

Atopik Dermatit

Mehmet Yıldırım, Çağnur Özcanlı

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Isparta

Özet

Atopik dermatit çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, tekrarlayıcı, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kaşıntılı ve ekzematöz bir hastalık olan AD'in son yıllarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber kompleks multifaktöriyel bir etyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu yazıda AD'in patogenezi, kliniği, tanısı ve tedavi yöntemleri sunulmaktadır

Anahtar kelimeler: atopik dermatit, patogenezi, tanısı, tedavi

Abstract

Atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a recurrent, chronic, inflammatory dermatose that begins in infancy and early childhood. It is a itching and eczematous disorder and its' incidence is progressively increasing in recent years. Although etiology of atopic dermatitis is not completely understood, it is considered that a complex, multifactorial etiology plays a role in this disease. In this review, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment modalities of atopic dermatitis were presented.

Keywords: atopic dermatitis, pathogenesis, diagnosis, treatment

Giriş

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli allerjenlerle tetiklenebilen, tekrarlayan, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-3). Hastalarda genellikle serum IgE düzeylerinde yükselme, ailesel veya kişisel astım ve/veya allerjik rinit öyküsü bulunmaktadır (1,3,4-6). Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve infeksiyöz faktörlerin katılımıyla kompleks multifaktöriyel bir etyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir (1-3,4-6,7).

AD insidansı giderek artmakta olup son 40-50 yıl boyunca her on yılda bir iki kat artış göstermiştir (1,3,8,9). Hastalığın özellikle sanayi ülkeleri ve kentlerde yüksek sosyoekonomik sınıfta arttığı gözlenmiştir (10).

Patogenezi

AD patogenezi halen yeterince aydınlatılmamış olmakla birlikte immunoglobulin (Ig) E ile oluşan tip I reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların patogenetik rol oynadığı ileri sürülmektedir (1,11).

AD'de en önemli immünopatogenetik anormalliğin T hücrelerinde gözleendiği ileri sürülmüştür (1,5,8,12). T hücreleri, T helper (Th) ve T sitotoksik/suppresör (Ts) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (1,4,13). AD'li

hastalarda, Th/Ts oranının arttığı ve belirgin bir Th hücre baskınlığı olduğu belirlenmiştir (1,4,5,11,13,14). Th hücrelerinin, Th1 ve Th2 olmak üzere fonksiyonel iki alt grubu tanımlanmıştır. (1,4,5,15). AD lezyonlarının aktivasyon ve erken gelişim evresinde hücre infiltratının baskın hücresinin, Th2 olduğu belirlenmiştir. (4,5,16). Kronik lezyonlarda ise Th1 sitokin cevabı baskın hale gelmektedir (1,4,5,12,17,18).

Langerhans hücre (LH)leri, immatur T hücrelerinin deride karşılaştıkları antijenlere karşı duyarlanmasında önemli rol oynamaktadır. LH'leri epiteliyal yüzeyde karşılaştıkları antijeni lenfoid dokuya taşımakta ve lenfoid dokuda T hücrelerine antijen sunumunu sağlayan major human histokompatibilite kompleks klass II (MHC-II) oluşturmaktadırlar (1,5,19).

Atopik bireylerde deri ve mukozaların ekzojen ve endojen allerjenlerle tekrarlayan karşılaşmaları sonucu allerjen spesifik IgE oluşmaktadır (1,4,5,20). IgE'e bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonları, erken ve geç tip olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1). Mast hücreleri ve bazofiller erken tip hipersensitivite reaksiyonlarından, eozinofiller ise geç dönem reaksiyonlardan sorumlu hücreler olarak tanımlanmışlardır (1,21,22).

AD'li hastaların deri yüzeyinde sekretuar IgA düzeyinin azalmış olması kutanöz enfeksiyonlara eğilimin artmasına sebep olmaktadır (12). AD'li hastaların %95'inin derisinde, Stafilokokus aureus kolonizasyonu tespit edilmiştir. Deride inatçı stafilocok kolonizasyonu, sürekli T hücre aktivasy-

Yazışma Adresi:

Dr.Mehmet YILDIRIM
SDÜ Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD - Isparta
Tel: 0 246 211 25 03 - Fax: 0 246 237 02 40
e-mail: yildirim@med.sdu.edu.tr

onu, proinflatuvar sitokin salınımı ve kortikosteroid direncine neden olarak inflamasyonun kronikleşmesine zemin hazırlamaktadır (5).

