

BÖLÜM 35

SEDEF VE EGZAMA HASTALIĞININ ETİMOLOJİSİ, ETİYOLOJİSİ, KLİNİK TİPLERİ VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLI VE İLAÇSIZ YÖNTEMLERİN İNCELENMESİ

Şeyma KADDURA¹
Emrah ÖZAKAR²
Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR³

GİRİŞ

Dermatolojide topikal ilaçlar cildin hastalıklı bölgelerini tedavi etmek için kullanılır. Uygulanan aktif maddenin etkilenen cilt dokusuna dağılımı çok önemlidir. Sedef hastalığı, kronik, immün aracılı, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Belirtileri baskın olarak cilt ve eklemlerde belirginleşmektedir. Atopik Egzama (AE) kronik, tekrarlayan ve sıklıkla yaşamın erken döneminde başlayan; kaşıntılı, iltihaplı ve döküntülü bir cilt hastalığıdır. Çeşitli risk faktörleri bu hastalıkların tetiklenmesinde veya şiddetlenmesinde rol oynar. Sigara ve alkol kullanımı, obezite, diyet, cilt enfeksiyonları, kullanılan ilaçlar ve stresli yaşam en önemli etkenlerdir. Bunların yanı sıra cilde sürekli temas eden sabun, deterjan ve benzeri kimyasallar, epidermal bariyerin daha fazla bozulmasına neden olmaktadır. Sedef ve AE'nin tedavisinde çeşitli ilaç grupları ve tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunların en önemlileri nemlendiriciler, kortikosteroidler, D3 vitamini analogları, metotreksat, siklosporin, katran, topikal ve sistemik retinoidler, antimikrobiyal ilaçlar, antihistaminik ilaçlar ile fototerapi ve ıslak sargı tedavi yaklaşımlarıdır. Ayrıca yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemler ile daha spesifik etkili tedaviler sağlanabilmektedir. Bu derlemede, sedef ve egzama hastalıklarının etimolojisi, etiyojisi, klinik tipleri, tedavilerinde kullanı-

¹ Ecz., seymakaddura321@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD., emrahozakar@atauni.edu.tr

³ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD., rukiyeso@atauni.edu.tr

lan ilaçlı/ilaçsız yöntemler ile tedavide kullanılmaya başlanan yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemler ele alınmıştır.

CİLT VE TOPİKAL TEDAVİ

İnsan cildi, toplam vücut ağırlığının altıda birini teşkil etmektedir. Vücut içi ve dış ortam arasında bir bariyer görevi üstlenmektedir. Genel olarak üç katmandan oluşmaktadır. Epidermis, dermis ve hipodermistir (1).

Cilt hastalıklarının tedavilerinde en yaygın topikal tedaviler bulunmaktadır. Topikal tedavide aktif farmasötik bileşen sistemik dolaşıma girmeden önce hedef bölge ile temasa geçmektedir. Ayrıca cilde uygulanan ilaçların hepatik ilk geçişine uğramadan ve ilaç plazma seviyesinde büyük dalgalanmalar oluşturmadan etkisini gösterdiği bilinmektedir (2). Dermatolojide kullanılan formülasyonlar daha çok lokal etki göstermek için tasarlanmaktadır (3).

SEDEF HASTALIĞI

Sedef hastalığı, kronik, immün aracılı, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Belirtileri cilt ve eklemlerde baskın olarak görülmektedir. Bu nedenle sedef hastalığının fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik üzerinde önemli etkileri vardır. Dünya çapında en yaygın (nüfusun yaklaşık %2-3'ünü etkilenir) kronik hastalıklardan birini temsil etmektedir (4).

Prevalans ve İnsidans

Epidemiyolojik çalışmalara göre sedef hastalığının prevalansı zaman içinde değişmemektedir (5). Sedef hastalığı tüm dünyada görülmesine rağmen prevalansı değişiklik göstermektedir. Örneğin ABD'de nüfusun yaklaşık %2'si sedef hastalığından etkilenmektedir (6).

Yaş ve Genetik Faktör

Sedef hastalığı her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Genel olarak hastalığın yayılımı iki yaş grubunda görülmektedir. Vakaların çoğu (yaklaşık %75'i) 40 yaşından önce ortaya çıkar ve 20-30 yaşlarında pik yapar (5).

Ailede her iki ebeveynde sedef hastalığının varlığı, çocuklarda hastalığın gelişme oranını %50'ye kadar çıkarmaktadır. Sadece bir ebeveynde sedef hastalığının varlığı riski %16'ya kadar düşürdüğü de bildirilmiştir (5).

Risk Faktörleri

Genetik duyarlılığa ek olarak, çevresel risk faktörleri sedef hastalığının tetiklenmesinde veya şiddetlenmesinde rol oynar. Sigara ve alkol kullanımı, obezite, diyet, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı ve stresli yaşam sedef hastalığı için en önemli risk faktörleri arasındadır (7). Yeni sedef hastalığı vakalarının %30'unun aşırı kilodan (vücut kitle indeksi >25) kaynaklandığı öngörülmektedir. Ayrıca bazı ilaçlar, örneğin lityum, tetrasiklin ve benzeri antibiyotikler, beta bloker ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve steroid ilaçlar çoğunlukla sedef hastalığının başlangıcında veya alevlenmesinde rol oynamaktadırlar (5).

Sedef Hastalığının Histolojik Özellikleri

Sedef hastalığının üç temel histolojik bulgusu vardır. Epidermal hiperplazi, dermiste genişlemiş kan damarları ve iltihaplı sızıntı oluşumudur. Hiperplastik epidermal değişiklikler, keratinosit farklılaşmasının yetersiz olmasından ve granül hücre tabakasının kaybindan kaynaklıdır. Saç folikülünün keratinositleri ise etkilenmez. Epidermal keratinositler tarafından üretilen anjiyojenik faktörler, anormal dermal vasküler proliferasyonunu ve anjiyogenezi etkilemektedir (8).

