise “herhangi bir yan etki” görülme oranı geçmiş tedavi öyküsü ile ilişkili bulunmadı (tüm  $p > 0,05$ ).

#### 4.4. Tedavi Yanıtı

Çalışmada başlangıçta tüm hastaların EASI ve NRS skorları kaydedilmiş, ardından bu skorlar 1., 4. ve 6. aylarda tekrar değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtlarını daha iyi incelemek ve karşılaştırmak amacıyla, bu veriler üzerinden EASI-50, EASI-75, EASI-90 ve NRS-4 yanıt oranları sonradan hesaplanmıştır. Çalışmada 30 mg upadacitinib 24 hastada, 200 mg abrocitinib 24 hastada ve 100 mg abrocitinib ise yalnızca 18 yaş altındaki 3 çocuk hastada kullanılmıştır. Genel olarak tüm gruplarda, takip süresi ilerledikçe tedavi yanıtlarında belirgin artış izlenmiştir.

**4.4.1. 30 mg upadacitinib tedavi yanıtları:** Çalışmada 30 mg upadacitinib kullanan 24 hastanın tedavi yanıtları incelendiğinde, hem EASI hem de NRS-4 skorlarında tedavi süresi boyunca belirgin bir iyileşme izlendi.

EASI yanıtları değerlendirildiğinde:

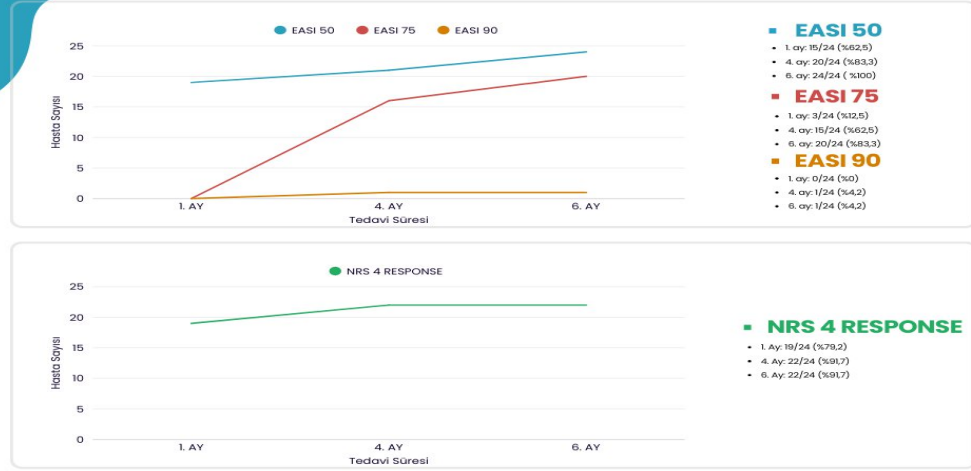
- EASI-50: 1. ayda 15/24 hasta (%62,5) yanıt verirken, 4. ayda bu oran 20/24 (%83,3)'e ve 6. ayda 24/24 (%100)'e yükseldi.
- EASI-75: 1. ayda yalnızca 3/24 hasta (%12,5) yanıtlı iken, 4. ayda 15/24 (%62,5) ve 6. ayda 20/24 (%83,3) hastada EASI-75 yanıtı elde edildi.
- EASI-90: Daha katı yanıt kriteri olan EASI-90, 1. ayda 0/24 (%0), 4. ayda 1/24 (%4,2) ve 6. ayda 1/24 (%4,2) hasta ile sınırlı kaldı.

NRS-4 yanıtları incelendiğinde:

- 1. ayda 19/24 hasta (%79,2) yanıt verirken, bu oran 4. ayda 22/24 (%91,7) ve 6. ayda da aynı şekilde 22/24 (%91,7) olarak korundu.

Sonuç olarak, 30 mg upadacitinib tedavisinde özellikle EASI-50 ve EASI-75 yanıtlarında hızlı ve sürdürülebilir bir artış gözlemlendi. Ancak, EASI-90 yanıtları oldukça sınırlı kaldı. NRS-4 skorları ise erken dönemde yüksek düzeye ulaşarak tedavi süresince korunmuş oldu. Bu bulgular Şekil 26'da özetlenmiştir.

## 30 MG UPADACİTİNİB



Şekil 26. 30 mg upadacitinib tedavi yanıtları

**4.4.2. 200 mg abrocitinib tedavi yanıtları:** Çalışmada 200 mg abrocitinib kullanan 24 hastanın tedavi sonuçları incelendiğinde, zamanla EASI ve NRS-4 skorlarında anlamlı ve kademeli bir iyileşme gözlemlendi.

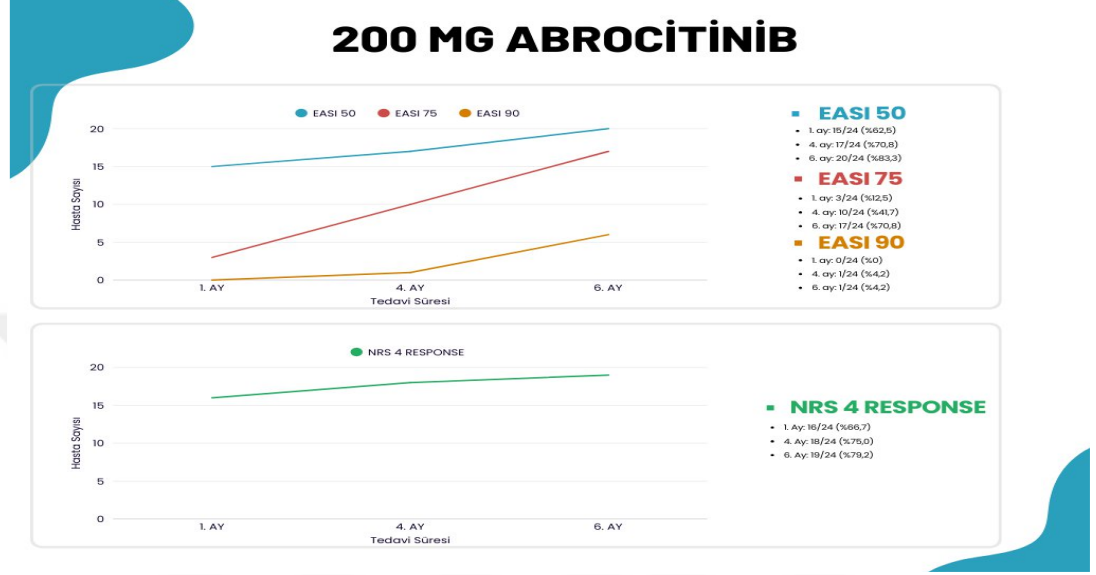
EASI yanıtları değerlendirildiğinde:

- EASI-50: 1. ayda 15/24 hasta (%62,5) yanıtlı iken, 4. ayda 17/24 (%70,8) ve 6. ayda 20/24 (%83,3) oranına ulaştı.
- EASI-75: 1. ayda yalnızca 3/24 hasta (%12,5) yanıt verdi. 4. ayda bu oran 10/24 (%41,7)'e yükseldi ve 6. ayda 17/24 (%70,8) düzeyine ulaştı.
- EASI-90: Daha katı yanıt kriterinde, 1. ayda yanıt gözlenmedi (0/24, %0). 4. ayda 1/24 hasta (%4,2) ve 6. ayda da yine 1/24 hasta (%4,2) EASI-90 yanıtına ulaştı.

NRS-4 yanıtları incelendiğinde:

- 1.ayda 16/24 hasta (%66,7), 4. ayda 18/24 hasta (%75,0) ve 6. ayda 19/24 hasta (%79,2) yanıt elde etti.

Sonuç olarak, 200 mg abrocitinib kullanan hastalarda EASI-50 ve EASI-75 yanıtlarında belirgin ve istikrarlı bir artış izlendi. EASI-90 yanıtları ise oldukça sınırlı kaldı. NRS-4 skorları, tedavi süresince düzenli şekilde artarak semptomlarda anlamlı bir iyileşme sağladı. Bu bulgular Şekil 27’de özetlenmiştir.



Şekil 27. 200 mg abrocitinib tedavi yanıtları

**4.4.3. 100 mg abrocitinib tedavi yanıtları:** 100 mg abrocitinib yalnızca 18 yaş altındaki 3 çocuk hastada kullanılmıştır.

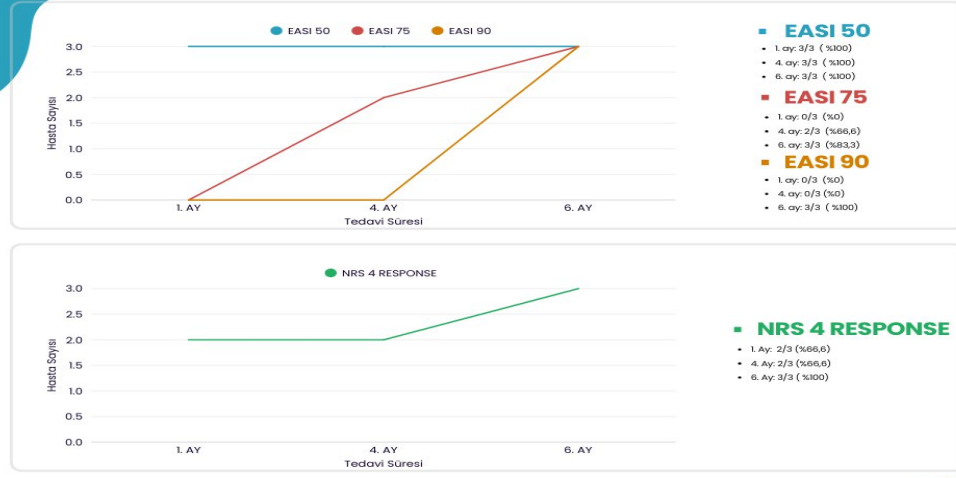
EASI yanıtları incelendiğinde;

- EASI-50: 1., 4. ve 6. aylarda tüm hastalar (%100) yanıtlıydı.
- EASI-75: 1. ayda hiç yanıt görülmezken (0/3, %0), 4. ayda 2/3 (%66,6) ve 6. ayda 3/3 (%83,3) yanıt elde edildi.
- EASI-90: 1. ve 4. aylarda yanıt izlenmedi (0/3, %0), ancak 6. ayda tüm hastalar 3/3 (%100) EASI-90 yanıtına ulaştı.

NRS-4 yanıtları değerlendirildiğinde ise;

- 1. ayda 2/3 hasta (%66,6), 4. ayda yine 2/3 hasta (%66,6) ve 6. ayda 3/3 hasta (%100) yanıtlıydı. Bu bulgular Şekil 28’de özetlenmiştir.

## 100 MG ABROCİTİNİB



Şekil 28. 100 mg abrocitinib tedavi yanıtları

Çalışmada 30 mg upadacitinib ve 200 mg abrocitinib gruplarında EASI-50, EASI-75, EASI-90 ve NRS-4 yanıtları karşılaştırıldı. Yalnızca üç çocuk hastada kullanılan 100 mg abrocitinib için hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı.

