T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ATOPİK DERMATİT HASTALARINDA KULLANILAN JAK İNHİBİTÖRLERİ VE IL-4/13 İNHİBİTÖRÜNÜN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşe Aysima Çüçen Kahraman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ATOPİK DERMATİT HASTALARINDA KULLANILAN JAK İNHİBİTÖRLERİ VE IL-4/13 İNHİBİTÖRÜNÜN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşe Aysima Çüçen Kahraman

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlkin Zindancı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, tez yazım sürecimde değerli katkıları ve rehberliğiyle bana yol gösteren, desteği ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, asistanı olmaktan büyük onur duyduğum tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, hekimliği ve insani duruşuyla bana örnek olan, bilimsel yaklaşımı ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a,

Desteğini ve samimiyetini her zaman hissettiğim, hekimliğini örnek aldığım, hocam olduğu kadar ablam olarak da gördüğüm, hakkaniyetli tutumuyla çalışma hayatımı kolaylaştıran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak'a,

Hekimlik pratiğime önemli katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli ağabeyim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dermatoloji Yatan Hasta Servisi ve Dermatocerrahi Ünitesi'nin değerli hemşirelerine, yardımcı sağlık personeline ve sekreterlerine,

Her zaman yanımda olan, dostlukları ve destekleriyle bu süreci benim için daha anlamlı kılan değerli arkadaşlarım Dr. Sinem Gürel'e, Dr. Dilanur Sultan Seçilmiş Karaman'a, Dr. Kübra Budak Cezairlioğlu'na,

Her birini ayrı ayrı sevgi ve saygıyla andığım, tanımış olmaktan mutluluk duyduğum değerli eş kıdemlerime,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bunu bir şans olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, sevgilerini, emeklerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bütün zorluklarda yanımda olan ve bana neşe katan canım annem, babam, ablam ve biricik yeğenim Doğa'ya,

Sevgisi, sabrı ve desteğiyle her zaman yanımda olan, en zor anlarımda bana güç ve moral veren değerli eşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayşe Aysima Çüçen Kahraman

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIM 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 3
2.3. ETİYOLOJİ 4
2.4. PATOGENEZ 5
2.4.1. Genetik 5
2.4.2. Epidermal Bariyer Disfonksiyonu 6
2.4.3. Mikrobiyom 7
2.4.4. İmmünolojik mekanizmalar 8
2.4.5. Kaşıntı 9
2.5. KLİNİK 9
2.5.1. Hastalığın Seyrine Göre Klinik Bulgular 10
2.5.1.1. Akut dönem 10
2.5.1.2. Subakut dönem 10
2.5.1.3. Kronik dönem 10
2.5.2. Başlangıç Yaşına Göre Klinik Bulgular 10
2.5.2.1. İnfantil dönem 10
2.5.2.2. Çocukluk dönemi 10
2.5.2.3. Adölesan ve yetişkin dönemi 11
2.5.2.4. Senil dönem 11
2.5.3. Fenotiplere Göre Klinik Bulgular 11
2.5.3.1. Ekstrinsik tip 11

2.5.3.2. İntrinsik tip 11
2.6. KOMPLİKASYONLAR 12
2.6.1. Enfeksiyonlar 12
2.6.2. Oküler Komplikasyonlar 13
2.7. KOMORBİDİTELER 13
2.7.1. Atopik Komorbiditeler 13
2.7.2. Atopik Olmayan Komorbiditeler 13
2.8. TANI 13
2.8.1. Laboratuvar 16
2.8.2. Histopatoloji 16
2.8.3. Deri Testleri 16
2.9. AYIRICI TANI 17
2.10. HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 18
2.11. TEDAVİ 18
2.11.1. Hasta Eğitimi 20
2.11.2. Farmakolojik Olmayan Öneriler 20
2.11.2.1. Nemlendirici 20
2.11.2.2. Banyo 20
2.11.3. Topikal Tedaviler 21
2.11.3.1. Topikal kortikosteroidler 21
2.11.3.2. Topikal kalsinörin inhibitörleri 21
2.11.3.3. Islak sargı 22
2.11.3.4. Topikal fosfodiesteraz-4 inhibitörleri 22
2.11.3.5. Topikal janus kinaz inhibitörleri 22
2.11.3.6. Antimikrobiyal tedavi 22
2.11.3.7. Topikal aril hidrokarbon reseptör agonisti 23
2.11.4. Fototerapi 23
2.11.5. Sistemik Tedaviler 23
2.11.5.1. Sistemik steroid 23
2.11.5.2. Siklosporin 24
2.11.5.3. Azatioprin 24
2.11.5.4. Metotreksat 24