Esansiyel yağ asiti metabolizmasındaki bozukluklar sonucu AD'li hastaların derisinde bariyer fonksiyonunun bozulduğu ve su kaybının arttığı böylece allerjen ve iritanların girişini kolaylaştıran hassas ve kuru bir derinin oluştuğu düşünülmektedir (23-25). AD'li hastalarda diyete eklenen gama-linoleik asitin klinik iyileşme sağladığını gösterilmiştir (17,18).

Psikolojik faktörlerin, AD ataklarında tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Stresin, nöropeptidleri harekete geçirdiği, nöropeptidlerin ise mast hücre ve LH fonksiyonlarını düzenlediği belirlenmiştir (5,26).

Klinik

İnfantil Atopik Dermatit

İnfantil AD'de, en sık tutulan bölge yüzdür. Burun ve ağız çevresinin korunduğu yüzde, özellikle yanaklar olmak üzere alın ve çenede sınırları belirgin olmayan eritem gözlenmektedir (1,3,27,28). Yanaklar dışında saçlı deri ve boyun, emekleme başladıktan sonra ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve gövdede lezyonlar oluşabilir (27-29). AD'li infantların birçoğunda, deri belirtileri iki yaşına kadar gerilerken bazılarında, çocukluk dönemi AD'ine geçiş olabilmektedir (22,27,29).

Çocukluk Dönemi Atopik Dermatiti

Çocukluk dönemi AD'i, subakut lezyonlarla karakterizedir (22). Lezyonlarda eksudasyon daha azdır ve genellikle papüller ve infiltrate likenifiye plaklar dikkat çekmektedir. Antekubital ve popliteal fossa, bilekler ve boyun gibi fleksural bölge tutulumu tipiktir (22,27-29). Kaşıntı, özellikle geceleri ya da egzersiz sonrası artmaktadır ve hastayı uykusundan uyandıracak kadar şiddetli olabilmektedir (1,3,29).

Adelosan ve Yetişkin Atopik Dermatiti

AD, remisyon ve şiddetlenmelerle erişkin döneme dek sürebilmektedir (28). Erişkinlerde döküntü daha lokalize ve kronik karakterdedir (3). Oniki yaşından itibaren fleksural bölge lezyonları azalırken el ve üst göz kapağı lezyonları ön plana çıkmaktadır (28). Kaşıntılı likenifiye papül ve plaklar dikkat çekmektedir. El ve ayaklarda, palmoplantar, dorsal bölgenin yanı sıra el bilekleri tutulumu siktir. Atopik bireylerde el ekzeması gelişme riskinin, normal bireylerden daha yüksek olduğu (%70) belirlenmiştir (29).

Tanı

AD tanısında kullanılan spesifik ve rutin bir laboratuvar yönteminin olmaması nedeniyle tanı, öykü ve klinik özelliklere dayanarak konulmaktadır. Bugün tüm dünyada yaygın olarak kullanılan AD tanı kriterleri, ilk olarak 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafın-

Tablo : Hanifin-Rajka atopik dermatit tanı kriterleri (1,3,8,30,31).

Major kriterler

Kaşıntı
Kişide veya ailede atopi öyküsü
Kronik ve yineleyen dermatit
İnfant ve çocuklarda yüz ve ekstensör bölge tutulumu
Erişkinlerde fleksural bölgede likenifikasyon

Minör kriterler

Kserozis
Kutanöz enfeksiyonlara duyarlılık
El ve ayakların nonspesifik dermatiti
İktiyozis
Palmar hiperlineareite
Keratozis pilaris
Serum IgE düzeyinde yükselme
Pitriasis alba
Meme başı ekzeması
Erken başlangıç yaşı
Keilitis
Deri testlerine pozitif erken tip allerji yanıtı
İnfraorbital Dennie Morgan çizgisi
Periorbital koyulaşma
Keratokonius
Anterior subkapsüler katarakt
Yineleyen konjonktivit
Fasiyal eritem ve solgunluk
Perifoliküler tutulum
Besin hipersensitivitesi
Beyaz dermografizm
Lipit çözücü ve yün intoleransı
Çevresel veya emosyonel faktörlerin hastalığın gidişini etkilemesi

dan belirlenmiştir (1,8,29,30). "Hanifin-Rajka atopik dermatit tanı kriterleri" olarak adlandırılan bu kriterler major ve minör kriterlerden oluşmaktadır (Tablo). AD tanısı için kaşıntıya ek olarak en az üç major kriter olmalıdır. Başka bir görüşe göre ise üç veya daha fazla sayıda minör kriter varlığı, bir major kriter yerine geçebilmektedir. Bu durumda, beş major kriterden üçüne ek olarak üç minör kriterin olması tanı için yeterli kabul edilmiştir (1,3,7,29,30).