EASI-50 yanıtları değerlendirildiğinde, her iki grupta da 1. ayda %62,5 oranında yanıt elde edildi ve anlamlı fark bulunmadı ( $p=1,00$ ). 4. ayda upadacitinib grubunda %83,3, abrocitinib grubunda ise %70,8 oranında EASI-50 yanıtı gözlemlendi; bu fark klinik olarak dikkat çekici olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,27$ ). 6. ayda upadacitinib grubunda tüm hastalar (%100) EASI-50'ye ulaşırken, abrocitinib grubunda bu oran %83,3 olarak saptandı; fark anlamlılığa oldukça yakındı ( $p\approx 0,05$ ). Bu sonuç, upadacitinibin uzun dönemde daha üstün olabileceğine işaret etmektedir.

EASI-75 yanıtlarında ise 1. ayda her iki grupta da %12,5 oranında yanıt elde edildi ( $p=1,00$ ). 4. ayda upadacitinib %62,5, abrocitinib %41,7 oranında yanıt sağladı; bu fark istatistiksel anlamlılığa yaklaşmakla birlikte anlamlı değildi ( $p=0,14$ ). 6. ayda upadacitinib grubunda %83,3, abrocitinib grubunda %70,8 oranında yanıt alındı ( $p=0,27$ ). Genel olarak upadacitinib grubunda daha yüksek yanıt oranları izlendi.

EASI-90 yanıtları her iki tedavi grubunda oldukça düşüktü. 1. ayda yanıt gözlenmedi. 4. ve 6. aylarda her iki grupta da yalnızca 1 hasta (%4,2) EASI-90 yanıtına ulaştı. Bu nedenle gruplar arasında fark bulunmadı.

NRS-4 yanıtları incelendiğinde, 1. ayda upadacitinib grubunda %79,2, abrocitinib grubunda %66,7 oranında yanıt elde edildi ( $p=0,34$ ). 4. ayda bu oranlar sırasıyla %91,7 ve %75,0 olarak bulundu ( $p=0,12$ ). 6. ayda upadacitinib grubunda %91,7, abrocitinib grubunda %79,2 oranında yanıt izlendi ( $p=0,26$ ). Farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da upadacitinib grubunda daha yüksek oranlar dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak, her iki ajan da etkin olmakla birlikte, upadacitinib özellikle 6. ayda EASI-50 ve NRS-4 yanıtlarında klinik açıdan daha yüksek başarı göstermiştir. Ancak hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle çoğu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Tablo 9.** Upadacitinib ve Abrocitinib gruplarında tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

| Zaman Noktası | Yanıt Ölçütü | Upadacitinib (n=24) | Abrocitinib (n=24) | p-değeri |
|---------------|--------------|---------------------|--------------------|----------|
| 1. Ay         | EASI-50      | 15/24 (%62,5)       | 15/24 (%62,5)      | 1,00     |
|               | EASI-75      | 3/24 (%12,5)        | 3/24 (%12,5)       | 1,00     |
|               | EASI-90      | 0/24 (%0)           | 0/24 (%0)          | -        |
|               | NRS-4        | 19/24 (%79,2)       | 16/24 (%66,7)      | 0,34     |
| 4. Ay         | EASI-50      | 20/24 (%83,3)       | 17/24 (%70,8)      | 0,27     |
|               | EASI-75      | 15/24 (%62,5)       | 10/24 (%41,7)      | 0,14     |
|               | EASI-90      | 1/24 (%4,2)         | 1/24 (%4,2)        | 1,00     |
|               | NRS-4        | 22/24 (%91,7)       | 18/24 (%75,0)      | 0,12     |
| 6. Ay         | EASI-50      | 24/24 (%100)        | 20/24 (%83,3)      | 0,05     |
|               | EASI-75      | 20/24 (%83,3)       | 17/24 (%70,8)      | 0,27     |
|               | EASI-90      | 1/24 (%4,2)         | 1/24 (%4,2)        | 1,00     |
|               | NRS-4        | 22/24 (%91,7)       | 19/24 (%79,2)      | 0,26     |

#### 4.5. Yan Etki Profilleri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi süresince gelişen yan etkiler ve laboratuvar değişiklikleri ayrıntılı olarak incelendi. Bulgular tedavi gruplarına göre şu şekildedir:

#### **4.5.1. 30 mg upadacitinib yan etki profili**

Laboratuvar parametrelerinde yalnızca 1 hastada lipid değişikliği ve 1 hastada nötrofil değerinde değişiklik saptandı. Nazofarenks, üriner sistem, herpes veya tüberküloz enfeksiyonu gelişmedi.

Genel yan etkiler arasında ise en sık ciltte akne (6 hasta, %25,0) ve halsizlik (3 hasta, %12,5) görüldü. Daha nadir olarak baş ağrısı, eklem ağrısı, kilo alımı, uyku bozukluğu, gastrointestinal bozukluk ve tromboz (SVO) her biri 1 hastada (%4,2) rapor edildi.

#### **4.5.2. 200 mg abrocitinib yan etki profili**

Laboratuvar parametrelerinde 3 hastada KCFT yüksekliği, ayrıca lipid, nötrofil ve hemoglobin değerlerinde 1'er hastada değişiklik saptandı. Enfeksiyon açısından 3 hastada nazofarenks enfeksiyonu, 1 hastada herpes enfeksiyonu izlendi; üriner sistem ve tüberküloz enfeksiyonu ise görülmedi.

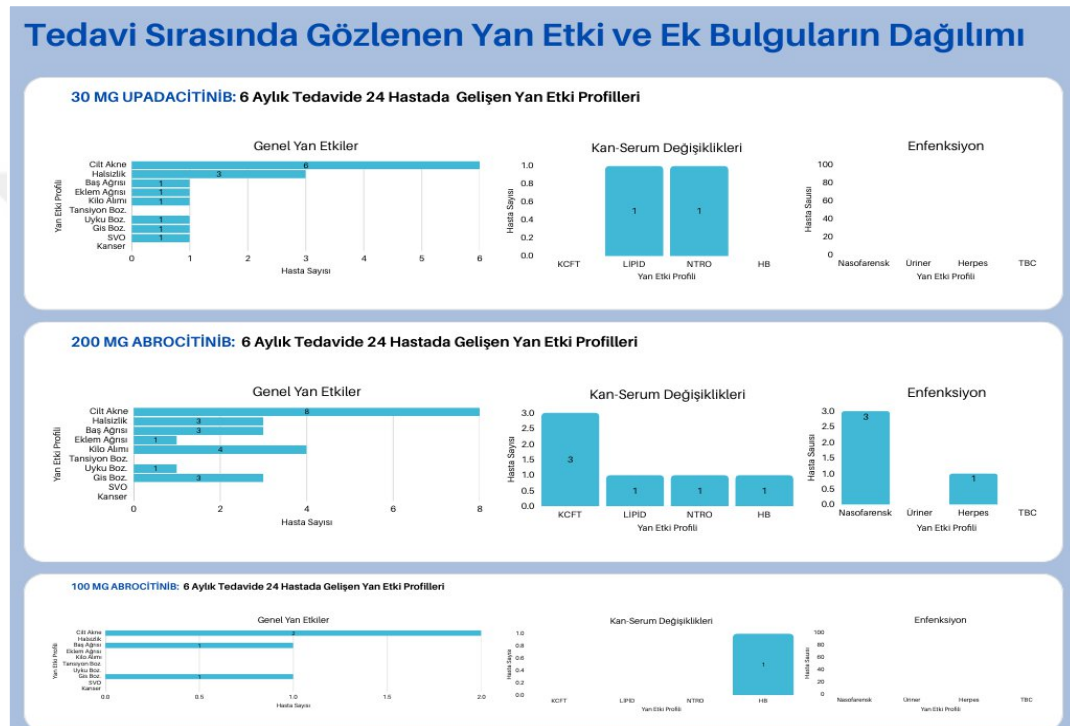
Genel yan etkiler arasında en sık ciltte akne (8 hasta, %33,3) ve halsizlik (3 hasta, %12,5) yer aldı. Bunun yanı sıra baş ağrısı (3 hasta, %12,5), eklem ağrısı (1 hasta, %4,2), kilo alımı (4 hasta, %16,7), uyku bozukluğu (1 hasta, %4,2) ve gastrointestinal bozukluk (3 hasta, %12,5) rapor edildi.

#### **4.5.3. 100 mg abrocitinib yan etki profili**

Laboratuvar parametrelerinde yalnızca 1 hastada hemoglobin değerinde değişiklik saptandı. Nazofarenks, üriner sistem, herpes ve tüberküloz enfeksiyonu ise gelişmedi.

Genel yan etkiler arasında ciltte akne (2 hasta, %66,7) en sık görülen bulgu oldu. Bunun dışında baş ağrısı (1 hasta, %33,3) ve gastrointestinal bozukluk (1 hasta, %33,3) rapor edildi.

Yan etki profilleri tedavi gruplarına göre farklılık göstermekle birlikte, özellikle ciltte akne, halsizlik ve gastrointestinal yakınmalar ön planda olup, bu bulgular Şekil 29’da özetlenmiştir.



**Şekil 29.** Tedavi sırasında gözlenen yan etki ve ek bulgular

Üç tedavi grubu (30 mg upadacitinib, 200 mg abrocitinib ve 100 mg abrocitinib) arasında yan etki profilleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (tüm  $p>0,05$ ). Ancak bazı eğilimler dikkat çekiciydi. Özellikle 200 mg abrocitinib grubunda akne (%33,3) ve kilo alımı (%16,7) diğer gruplara kıyasla daha sık görüldü. 30 mg upadacitinib grubunda ise tromboz (SVO olayı) yalnızca 1 hastada ortaya çıktı. 100 mg abrocitinib grubunda ( $n=3$ ) gözlenen yan etkiler ise örneklem küçüklüğü nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı bir değerlendirmeye olanak sağlamadı. Genel olarak, yan etkiler tedavi grupları arasında benzer bir dağılım göstermekteydi.

## 5. TARTIŞMA

Atopik dermatit (AD), kronik seyri ve yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda biyolojik ve hedefe yönelik küçük moleköl tedavilerinin kullanıma girmesi, özellikle orta-ağır AD olgularında tedavi seçeneklerini genişletmiştir. Çalışmada JAK1 inhibitörleri olan upadacitinib ve abrocitinib tedavilerinin gerçek yaşam koşullarındaki etkinlik ve güvenlik profilleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, literatürdeki klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlarla genel olarak uyumlu olmakla birlikte, bazı farklılıklar da göstermektedir.

### 5.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Atopik dermatit, genellikle erişkinlerde kadın predominansı gösteren bir hastalık olarak tanımlansa da, özellikle ileri yaş erişkinlerde erkeklerde daha yüksek prevalans bildirilmektedir (207). Bununla birlikte, çalışmada erkek hastaların oranı baskındır. Bu farklılığın, çalışmanın üçüncü basamak bir merkeze ait olması ve başvuran hastaların daha şiddetli, dirençli ya da kronik formlara sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde de, şiddetli klinik fenotipe sahip hastalarda erkek cinsiyetin daha baskın olduğu bazı gerçek yaşam serileriyle uyumlu bulgular mevcuttur (208).