2.11.5.5. Mikofenolik asitler 25
2.11.5.6. Janus kinaz inhibitörleri 25
2.11.5.6.1. Upadacitinib 26
2.11.5.6.2. Abrocitinib 26
2.11.5.6.3. Baricitinib 26
2.11.5.7. Biyolojik ajanlar 27
2.11.5.7.1. Dupilumab 27
2.11.5.7.2. Tralokinumab 27
2.11.5.7.3. Lebrikizumab 27
2.11.5.7.4. Nemolizumab 27
2.11.5.7.5. OX40 ve OX40L inhibitörleri 28
2.11.5.7.6. Omalizumab 28
2.11.5.7.7. Diğer biyolojik ajanlar 28
2.11.5.8. Antihistaminikler 28
2.11.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. ETİK KURUL 30
3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ 30
3.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 31
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 31
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI 32
4. BULGULAR 33
4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER 33
4.2. GRUP İÇİ ANALİZLER 39
4.3. GRUPLAR ARASI ANALİZLER 54
5. TARTIŞMA 70
6. SONUÇLAR 81
7. KAYNAKLAR 84

KISALTMALAR

AD : Atopik dermatit
ALT : Alanin aminotransferaz
AMP : Antimikrobiyal peptid
Anti-HBs : Hepatit B surface antibody (hepatit B yüzey antikoru)
AST : Aspartat aminotransferaz
BUN : Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)
CCL17 : C-C motif chemokine ligand 17 (C-C motif kemokin ligand 17)
CRP : C-reaktif protein
DLQI : Dermatology Life Quality Index (Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi)
EASI : Eczema Area and Severity Index (Egzema Alan ve Şiddet İndeksi)
FcεRI : High-affinity immunoglobulin E receptor I (yüksek afiniteli immünoglobulin E reseptörü I)
FLG : Filaggrin
GGT : Gama-glutamil transferaz
HBsAg : Hepatit B surface antigen (Hepatit B yüzey antijeni)
HRNR : Hornerin
JAK : Janus kinaz
IGA : Investigator Global Assessment (Araştırmacı Global Değerlendirmesi)
IgE : İmmünglobulin E
IL : İnterlökin
IRF2 : Interferon regulatory factor 2 (İnterferon düzenleyici faktör 2)
IVIG : İntravenöz immünoglobulin
NO_2 : Azot dioksit
PDE4 : Phosphodiesterase 4 (Fosfodiesteraz-4)
POEM : Patient-Oriented Eczema Measure (Hasta Odaklı Egzema Ölçeği)
PUVA : Psoralen ve ultraviyole A
Rα : Reseptör α
S. Aureus : Staphylococcus aureus

SCORAD **:** SCORing Atopic Dermatitis (Atopik Dermatit Şiddetini Skorlama İndeksi)

SKİT **:** Subkutan immünoterapi

SLIT **:** Sublingual immünoterapi

SPINK5 **:** Serin peptidaz inhibitörü Kazal tip 5

STAT **:** Signal transducer and activator of transcription (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü)

TARC **:** Thymus and activation-regulated chemokine (timüs ve aktivasyonla düzenlenen kemokin)

TCHH1 **:** Trikohiyalin 1

TESK **:** Transepidermal su kaybı

Th2 **:** T helper 2 (Tip 2 yardımcı T hücresi)

TKS **:** Topikal kortikosteroid

TLR **:** Toll-like receptor (Toll-benzeri reseptör)

TMEM79 **:** Transmembran protein 79

TNF-α **:** Tümör nekroz faktör-α

TRPA1 **:** Transient receptor potential ankyrin 1(geçici reseptör potansiyeli ankirin 1)

TRPV1 **:** Transient receptor potential vanilloid 1 (geçici reseptör potansiyeli vanilloid 1)

TSLP **:** Timik stromal lenfopoietin

TYK2 **:** Tyrosine kinase 2 (tirozin kinaz 2)