Laboratuvar ve Deri Testleri

Son yıllarda özellikle serum total IgE düzeyleri yüksek olan AD'li hastalarda çeşitli antijen ve allerjenlere karşı duyarlılığı belirlemek amacıyla intradermal, prick ve patch testler uygulanmakta ve serum spesifik IgE düzeyleri değerlendirilmektedir (1,5,8,28,31). Son yıllarda geliştirilen atopi patch testi (APT), çeşitli allerjenlerin epidermise uygulanması sonucu gelişen tip IV hipersensitivite reaksiyonunun değerlendirilmesine dayanmaktadır (22).

Ayrıcı Tanı

Birçok hastalık AD deri lezyonlarını taklit edebilmektedir (1,3,7).

Konjenital Hastalıklar: Netherton sendromu, famiyal keratozis pilaris.

Kronik dermatozlar: Seboreik dermatit, kontakt dermatitler (allerjik ya da iritan), numuler ekzema, liken simpleks kronikus.

Enfeksiyon ve infestasyonlar: Scabies, HIV'e eşlik

eden dermatozlar, dermatofitozlar.

Malignansiler: Kutanoz T hücreli lenfoma, Letterer-Siwe hastalığı

İmmün yetmezlikler: Wiskott-Aldrich sendromu, şiddetli kombine immün yetmezlik, hiper IgE sendromu.

Metabolik hastalıklar: Çinko, piridoksin (vitamin B6) ve niasin eksikliği

İmmünolojik hastalıklar: Dermatitis herpetiformis, pemfigus folyaseus, dermatomyozit

Histopatoloji

Akut ekzematöz lezyonlarda, karakteristik epidermal interselüler ve intraselüler ödem dikkat çekmektedir. Bu dönemde seyrek epidermal lenfosit infiltrasyonu görülebilmekle birlikte, perivasküler dermiste belirgin lenfosit ve monosit infiltrasyonu, nadiren dermal eozinofil, bazofil ve nötrofil infiltrasyonu izlenmektedir. Mast hücreleri normal sayıda olup hepsinin farklı degranülasyon safhalarında olduğu dikkat çekmektedir. Kronik likenifiye AD lezyonlarında ise epidermiste belirgin hiperkeratozun yanı sıra LH sayısında artış ve monosit ya da makrofajdan zengin dermal infiltrat gözlenmektedir. Kronik lezyonlarda, mast hücre sayısı genellikle artmıştır ancak degranülasyon izlenmemektedir (1,11).

Tedavi

AD tedavisinde ilk adım, geniş bir sorguya dayanmaktadır; başlangıç yaşı, aile öyküsü, tetikleyen faktörler, enfeksiyonlar, banyo ve nemlendirme hataları, irritasyonlara maruz kalma, ateş, terleme, emosyonel stres, allerjiler, geçmişte kullanılan tedaviler dikkatle incelenmelidir (32-34). Genellikle topikal ilaçların kullanımı, oral antihistaminikler ve bireysel uyarıcı faktörlerin eliminasyonu yeterli olmaktadır (26).

AD'de kullanılan spesifik tedavi yaklaşımları dört grupta sınıflandırılmaktadır (12).

- 1- Topikal tedaviler
- 2- Sistemik tedaviler
- 3- Fototerapi
- 4- İmmünoterapi

Topikal Tedaviler

Nemlendirici, Lubrikan ve Su Tutucu Preparatlar: Deri bakımında birinci seçenek, yağlı topikal nemlendiricilerin kullanılmasıdır (26). Nemlendiricilerin kullanılması, stratum korneum bariyerinin korunması ve tamirine yardımcı olmaktadır.