Çalışmada ortalama BMI'nin 'fazla kilolu' aralığında bulunması, obezitenin atopik dermatitle (AD) olan güçlü ilişkisini destekler niteliktedir. Literatürde, obezitenin sistemik inflamasyonu artırarak AD patogeneze katkıda bulunduğu ve cilt bariyer fonksiyonlarını bozarak hastalık şiddetini ağırlaştırdığı bildirilmiştir (209, 210). Bu doğrultuda, obez bireylerde EASI-75 gibi tedavi yanıt hedeflerine ulaşma oranlarının daha düşük seyretmesi, hem inflamatuvar yük hem de tedaviye yanıtta azalma ile açıklanabilir. Ayrıca obezitenin kaşıntı-uyku bozukluğu döngüsünü derinleştirdiği ve yaşam kalitesini belirgin şekilde azalttığı da klinik olarak gösterilmiştir (211, 212). Bu nedenle çalışmada obez bireylerde tedavi yanıtlarının daha düşük bulunması, obezitenin AD üzerindeki olumsuz etkilerini açıklayan bu mekanizmalarla tutarlılık göstermektedir.

Çalışmada AD başlangıç yaşı büyük ölçüde çocukluk ve ergenlik dönemine yoğunlaşmakla birlikte, erişkin başlangıçlı olgular da gözlenmiştir. AD'nin çoğunlukla 5 yaş altı dönemde başladığı, ancak erişkin başlangıçlı formların da giderek daha fazla tanındığı bildirilmektedir (207). Hastalık süresinin ortalama  $\geq 10$  yıl olması, hasta grubunun daha kronik ve dirençli bir fenotipe sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, üçüncü basamak başvuruya ait merkezlerde daha önce çoklu tedavi deneyimi olan bireylerin sık yer aldığı hasta profiliyle uyumludur (208). Tanı gecikmesi süresinin bazı bireylerde uzun olması, özellikle erişkin başlangıçlı AD'nin diğer dermatolojik hastalıklarla (kontakt dermatit, seboreik dermatit vb.) karışabilmesine bağlanabilir. Literatürde AD tanısının klinik olarak konulduğu, ancak atipik olgularda bu sürecin uzayabildiği vurgulanmaktadır (213).

Hastaların %70,6'sında biyopsi yapılmış olması, merkezimizde histopatolojik doğrulamanın atipik ya da dirençli olgularda sıklıkla tercih edildiğini göstermektedir. Literatürde biyopsinin AD tanısında genellikle gerekli olmadığı, ancak tanıdan emin olunmayan olgularda başvurulduğu belirtilmektedir (214). Bu oran, çalışmanın üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle genel prevalansın üzerinde olabilir.

Medeni durum açısından hastaların %70,6'sının evli olması, AD'nin yaşam kalitesini, sosyal ilişkileri ve psikolojik refahı olumsuz etkilediği; kronik cilt hastalıklarında ilişkilerde zorluklar yaşanabileceği bildirilmektedir (211). Ancak çalışmada evli birey oranının yüksek olması, erişkin hasta profili ve toplum yapısıyla ilişkili olabilir.

## **5.2. Prognostik Faktörler ve Biyobelirteçler**

Çalışma grubunda  $EASI \geq 21$  oranının yüksek olması, üçüncü basamak merkeze başvuran hastalarda daha şiddetli ve dirençli bir fenotipin baskın olabileceğini göstermektedir (208). Bu durum, sistemik tedavi gereksiniminin arttığı hastalarda daha fazla klinik yük ile başvurulduğunu ve gerçek yaşam verilerinin randomize kontrollü çalışmalardan farklılaşabileceğini desteklemektedir. Başlangıç yaşı  $< 2$  veya  $\geq 60$  olan hastaların düşük oranda olması ve bu yaş gruplarında tedavi yanıt farkı izlenmemesi, önceki çalışmalarda da yaştan tek başına belirleyici bir prognostik faktör olmadığını desteklemektedir (207).

Yüksek total IgE düzeyinin EASI-75 başarısını düşürdüğü gözlemi, IgE'nin olası negatif prognostik değeri üzerine yapılan çalışmalara paraleldir (216, 217). Özellikle Scala ve arkadaşlarının 2024 tarihli biyobelirteç odaklı çalışmasında, yüksek IgE düzeylerinin daha ağır fenotip ve tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (216). Tolino ve arkadaşlarının tralokinumab tedavisiyle yürütülen çalışmasında da düşük IgE düzeyine sahip bireylerin daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir (217). Benzer şekilde yüksek LDH seviyeleri ile EASI-90 başarısının azalması, inflamatuvar yükün tedavi yanıtını zorlaştırdığını göstermektedir (218). LDH yüksekliği gösteren olgularda yorgunluk ve baş ağrısı gibi yan etkilerin daha sık görülmesi, bu hastalarda sistemik yan etkilerle ilgili daha dikkatli bir takip gerektirdiğini düşündürmektedir (219).

Eozinofili varlığında tedavi yanıtlarında azalma eğilimi gözlenmiştir, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Literatürde eozinofil aktivitesinin, özellikle daha ağır AD fenotiplerinde tedaviye dirençle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (220). Stres öyküsünün oldukça yaygın olduğu (%74,5) çalışmada, EASI-75 başarısını belirgin şekilde azalttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, AD'nin psikoneuroimmünolojik eksenle olan karmaşık etkileşiminin klinik çıktılarına yansımaları göstermektedir (221, 211). Stresin pruritus şiddetini artırdığı, uyku kalitesini bozduğu ve kaşıma davranışlarını tetiklediği; böylece tedavi etkinliğini dolaylı biçimde azaltabileceği bildirilmektedir (211). Bu nedenle, tedavi planlamasında psikososyal faktörlerin göz önünde bulundurulması, özellikle kaşıntı kontrolü ve relapsların önlenmesi açısından klinik değere sahiptir.

Eşlik eden atopik hastalıklar (özellikle alerjik astım) ile EASI skorları arasında anlamlı fark izlenmezken, bu grupta pruritus yanıtlarının daha düşük seyretmesi dikkat çekicidir. Bu bulgu, astım ve atopik bireylerde nöroinflamatuvar eşiklerin farklı olabileceğini düşündürmektedir (222). Otoimmün hastalık birlikteliği olan (alopeci universalis ve çölyak) bireylerde de tedavi yanıtı daha düşük izlenmiştir; ancak düşük örneklem nedeniyle bu sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Aile öyküsü pozitif olan hastalarla tedavi yanıtı veya yan etki sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sigara ve alkol kullanımı açısından da anlamlı bir fark izlenmemiştir; ancak bu faktörlerin sistemik inflamasyonu dolaylı yollarla

etkileyebileceği için geniş örneklemlili çalışmalarda tekrar değeriendirilmesi gerekmektedir.

### 5.3. Geçmiş Tedavi Öyküsü

Çalışma grubundaki atopik dermatitli hastaların geçmiş tedavi öyküsünde en sık uygulanan yaklaşımlar; topikal steroid, nemlendirici ve sistemik steroid kullanımı olmuştur. Bu durum, AD tedavisinde birinci basamak yaklaşımın hâlen topikal ajanlar olduğunu gösteren güncel kılavuzlarla uyumludur (214). Bunu takiben topikal kalsinörin inhibitörleri ve oral antihistaminikler oldukça yüksek oranda kullanılmıştır. Kalsinörin inhibitörlerinin özellikle yüz ve intertriginöz bölgelerde tercih edildiği, antihistaminiklerin ise kaşıntı kontrolü amacıyla destekleyici olarak kullanıldığı bilinmektedir (210). Bu kullanım örüntüsü, hastaların çoğunun konvansiyonel tedavi basamaklarından geçtiğini ve daha önce çeşitli evrelerde tedavi denenmiş bireylerden oluştuğunu göstermektedir.

İmmüsupresif ajanlar arasında siklosporin, hem etkili hem de hızlı yanıt potansiyeli nedeniyle uzun yıllardır orta-ağır AD olgularında kullanılan bir seçenek olup, çalışmada %24 oranında tercih edilmiştir. Ancak son yıllarda siklosporin kullanımında azalma ve hedefe yönelik ajanlara yönelim olduğu bildirilmektedir (223). Bu bağlamda baricitinib, dupilumab, omalizumab gibi biyolojik ve JAK inhibitörü ajanların daha az sayıda hastada kullanılmış olması, hem erişim sınırlılıkları hem de bu ajanların görece yeni olmasıyla ilişkilidir (224). Literatürde de, biyolojik ajanlara geçişin genellikle daha dirençli, uzun süredir tedavi gören veya klasik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda tercih edildiği belirtilmektedir (225, 226, 227).

Geçmiş tedavi öyküsü ile tedavi yanıtları arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, dupilumab öyküsü olan hastalarda hem 4. hem de 6. ayda EASI-75 başarısının daha yüksek seyrettiği dikkat çekmiştir. Literatürde, daha önce dupilumab kullanan hastaların özellikle fenotipik uyum ve immünolojik özelliklerine göre tedaviye daha hızlı yanıt verdikleri bildirilmektedir (227, 226). Bu durum, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının önemini vurgulamaktadır.

Baricitinib gibi JAK inhibitörlerine ilişkin yapılan ağ meta-analizlerde de özellikle ergen hastalarda EASI-75 başarısının yüksek olduğu, ancak yan etki profillerinin dikkatle izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (228). Buna karşılık, çalışmada geçmiş

tedavi öyküsü ile yan etki gelişimi arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bununla birlikte, önceki biyolojik tedavi deneyimi olan hastaların bazı subjektif yan etkileri daha az raporlaması, bu hasta grubunun tedaviye uyum açısından daha motive ya da deneyimli olabileceğini düşündürmektedir.

#### **5.4. Tedavi Yanıtları**

Çalışmada 30 mg upadacitinib kullanan hastalarda EASI-50 ve EASI-75 oranlarının 6. ayda sırasıyla %100 ve %83,3'e ulaşması, bu ajanın etkinliği konusunda literatürdeki uzun dönem gerçek yaşam verileriyle büyük ölçüde örtüşmektedir (229, 230). Gregoriou ve arkadaşlarının upadacitinib ile yaptığı çalışmada 48. haftada EASI-75 başarısının %100 olarak bildirilmiş olması, bu bulgulara paralel niteliktedir (229). Ayrıca EASI-50'ye ulaşan hasta oranının 1. aydan itibaren %62,5 gibi yüksek bir oranda başlaması, ilacın erken etkili olduğunu göstermektedir. NRS-4 skorlarının da 1. ayda %79,2'ye, 6. ayda ise %91,7'ye ulaşması, JAK1 inhibitörlerinin antipruritik etkisinin hızlı ve sürdürülebilir olduğunu göstermektedir (231). Bununla birlikte, EASI-90 gibi daha katı yanıt kriterlerinde yanıt sınırlı (%4,2) kalmış, bu durum literatürde de genellikle daha uzun süreli takiplerde anlamlı hale geldiği bildirilen bir örüntüyü yansıtmaktadır (232, 233).

Çalışmada 200 mg abrocitinib kullanan hastalarda EASI-75 oranı 6. ayda %70,8 olarak izlenmiş olup, bu oran JADE MONO-1 ve JADE EXTEND gibi büyük randomize kontrollü çalışmalarda bildirilen oranlarla oldukça uyumludur (234, 231). EASI-50 başarısı 6. ayda %83,3'e ulaşmış ve NRS-4 skorları da benzer şekilde 6. ayda %79,2 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, abrocitinib'in etkili bir antipruritik ajan olduğunu ve semptom kontrolünde sürdürülebilir yanıt sağladığını ortaya koymaktadır. Ancak EASI-90 başarısının yalnızca %4,2 oranında kalması, tıpkı upadacitinib'de olduğu gibi daha uzun süreli tedavi gereksinimini düşündürmektedir (233).