Sedef Hastalığının Klinik Özellikleri

Lezyonlar genellikle birkaç farklı özelliğe sahiptir. Bunlardan ilki, belirgin sınırlarla net bir şekilde sınırlandırılmış olmasıdır. İkincisi, lezyonların yüzeyi uyumsuz, gümüşü pullara kaplıdır. Üçüncüsü ise pullar altında ciltte parlak bir eritem vardır (9). Lezyonlar tipik olarak kafa derisi, dirsekler, dizler, lumbosakral bölge ve vücut kıvrımlarında simetrik olarak dağılmaktadır. Psoriatik artrit (PsA) varsa özellikle tırnak tutulumu da olabilmektedir. Sedef hastalığı nadiren oral mukozada veya dilde gelişebilmektedir (6). Sedef hastaları sıklıkla ateş, taşikardi, kilo kaybı, artralji, lökositoz ve artan sedimentasyon hızı gibi sistemik hastalık belirtileri ve semptomları göstermektedir (9). Ayrıca yoğun kaşıntı veya yanma hissi semptomatik olabilmektedir (6).

Sedef Hastalığı Klinik Tipleri

Plak Sedef Hastalığı

Sedef hastalığının en yaygın şekli plak sedef hastalığıdır. Plaklar beyaz halkalar teşkil eder ve bu halkalara "Woronoff'un Yüzüğü" adı verilmektedir. Hasta-

liğin lezyonları yuvarlak ve keskin sınırlara sahip olabilmektedir. Lezyonlar başlangıçta eritematöz maküller veya papüller olarak başlar, çevresindeki bölgelere uzanır ve de bir ila birkaç santimetre çapında plaklar oluşturmak üzere birleşirler (6).

Guttat Sedef Hastalığı

Lezyonlar çok sayıda ve küçük damlacık şeklinde (2-10 mm çapında) gözlenmektedir (6). Genel olarak streptokok enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolur. En sık gövdede, ekstremitelerin proksimalinde, yüzde ve kafa derisinde görülmektedir (10, 11).

Ters Sedef Hastalığı

Cilt kıvrımlarında lokalize olan sedef hastalığına fleksural veya ters sedef hastalığı adı verilmektedir (10). Özellikle meme altı, perine, aksiller gövde ve uzuvlar üzerinde gelişebilmektedir (6). Hastalık lezyonları parlak kırmızı, simetrik, sızıntılı ve çatlaklı plaklar ile karakterize edilmektedir. Daha sık obez kişilerde görülmekle birlikte ve seboreik lezyonlar geliştirme eğilimi olan kişilerde de görülebilmektedir (10).

Palmoplantar Psoriasis (Püstülozis)

Genellikle bu sedef hastalığı, el avuç içi ve ayak tabanlarına simetrik olarak yayılmaktadır. Eritem her zaman görülmez, ancak bulunduğu zamanlarda pembe-sarı bir lezyon olarak ortaya çıkmaktadır (10). En sık 40 ila 60 yaşlardaki kişilerde ve sigara kullananlarda gelişmektedir (6).

Psoriatik Tırnak Hastalığı

El tırnakları, ayak tırnaklarına kıyasla bu hastalıktan daha fazla etkilenmektedir. En yaygın bulgusu tırnak plağındaki küçük çukurların oluşmasıdır. Tırnak plağının altında sarı, keratinli bir doku oluşabilir ve bu durum hiperkeratoz olarak da bilinmektedir (6).

Psoriatik artrit (PsA)

PsA'nın toplumdaki genel yayılımı (%0.02-0.1) arasındadır ama psoriatik hastalar %5.4-7 arasında değişmektedir. Erkek ve kadınlarda görülme olasılığı ise eşittir. PsA'nın farklı klinik formları vardır. Bunlar, klasik PSA, asimetrik oligoartiküler artrit, simetrik poliartiküler, artrit mutilans ve spondilitik formdur (10).

ATOPIK EGZAMA (AE) HASTALIĞI

AE, adaptasyondaki bir anormalliğe bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (12). AE kronik, tekrarlayan, genellikle yaşamın erken döneminde başlayan kaşıntılı, iltihaplı ve döküntülü bir cilt hastalığıdır. AE'nin oluşma nedenlerinin belirsizliğinin yanında çok faktörün etken olduğu söylenebilir. Genetik, sosyoekonomik ve çevresel faktörler AE'nin nedenlerinin arasındadır (13).

Prevalans ve Yaş

Uluslararası epidemiyolojik çalışmalarda belirtildiği gibi, yaygınlığı dünya genelinde farklılık göstermektedir. Bu tür farklılıklar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde bulunur ve çevresel risk faktörlerinin olası önemine işaret eder (14). AE, dünya çapında insanların %1-20'sini etkileyen önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur (13). AE çocukların %20'sini ve yetişkinlerin %3'ünü etkilediği bildirilmektedir. Bu durum, AE'nin değişkenlik gösteren genetik bir hastalık olduğunu göstermektedir (12). ABD'nde, bildirilen AE prevalansı çocukların %10 ila %20'sini oluşturmaktadır (15).

Egzama İmmünoloji Tepkimeleri

AE'li hastalarda IgE seviyeleri yükselirken, IgG, IgA, IgM ve IgD seviyeleri normaldir. Hastaların %37'si, hasta olmayan bir insanın çok üzerinde IgE seviyelerine sahiptir. Mutlak lenfosit sayısı, T hücre sayıları veya toplam IgG, IgA ve IgM B hücre sayıları arasında anlamlı bir fark yoktur. Eozinofillerin sayısı daha yüksek olabilmektedir (16). Filagrin (FLG), AE hastalarının yalnızca %30'unda değişirken, diğer yandan sağlıklı popülasyonun yaklaşık %8'i aynı işlev kaybı mutasyonlarını taşımaktadır (17). FLG eksikliği, stratum corneum yapışmasını bozabilir ve cilt pH'ının düzensizliğine yol açarak cilt geçirgenliğinin artmasına neden olabilmektedir (15).

Risk Faktörleri

AE'ye yatkınlık oluşturan genetik faktörler ile çevresel tetikleyiciler arasında muhtemel karmaşık bir etkileşim vardır (18). Sigara kullanımı ile el egzaması arasında güçlü ilişkilere rastlanılmıştır (19). Tütün dumana maruziyet, hem hümmoral hem de hüresel bağışıklığı etkiler, oksidatif hasara ve cilt bariyeri işlevinin azalmasına neden olmaktadır (18). Obezitenin bağışıklık sistemi üzerinde ve atopik hastalıkların şiddetini değiştirebilecek çeşitli etkileri gösterilmektedir (20). Tahriş ediciler, sabun ve deterjan gibi çevresel faktörler

epidermal bariyerin daha fazla bozulmasına neden olmaktadır (18). Ev tozu akarlarının ortadan kaldırılması veya hastaların alerjen içermeyen ortamlara çıkarılması tavsiye edilmektedir. Bütün bunlara ek olarak evlerdeki musluk suyunun sertliği de AE geliştirme riskini artırabileceğini göstermektedir (21).