UVA **:** Ultraviyole A

UVB **:** Ultraviyole B

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hanifin ve Rajka tanı kriterleri 14
Tablo 2: İngilizce Çalışma Grubu tanı kriterleri 15
Tablo 3: Revize Hanifin ve Rajka tanı kriterleri 15
Tablo 4: Atopik dermatit ayırıcı tanıları 17
Tablo 5: Atopik dermatit tedavi algoritması 19
Tablo 6: Katılımcıların demografik özellikleri 33
Tablo 7: Upadacitinib grubu tanımlayıcı istatistik 34
Tablo 8: Abrocitinib grubu tanımlayıcı istatistik 35
Tablo 9: Dupilumab grubu tanımlayıcı istatistik 36
Tablo 10: JAK inhibitörleri grubu tanımlayıcı istatistik 37
Tablo 11: Tedavi grupları arasında Anti-HBs ve HBsAg sonuçlarının karşılaştırılması 38
Tablo 12: Tedavi gruplarına göre EASI skorunun zaman içindeki değişimi.....39
Tablo 13: Tedavi gruplarına göre lökosit düzeyinin zaman içindeki değişimi.....40
Tablo 14: Tedavi gruplarına göre nötrofil düzeyinin zaman içindeki değişimi.....41
Tablo 15: Tedavi gruplarına göre eozinofil düzeyinin zaman içindeki değişimi 42
Tablo 16: Tedavi gruplarına göre lenfosit düzeyinin zaman içindeki değişimi.....43
Tablo 17: Tedavi gruplarına göre hemoglobin düzeyinin zaman içindeki değişimi..44
Tablo 18: Tedavi gruplarına göre trombosit düzeyinin zaman içindeki değişimi 45
Tablo 19: Tedavi gruplarına göre ALT düzeyinin zaman içindeki değişimi.....46
Tablo 20: Tedavi gruplarına göre AST düzeyinin zaman içindeki değişimi 47
Tablo 21: Tedavi gruplarına göre GGT düzeyinin zaman içindeki değişimi 48
Tablo 22: Tedavi gruplarına göre CRP düzeyinin zaman içindeki değişimi 49
Tablo 23: Tedavi gruplarına göre BUN düzeyinin zaman içindeki değişimi 50
Tablo 24: Tedavi gruplarına göre kreatinin düzeyinin zaman içindeki değişimi 51
Tablo 25: Tedavi gruplarına göre IgE düzeyinin zaman içindeki değişimi 52
Tablo 26: Tedavi gruplarına göre DLQI skorunun zaman içindeki değişimi 53
Tablo 27: Tedavi gruplarına göre EASI skorundaki değişimlerin karşılaştırılması ..54
Tablo 28: Tedavi gruplarına göre lökosit düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 55

Tablo 29: Tedavi gruplarına göre nötrofil düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 56
Tablo 30: Tedavi gruplarına göre eozinofil düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 57
Tablo 31: Tedavi gruplarına göre lenfosit düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 58
Tablo 32: Tedavi gruplarına göre hemoglobin düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 59
Tablo 33: Tedavi gruplarına göre trombosit düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 60
Tablo 34: Tedavi gruplarına göre ALT düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması ..61
Tablo 35: Tedavi gruplarına göre AST düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması ..62
Tablo 36: Tedavi gruplarına göre GGT düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması .63
Tablo 37: Tedavi gruplarına göre CRP düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması ..64
Tablo 38: Tedavi gruplarına göre BUN düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması .65
Tablo 39: Tedavi gruplarına göre kreatinin düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması 66
Tablo 40: Tedavi gruplarına göre IgE düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması....67
Tablo 41: Tedavi gruplarına göre DLQI skorundaki değişimlerin karşılaştırılması..68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tedavi gruplarına göre yaş dağılımı 33
Şekil 2: İlaç gruplarına göre ortalama EASI skorları 40
Şekil 3: DLQI değerlerinin JAK inhibitörleri (U+A) ve Dupilumab (DUPİ) gruplarına ve zamana göre dağılımı 69