Çalışmada her iki ajan doğrudan karşılaştırılmış ve özellikle 6. ayda upadacitinib grubunda EASI-50 ve EASI-75 oranlarının abrocitinib grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (%100 vs. %83,3 ve %83,3 vs. %70,8). Ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmakla birlikte, klinik olarak dikkat çekicidir. Bu bulgular, literatürde upadacitinib ve abrocitinib'in karşılaştırıldığı gerçek yaşam çalışmalarını desteklemektedir.

Arslan ve arkadaşlarının retrospektif karşılaştırmalı çalışmasında abrocitinib grubunda EASI-75, EASI-90 ve EASI-100 oranları sırasıyla %100, %91,7 ve %75 iken; upadacitinib grubunda bu oranlar %88,9, %70,8 ve %54,2 olarak bildirilmiştir (235). Bu çalışma, her iki ajanın yüksek etkinliğe sahip olduğunu ancak bireysel yanıt değişkenlikleri gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmada upadacitinib grubunda 6. ayda %100 EASI-50 ve %83,3 EASI-75 başarısı elde edilmesi, bu ajanın hızlı başlangıçlı ve etkili bir seçenek olduğunu desteklemektedir. Diğer yandan, abrocitinib grubunda da benzer düzeyde yanıtlar elde edilmiştir ve bu da literatürdeki karşılaştırmalı meta-analizlerde gözlenen bulgularla uyumludur (236).

NRS-4 skorları açısından bakıldığında da her iki ajan erken dönemde antipruritik etkinlik göstermiştir. Baricitinib, upadacitinib ve abrocitinib gibi JAK1 inhibitörlerinin nöral yollara etki ederek kaşıntı hissini baskılaması bu hızlı etki mekanizmasını açıklamaktadır (231, 236).

Sonuç olarak, çalışmada elde edilen veriler; upadacitinib'in kısa vadede daha hızlı ve güçlü yanıtlar sağlayabildiğini, abrocitinib'in ise izlem süresi ilerledikçe benzer düzeyde etkinliğe ulaşabildiğini göstermektedir. Her iki ajan da güvenli ve etkili tedavi seçenekleri sunmakta olup, hasta özelliklerine göre kişiselleştirilmiş tedavi planlarında başarıyla kullanılabilir.

### **5.5. Yan Etki Profilleri**

Çalışmada, JAK inhibitörleri ile tedavi edilen atopik dermatitli hastalarda gözlenen yan etki profilleri, ilaca ve dozlara göre detaylandırılmıştır. Genel olarak tüm gruplarda en sık bildirilen yan etkiler arasında ciltte akne, halsizlik ve gastrointestinal yakınmalar öne çıkmaktadır. Enfeksiyon sıklığı ise düşük seviyede kalmıştır.

30 mg upadacitinib grubunda (%25) ve 200 mg abrocitinib grubunda (%33,3) akne gelişimi en sık bildirilen dermatolojik bulgulardan biri olmuştur. Literatürde de upadacitinib ve abrocitinib kullanımına bağlı olarak akne sıklığında artış olduğu, bunun yüksek JAK1 afinitesi ve IL-6, IFN gibi sitokin yollarının inhibisyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (237). Özellikle genç yaş, yüksek doz kullanımı ve akne öyküsü olan bireylerde bu riskin daha fazla olduğu raporlanmıştır (238). Çalışmada da yüksek doz abrocitinib (200 mg) grubunda daha fazla akne bildirilmesi

bu gözlemle uyumludur.

Lipid değişiklikleri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hematolojik parametrelerde dalgalanmalar, özellikle abrocitinib grubunda daha belirgin izlenmiştir. Bu bulgular, faz 3 klinik çalışmalarda da abrocitinib için one çıkan laboratuvar yan etkileri arasında yer almaktadır (219). Upadacitinib kullanan hastalarda ise ciddi laboratuvar bozuklukları nadir olup, genel güvenlik profili literatürde de gerçek yaşam verileriyle desteklenmektedir (208).

Çalışmada nadiren bildirilen ancak dikkat çekici bir bulgu da, 30 mg upadacitinib grubunda görülen tek bir tromboz (serebrovasküler olay) vakasıdır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık taşımayan izole bir vaka olsa da, JAK inhibitörleriyle nadir de olsa tromboembolik olayların bildirilmiş olması, bu ajanlar kullanılırken risk değerlendirmesinin dikkatli yapılmasını gerektirmektedir (233).

 tedavi grubu karşılaştırıldığında yan etki sıklığında anlamlı fark saptanmamakla birlikte, küçük örneklemli 100 mg abrocitinib grubunda değerlendirme gücünün kısıtlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak, çalışmadaki bulgular JAK inhibitörlerinin etkin ve tolere edilebilir ajanlar olduğunu, ancak özellikle dermatolojik ve metabolik yan etkiler açısından bireysel hasta değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır.

## **6. SONUÇ**

Atopik dermatit, yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkileyen, kronik ve sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. Geleneksel tedavi yaklaşımlarına dirençli olgularda, hedefe yönelik yeni ajanlar hastalara umut vaat etmektedir. Bu alışmada, JAK1 inhibitörleri olan upadacitinib ve abrocitinib'in erişkin atopik dermatitli hastalardaki gerçek yaşam etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler, her iki ajanın da kısa sürede etkili semptom kontrolü sağladığını ve hastaların büyük kısmında cilt bulgularında belirgin düzelme meydana getirdiğini göstermektedir. Özellikle upadacitinib, tedaviye yanıt oranlarında daha hızlı ve daha güçlü bir başarı profili sergilemiş; kaşıntı gibi yaşam kalitesini doğrudan etkileyen semptomlarda da kalıcı iyileşme sağlamıştır.

Bununla birlikte, abrocitinib de semptom kontrolü ve tolerabilite açısından etkili bulunmuş, geniş hasta grubunda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Gözlenen yan etkiler ise genellikle hafif düzeyde olup, ciddi advers olay oranı oldukça düşüktür.

Bu bulgular, JAK1 inhibitörlerinin güncel atopik dermatit tedavi algoritmasında önemli bir yer edindiğini ve klinik uygulamada güçlü bir alternatif sunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle sistemik steroid ve immünsupresif ajanlara yanıt vermeyen hastalarda, bu ajanların bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri içinde değerlendirilmeleri gerektiği açıktır.

Uzun dönem takip verileriyle bu tedavilerin sürdürülebilir etkinlik ve güvenlik profilleri daha net biçimde ortaya konulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Nutten, S. (2015). *Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors*. Annals of Nutrition and Metabolism, 66 (Suppl. 1), 8–16.
2. Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. Lancet (London, England), 387(10023), 1109–1122.
3. Silverberg, J. I., & Hanifin, J. M. (2013). Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. The Journal of allergy and clinical immunology, 132(5), 1132–1138.
4. Barbarot, S., Auziere, S., Gadkari, A., Girolomoni, G., Puig, L., Simpson, E. L., Margolis, D. J., de Bruin-Weller, M., & Eckert, L. (2018). Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy, 73(6), 1284–1293.
5. Vakharia, P.P., Chopra, R. & Silverberg, J.I. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. Am J Clin Dermatol 19, 15–22 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0299-4>
6. Akan, A., Dibek-Mısırlıoğlu, E., Civelek, E., Vezir, E., & Kocabaş, C. N. (2020). Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. Allergologia et immunopathologia, 48(2), 175–181.

7. Sidbury, R., Davis, D. M., Cohen, D. E., Cordoro, K. M., Berger, T. G., Bergman, J. N., Chamlin, S. L., Cooper, K. D., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Krol, A., Margolis, D. J., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverman, R. A., Simpson, E. L., Tom, W. L., Williams, H. C., Elmets, C. A., Block, J., ... American Academy of Dermatology (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), 327–349.
8. Carter Haag, Andrew Alexis, Valeria Aoki, Robert Bissonnette, Andrew Blauvelt, Raj Chovatiya, Michael J Cork, Simon G Danby, Lawrence F Eichenfield, Kilian Eyerich, Melinda Gooderham, Emma Guttman-Yassky, Dirk-Jan Hijnen, Alan D Irvine, Norito Katoh, Dedee F Murrell, Yael A Leshem, Adriane A Levin, Ida Vittrup, Jill I Olydam, Raquel L Orfali, Amy S Paller, Yael Renert-Yuval, David Rosmarin, Jonathan I Silverberg, Jacob P Thyssen, Sonja Ständer, Nicholas Stefanovic, Gail Todd, JiaDe Yu, Eric L Simpson, A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council, *British Journal of Dermatology*, Volume 192, Issue 1, January 2025, Pages 135–143.
9. Deckers, I. A., McLean, S., Linssen, S., Mommers, M., van Schayck, C. P., & Sheikh, A. (2012). Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS one*, 7(7), e39803.
10. Williams H. C. (2000). Epidemiology of atopic dermatitis. *Clinical and experimental dermatology*, 25(7), 522–529. Williams, H., Robertson, C., Stewart, A., Aït-Khaled, N., Anabwani, G., Anderson, R., Asher, I., Beasley, R., Björkstén, B., Burr, M., Clayton, T., Crane, J., Ellwood, P., Keil, U., Lai, C., Mallol, J., Martinez, F., Mitchell, E., Montefort, S., Pearce, N., ... Weiland, S. K. (1999). Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 103(1 Pt 1), 125–138.

11. Xu, F., Yan, S., Li, F., Cai, M., Chai, W., Wu, M., Fu, C., Zhao, Z., Kan, H., Kang, K., & Xu, J. (2012). Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PloS one*, 7(5), e36174.
12. Wollenberg, A., Werfel, T., Ring, J., Ott, H., Gieler, U., & Weidinger, S. (2023). Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international*, 120(13), 224–234.
13. Galli, E., Cinicola, B., Carello, R., Caimmi, S., Brindisi, G., De Castro, G., Zicari, A. M., Tosca, M. A., Manti, S., Martelli, A., Calvani, M., Cravidi, C., Marseglia, G. L., Cardinale, F., Miraglia Del Giudice, M., Caffarelli, C., & Duse, M. (2020). Atopic dermatitis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(11-S), e2020011.
14. Li, Y., Jing, D., Huang, Y., Su, J., Li, J., Li, J., Tao, J., Shan, S., Wang, X., Kang, X., Wu, B., Chen, X., Shen, M., & Xiao, Y. (2021). Association of antibiotics use in preschool age with atopic and allergic skin diseases in young adulthood: a population-based retrospective cohort study. *BMJ open*, 11(9), e047768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047768>
15. Perkin, M. R., & Strachan, D. P. (2022). The hygiene hypothesis for allergy - conception and evolution. *Frontiers in allergy*, 3, 1051368.
16. Leung, D. Y., & Bieber, T. (2003). Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 361(9352), 151–160.
17. Boguniewicz, M., & Leung, D. Y. (2011). Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological reviews*, 242(1), 233–246.
18. Gallay, C., Meylan, P., Mermoud, S., Johannsen, A., Lang, C., Rivolta, C., & Christen-Zaech, S. (2020). Genetic predisposition and environmental factors associated with the development of atopic dermatitis in infancy: a prospective birth cohort study. *European journal of pediatrics*, 179(9), 1367–1377.
19. Odhiambo, J. A., Williams, H. C., Clayton, T. O., Robertson, C. F., Asher, M. I., & ISAAC Phase Three Study Group (2009). Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(6), 1251–8.e23.