Egzama Hastalığının Klinik Tipleri

El Egzaması

El egzaması klinik olarak eritem, infiltrasyon, hiperkeratoz, ödem ve veziküllerle karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Sekonder belirtiler ise pullanma, hiperkeratotik alanlar, fissürler, erozyonlar ve başta *Staphylococcus aureus* (SA) kaynaklı olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlar olabilmektedir. Ellere ek olarak, bilekler ve önkollar sıklıkla tutulur (22).

Seboreik Dermatit

Yüksek yoğunlukta yağ bezlerine sahip alanlarda (yüz, sternum, interskapular alan) ortaya çıkmaktadır (23). Gelişimi için endojen ve eksojen faktörlere ihtiyaç duyan multifaktöriyel bir cilt hastalığıdır (24). Karakteristik semptomlar ise pullanma, kızarıklık ve kaşıntıdır. En sık saç derisi, yüz, göğüs, sırt, koltuk altı ve kasıkta görülmektedir (25). Etiyolojisi belirsizliğini koruyor olsa da seboreik cilt üzerinde *Malassezia* mayalarının aşırı gelişimi ile ikincil inflamasyon gelişiminin neden olabileceği bildirilmiştir (23). Genel popülasyonda prevalansı %1 ila %3 iken, bağışıklığı baskılanmış kişilerde ise %34 ila %83'tür. Bebeklerde saç derisinde kalın beyaz veya sarı yağlı pullar şeklinde kendini gösterebilir, genellikle iyi huyludur ve kendiliğinden düzelmektedir (25).

Dishidrotik Egzema

Dishidrotik egzama kuru cilde sahip kişilerin sıklıkla karşılaştığı, kaşıntılı ve yaygın görülen bir cilt rahatsızlığıdır (26, 27). Avuç içi ve ayak tabanlarında kaşıntılı veziküller ile karakterize edilmektedir. Cilt lezyonları sıklıkla ter bezlerinin yoğun olduğu ve hiperhidrozun eşlik ettiği alanlarla sınırlıdır (23). Bu egzema türü aniden ortaya çıkmakta ve hastaların çoğunluğunda ellerde derine yerleşmiş kabarcıklar şeklinde belirmektedir. Nedeni belirsiz olmakla birlikte bağışıklık sisteminde meydana gelen karmaşık bir reaksiyon sonucu oluştuğu bildirilmiştir (26).

Protein Temaslı Dermatit

Protein temaslı dermatit, 1976'da Hjorth ve Roed-Petersen tarafından tanımlanmıştır (28,29). Genellikle hayvan veya bitki kaynaklı alerjenlere ve pro-

teinlere karşı spesifik bağışıklık reaksiyonları geliştirilen inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (23). Genellikle el ve ön kollarda görülmekle birlikte yaygın olarak buralarda tutulmaktadır. Protein temaslı dermatit gelişimine sebep olan risk faktörleri arasında meyveler, sebzeler, baharatlar ve bitkilerdir. Protein temaslı dermatit en sık mutfak çalışanları, hazır yemek şirket çalışanları, gıda pazarlamacıları, gıda paketleyicileri ve bahçıvanlarda görülmektedir. Hayvansal protein temaslı dermatit ise en sık mezbaha çalışanları, kasaplar, balıkçılar, aşçılar, çiftçiler ve veterinerlerde görülmektedir (28). Lezyonlar temas kesildiğinde düzelir ancak tekrar temas başladığında hemen tekrarlanmaktadır (29).

Asteatotik Dermatit

Tipik olarak iltihaplı kuru, çatlamış ve pullanan cilt ile karakterizedir (23,30). Genellikle kuru cilt olarak başlar ve hastalık daha şiddetli hale geldikçe cilt çatlakları gözlenir. Asteatotik egzama, özellikle cildin kuru olma riskinin daha fazla olduğu kış aylarında, soğuk ve kuru iklimlerde yaygın görülmektedir (30). Ayrıca sık banyo yapılması ve aşırı deterjan kullanımı da hastalığın gelişiminin nedenlerindedir (23). Lezyonlar herhangi bir cilt bölgesinde ortaya çıkabildiği gibi, sırt, gövde ve kollarda da oluşabilmektedir. Tipik olarak alt bacakların anterolateral bölgelerinde daha sık ortaya çıkmaktadır (30).

SEDEF VE EGZAMA HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Nemlendiriciler ve Yumuşatıcılar

Emolyanlar, stratum corneum'u yumuşatarak, hidrasyonunu artırarak ve yüzeysel pulları azaltarak daha esnek hale getiren kimyasallardır. Dermatolojide en sık kullanılan ürünlerdir. Cildin daha derin kısımlarından suyun buharlaşmasını sınırlayan ve stratum corneum'un kendini yeniden nemlendirmesine izin veren yüzeysel bir film oluştururlar. (31).

Sedef hastalığı ile ilişkili kuru cildi iyileştirmek için yumuşatıcılar günlük olarak kullanılmalıdır. Yumuşatıcılar kaşıntıyı hafifletmeye, pullanmayı azaltmaya, çatlak alanları yumuşatmaya ve diğer topikal tedavi edicilerin penetrasyonuna yardımcı olmaktadır (32). Bu amaçla günümüzde nemlendirici kremler, merhemler, banyo yağları, losyon ve jeller kullanılmaktadır (31,32). Stratum corneum'un hidrasyonu, topikal kortikosteroidlerin daha iyi penetrasyonunu sağlamaktadır (31).

Nemlendiriciler, cildi nemlendirerek epidermal bariyeri iyileştirdikleri için AE'nin tedavisinde de temel öneme sahiptir. Nemlendiricilerin verimli olabilmesi için en az 10 dakika boyunca cildin ılık su ile muamele edilmesi ve ardından nemi hapsetmek için 3 dakika içinde nemlendiricinin cilde uygulanması tavsiye edilmektedir (33).

Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TCs), optimal bir cilt nemlendirme rejimi ile birlikte kullanıldığında AE tedavisi için etkili ilaçlardır (33). Kortikosteroidler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu ve sitokin üretimini azaltarak antiinflamatuvar etkilerini göstermektedir (34). Yüksek ve orta etkili TCs, kısa süreliğine akut egzama alevlenmeleri için kullanılmaktadır. AE kontrol altına alındığında, tedavinin idame edebilmesi için daha az etkili TCs'lere geçiş yapılabilmektedir (33). Hafif ve orta düzeyde etkili kortikosteroidler, cildin ince olduğu vücut bölgelerinde, özellikle yüz, koltuk altı, kasık ve anogenital bölgede egzamayı tedavi etmek için kullanılmalıdır (35). Antiinflamatuvar, immünosupresif ve antiproliferatif etkileri vardır (36).

Kortikosteroidlerin sürekli ve kontrolsüz kullanımı taşıfilaksi, cilt atrofisi, kontakt dermatit, hipertrikoz, folikülit, hipopigmentasyon, perioral dermatit, stria, telenjektaz ve travmatik purpura gibi yan etkilere neden olmaktadır (33,34). TCs'lerin sistemik yan etkileri, nadir olmakla birlikte, hipotalamik-hipofiz adrenal (HPA) ekseninin baskılanmasına sebep olabilmektedirler (33).

D3 Vitamin Analogları

İnsanlarda D vitamini, diyetten alınabilir veya doğal güneş ışınları veya yapay ultraviyole B (UVB) radyasyonuna maruz kaldıktan sonra ciltte sentezlenebilmektedir (37). Düşük konsantrasyonlarda keratinositlerin in vitro proliferasyonunun desteklendiği, daha yüksek konsantrasyonlarda ise keratinosit proliferasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (37,38).

D vitamini, T-hücreleri veya dendritik hücrelerin işleviyle ilgili hastalıklarda önemli etkileri mevcuttur (37). D vitamini, inflamatuvar yanıtları baskılama, antimikrobiyal peptit aktivitesini artırma ve cildin geçirgenlik bütünlüğünü destekleme potansiyeline sahiptir. D vitamini takviyesi, AE için olası bir terapötik fayda sağlamaktadır (38).

Metotreksat

Metotreksat (MTX), dihidrofolat redüktaz enziminin güçlü bir inhibitörüdür ve dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünü engellemektedir. Tetrahidrofolat ise DNA ve RNA sentezi için gerekli olan timidilat ve pürin nükleotitlerinin sentezi için gerekli bir kofaktördür (39). MTX'in serumda yaklaşık %50'si proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Bu nedenle, bağlanmamış MTX'i artıran herhangi bir ilaç toksisiteyi artırabilir (39,40). MTX immünosupresif olduğu için aktif enfeksiyonu olan hastalara, hamile ve emziren kişilere verilmemelidir (39).

Siklosporin

Siklosporin, T hücreleri üzerinde etkili olan bir immünomodülatördür (13). Siklosporinin olası bir başka etki mekanizması ise sedef hastalığının patogenezinde rol oynayan bir anjiyojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltmasıdır (41). Siklosporin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, şiddetli ve dirençli AE için etkilidir (13). Tedavi 6 ay içinde sonlandırılmalıdır, ancak 1 yıla kadar uzatılırsa uzun süreli güvenlik verileri sınırlıdır (33). Siklosporin tedavisinin aniden kesilmesinden sonra hızlı nüks oluşumu bir endişe kaynağıdır (13,33,41). Böbrek yetmezliği ve hipertansiyon önemli yan etkileridir (13,33,39).

Fototerapi

Sedef hastalığının tedavisinde ışığın ve parametrelerinin seçimi önemlidir (42). Sedef hastalığının tedavisinde hem UVB hem de ultraviyole A'nın (UVA) etki mekanizmasının immünomodülatör olarak etkili olduğu düşünülmektedir. Plaklar küçük ve ince olduğu zaman fayda sağlayabilmektedir (39). Doğal güneş ışığı, AE'li hastalar için faydalı olabilirken, aynı zamanda terleme ve kaşıntı hissine de neden olabilmektedir. Akut ve şiddetli lezyonların tedavisinde UVA-1 (340 ila 400nm) ve kronik AE için UVB (311 nm) kullanılmaktadır (13).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu baskılama yetenekleri nedeniyle sedef hastalığında alternatif bir tedavi seçeneği olabilmektedir F(34). Topikal kalsinörin inhibitörleri (TCI), çocuklarda (>2 yaşında) ve yetişkinlerde orta ila şiddetli AE'de kısa süreli ve aralıklı olarak uzun süreli kullanım için Amerikan

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (33). %0.03 takrolimus içeren merhem ve %1 pimekrolimus içeren krem 2 yaş üstü hastaların tedavisi için onaylanmıştır. % 0.1 takrolimus içeren merhem ise sadece yetişkinler için onaylanmıştır (13). Bu kimyasal ajanlar yüz ve göz kapağında oluşan AE'nin tedavisi için tercih edilebilmektedir (13,43). Geçici yanma veya kaşıntı hissi, tek olumsuz yan etkileridir. Uzun süreli kullanımda ise cilt atrofisi gibi komplikasyonlar görülmez. Flutikazon gibi, topikal kalsinörin inhibitörleri de haftada 2 ila 3 kez uygulandığında proaktif tedavi için iyi bir seçenek oluşturmaktadır (13). Tedavide, fototerapi ve kalsinörin inhibitörlerinin birlikte kullanılmasından kaçınılmalı ve fotokoruma önerilmelidir (34).

SEDEF HASTALIĞIN TEDAVİSİNE ÖZGÜ KULLANILAN İLAÇLAR

Katran

Katran, kömürün damıtılmasından elde edilmektedir (39,44). Aktif bileşeni Karbazol olan katran, anti-anjiyogenik aktiviteye sahiptir. Ek olarak, IL-15 üretimini ve nitrik oksit sentezin aktivitesini azaltır (45). Katran sedef hastalığına karşı yapılan ilk tedavilerden biridir. Kömür katranı, tek başına veya UVB ile birlikte kombine kullanılabilir (34). En yaygın istenmeyen yan etki folikülitir (44). Katran bazlı formülasyonlar, plak tipi sedef hastalığı ve saç derisi sedef hastalığının tedavisi için endikedir, ancak tahriş edici potansiyelleri nedeniyle genital ve bölgeler dahil hassas alanlarda kullanımları sınırlıdır (34).