Topikal kortikosteroid Tedavisi: Topikal kortikosteroidler, antiinflamatuvar etkileriyle ekzema tedavisinde en değerli ve önemli ilaç olma özelliğini korumaktadır (1,12,26). AD'in alevlenme dönemlerinde kortikosteroid tedavisi büyük önem taşımakta ve özellikle ilk birkaç gün, banyo sonrası, günde iki

kez kullanılması önerilmektedir (26).

Topikal Katran Bileşikleri: Katran preparatları, deride antiinflamatuvar ve antipruritik etkiye sahiptir ve AD lezyonlarında bu etkilerinden faydalanılmaktadır. (1,32,33).

Topikal Kromolin Sodyum: AD'de kaşıntıyı azaltan bir ajan olan kromolin sodyumun, plasebodan üstün olduğu, hastalarda kaşıntı ve uyku bozukluğu yakınmalarını bir hafta içinde azalttığı belirlenmiştir (35,36).

Topikal Doksepin: Doksepin hidroklorid hem trisiklik antidepresan hem de H1 ve H2 reseptör blokörüdür (35). Topikal %0,5'lik doksepin kullanımı ile AD'de kaşıntının azaldığı bildirilmiştir (1,12).

Topikal FK506 (Takrolimus): İmmünsüpresif bir makrolid olan takrolimus, T hücreler üzerinde etkili olarak sitokin transkripsiyonunu baskılamaktadır (12,37). AD'li hastalarda uygulanan takrolimusun, etkili ve güvenli bir ilaç olduğu bildirilmiştir (35).

Topikal SDZ ASM 981: İmmünsüpresif bir makrolid olan ascomycin derivativesi SDZ ASM 981'in, AD tedavisinde %1'lik krem şeklinde günde iki kez uygulanmasının plasebodan daha etkili olduğu belirlenmiştir (32,37,38).

Topikal Spesifik Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) İnhibitörleri CP80,633: Spesifik olarak PDE inhibisyonu yapan yüksek potentli PDE inhibitörlerinin topikal uygulanmasının, AD'de faydalı olduğu saptanmış ve plaseboya oranla belirgin antiinflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir (1,12,32,35,37).

Sistemik Tedaviler

Sistemik Kortikosteroidler: Şiddetli AD'de oldukça etkili olmasına rağmen ilaçların bırakılması ile alevlenme ve uzun süre kullanımında yan etkiler sık görülmektedir (1,12).

Sistemik Antihistaminikler: Klasik antihistaminikler sedatif etkileriyle AD'li hastada pruritus-kaşınma-ekzema-pruritus döngüsünü kırabilmektedir (1,12,26). Yeni kuşak bir nonsedatif H1 reseptör antagonisti olan setrizinin, geç faz allerjik reaksiyonlarda eozinofil migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu belirlenmiştir (12). AD'li hastalarda yapılan doz karşılaştırmalı, çift-kör bir çalışmada, 40-50 mg/gün gibi yüksek dozlarda uygulanan setrizinin daha belirgin bir etki oluşturduğu bildirilmiştir (39). İmmünmodulasyon özelliği olan H2 reseptör blokörü ranitidinin, topikal betametazonla kombine edildiğinde etkisinin, plasebo-topikal betametazon kombinasyonundan üstün olduğu belirlenmiştir (40).

Antibakteriyal ve Antifungal Ajanlar: Deri kültürlerinde stafilokok üretilen orta ve ciddi AD'li hastalarla yapılan bir çalışmada, stafilokokal penicilin direnci nedeniyle günde iki kez verilen sefuroksim

aksetilin koloni sayısında azalma oluşturduğu saptanmıştır (1,3,26,32,35,37). Pityrosporum ovaleye karşı pozitif prick test cevabı olan hastalarda, ketokanazol tedavisinin plasebodan belirgin şekilde üstün olduğu belirlenmiştir (12,3).

Ketotifen: AD patogenezinde önemli rol oynayan mast hücrelerini stabilize ederek oluşturduğu antialerjik etkiyle, atak sıklığı ve sayısını azalttığı tespit edilmiştir (12,32). Güvenli ve etkili bir ilaç olması nedeniyle çocukluk çağı AD'inde erken dönemde kullanılması önerilmektedir (12).

Kromolin Sodyum: Besin allerjilerinde oral yolla uygulanan bu ajanın, besinlerle alevlenen ve çeşitli besinlere karşı RAST pozitifliği saptanan çocukluk çağı AD'inde iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (12).