20. Palmer, C. N., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. P., Goudie, D. R., Sandilands, A., Campbell, L. E., Smith, F. J., O'Regan, G. M., Watson, R. M., Cecil, J. E., Bale, S. J., Compton, J. G., DiGiovanna, J. J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Sergeant, A., ... McLean, W. H. (2006). Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*, 38(4), 441–446.
21. Reich, K., Westphal, G., König, I. R., Mössner, R., Schupp, P., Gutgesell, C., Hallier, E., Ziegler, A., & Neumann, C. (2003). Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 148(6), 1237–1241.
22. Guéniche, A., Benyacoub, J., Buetler, T. M., Smola, H., & Blum, S. (2006). Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *European journal of dermatology : EJD*, 16(5), 511–517.
23. Schmidt, A. D., & de Guzman Strong, C. (2021). Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis. *Experimental dermatology*, 30(8), 1150–1155.
24. Sandilands, A., Sutherland, C., Irvine, A. D., & McLean, W. H. (2009). Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of cell science*, 122(Pt 9), 1285–1294.
25. Elias P. M. (2005). Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *The Journal of investigative dermatology*, 125(2), 183–200.
26. Janssens, M., van Smeden, J., Gooris, G. S., Bras, W., Portale, G., Caspers, P. J., Vreeken, R. J., Hankemeier, T., Kezic, S., Wolterbeek, R., Lavrijsen, A. P., & Bouwstra, J. A. (2012). Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *Journal of lipid research*, 53(12), 2755–2766.
27. Marenholz, I., Nickel, R., Rüschemdorf, F., Schulz, F., Esparza-Gordillo, J., Kerscher, T., Grüber, C., Lau, S., Worm, M., Keil, T., Kurek, M., Zaluga, E., Wahn, U., & Lee, Y. A. (2006). Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118(4), 866–871.

28. Kezic, S., & Jakasa, I. (2016). Filaggrin and Skin Barrier Function. *Current problems in dermatology*, 49, 1–7.
29. Irvine, A. D., McLean, W. H., & Leung, D. Y. (2011). Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine*, 365(14), 1315–1327.
30. Rawlings, A. V., & Harding, C. R. (2004). Moisturization and skin barrier function. *Dermatologic therapy*, 17 Suppl 1, 43–48.
31. Kantor, R., & Silverberg, J. I. (2017). Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert review of clinical immunology*, 13(1), 15–26.
32. Stefanovic, N., Irvine, A. D., & Flohr, C. (2021). The Role of the Environment and Exposome in Atopic Dermatitis. *Current treatment options in allergy*, 8(3), 222–241.
33. Kim, Y. M., Kim, J., Han, Y., Jeon, B. H., Cheong, H. K., & Ahn, K. (2017). Short-term effects of weather and air pollution on atopic dermatitis symptoms in children: A panel study in Korea. *PloS one*, 12(4), e0175229.
34. De Benedetto, A., Rafaels, N. M., McGirt, L. Y., Ivanov, A. I., Georas, S. N., Cheadle, C., Berger, A. E., Zhang, K., Vidyasagar, S., Yoshida, T., Boguniewicz, M., Hata, T., Schneider, L. C., Hanifin, J. M., Gallo, R. L., Novak, N., Weidinger, S., Beaty, T. H., Leung, D. Y., Barnes, K. C., ... Beck, L. A. (2011). Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127(3), 773–86.e867.
35. Tsakok, T., Woolf, R., Smith, C. H., Weidinger, S., & Flohr, C. (2019). Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *The British journal of dermatology*, 180(3), 464–474.
36. Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 1.
37. Beck, L. A., Thaçi, D., Hamilton, J. D., Graham, N. M., Bieber, T., Rocklin, R., Ming, J. E., Ren, H., Kao, R., Simpson, E., Ardeleanu, M., Weinstein, S. P., Pirozzi, G., Guttman-Yassky, E., Suárez-Fariñas, M., Hager, M. D., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., & Radin, A. R. (2014). Dupilumab treatment in adults with

moderate-to-severe atopic dermatitis. *The New England journal of medicine*, 371(2), 130–139.

38. Spergel, J. M., & Paller, A. S. (2003). Atopic dermatitis and the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 112(6 Suppl), S118–S127.
39. Noda, S., Suárez-Fariñas, M., Ungar, B., Kim, S. J., de Guzman Strong, C., Xu, H., Peng, X., Estrada, Y. D., Nakajima, S., Honda, T., Shin, J. U., Lee, H., Krueger, J. G., Lee, K. H., Kabashima, K., & Guttman-Yassky, E. (2015). The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 136(5), 1254–1264.
40. Howell, M. D., Kim, B. E., Gao, P., Grant, A. V., Boguniewicz, M., DeBenedetto, A., Schneider, L., Beck, L. A., Barnes, K. C., & Leung, D. Y. (2009). Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(3 Suppl 2), R7–R12.
41. Totté, J. E., van der Feltz, W. T., Hennekam, M., van Belkum, A., van Zuuren, E. J., & Pasmans, S. G. (2016). Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*, 175(4), 687–695.
42. Le Floch, A., Allinne, J., Nagashima, K., Scott, G., Birchard, D., Asrat, S., Bai, Y., Lim, W. K., Martin, J., Huang, T., Potocky, T. B., Kim, J. H., Rafique, A., Papadopoulos, N. J., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Murphy, A. J., Sleeman, M. A., & Orengo, J. M. (2020). Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*, 75(5), 1188–1204. <https://doi.org/10.1111/all.14151>
43. Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and asthma proceedings*, 40(2), 84–92.
44. Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2021). The basic immunology of asthma. *Cell*, 184(6), 1469–1485.
45. Agrawal, R., Wisniewski, J. A., & Woodfolk, J. A. (2011). The role of regulatory T cells in atopic dermatitis. *Current problems in dermatology*, 41, 112–124.

46. Ständer, S., & Steinhoff, M. (2002). Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Experimental dermatology*, 11(1), 12–24.
47. Criado, P. R., Jardim Criado, R. F., Ianhez, M., & Miot, H. A. (2025). Chronic pruritus: a narrative review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 100(3), 487–519.
48. Mishra, S. K., Wheeler, J. J., Pitake, S., Ding, H., Jiang, C., Fukuyama, T., Paps, J. S., Ralph, P., Coyne, J., Parkington, M., DeBrecht, J., Ehrhardt-Humbert, L. C., Cruse, G. P., Bäumer, W., Ji, R. R., Ko, M. C., & Olivry, T. (2020). Periostin Activation of Integrin Receptors on Sensory Neurons Induces Allergic Itch. *Cell reports*, 31(1), 107472.
49. Akiyama, T., Lerner, E. A., & Carstens, E. (2015). Protease-activated receptors and itch. *Handbook of experimental pharmacology*, 226, 219–235.
50. Yang, G., Seok, J. K., Kang, H. C., Cho, Y. Y., Lee, H. S., & Lee, J. Y. (2020). Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2867. <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
51. Ong, P. Y., & Leung, D. Y. (2006). Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Current allergy and asthma reports*, 6(5), 384–389.
52. Kong, H. H., & Segre, J. A. (2012). Skin microbiome: looking back to move forward. *The Journal of investigative dermatology*, 132(3 Pt 2), 933–939.
53. Breuer, K., HAussler, S., Kapp, A., & Werfel, T. (2002). *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 147(1), 55–61.
54. Bağci, I. S., & Ruzicka, T. (2018). IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(3), 858–866.
55. Nakatsuji, T., Chen, T. H., Two, A. M., Chun, K. A., Narala, S., Geha, R. S., Hata, T. R., & Gallo, R. L. (2016). *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *The Journal of investigative dermatology*, 136(11), 2192–2200.
56. Zhou, Z., Yang, J., Liu, Q., Gao, J., & Ji, W. (2024). Patho-immunological mechanisms of atopic dermatitis: The role of the three major human microbiomes. *Scandinavian journal of immunology*, 100(5), e13403.

57. Boguniewicz, M., & Leung, D. Y. (2010). Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(1), 4–15.
58. González-Pérez, R., Poza-Guedes, P., Pineda, F., Galán, T., Mederos-Luis, E., Abel-Fernández, E., Martínez, M. J., & Sánchez-Machín, I. (2023). Molecular Mapping of Allergen Exposome among Different Atopic Phenotypes. *International journal of molecular sciences*, 24(13), 10467.
59. Furue M. (2020). Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5382.
60. Leung, D. Y., & Guttman-Yassky, E. (2014). Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134(4), 769–779.
61. Oyoshi, M. K., Elkhail, A., Scott, J. E., Wurbel, M. A., Hornick, J. L., Campbell, J. J., & Geha, R. S. (2011). Epicutaneous challenge of orally immunized mice redirects antigen-specific gut-homing T cells to the skin. *The Journal of clinical investigation*, 121(6), 2210–2220.
62. Noti, M., Kim, B. S., Siracusa, M. C., Rak, G. D., Kubo, M., Moghaddam, A. E., Sattentau, Q. A., Comeau, M. R., Spergel, J. M., & Artis, D. (2014). Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(5), 1390–1399.e13996.
63. Bieber, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 21, 21–40 (2022). Flohr, C., & Mann, J. (2014). New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 69(1), 3–16. Wang, G., Savinko, T., Wolff, H., Dieu-Nosjean, M. C., Kemeny, L., Homey, B., Lauerma, A. I., & Alenius, H. (2007). Repeated epicutaneous exposures to ovalbumin progressively induce atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 37(1), 151–161.
64. Eigenmann P. A. (2001). Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis in relation to age. *Pediatric allergy and immunology : official*

publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, 12 Suppl 14, 69–74.

65. Munayco Maldonado, G., Foy, V., Tai, H., & Chiesa Fuxench, Z. C. (2024). Variation in clinical presentation of pediatric-onset and adult-onset atopic dermatitis: a retrospective, single-center, chart review of adults with atopic dermatitis from the United States. *Archives of dermatological research*, 316(7), 409.
66. Lugović-Mihić, L., Meštrović-Štefekov, J., Potočnjak, I., Cindrić, T., Ilić, I., Lovrić, I., Skalicki, L., Bešlić, I., & Pondeljak, N. (2023). Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach. *Life* (Basel, Switzerland), 13(6), 1419.
67. Li, W., Pi, Y., & Xu, J. (2025). Association between atopic dermatitis and prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of dermatology*, 64(2), 282–286.
68. Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gieler, U., Girolomoni, G., Lau, S., Muraro, A., Czarnecka-Operacz, M., Schäfer, T., Schmid-Grendelmeier, P., Simon, D., Szalai, Z., Szepietowski, J. C., Taïeb, A., Torrelo, A., Werfel, T., Ring, J., ... European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS) (2018). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 32(5), 657–682.
69. Chovatiya, R., & Silverberg, J. I. (2019). Pathophysiology of Atopic Dermatitis and Psoriasis: Implications for Management in Children. *Children* (Basel, Switzerland), 6(10), 108.