ÖZET

ATOPİK DERMATİT HASTALARINDA KULLANILAN JAK İNHİBİTÖRLERİ VE IL-4/13 İNHİBİTÖRÜNÜN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada, orta-şiddetli atopik dermatit (AD) tanısı ile takip edilen ve interlökin-4/interlökin-13 (IL-4/IL-13) inhibitörü dupilumab veya Janus kinaz (JAK) inhibitörleri olan upadacitinib ya da abrocitinib tedavilerinden birini alan hastalarda tedavi süresince ortaya çıkan laboratuvar ve klinik parametrelerdeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif olan çalışmamıza Haziran 2023-Haziran 2025 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvuran ve upadacitinib (n=69), abrocitinib (n=25) veya dupilumab (n=65) tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Klinik değerlendirmede Egzema Alan ve Şiddet İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI) ve Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) skorları; laboratuvar değerlendirmesinde hemogram parametreleri, karaciğer transaminazları, C-reaktif protein (CRP), kan üre azotu (BUN), kreatinin, hepatit belirteçleri, total immünoglobulin E (IgE) değerleri kullanılmıştır. 0, 1 ve 6. aylardaki ölçümler temel alınarak JAK inhibitörleri ile biyolojik ajan tedavileri karşılaştırılmış, ayrıca üç tedavi grubunun gruplar arası farklılıkları ve grup içi zamana bağlı değişimleri değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics for Windows yazılımı ile yapılmış ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Tüm tedavi gruplarında EASI ve DLQI skorlarında anlamlı azalma saptandı (hepsi için $p<0,001$). EASI ve DLQI skorlarındaki 0–6 ay aralığındaki azalma JAK inhibitörleri grubunda dupilumab grubuna göre daha belirgindi (hepsi için $p<0,001$). Lökosit ve eozinofil değerlerinde 0-1 ay aralığındaki azalma JAK inhibitörleri grubunda dupilumab grubuna göre daha fazlaydı (lökosit için $p=0,017$,

eozinofil için p=0,041). Trombosit düzeylerindeki azalma 0–1 ay aralığında abrocitinib grubunda daha belirgindi (p=0,002). Abrocitinib grubunda lenfosit düzeylerinde 0–1 ve 0–6 ay aralıklarında anlamlı artış saptandı (sırasıyla p=0,006 ve p=0,011). 0-1 ay ve 0-6 ay aralıklarında hemoglobin değerlerinin azalması ve AST değerinin artışı JAK inhibitörleri grubunda dupilumab grubuna göre daha belirgindi (hemoglobin için sırasıyla p=0,034 ve p=0,009, AST için sırasıyla p=0,048 ve p=0,001). CRP düzeylerinde 0–6 ay aralığında JAK inhibitörleri grubunda anlamlı azalma görüldü (p=0,010). Total IgE azalması dupilumab grubunda daha belirgindi (hepsi için p<0,001).

Sonuç: Bu çalışmada JAK inhibitörleri ve dupilumab tedavilerinin hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü. Farklı zaman aralıklarında tam kan, karaciğer enzimleri, kreatinin, CRP, total IgE değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmış olmakla birlikte bu değişikliklerin klinik karşılığı hasta özelinde değerlendirilmelidir ve laboratuvar parametreleri düzenli olarak izlenmelidir. JAK inhibitörleri ve biyolojik ajan olan dupilumab tedavilerinin laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle çalışmamız literatüre katkı sağlaması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Abrocitinib, atopik dermatit, dupilumab, upadacitinib

ABSTRACT

THE EFFECT OF JAK INHIBITORS AND AN IL-4/13 INHIBITOR USED IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS ON LABORATORY PARAMETERS

Objective: This study aimed to evaluate the changes in laboratory and clinical parameters during treatment in patients followed with a diagnosis of moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) receiving either the interleukin-4/interleukin-13 (IL-4/IL-13) inhibitor dupilumab or the Janus kinase (JAK) inhibitors upadacitinib or abrocitinib.