Siklosporin A: Makrolid ailesine ait potent immünsüpresif bir ajandır. Şiddetli ve uzun süreli oral steroid tedavisi gerektiren AD'li hastalarda, siklosporin tedavisi etkili ve güvenli bulunmuştur (37,38,41).

İnterferonlar: IFN- γ 'nın, Th2 hücre proliferasyonunu azaltıp, eozinofil sayısını ve IgE cevabını süprese ederek AD'li hastalarda klinik düzelmeyi sağladığı bildirilmiştir (1,32,37,38). IFN- γ 'nın, birinci basamak AD tedavisinden çok tedaviye dirençli ya da diğer sistemik tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir (42).

Sitotoksik Ajanlar:

Methotreksat: Antimetabolit yapısıyla, inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin sentezini potent bir şekilde inhibe eden methotreksatın orta şiddette ve ciddi AD tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (41,42).
Azatiopürin: Şiddetli ve tedaviye dirençli AD olgularında, ucuz ve monitörizasyonunun kolay olması nedeniyle, siklosporine alternatif olarak tercih edilebilecek sistemik bir tedavi seçeneği olduğu ileri sürülmektedir (41).

Mycophenolic Asit: B, T lenfosit ve keratinosit proliferasyonu, sitokin üretimi ve adhezyon moleküllerinin lokal salınımını bloke etmektedir. Orta şiddette ve ciddi AD'li hastalarda etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (43)

Timik Hormon Ekstratları: Timositumulin (TP-1) ve timopietin (TP-5), timusun ürettiği peptid hormonlardır ve AD'li olguların %20-25'inde etkili olduğu bildirilmiştir (35,40).

Lökotrien İnhibitörleri: Zafirlukast, montelukast ve zileutonun, AD'li hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (37,42,44). Zafirlukastın, oniki yaş altındaki çocuklara uygulanması önerilmemektedir (3).

Esansiyel Yağ Asitleri: Epogamin AD tedavisinde kullanımı bazı ülkelerde lisans almasına rağmen klinik deneylerin sonuçları çelişkili ve tedavide rutin kullanımı halen tartışmalıdır (12,25,35,42)

İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) Tedavisi: Tedaviye

dirençli AD'li hastalarda IVIG tedavisi kullanılmış, tedrici ancak anlamlı klinik düzelme bildirilmiştir (42).

Fototerapi

Akut AD lezyonlarında yüksek doz (80-130 joule/cm²) uzun dalga boylu (340-400 nm) UVA'nın (UVA1) glukokortikoid tedavisine alternatif bir tedavi seçeneği olduğu ileri sürülmektedir (1). UVA1'in, Th2 tip sitokin yapımını düzenlediği ve AD'li hastaların serumunda eozinofil sayısı ve eozinofilik katyonik protein düzeyini belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir (38). PUVA, ciddi, yoğun, kortikosteroidlere yanıtız ya da diğer tedavileri tolere edemeyen AD'li hastalarda önerilmektedir (1,12). Kronik AD döneminde ise özellikle klasik geniş spektrumlu UVA ve UVB'nin kombine kullanımının, terapotik cevabı arttırdığı bildirilmiştir (1,26,37,38). Kısa dalga boylu UVB'nin, kronik ve tedaviye dirençli AD hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır (1,12,38).

Ekstrakorporyal Fotoferez (ECP): Yapılan çalışmalarda, ECP işleminden sonra hasta serumundaki IgE düzeyinin belirgin şekilde azaldığı ve deri lezyonlarında klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (1,32,35,38).

İmmünoterapi

Son yıllarda allerjen-antikor kompleksi ile yapılan immünoterapinin klasik immünoterapiden daha avantajlı olduğu ileri sürülmektedir. Her hasta için spesifik otolog antikor hazırlanmasını gerektirmesi yöntemin dezavantajını oluşturmakla birlikte umut verici bir gelişme olarak kabul edilmektedir (12,45)

Kaynaklar

1. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine 5th ed Newyork, Mc Graw Hill, 1999;1464-80.
2. Brehler RB, Luger TA. Atopic dermatitis: The role of pityrosporum ovale. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(1):5-6.
3. Kristal L. Atopic dermatitis in infants and children. An update. Pediatr Clin North Am. 2000;47(4):877-95.
4. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. J Am Acad Dermatol. 1999;41(1):72-7.
5. Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. Australas J Dermatol. 2002;43(4):247-54.
6. Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1993;73(1):62-3.
7. Jaffe R. Atopic dermatitis . Primary Care. 2000;27(2):503-13.
8. Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis: summary of the 1st Georg Rajka symposium 1998 and a literature review.