70. Drucker, A. M., Wang, A. R., Li, W. Q., Sevetson, E., Block, J. K., & Qureshi, A. A. (2017). The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *The Journal of investigative dermatology*, 137(1), 26–30.
71. Bantz, S. K., Zhu, Z., & Zheng, T. (2014). The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Journal of clinical & cellular immunology*, 5(2), 202.
72. Guttman-Yassky, E., Nograles, K. E., & Krueger, J. G. (2011). Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127(6), 1420–1432.
73. Hill, D. A., & Spergel, J. M. (2018). The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 120(2), 131–137.
74. Ong, P. Y., & Leung, D. Y. (2016). Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 51(3), 329–337.
75. Napolitano, M., Esposito, M., Fagnoli, M. C., Girolomoni, G., Romita, P., Nicoli, E., Matruglio, P., & Foti, C. (2025). Infections in Patients with Atopic Dermatitis and the Influence of Treatment. *American journal of clinical dermatology*, 26(2), 183–197.
76. Schmitt, J., Romanos, M., Schmitt, N. M., Meurer, M., & Kirch, W. (2009). Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA*, 301(7), 724–726.
77. Haeck, I., van Velsen, S., de Bruin-Weller, M., & Bruijnzeel-Koomen, C. (2012). Bone mineral density in patients with atopic dermatitis. *Chemical immunology and allergy*, 96, 96–99.
78. Ivert, L. U., Johansson, E. K., Dal, H., Lindelöf, B., Wahlgren, C. F., & Bradley, M. (2019). Association Between Atopic Dermatitis and Cardiovascular Disease: A Nationwide Register-based Case-control Study from Sweden. *Acta dermato-venereologica*, 99(10), 865–870.

79. Ivert, L. U., Wahlgren, C. F., Lindelöf, B., Dal, H., Bradley, M., & Johansson, E. K. (2021). Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *The British journal of dermatology*, 185(2), 335–342.
80. Hanifin, J. M., & Rajka, G. (1980). Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 60(92), 44–47.
81. Eichenfield, L. F., Hanifin, J. M., Luger, T. A., Stevens, S. R., & Pride, H. B. (2003). Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(6), 1088–1095.
82. Williams, H. C., Burney, P. G., Hay, R. J., Archer, C. B., Shipley, M. J., Hunter, J. J., Bingham, E. A., Finlay, A. Y., Pembroke, A. C., & Graham-Brown, R. A. (1994). The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 131(3), 383–396. Akpınar Kara, Y., Kuyucu, S., & Tuncer, A. (2006). Atopik dermatit tanısında kullanılan tanı kriterlerinin karşılaştırılması. *Turkderm*, 40(1), 12–17.
83. Barrett, M., & Luu, M. (2017). Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 37(1), 11–34.
84. Hu, Y., Liu, S., Liu, P., Mu, Z., & Zhang, J. (2020). Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(6), e23214.
85. Akashi, N., Ogawa-Momohara, M., Taki, T., Fukaura, R., Wakahara, K., Kamiya, S., Yamashita, Y., Koizumi, H., Takeichi, T., Muro, Y., & Akiyama, M. (2024). Correlation of serum allergen-specific IgE with total serum IgE and IgE specific to other allergens in Atopic dermatitis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 38(9), e761–e763.
86. Chousein, A., Duman Senol, H., Ece Özdoğru, E., Eren Akarcan, S., & Tuncel, T. (2024). The clinical and laboratory findings of infants with atopic dermatitis during diagnosis and follow-up. *European annals of allergy and clinical immunology*, 56(2), 71–78.

87. Silvestre Salvador, J. F., Romero-Pérez, D., & Encabo-Durán, B. (2017). Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 27(2), 78–88.
88. Nosbaum, A., Hennino, A., Berard, F., & Nicolas, J. F. (2010). Patch testing in atopic dermatitis patients. *European journal of dermatology : EJD*, 20(5), 563–566.
89. Naik P. P. (2022). Recent insights into the management of treatment-resistant pediatric atopic dermatitis. *International journal of women's dermatology*, 8(2), e023.
90. Hurwitz, R. M., & DeTrana, C. (1990). The cutaneous pathology of atopic dermatitis. *The American Journal of dermatopathology*, 12(6), 544–551.
91. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. (1993). *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 186(1), 23–31.
92. Kunz, B., Oranje, A. P., Labrèze, L., Stalder, J. F., Ring, J., & Taïeb, A. (1997). Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 195(1), 10–19.
93. Hanifin, J. M., Thurston, M., Omoto, M., Cherill, R., Tofte, S. J., & Graeber, M. (2001). The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*, 10(1), 11–18.
94. Rajka, G., & Langeland, T. (1989). Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica. Supplementum*, 144, 13–14.
95. Berth-Jones J. (1996). Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 135 Suppl 48, 25–30.
96. Charman, C. R., Venn, A. J., Ravenscroft, J. C., & Williams, H. C. (2004). Translating patient-oriented eczema measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *British Journal of Dermatology*, 151(6), 1323–1330.

97. Eichenfield, L. F., Hanifin, J. M., Beck, L. A., Lemanske, R. F., Jr, Sampson, H. A., Weiss, S. T., & Leung, D. Y. (2003). Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*, 111(3), 608–616.
98. Afshari, M., Kolackova, M., Rosecka, M., Čelakovská, J., & Krejsek, J. (2024). Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches. *Frontiers in immunology*, 15, 1361005.
99. Kim, J. P., Chao, L. X., Simpson, E. L., & Silverberg, J. I. (2016). Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(4), 681–687.e11.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>
100. Chovatiya, R., & Silverberg, J. I. (2022). Evaluating the Longitudinal Course of Atopic Dermatitis: Implications for Clinical Practice. *American journal of clinical dermatology*, 23(4), 459–468. Giavina-Bianchi, M., & Giavina-Bianchi, P. (2019). Systemic Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 67(2), 69–78.
101. Shahriari, N., Strober, B., & Shahriari, M. (2023). JAK-inhibitors as rescue therapy in dupilumab-refractory severe atopic dermatitis: A case series of 6 patients. *JAAD case reports*, 33, 81–83.
102. Song, Xiaoting, Liu, Bo, Peng, Chengyue, Tan, Yen, Zhao, Zuotao, Dupilumab in Combination With JAK Inhibitor for Refractory Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis, *Dermatologic Therapy*, 2024, 9515524, 7 pages, 2024.
103. Kim, J. E., Kim, H. J., Lew, B. L., Lee, K. H., Hong, S. P., Jang, Y. H., Park, K. Y., Seo, S. J., Bae, J. M., Choi, E. H., Suhr, K. B., Lee, S. C., Ko, H. C., Park, Y. L., Son, S. W., Seo, Y. J., Lee, Y. W., Cho, S. H., Park, C. W., & Roh, J. Y. (2015). Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part I): General Management and Topical Treatment. *Annals of dermatology*, 27(5), 563–577.
104. Poh, S. E., Koh, W. L. C., Lim, S. Y. D., Wang, E. C. E., Yew, Y. W., Common, J. E. A., Oon, H. H., & Li, H. (2022). Expression of *Staphylococcus aureus* Virulence Factors in Atopic Dermatitis. *JID innovations : skin science from molecules to population health*, 2(4), 100130.

105. Dhadwal, G., Albrecht, L., Gniadecki, R., Poulin, Y., Yeung, J., Hong, C. H., & Gooderham, M. J. (2018). Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section IV: Treatment Options for the Management of Atopic Dermatitis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 22(1\_suppl), 21S–29S.
106. Wilken, B., Zaman, M. & Asai, Y. Patient education in atopic dermatitis: a scoping review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 19, 89 (2023).
107. Caubet, J. C., & Eigenmann, P. A. (2010). Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 30(3), 289–307.
108. Ortiz de Frutos, F. J., Torrelo, A., de Lucas, R., González, M. A., Alomar, A., Vera, Á., Ros, S., Mora, A. M., & Cuervo, J. (2014). Patient perspectives on triggers, adherence to medical recommendations, and disease control in atopic dermatitis: the DATOP study. *Actas dermo-sifiliograficas*, 105(5), 487–496.
109. Moosbrugger-Martinz, V., Leprince, C., Méchin, M. C., Simon, M., Blunder, S., Gruber, R., & Dubrac, S. (2022). Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5318.
110. Winge M. C. (2014). Atopic dermatitis severity and skin barrier impairment. *The British journal of dermatology*, 170(3), 490–491.
111. Giam, Y. C., Hebert, A. A., Dizon, M. V., Van Bever, H., Tiongco-Recto, M., Kim, K. H., Soebono, H., Munasir, Z., Diana, I. A., & Luk, D. C. (2016). A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pacific allergy*, 6(2), 120–128.
112. Kircik, L. H., & Del Rosso, J. Q. (2011). Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 4(12), 25–31.
113. Proksch E. Prevention of AD in early childhood: Finding the right emollient and the right usage. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37: 2403–2404. <https://doi.org/10.1111/jdv.19533>
114. Piquero-Casals, J., Morgado-Carrasco, D., Granger, C., Trullàs, C., Jesús-Silva, A., & Krutmann, J. (2021). Urea in Dermatology: A Review of its Emollient,

Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatology and therapy*, 11(6), 1905–1915.

115. Schachner, L. A., Blume-Peytavi, U., Andriessen, A., Izakovic, J., Maruani, A., Micali, G., Murashkin, N., Salavastru, C., & Torrelo, A. (2022). Expert consensus on ceramides containing skincare in newborns and infants and potential mitigation of atopic dermatitis. *Italian journal of dermatology and venereology*, 157(1), 23–32.
116. Hernandez, T. D., Aleman, S. J., Bao-Loc-Trung, M., Forte, M. V., Brandt, W., Armstrong, C., Howard, J., Mosieri, C. N., Ahmadzadeh, S., Varrassi, G., Shekoochi, S., & Kaye, A. D. (2024). Advancing Treatment in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Review of Clinical Efficacy, Safety, and Comparative Insights Into Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, and Phosphodiesterase-4 Inhibitors as Topical Therapies. *Cureus*, 16(3), e55393.
117. Butala, S., & Paller, A. S. (2022). Optimizing topical management of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 128(5), 488–504.
118. Buethe, M. G., Kellogg, C., Seo, Y. J., Vuong, C., & Eichenfield, L. F. (2024). Topical Therapy for Atopic Dermatitis: What is New and the New Paradigm. *Dermatologic clinics*, 42(4), 569–575.
119. Lio, P. A., Lee, M., LeBovidge, J., Timmons, K. G., & Schneider, L. (2014). Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 2(4), 361–370.
120. Hajar, T., Leshem, Y. A., Hanifin, J. M., Nedorost, S. T., Lio, P. A., Paller, A. S., Block, J., Simpson, E. L., & (the National Eczema Association Task Force) (2015). A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(3), 541–549.e2.
121. Dhar, S., Seth, J., & Parikh, D. (2014). Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian journal of dermatology*, 59(5), 460–464.
122. Carr W. W. (2013). Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatric drugs*, 15(4), 303–310.