Materials and Methods: This single-center, retrospective study included patients who presented to the Dermatology and Venereology Clinic of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between June 2023 and June 2025 and received treatment with upadacitinib (n=69), abrocitinib (n=25), or dupilumab (n=65). Clinical assessment was based on the Eczema Area and Severity Index (EASI) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores, while laboratory assessment included hematologic parameters, liver transaminases, C-reactive protein (CRP), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, hepatitis markers, and total immunoglobulin E (IgE) levels. Based on measurements obtained at baseline, month 1, and month 6, JAK inhibitor treatments were compared with biologic agent therapy. In addition, differences among the three treatment groups and time-dependent within-group changes were evaluated. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, and a p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A significant decrease in EASI and DLQI scores was observed in all treatment groups ($p<0.001$ for all). The reduction in EASI and DLQI scores between baseline and month 6 was greater in the JAK inhibitor group than in the dupilumab group ($p<0.001$ for all). During the first month of treatment, decreases in leukocyte and eosinophil counts were more pronounced in patients receiving JAK inhibitors compared with those receiving dupilumab ($p=0.017$ and $p=0.041$, respectively).

Platelet reduction at month 1 was more evident in the abrocitinib group (p=0.002). In the abrocitinib group, lymphocyte counts increased significantly between baseline and month 1 and between baseline and month 6 (p=0.006 and p=0.011, respectively). Decreases in hemoglobin levels and increases in AST levels at both month 1 and month 6 were more prominent in the JAK inhibitor group than in the dupilumab group (for hemoglobin: p=0.034 and p=0.009, respectively; for AST: p=0.048 and p=0.001, respectively). CRP levels showed a significant decrease from baseline to month 6 in the JAK inhibitor group (p=0.010). The reduction in total IgE levels was more pronounced in the dupilumab group (p<0.001 for all).

Conclusion: This study demonstrated that both JAK inhibitors and dupilumab treatments have positive effects on disease severity and quality of life. Although significant changes were observed in complete blood count, liver enzymes, creatinine, CRP, and total IgE levels at different time intervals, these changes should be evaluated on a patient-specific basis, and laboratory parameters should be monitored regularly. Due to the limited number of studies comparing the effects of JAK inhibitors and the biological agent dupilumab on laboratory parameters, our study is of significance for its contribution to the literature.

Keywords: Abrocitinib, atopic dermatitis, dupilumab, upadacitinib

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik dermatit (AD) kronik seyirli, sıklıkla şiddetli kaşıntının eşlik ettiği inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Patogenezi multifaktöriyel olup genetik yatkınlık, epidermal bariyer hasarı, immünolojik mekanizmalar, deri mikrobiyomu gibi farklı mekanizmaları içerir (1,2). İnterlökin (IL)-4, IL-13 sitokinleri Tip 2 yardımcı T (Th2) hücre aktivasyonunu artırıp inflamasyonu tetikler. IL-31 kaşıntı patogenezini etkileyerek, IL-5 eozinofil aktivasyonu ile, IL-22 epidermal proliferasyon etkisiyle AD kliniğinin oluşmasında rol oynar. IL sinyallerinin hücre içi iletiminde Janus kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolu görev alır (2,3).

Atopik dermatit kliniği hastanın yaşına, hastalığın seyrine, şiddetine göre değişir. Yaşla birlikte tutulum alanı değişiklik göstermekle beraber kaşıntı tüm evrelerde olabilen ortak semptomdur (4–6). Tanı için farklı kriterler mevcut olup en çok bilinenler 1980 yılında oluşturulan Hanifin ve Rajka ile 1994 yılında oluşturulan İngiliz Çalışma grubu kriterleridir (7,8).

Hastalığın şiddetini skorlamada birçok indeks kullanılmaktadır. Egzema Alan ve Şiddet İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI) günümüzde sık kullanılan skorlardan olup baş-boyun, gövde, üst ekstremite, alt ekstremite olarak 4 ayrı anatomik bölgeyi değerlendirir (9). Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ise hastalıkların günlük yaşam aktivitelerine etkisini inceleyen bir ölçek olup dermatolojik hastalıklarda sıkça kullanılmaktadır (10).

Atopik dermatit tedavisinde hafif seyirli vakalarda topikal tedaviler yeterli olabiliyorken orta-şiddetli AD formlarında topikal tedaviler yetersiz kalabilir; bu durumda sistemik tedavi ajanları düşünülebilir. Pek çok sistemik tedavi ajanı bulunmasına karşın son yıllarda hastalığın patogeneziyle ilgili yeni bilgiler doğrultusunda hedefe yönelik biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörleri ön plana çıkmıştır. Bu gruptaki abrocitinib ve upadacitinib oral yol ile kullanılan selektif JAK1 inhibitörleri olup klinik çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. Dupilumab ise subkutan yolla uygulanan IL4/13 inhibitörüdür ve AD tedavisinde onaylı bir monoklonal antikordur (11–13).