- Acta Derm Venereol. 1999; 79(4): 257-64.
9. Diepgen TL. Atopic dermatitis: The role of environmental and social factors the European experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1 Suppl):S44-8.
 10. Olesen BA. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1 Suppl):S37-40.
 11. Lugovic L, Lipozenovic J, Jakic-Razumovic J. Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol.* 2001;40:489-94.
 12. Aksungur V. Atopik Dermatit. In: Oğuz O, Serdaroğlu S. *Dermatolojide Gelişmeler 3.* İstanbul, 1998;87-100.
 13. Gülmezoğlu E, Ergüven S. Lenfoid hücrelerin bireysel gelişmesi. *İmmunoloji 1.* Baskı Ankara, Feryal Matbaası, 1994;119-116.
 14. Watanabe K, Kondo N, Fukutomi O. Characterization of infiltrating CD4+cells in atopic dermatitis CD45R and CD29 monoclonal antibodies. *Ann Allergy.* 1994; 72(1):39-44
 15. Eedy DJ. What's new in atopic dermatitis? *Br J Dermatol.* 2001;145(3): 380-4.
 16. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 2):S99-108.
 17. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung D. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1994;94(2):870-6.
 18. Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(6):1008-18.
 19. Banfield CC, Callard RE, Harper JJ. The role of cutaneous dendritic cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):940-6.
 20. Stingl G. IgE-mediated, Fc(epsilon)RI-dependent allergen presentation: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1 Suppl):S17-20.
 21. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy.* 2001;56(9):841-9.
 22. Reitamo S. Tacrolimus : A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):445-8.
 23. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1 Suppl):S29-32.
 24. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1 Suppl):367S-72S.
 25. Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L, Helland S, Middelfart K, Odu S. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol.* 1994;130(6):757-64.
 26. Ruzicka T. Atopic eczema between rationality and irrationality. *Arch Dermatol.* 1998;134(11):1462-9.
 27. Savaşkan H. Atopik dermatit. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji 1.* Baskı İstanbul, Cem Ofset Matbaacılık, 1994;257-265.
 28. Baykal C. Atopik dermatit. *Dermatoloji Atlası 1.* Baskı ARGOS İletişim Hizmetleri 2000;189-92.
 29. Odom RB, James WD, Berger TG. Atopic dermatitis, eczema, and non infectious immuno deficiency disorders. *Andrews' disease of the skin 9th ed Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;69-76.*
 30. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(7):535-43
 31. Aksungur VL. Atopik dermatit. In: Aksungur VL, Acar MA. *Deri sorunlarında basamak basamak tanı ve öneriler 1.* Baskı Adana, 5G Matbaacılık, 1999;186-8.
 32. Hanifin JM, Toft SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 2):S123-5.
 33. Correale CE, Walker C, Murphy L, Craig TJ. Atopic dermatitis: A review of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 1999;60(4):1191-8, 1209-10.
 34. Stephens RB, Cooper A. The caseload, assessment and treatment of atopic dermatitis: a survey of Australian dermatologists. *Australas J Dermatol.* 1999;40(4):187-9.
 35. İçke İ, Başak PY. Atopik dermatitte tedavi yaklaşımları: Sistemik inceleme. *T Klin J Allergy- Asthma 2002;4:149-56.*
 36. Kimata H, Hiratsuka S. Effect of topical cromoglycate solution on atopic dermatitis: combined treatment of sodium cromoglycate solution with the oral anti-allergic medication, oxatomide. *Eur J Pediatr.* 1994;153(2):66-71.
 37. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2000;18(1):1-11.
 38. Dicarolo JB, McCall CO. Pharmacologic alternatives for severe atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2001 Feb;40(2):82-8.
 39. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, Coulie PJ. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy.* 1993;70(2):127-33.
 40. Veien NK, Kaaber K, Larsen PO, Nielsen AO, Thestrup-Pedersen K. Ranitidine treatment of hand eczema in patients with atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):1056-7.
 41. Lear JT, English JS, Jones P, Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(4):642-3
 42. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(7):559-66.
 43. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2001 Jul;137(7):870-3.
 44. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1):89-93.
 45. Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(2 Pt 1):232-9.