123. Luger, T., De Raeve, L., Gelmetti, C., Kakourou, T., Katsarou, A., Lambert, J., Morren, M. A., Oranje, A., Ruer, M., Serdaroglu, S., Torrelo, A., & Werfel, T. (2013). Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *European journal of dermatology : EJD*, 23(6), 758–766.
124. Wollenberg, A., Reitamo, S., Girolomoni, G., Lahfa, M., Ruzicka, T., Healy, E., Giannetti, A., Bieber, T., Vyas, J., Deleuran, M., & European Tacrolimus Ointment Study Group (2008). Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*, 63(7), 742–750.
125. Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., Simon, D., Szalai, Z., Kunz, B., Svensson, A., Barbarot, S., von Kobyletzki, L., Taieb, A., de Bruin-Weller, M., Werfel, T., Trzeciak, M., Vestergaard, C., Ring, J., Darsow, U., & European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force (2016). ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30(5), 729–747.
126. Hjorth-Hansen H. (2019). TKI safety. *HemaSphere*, 3(Suppl), 51-53.
127. Tennis, P., Gelfand, J. M., & Rothman, K. J. (2011). Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *The British journal of dermatology*, 165(3), 465–473.
128. Ong, P. Y., Ohtake, T., Brandt, C., Strickland, I., Boguniewicz, M., Ganz, T., Gallo, R. L., & Leung, D. Y. (2002). Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *The New England journal of medicine*, 347(15), 1151–1160.
129. Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Berger, T. G., Krol, A., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Bergman, J. N., Chamlin, S. L., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordero, K. M., Davis, D. M., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Margolis, D. J., Silverman, R. A., Simpson, E. L., Williams, H. C., Elmetts, C. A., Block, J., ... Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 116–132.

130. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, et al: Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat* 2016;27:156-62.
131. Yu, S. H., Drucker, A. M., Lebwohl, M., & Silverberg, J. I. (2018). A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(4), 733–740.e11.
132. Forte, W. C., Sumita, J. M., Rodrigues, A. G., Liuson, D., & Tanaka, E. (2005). Rebound phenomenon to systemic corticosteroid in atopic dermatitis. *Allergologia et immunopathologia*, 33(6), 307–311.
133. Lee, J. H., Kim, J. E., Park, G. H., Bae, J. M., Byun, J. Y., Shin, M. K., Han, T. Y., Hong, S. P., Jang, Y. H., Kim, H. O., Na, C. H., Lew, B. L., Ahn, J., Park, C. O., Seo, Y. J., Lee, Y. W., Son, S. W., Choi, E. H., Park, Y. L., & Roh, J. Y. (2021). Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Annals of dermatology*, 33(6), 497–514.
134. Chong, M., & Fonacier, L. (2016). Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 51(3), 249–262.
135. Hur, M. S., Choe, Y. B., Ahn, K. J., & Lee, Y. W. (2019). Synergistic Effect of H1-Antihistamines on Topical Corticosteroids for Pruritus in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of dermatology*, 31(4), 420–425.
136. He, A., Feldman, S. R., & Fleischer, A. B. (2018). Trends in Atopic Dermatitis Management: Comparison of 1990-1997 to 2003-2012. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 17(2), 135–140.
137. He, A., Feldman, S. R., & Fleischer, A. B., Jr (2018). An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(1), 92–96.
138. Siegfried, E. C., Jaworski, J. C., & Mina-Osorio, P. (2018). A Systematic Scoping Literature Review of Publications Supporting Treatment Guidelines for Pediatric Atopic Dermatitis in Contrast to Clinical Practice Patterns. *Dermatology and therapy*, 8(3), 349–377.

139. Wang, V., Boguniewicz, J., Boguniewicz, M., & Ong, P. Y. (2021). The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 126(1), 3–12.
140. Brockow, K., Abeck, D. & Ring, J. Die systemische Therapie im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems Bewährte Behandlungsverfahren und experimentelle Entwicklungen. *Hautarzt* 50, 323–329 (1999).
141. Khattri, S., Shemer, A., Rozenblit, M., Dhingra, N., Czarnowicki, T., Finney, R., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Zheng, X., Xu, H., Cardinale, I., de Guzman Strong, C., Gonzalez, J., Suárez-Fariñas, M., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2014). Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(6), 1626–1634.
142. Berth-Jones, J., Graham-Brown, R. A., Marks, R., Camp, R. D., English, J. S., Freeman, K., Holden, C. A., Rogers, S. C., Oliwiecki, S., Friedmann, P. S., Lewis-Jones, M. S., Archer, C. B., Adriaans, B., Douglas, W. S., & Allen, B. R. (1997). Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 136(1), 76–81.
143. Colombo, M. D., Perego, R., & Bellia, G. (2013). Drug interaction and potential side effects of cyclosporine. In *Advances in Medicine and Biology* (Vol. 74, pp. 1–24).
144. Caufield, M., & Tom, W. L. (2013). Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(1), 29–35.
145. Bracho-Borro, M., Franco-Ruiz, P. A., & Magaña, M. (2022). The use of azathioprine in atopic dermatitis: A review. *Dermatologic therapy*, 35(9), e15665.
146. Viviano K. R. (2022). Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats: Clinical Uses, Pharmacology, and Side Effects. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 52(3), 797–817.

147. Cronstein B. N. (1997). The mechanism of action of methotrexate. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 23(4), 739–755.
148. Deo, M., Yung, A., Hill, S., & Rademaker, M. (2014). Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *International journal of dermatology*, 53(8), 1037–1041.
149. Hamed, K. M., Dighriri, I. M., Baomar, A. F., Alharthy, B. T., Alenazi, F. E., Alali, G. H., Alenazy, R. H., Alhumaidi, N. T., Alhulayfi, D. H., Alotaibi, Y. B., Alhumaidan, S. S., Alhaddad, Z. A., Humadi, A. A., Alzahrani, S. A., & Alobaid, R. H. (2022). Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 14(9), e29518.
150. Kitchin, J. E., Pomeranz, M. K., Pak, G., Washenik, K., & Shupack, J. L. (1997). Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 37(3 Pt 1), 445–449.
151. Grundmann-Kollmann, M., Podda, M., Ochsendorf, F., Boehncke, W. H., Kaufmann, R., & Zollner, T. M. (2001). Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Archives of dermatology*, 137(7), 870–873.
152. Ballester, I., Silvestre, J. F., Pérez-Crespo, M., & Lucas, A. (2009). Tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto con mofetil micofenolato en 8 pacientes [Severe adult atopic dermatitis: treatment with mycophenolate mofetil in 8 patients]. *Actas dermo-sifiliograficas*, 100(10), 883–887.
153. Phan, K., & Smith, S. D. (2020). Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *The Journal of dermatological treatment*, 31(8), 810–814.
154. Jujo, K., Renz, H., Abe, J., Gelfand, E. W., & Leung, D. Y. (1992). Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 90(3 Pt 1), 323–331.
155. Schneider, L. C., Baz, Z., Zarcone, C., & Zurakowski, D. (1998). Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 80(3), 263–268.

156. Stevens, S. R., Hanifin, J. M., Hamilton, T., Tofte, S. J., & Cooper, K. D. (1998). Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Archives of dermatology*, 134(7), 799–804.
157. Hanifin, J. M., Schneider, L. C., Leung, D. Y., Ellis, C. N., Jaffe, H. S., Izu, A. E., Bucalo, L. R., Hirabayashi, S. E., Tofte, S. J., & Cantu-Gonzales, G. (1993). Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28(2 Pt 1), 189–197.
158. Gooderham, M. J., Hong, H. C., Eshtiaghi, P., & Papp, K. A. (2018). Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(3 Suppl 1), S28–S36.
159. Worm, M., Simpson, E. L., Thaçi, D., Bissonnette, R., Lacour, J. P., Beissert, S., Kawashima, M., Ferrándiz, C., Smith, C. H., Beck, L. A., Chan, K. C., Chen, Z., Akinlade, B., Hultsch, T., Staudinger, H., Gadkari, A., Eckert, L., Davis, J. D., Rajadhyaksha, M., Graham, N. M. H., ... Ardeleanu, M. (2020). Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, 156(2), 131–143.
160. Narla, S., Silverberg, J. I., & Simpson, E. L. (2022). Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(3), 628–636.
161. Kabashima, K., Matsumura, T., Komazaki, H., Kawashima, M., & Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group (2022). Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *The British journal of dermatology*, 186(4), 642–651.
162. Wollenberg, A., Blauvelt, A., Guttman-Yassky, E., Worm, M., Lynde, C., Lacour, J. P., Spelman, L., Katoh, N., Saeki, H., Poulin, Y., Lesiak, A., Kircik, L., Cho, S. H., Herranz, P., Cork, M. J., Peris, K., Steffensen, L. A., Bang, B., Kuznetsova, A., Jensen, T. N., ... ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators (2021). Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis:

results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *The British journal of dermatology*, 184(3), 437–449.

163. Silverberg, J. I., Guttman-Yassky, E., Thaçi, D., Irvine, A. D., Stein Gold, L., Blauvelt, A., Simpson, E. L., Chu, C. Y., Liu, Z., Gontijo Lima, R., Pillai, S. G., Seneschal, J., & ADvocate1 and ADvocate2 Investigators (2023). Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine*, 388(12), 1080–1091.
164. Guttman-Yassky, E., Pavel, A. B., Zhou, L., Estrada, Y. D., Zhang, N., Xu, H., Peng, X., Wen, H. C., Govas, P., Gudi, G., Ca, V., Fang, H., Salhi, Y., Back, J., Reddy, V., Bissonnette, R., Maari, C., Grossman, F., & Wolff, G. (2019). GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 144(2), 482–493.e7.
165. Gooderham, M., Guttman-Yassky, E., Igawa, K., Kabashima, K., Esfandiari, E., Rylands, A. J., Williams, A., Nixon, A., Dent, J. E., & Simpson, E. (2024). Rocatinlimab Improves Patient-Reported Outcomes in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results from a Double-Blind Placebo-Controlled Phase 2b Study. *Dermatology and therapy*, 14(12), 3351–3366.
166. Weidinger, S., Blauvelt, A., Papp, K. A., Reich, A., Lee, C. H., Worm, M., Lynde, C., Kataoka, Y., Foley, P., Wei, X., Wong, W., Solente, A. C., Weber, C., Adelman, S., Davey, S., Hurbin, F., Rynkiewicz, N., Yen, K., O'Malley, J. T., & Bernigaud, C. (2025). Phase 2b randomized clinical trial of amlitelimab, an anti-OX40 ligand antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 155(4), 1264–1275.
167. Simpson, E. L., Parnes, J. R., She, D., Crouch, S., Rees, W., Mo, M., & van der Merwe, R. (2019). Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1013–1021.
168. Chen, Y. L., Gutowska-Owsiak, D., Hardman, C. S., Westmoreland, M., MacKenzie, T., Cifuentes, L., Waithe, D., Lloyd-Lavery, A., Marquette, A.,

- Londei, M., & Ogg, G. (2019). Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Science translational medicine*, 11(515), eaax2945.
169. Castro, M., Wenzel, S. E., Bleecker, E. R., Pizzichini, E., Kuna, P., Busse, W. W., Gossage, D. L., Ward, C. K., Wu, Y., Wang, B., Khatry, D. B., van der Merwe, R., Kolbeck, R., Molino, N. A., & Raible, D. G. (2014). Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2(11), 879–890.
170. Guttman-Yassky, E., Brunner, P. M., Neumann, A. U., Khattri, S., Pavel, A. B., Malik, K., Singer, G. K., Baum, D., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Rose, S., Jim On, S., Li, X., Fuentes-Duculan, J., Estrada, Y., Garcet, S., Traidl-Hoffmann, C., Krueger, J. G., & Lebwohl, M. G. (2018). 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(5), 872–881.e6.
171. Simon, D., Hösli, S., Kostylina, G., Yawalkar, N., & Simon, H. U. (2008). Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 121(1), 122–128.
172. Sedivá, A., Kayserová, J., Vernerová, E., Poloucková, A., Capková, S., Spísek, R., & Bartůnková, J. (2008). Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 121(6), 1515–1517.
173. Sheinkopf, L. E., Rafi, A. W., Do, L. T., Katz, R. M., & Klaustermeyer, W. B. (2008). Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy and asthma proceedings*, 29(5), 530–537.
174. Heil, P. M., Maurer, D., Klein, B., Hultsch, T., & Stingl, G. (2010). Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 8(12), 990–998.