Topikal ve Sistemik Retinoidler

Sedef hastalığının tedavisinde asitretin, şiddetli psoriasis için tercih edilen sistemik etkili retinoidlerden biridir (46). Epitel hücrelerinin proliferasyonu, keratinizasyonu ve farklılaşması üzerindeki derin etkileri bulunmaktadır. Retinoidler, nötrofilik maddelerin üretimini baskılayarak araşidonik asit yolağına müdahale ettikleri için antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Retinoidler, tek başlarına veya diğer tedavinin protokolleri ile birlikte kullanılmaktadır (47). Sedef hastalığı için FDA onaylı tek topikal retinoid ise tazaroten etkin maddesini içeren jel ve kremdir. Topikal retinoidler hamilelerde, teratojenik olabilmesi nedeniyle kontrendikedir. Ayrıca güneşe fazla maruz kalan, yeterli miktar ve dozda güneş koruyucu kullanmayan veya fotodermatiti olan hastalarda tazaroten kullanımından kaçınılmalıdır (36).

EGZAMA TEDAVİSİNE ÖZGÜ KULLANILAN İLAÇLAR

Antimikrobiyal ilaçlar

Staphylococcus aureus, sağlıklı ciltte iyi huylu olmasına rağmen, AE hastalarının cildindeki doğal immünolojik ve yapısal işlev bozukluğu olmasından kaynaklı AE'yi daha da kötüleştirebilmektedir (33). Çoğu kılavuz, antibiyotik ilaçlara direnç ve kontakt dermatit potansiyeli nedeniyle topikal antibiyotiklerle ilgili endişelerini bildirmiştir (48).

Antihistaminik ilaçlar

AE'de histaminin patofizyolojik rolüne dair kanıtlar vardır. AE'li hastalarda ciltte yüksek histamin seviyeleri bulunmuştur (49). Kaşınma, egzamatöz lezyonların iyileşmesini engellemektedir. Bu nedenle, kaşıntı döngüsünü bozmak için yaygın olarak antihistaminikler kullanılmaktadır (33). Oral antihistaminikler, H1 reseptörlerini bloke ederek histamin kaynaklı kaşıntı hissini hafifletirler. Kaşıntıda histamine ek olarak çeşitli faktörler de etkilidir. Bu nedenle pek çok hasta tek başına antihistaminiklerle tedavi edilemez (13). Antihistaminik tedavisi, klasik H1 antagonistleri, yatıştırıcı olmayan H1 antagonistleri ve H1/H2 antagonistlerinin kombine kullanımından oluşmaktadır (49). Hidroksizin veya klorfeniramin gibi yatıştırıcı antihistaminikler, uyku sırasında kaşınmayı önleyebilir ve geceleyin kötüleşen kaşıntı için semptomatik rahatlama sağlayabilmektedir. Yetişkinlerin araç kullanma becerisini veya çocukların öğrenme becerisini baskılamaktadırlar (13).

Islak sargılar

Islak sargı tedavisi (Wet-wrap treatment, WWT) ilk olarak 1987'de tanımlanmıştır. Islatma banyosunun ardından topikal yumuşatıcıların veya ilaçların uygulanmasını içermektedir. Lezyonlar ıslak bir pansuman tabakası ile sarılmaktadır. Daha sonra yaklaşık 8 saat boyunca veya hasta uyurken ıslak tabakanın üzerine kuru bir pansuman tabakası yerleştirilir. Pansumanlar daha sonra sabah çıkartılır (33,48). WWT, cilt hidrasyonunu ve topikal ilaçların emilimini artıran, hasarlı epidermal bariyeri onarmaya yardımcı olan nemli bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca WWT, bir cilt bariyeri oluşturarak kaşıntı döngüsünü bozmaya yardımcı olmaktadır (33). Sargıların uygulandığı süreyi sınırlayarak, sistemik yan etkiler veya enfeksiyonlar için izleme önerilmektedir (48).

SEDEF VE EGZAMA HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN YENİ NESİL İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Cilt hastalıkları problemlerinde kullanılan geleneksel/topikal tedaviler esas olarak birinci basamak tedavilerdir. Bunların birtakım dezavantajları mevcuttur. Zaman alıcıdır, yağlı bir dokuya sahiptirler, yapışkandır ve/veya kötü kokuya sahiptirler. Vücut yüzey alanının %10'undan daha azından etkilenen hastalar bu yöntemleri tercih edebilirler. Topikal tedavi için kullanılan dozaj formları genellikle kremler, yağlar, spreyleyler, merhemler, köpükler, losyonlar, banyo solüsyonları, jeller, bantlar ve şampuanlardır. Topikal tedavi esas olarak derideki keratinositlerin çoğalmasını ve iltihap oluşumunu azaltır (50). Topikal ajanların kombine kullanımları ise monoterapinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilir ve ayrıca tedavinin etkinliğini artırabilir. Bu tedavilerde yukarıda bahsedilen tedavi yöntem ve ilaçları kullanılmaktadır. Bunlar arasında; kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroidler, antralin, topikal retinoidler, vitamin D analogları gibi kimyasallar ile fototerapi gibi yöntemler bulunmaktadır (50,51).

İlaçların transdermal taşınmasında birçok zorluk vardır. Etki bölgesi, hastalık, yaş vb. nedenlerle perkütan absorpsiyonda değişkenlik olmaktadır. Cildin tahriş olması ve ilaca bağlı toksisite fazla ise cilt zarar görebilmektedir. Cildin ilk geçiş metabolik etkisi de topikal uygulama için karşılaşılan zorluklardan biridir. Yeni ilaç taşıyıcı sistemlerinin birçok avantajı vardır. İlaçların güvenlik ve etkinlik seviyelerini artırırlar. İlaçlara hedefleme özgülüğü katarlar ve sistemik ilaç toksisitesini düşürebilirler. Ayrıca ilaçların absorpsiyon oranlarını artırma yeteneğine sahiptirler ve ilaçların biyokimyasal bozulmasını önlerler (52).