175. Montes-Torres, A., Llamas-Velasco, M., Pérez-Plaza, A., Solano-López, G., & Sánchez-Pérez, J. (2015). Biological Treatments in Atopic Dermatitis. *Journal of clinical medicine*, 4(4), 593–613.
176. Pagan, A. D., Ghalili, S., Cices, A., Facheris, P., Tan, K., Ungar, B., & Guttman-Yassky, E. (2023). Atopic dermatitis induced during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: Potential for Th2 inhibition with dupilumab. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 11(7), 2235–2238.e1.
177. O'Shea, J. J., & Plenge, R. (2012). JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*, 36(4), 542–550.
178. Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M., & O'Shea, J. J. (2016). Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature reviews. Rheumatology*, 12(1), 25–36.
179. Gao, Q., Zhao, Y., & Zhang, J. (2023). Efficacy and safety of abrocitinib and upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 9(6), e16704.
180. Reich, K., Thyssen, J. P., Blauvelt, A., Eyerich, K., Soong, W., Rice, Z. P., Hong, H. C., Katoh, N., Valenzuela, F., DiBonaventura, M., Bratt, T. A., Zhang, F., Clibborn, C., Rojo, R., Valdez, H., & Kerkmann, U. (2022). Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 400(10348), 273–282.
181. Gooderham, M. J., Forman, S. B., Bissonnette, R., Beebe, J. S., Zhang, W., Banfield, C., Zhu, L., Papacharalambous, J., Vincent, M. S., & Peeva, E. (2019). Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, 155(12), 1371–1379.
182. Simpson, E. L., Forman, S., Silverberg, J. I., Zirwas, M., Maverakis, E., Han, G., Guttman-Yassky, E., Marnell, D., Bissonnette, R., Waibel, J., Nunes, F. P., DeLozier, A. M., Angle, R., Gamalo, M., Holzwarth, K., Goldblum, O., Zhong, J., Janes, J., & Papp, K. (2021). Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the

- United States and Canada (BREEZE-AD5). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(1), 62–70.
183. Nogueira, M., & Torres, T. (2021). Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Abrocitinib, Baricitinib, and Upadacitinib. *Dermatology Practical & Conceptual*, e2021145. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a145>
184. Ferreira, S., Guttman-Yassky, E., & Torres, T. (2020). Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *American journal of clinical dermatology*, 21(6), 783–798.
185. Papp, K., Szepietowski, J. C., Kircik, L., Toth, D., Eichenfield, L. F., Leung, D. Y. M., Forman, S. B., Venturana, M. E., Sun, K., Kuligowski, M. E., & Simpson, E. L. (2021). Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(4), 863–872.
186. Eichenfield, L. F., Simpson, E. L., Papp, K., Szepietowski, J. C., Blauvelt, A., Kircik, L., Silverberg, J. I., Siegfried, E. C., Kuligowski, M. E., Venturana, M. E., Kallender, H., Ren, H., & Paller, A. S. (2024). Efficacy, Safety, and Long-Term Disease Control of Ruxolitinib Cream Among Adolescents with Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized Phase 3 Studies. *American journal of clinical dermatology*, 25(4), 669–683.
187. Papp, K., Szepietowski, J. C., Kircik, L., Toth, D., Eichenfield, L. F., Forman, S. B., Kuligowski, M. E., Kallender, H., Sun, K., Ren, H., & Simpson, E. L. (2023). Long-term safety and disease control with ruxolitinib cream in atopic dermatitis: Results from two phase 3 studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 88(5), 1008–1016.
188. Nakagawa, H., Igarashi, A., Saeki, H., Kabashima, K., Tamaki, T., Kaino, H., & Miwa, Y. (2024). Safety, efficacy, and pharmacokinetics of delgocitinib ointment in infants with atopic dermatitis: A phase 3, open-label, and long-term study. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, 73(1), 137–142.
189. Nakagawa, H., Nemoto, O., Igarashi, A., Saeki, H., Kabashima, K., Oda, M., & Nagata, T. (2021). Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic

- dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(4), 854–862.
190. Szalus, K., Trzeciak, M., & Nowicki, R. J. (2020). JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*, 8(11), 1743.
  191. Schneider, L. A., Hinrichs, R., & Scharffetter-Kochanek, K. (2008). Phototherapy and photochemotherapy. *Clinics in dermatology*, 26(5), 464–476.
  192. Rodenbeck, D. L., Silverberg, J. I., & Silverberg, N. B. (2016). Phototherapy for atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*, 34(5), 607–613.
  193. Patrizi, A., Raone, B., & Ravaoli, G. M. (2017). Safety and Efficacy of Phototherapy in the Management of Eczema. *Advances in experimental medicine and biology*, 996, 319–331.
  194. Clayton, T. H., Clark, S. M., Turner, D., & Goulden, V. (2007). The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clinical and experimental dermatology*, 32(1), 28–33.
  195. Davis, D. M. R., Drucker, A. M., Alikhan, A., Bercovitch, L., Cohen, D. E., Darr, J. M., Eichenfield, L. F., Frazer-Green, L., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverberg, J. I., Singh, A. M., Wu, P. A., & Sidbury, R. (2024). Executive summary: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 90(2), 342–345.
  196. Knobler, R., Barr, M. L., Couriel, D. R., Ferrara, J. L., French, L. E., Jaksch, P., Reinisch, W., Rook, A. H., Schwarz, T., & Greinix, H. (2009). Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(4), 652–665.
  197. Sánchez Caraballo, J. M., & Cardona Villa, R. (2012). Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN allergy*, 2012, 183983.
  198. Mastrandrea F. (2004). The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *American journal of clinical dermatology*, 5(5), 281–294.

199. Navarini, A. A., French, L. E., & Hofbauer, G. F. (2011). Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128(5), 1128–1130.
200. Paul, C., Lahfa, M., Bachelez, H., Chevrete, S., & Dubertret, L. (2002). A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 147(3), 518–522.
201. Simpson, E. L., Imafuku, S., Poulin, Y., Ungar, B., Zhou, L., Malik, K., Wen, H. C., Xu, H., Estrada, Y. D., Peng, X., Chen, M., Shah, N., Suarez-Farinas, M., Pavel, A. B., Nogales, K., & Guttman-Yassky, E. (2019). A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 139(5), 1063–1072.
202. Katoh N, et al. Age and disease onset in atopic dermatitis: Impact on phenotype and outcomes. *Allergy*. 2021;76(11):3574–3585.
203. Gregoriou S, et al. Successful achievement of demanding outcomes in upadacitinib-treated AD: 96-week real-world single-centre study. *Dermatol Ther*. 2025;15(1):227–235.
204. Silverberg JI, et al. Obesity and atopic dermatitis severity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):857–860.
205. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):613–625.
206. Kim JE, et al. Stress and pruritus in atopic dermatitis: Psychoneuroimmune interactions. *Exp Dermatol*. 2021;30(8):1145–1152.
207. Chida Y, Steptoe A. The association of stress and inflammation: A meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2009;23(7):901–907.
208. Eichenfield LF, et al. American Academy of Dermatology guidelines: Atopic dermatitis management in adults and children. *J Am Acad Dermatol*. 2023;[online ahead of print].
209. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. ETFAD/EADV guideline on adult AD – 2020 update. Part I: Systematic review & diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2361–2378.

210. Scala E, et al. IgE-molecular mimicry index as biomarker for disease severity/response in AD. *Allergy*. 2024;[epub].
211. Tolino E, et al. Effectiveness of tralokinumab in different AD phenotypes: Real-world study. *Dermatol Ther*. 2025;[epub].
212. Kato A, et al. Higher baseline serum LDH predicts poorer long-term dupilumab effectiveness in AD. *J Dermatol*. 2020;47(9):1013–1019.
213. Dogra S, Shah S, Gupta M, Sharma A, Chhabra S. Abrocitinib: Efficacy & safety in dermatology (review). *Indian Dermatol Online J*. 2024;15(6):934–942.
214. Deng S, et al. Early treatment response and predictors of dupilumab in moderate-to-severe AD: An observational study. *Biomed Res Int*. 2024;2024:5782827.
215. Hagino T, et al. Predictive factors for primary/secondary nonresponders to upadacitinib in AD. *Dermatitis*. 2024;35(...):[epub].
216. Bieber T. Atopic dermatitis: An expanding therapeutic pipeline. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):3–5.
217. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Systemic immunosuppressants in AD: Emerging alternatives & long-term risks. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):94–101.
218. Baselga Torres E, et al. Real-life dupilumab use in pediatric AD (Spain). *JEADV Clin Pract*. 2025;[epub].
219. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M, et al. Two phase 3 trials of dupilumab vs placebo in AD. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348.
220. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Interpreting dupilumab trial data in real-world context. *Dermatol Clin*. 2020;38(2):145–158.
221. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Phenotypes and endotypes of AD. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):444–455.
222. Zhao Z, Zhu Y, Zhang H, et al. Upadacitinib and dupilumab efficacy in adolescent AD: Network meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025;[epub].
223. Gregoriou S, et al. Real-world effectiveness of upadacitinib in AD. *J Dermatolog Treat*. 2023;[epub].
224. Silverberg JI, et al. Upadacitinib in moderate-to-severe AD: Efficacy & safety results. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):1029–1039.

225. Reich K, et al. Abrocitinib long-term efficacy & safety (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(6):1200–1213.
226. De Wijs LEM, et al. Long-term JAK inhibitors in AD: Real-world evaluation. *Allergy*. 2021;76(10):3123–3127.
227. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic immunomodulators for AD: Living systematic review & NMA (update). *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):523–532.
228. Simpson EL, et al. Abrocitinib efficacy/safety in moderate-to-severe AD (JADE MONO-1). *Lancet*. 2020;396(10246):255–266.
229. Arslan S, et al. Real-world effectiveness and safety of upadacitinib vs abrocitinib in AD. *Dermatol Ther*. 2024;[epub].
230. Wang Y, et al. Comparative efficacy & safety of JAK inhibitors for AD: Network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:1001234.
231. He Q, et al. Janus kinase inhibitors in AD: Umbrella review & meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1342810.
232. Rizk YE, et al. Incidence, risk factors & management of acne in IBD patients on JAK inhibitors (JAKNE Project). *J Crohn's Colitis*. 2025;[epub].

## **8. EKLER**

### **8.1. Etik Kurul Onayı**

“Atopik Dermatit Tedavisinde Abrocitinib Ve Upadacitinib’in Etkinlikleri Ve Etkinlik Karşılaştırılması” başlıklı bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 17.09.2025 tarihli 310 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.