Hedefe yönelik ilaç taşıyıcı sistemler ile ilaçların normal hücre ve organlara istenmeyen yan etkilerini önler veya azaltır. Nano boyutlu taşıyıcı sistemler, hedeflenen ilaç taşınması için kapsamlı bir şekilde günümüzde incelenmektedir. Sedef hastalığı gibi cilt hastalıklarının tedavisinde lipozomlar, nanoyapılı lipid taşıyıcılar, niozomlar, katı lipid nanopartiküller, etozomlar, transferozomlar, nanosüspansiyonlar ve dendrimerler gibi çeşitli yeni nesil nanoyapılı ilaç taşıyıcı sistemler rapor edilmektedir. Ayrıca, sedef hastalığının tedavisi için mikroküreler, mikroemülsiyon, miseller ve mikroigneler gibi ilaç taşıyıcı sistemlerin de üzerinde çalışılmaktadır (50).

Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, 20 ila 400 nm arasında damlacık boyutuna sahip, izotropik ve yarı saydam görünümde su, yağ ve yüzey aktif madde içeren emülsiyon sistemleridir. Yağlı ve sulu faz, nanoemülsiyon oluşturmak üzere yüksek enerjili bir homojenizasyona ihtiyaç duyulur. İlacın epidermis ve dermise geçişi için lipid tabakaları ile etkileşerek ilacın artırırılar. Yüzey aktif maddelerin varlığı, hücresel bütünlüğü değiştirir ve ilaçların cilde geçişine yol açan gözenekleri açar. İlacın absorpsiyon mekanizması ve hızı, nanoemülsiyonun içeriğine, damlacık boyutuna ve damlacığın yüzey yüküne bağlıdır. Nanoemülsiyon egzema tedavisinde, ciltte elastikiyeti ve hidrasyonu sağlayarak biyoyararlanımı artırmaktadır (51).

Lipozomlar

Lipozomlar çift katmanlı veziküller taşıyıcılardır ve esas olarak kolesterol ve fosfolipidlerden oluşurlar. Bunlar hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçları taşıyabilirler. Veziküllerin yapısına bağlı olarak boyutları değişebilir. Uygulandıktan sonra sistemik absorpsiyon azalır ve yan etkiler en aza indirilir. Lipozomların stratum korneumda lokalizasyonu nedeniyle deride ilaç birikimi artar (50).

Lipozomlar, çift katmanlı zarlarını kaybederek epidermal katmana nüfuz eder ve cilt yüzeyindeki lipid matrisi ile etkileşime girerek, kapsüllenmiş ilacı epidermal ve dermal katmanlarda serbest bırakarak etkiyi arttırmaları. Amfifilik olmaları, biyoyararlanımı iyileştirmeleri, biyoyumlu olmaları, hedefleme etkisi sağlamaları ve kapsüllenmiş ilaçların toksisitesini azaltmaları gibi birçok avantajı olmakla birlikte, hidroliz veya fosfolipidlerin oksidasyonu nedeniyle daha az stabilite, sızıntı ve yüksek üretim maliyeti gibi dezavantajları da vardır (51).

Niozomlar

Niozomlar, lipozomlara en iyi alternatiftir. Lipozomların düşük fiziksel stabilitesinin ve üretim maliyetlerinin üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Niozomlar, non-iyonik yüzey aktif maddelerden oluştukları için bu adı almıştır, dolayısıyla yük taşımadıkları için insan vücudu için daha az toksik, daha az hemolitikler ve hücresel yüzeyler ile biyoyumlu özellikler sergilerler. Niozomlar vezikülleri, farklı yapısal çift katmana sahip oldukları için daha yüksek kimyasal, fiziksel ve biyolojik stabilite sergilerler. Sonuç olarak, niozomal

formülasyonlar, daha yüksek ilaç tutma ve daha ucuz endüstriyel üretim açısından lipozomlara göre avantaj sağlamaktadırlar. Niozomlarda genel olarak lipozomlardaki fosfolipidler gibi güvenli olarak kabul edilen bileşenlerin olmaması yapısında kullanılan yüzey aktif maddeler (Tweenler ve Spanlar gibi) ile uygun olmayan polidispersite sergilemesi dezavantajlarından (53).

Katı Lipid Nanopartiküller (SLN)

SLN'ler, 1990'larda bulunan ilk nesil lipid nanotaşıyıcı sistemlerdir. Mikron altı parçacıkların (40 ila 1000 nm) yüzey aktif madde içeren sulu bir çözelti içinde dağılmış lipidlerin oluşturduğu gelişmiş bir ilaç taşıyıcı sistemdir. SLN'ler için kullanılan yüzey aktif madde bir emülgatör görevi görürken, lipidler (örn., yağ asitleri, steroidler, gliseritler)) vücut ve ortam sıcaklığında katıdır. SLN'ler genellikle ilacın termal stabilitesine bağlı olarak soğuk veya sıcak homojenizasyon yöntemiyle, yüksek basınçlı homojenizasyon veya ultrasonikasyon yöntemleriyle de hazırlanabilirler. SLN'ler polimerin bozunması, sitotoksikite, ilaç sızıntısı ve lipozomun fosfolipid bozunması gibi polimerik nanopartiküllerin ve lipozomların dezavantajlarının üstesinden gelmek için özel olarak geliştirilmişlerdir (53).

Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar (NLC)

NLC'ler ikinci nesil lipid taşıyıcılardır ve hem sıvı hem de katı lipidlerden oluşurlar. NLC'lerin topikal uygulaması, trans-epidermiste su kaybını önler ve oklüzyon özelliğinden dolayı tek katmanlı bir lipid film oluşturarak cilt hidrasyonunu arttırmaları (50).

NLC'ler içinde ilaç, doymamış, amorf veya sıvı lipidlerin (yağların) karışımı içinde katı lipidlere enkapsüle edilir. NLC'ler, SLN'lere benzer hazırlama yöntemlerine sahiptir. Ancak, SLN'lerden farklı olarak, NLC'lerin formülasyonundaki yağlar, yeniden kristalleşme sürecini engellediklerinden, depolama süresi boyunca yüklenen ilacın sızıntısını en aza indirirler. Matris sistemindeki lipid kusurları da iyileştirilmiştir. Böylece, NLC'ler ile daha yüksek ilaç çözünürlüğü ve kontrollü bir salım elde edilebilir. NLC'ler ayrıca bölgeye özgüdür ve topikal uygulamalarda cilt tahrişini, cilt geçirgenliğini ve ilaçların tutulmasını iyileştirirler (53).

Etozomlar

Etozomlar, su ve fosfolipitlerle birlikte etanolden oluşan esnek nanoboyutlu veziküllerdir. Geleneksel lipozomların sınırlamaları, onları topikal ilaç taşıyıcı

sitemlerde kullanılabilirliğini sağlamıştır. Fosfatidilkolin ve hidrojene fosfatidilkolin gibi farklı fosfolipidler ile propilen glikol, etanol/izopropil alkol ve su içerirler. Etozomların yapısındaki etanol, hücreler arası lipit çifte tabakasını bozarak etkileşir ve stratum corneumun akışkanlığını artırır. Bu da hücreler arası katmanlarda ilaçların transferini hızlandırır. Aynı zamanda etozom yapısına esneklik kazandırarak aktif bileşenin nüfuz etmesini de sağlar (51).

Transferozomlar

Transferozomlar, membran yumuşatıcı maddeler ve lipidlerden oluşur. Lipitler, membranın ana bileşenidir ve morfolojik olarak lipozomlarla aynıdır. İlginç bir şekilde, transferozomlar oldukça esnektir ve orijinal boyuta kıyasla boyutu küçülerek gözeneklere kolayca girebilirler. Bu nedenle, deforme olabilen lipozomlar olarak kabul edilirler. Doğası gereği hidrofilik ilaçlar iç kısımlarda hapsolürken, lipofilik ve amfilik olan ilaçlar ise çift katmanlı lipit membranında hapsolür (50).

Dendrimerler

Dendrimerler çeşitli dallanma birimine, çok sayıda aktif terminal grubuna ve çekirdeklere sahip üç boyutlu makromoleküllerin önemli örneklerinden biridir. Bu makromoleküller, amaca yönelik umut verici çeşitli modellere dönüştürülebilir. Daha önce, doksorubisin ve sisplatin gibi kanser önleyici ilaçların taşınmasında biyoyumlu olan dendrimerler üzerinde çalışıldığı bildirilmiştir. Artık anti-psoriatik ajanların ciltten taşınmasında da kullanılabilirliği rapor edilmektedir (50).

Polimerik Nanopartiküller

20 ila 500 nm arasında partikül boyutuna sahip, deri yüzeyinde konsantrasyon gradyanını arttırarak ilacın epidermis ve dermisten geçişini hızlandıran ilaç taşıyıcılarıdır. Jelatin, kitosan, sodyum aljinat ve poli (D,L-laktid), poli(-laktid-koglikolid), poli(D,L-glikolid), polisiyanoakrilat, polilaktik asit ve polietilenglikol gibi doğal ve sentetik polimerler kullanılarak hazırlanırlar. İlaç, polimer matrisinde ya hapsedilir (enkapsüle edilir) ya da dağıtılır. Hedeflenen bölgede kontrollü/sürekli salım ve düşük toksisite gösterdiklerinden dolayı geleneksel tedavi yöntemlerine göre avantajlar sağlarlar. Buna rağmen, polimerik nanopartiküller, solvent kalıntılarının varlığı, partiküllerin agregasyonu ve üretimde ölçek büyütme zorluğu gibi dezavantajlara sahiptirler (51).

Mikroküreler

Mikroküreler, çözelti veya kristal formda dağılmış ilaç moleküllerini içeren, 1 µm ila 1mm arasında değişen büyüklükte katı küresel parçacıklar olarak tanımlanırlar. Biyolojik olarak parçalanabilen sentetik ve doğal polimerler kullanılarak hazırlanır. Gözenekli polimerik mikro küreler, çeşitli ilaçları cilde taşımak için kullanılabilirler. Kullanılan polimerin tipine bağlı olarak stabilite, ilaç salımı ve çözünürlük etkilenebilir (50).

Mikroemülsiyonlar

Mikroemülsiyonlar, yüzey aktif maddelerin ve yardımcı yüzey aktif maddelerin termodinamik stabilite sağladığı, yağ ve su içeren koloidal izotropik ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Boyutları 20 ila 200 nm arasında değişir ve hafif opak veya yarı saydam şeffaf görünümündedirler. Hem lipofilik hem de hidrofilik bileşiklerin cilde verilmesi bu koloidal taşıyıcılar tarafından sağlanabilir. Mikroemülsiyon şeklinde verilen ilaçların deride bariz lokalizasyonunu ve deri katmanlarında yerleştiği gösterilmiştir (50).

Miseller

Miseller, hidrofilik bir kabuk ve hidrofobik bir merkeze sahip nano boyutlu koloidal sistemlerdir. Üretimdeki sıcaklık, fosfolipidlerin bileşimi ve hidrasyon durumu misellerin morfolojisini etkiler. Son zamanlarda suda çözünmeyen ilaçların biyoyararlanımını arttırmak için taşıyıcılar olarak kullanılmaktadırlar (51).

Hidrojeller

Hidrojeller, polimerlerin çapraz bağlanmasıyla oluşturulan yüksek moleküler ağırlıklı polimerik yarı katı sistemlerdir. İlaçların topikal taşınımı, hidrojel kullanılarak iyileştirilebilir. Yapılan çalışmalarda kullanılan ilaçların bir hidrojel içinde formüle edilmesi ile birlikte herhangi bir penetrasyon artırıcı kullanılmadan bile ilaçların ciltten geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir (50).

Mikrosüngerler

Mikrosüngerler, gözenekli mikro kürelerden oluşan yeni ilaç taşıyıcı sistemlerdendir. İlacın mikrosüngerlerden salınması, mikrosüngerler ve cilt salguları arasındaki etkileşime bağlı olarak gerçekleşir. Gözenekli yapı, ortamın içine girmesine izin verir. Cilt ilk olarak mikrosünger yüzeyi ile temas eder ve daha sonra gözeneklerde hapsolmuş ilacın salınımına izin vererek ilacın sürekli salınımı ile sonuçlanır (50).

Mikroiğneler

İlacın transdermal yolla verilmesinde yeni bir yaklaşımdır. Mikroiğne cihazı, bir yama üzerine dizilmiş mikron büyüklüğünde iğnelere oluşur. Bu iğne sistemi, stratum corneumu deler ve ilaç geçişi için bu engel ortadan kalkmış olur. Geleneksel transdermal uygulama sistemlerinin sorunlarını ortadan kaldıracaktır. İlaçların deriden geçişi iyileştirilebilir. Bu yolla birçok hidrofilik ilaç cilde verilebilir. İlaç doğrudan epidermise gönderilir, sistemik dolaşıma geçiş kolaylaştırılmış olur (50).

SONUÇ

Sedef ve egzema hastalıklarının fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik üzerinde önemli etkileri vardır. İlaçlı ve ilaçsız yöntemler düşünüldüğünde hastalar için en uygun tedavi yöntemi seçilerek yaşam standardı artırılmalıdır. Bu amaçla yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, genetik faktörler, beslenme ve cilt tipi dikkate alınarak bir tedavi yöntemi seçilmelidir. Kişilerin sosyal yaşantısını devam ettirecek şekilde hastaların tedavi seçeneklerine olan hassasiyeti gözetilmelidir. Bu kapsamda yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemler aracılığıyla hasta uyuncuları artırılabilir. Toplumsal farkındalığı artırmak adına hem aile hekimlerinin hem eczacıların hem de birinci basamak sağlık kuruluşlarının, başvurularını bilinçlendirmesi ve yönlendirmesiyle daha kısa sürede bu cilt hastalıklarının tedavileri daha başarılı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Farage MA, Miller KW, Elsner P, et al. Structural characteristics of the aging skin: A review. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2007;26: 343-357.
2. Korting HC, Schäfer-Korting M. Carriers in the topical treatment of skin disease. *Drug Delivery*. 2010;197: 435-468.
3. Nair A, Jacob S, Al-Dhubiab B, et al. Basic considerations in the dermatokinetics of topical formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;49: 423-434.
4. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: A systematic review. *Dermatology and Therapy*. 2015;5: 1-18.
5. Basko-Plluska JL, Petronic-Rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 2012, 2: 67-76.
6. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64: ii18-ii23.
7. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, et al. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *The Journal of Dermatology*. 2009;36: 328-334.
8. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370: 263-271.
9. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clinics in Dermatology*. 2006;24: 438-447.

10. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern Clinics of Istanbul*. 2016;3(1): 79-82.
11. Maruani A, Samimi M, Stenbridge N, et al. Non-antistreptococcal interventions for acute guttate psoriasis or an acute guttate flare of chronic psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;4(4): CD011541
12. Walling HW, Swick BL. Update on the management of chronic eczema: New approaches and emerging treatment options. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2010;3: 99-117.
13. Lee JH, Son SW, Cho SH. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2016;8: 181-190.
14. Deckers IA, McLean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: A systematic review of epidemiological studies. *PloS One*. 2012;7: e39803.
15. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, et al. Atopic dermatitis: Epidemiology and pathogenesis update. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2012;3: 3-5.
16. Grove D, Reid J, Forbes I. Humoral and cellular immunity in atopic eczema. *British Journal of Dermatology*. 1975;92: 611-618.
17. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the T h1/T h2 paradigm. *Allergy*. 2013;68: 974-982.
18. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2017;13: 15-26.
19. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135: 721-728.
20. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2015;7: 101-105.
21. Mar A, Marks R. The descriptive epidemiology of atopic dermatitis in the community. *Australasian Journal of Dermatology*. 1999;40: 73-78.
22. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, et al. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2011;65: 3-12.
23. Dorynska A, Spiewak R. Epidemiology of skin diseases from the spectrum of dermatitis and eczema. *Malaysian Journal of Dermatology*. 2012;29: 1-11.
24. Dessinoti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013;31: 343-351.
25. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *American Family Physician*. 2015;91: 185-190.
26. Calle Sarmiento PM, Chango Azanza JJ. Dyshidrotic eczema: A common cause of palmar dermatitis. *Cureus*. 2020;12(10): e10839.
27. Letić M. Use of sunlight to treat dyshidrotic eczema. *JAMA Dermatology*. 2013;149: 634-635.
28. Levin C, Warshaw E. Protein contact dermatitis: Allergens, Pathogenesis, and Management. *Dermatitis*. 2008;19: 241-251.
29. Hernández-Bel P, De La Cuadra J, García R, et al. Protein contact dermatitis: Review of 27 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2011;102: 336-343.
30. Specht S, Persaud Y. Asteatotic eczema. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; PMID: 31747214.
31. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2008;26: 380-386.
32. Onselen JV. An overview of psoriasis and the role of emollient therapy. *British Journal of Community Nursing*, 2013;18: 174-179.

33. Chong M, Fonacier L. Treatment of eczema: corticosteroids and beyond. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2016;51: 249-262.
34. Chiricozzi A, Pimpinelli N, Ricceri F, et al. Treatment of psoriasis with topical agents: Recommendations from a Tuscany Consensus. *Dermatologic Therapy*. 2017;30: e12549.
35. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014: 354250.
36. Su Y-H, Fang J-Y. Drug delivery and formulations for the topical treatment of psoriasis. *Expert Opinion On Drug Delivery*. 2008;5: 235-249.
37. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermato-endocrinology*. 2011;3: 180-186.
38. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, et al. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2015;81: 344-355.
39. Mendonca C, Burden A. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacology & Therapeutics*. 2003;99: 133-147.
40. Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11: 553-563.
41. Rosmarin DM, Lebowohl M, Elewski BE, et al. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62: 838-853.
42. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Medical Science*. 2018;33: 173-180.
43. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: An overview. *American Family Physician*. 2012;86: 35-42.
44. Comaish J. Tar and related compounds in the therapy of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1981;6: 639-645.
45. Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, et al. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29: 230-232.
46. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in Dermatology*. 2008;26: 438-447.
47. Gollnick H. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1996;135: 6-17.
48. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2019;36: 36-65.
49. Behrendt H, Ring J. Histamine, antihistamines and atopic eczema. *Clinical & Experimental Allergy*. 1990;20: 25-30.
50. Jyothi SL, Krishna L, Shirin VK, et al. Drug delivery systems for the treatment of psoriasis: Current status and prospects. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;62(3): 102364.
51. Shruti G, Prabha S, Padmini R. Emerging topical drug delivery approaches for the treatment of Atopic dermatitis. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21: 536-549.
52. Vincent N, Ramya DD, Vedha HB. Progress in Psoriasis therapy via novel drug delivery systems. *Dermatology Reports*. 2014;6: 51-54.
53. Nordin UUM, Ahmad N, Salim N, et al. Lipid-based nanoparticles for psoriasis treatment: A review on conventional treatments, recent works, and future prospects. *RSC Advances*. 2021;46: 29080-29101.