Bu ajanların doğrudan karşılaştırıldığı gerçek yaşam verilerine dayalı araştırma sayıları sınırlıdır. Özellikle hematolojik parametreler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkileri, EASI ve DLQI üzerindeki yansımalarının da klinik uygulamada daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, orta-şiddetli atopik dermatit tanısı almış hastalarda dupilumab, abrocitinib ve upadacitinib tedavilerinin hemogram, karaciğer transaminazları, hepatit belirteçleri, C-Reaktif Protein (CRP), kan üre azotu (BUN), kreatinin, total immünglobulin E (IgE) değerleri, EASI skoru ve DLQI skoru üzerindeki etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Atopik dermatit kronik, bulaşıcı olmayan, şiddetli kaşıntının eşlik ettiği çok faktörlü etiyolojiye sahip inflamatuvar bir dermatozdur (1). 1923 yılında Arthur Coca ve Robert Cooke tarafından Yunanca kökenli, yersiz, alışılmadık anlamlarına gelmekte olan 'atopia' kavramı tanımlanmıştır. 1933 yılında ise ilk kez Fred Wise ve Marion Sulzberger tarafından AD terimi ayrı bir antite olarak belirlenmiştir. Zamanla astım, alerjik rinit, gıda alerjileri ile olan ilişkileri ortaya çıkmıştır (14). Klinik olarak farklı fenotiplerle prezente olan AD, esas olarak pediyatrik popülasyonda görülmekle birlikte erişkinlerde de görülüp yaşam kalitesinde belirgin azalmaya yol açabilir (15).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Atopik dermatit, yaşam boyu çocuklarda %10-20, erişkinlerde %1-3 oranında görülmekle beraber gelişmiş ülkelerde sıklık artmaktadır (16). Küresel hastalık yükü çalışması (The Global Burden of Disease Study), AD prevalansının çocuklarda %15-20, erişkinlerde %10'a yakın olduğunu göstermiştir (17). Çocuklar için nokta prevalans değerleri, yani belirli bir zaman noktasında aktif hastalığı bulunan bireylerin oranı, değişmekte olup Nijerya'da %0 ve Türkiye'de %18,2 olarak saptanmıştır (18,19). Genel popülasyonda, 1 yıllık yetişkin AD prevalansı ABD'de %4,9, Kanada'da %3,5 ve Avrupa'da %4,4 olarak gösterilmiştir. Yaşam boyu semptom prevalansı ise %3,0-%17,7 arasında değişmektedir (20).

Hastaların yaklaşık %60'ı yaşamın ilk yılında ve %90'ı ilk 5 yıl içerisinde tanı alır. Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabileceği gibi başlangıcı genellikle 3-6 aylık dönemdedir (21,22). ABD'de yapılan başka bir çalışmada genellikle ilk 5 yıl içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (23). Hafif ve orta şiddette AD tanılı çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada herhangi bir yaşta ≥5 yıl takip edilen hastaların semptomlarının devam ettiğini ve ilaç kullanmaya devam ettiklerini göstermiştir (24). Öte yandan, bir meta-analiz çalışması, çocukluk çağı AD'sinin yalnızca %20'sinin tanı sonrası 8 yıl devam ettiğini, %5'inin 20 yıl devam ettiğini ve AD için kalıcılık süresinin 2-5 yaş arasında yaklaşık 8 yıl olduğunu göstermiştir (25).

Cinsiyet eğilimine bakıldığında, büyük ölçekli yapılan bir kohort çalışmasında 0-18 yaş aralığında prevalans kız çocuklarda (%15,8) erkek çocuklara (%15,3) oranla hafif yüksek bulunmuştur (26). 12-14 yaş arası hasta grubunda yapılan bir çalışma, kızlar için %9,64 ve erkekler için %17,10'luk 1 yıllık semptom prevalansı göstermiştir (27). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada ise nokta prevalansı kadınlarda %10,2 ve erkeklerde %5,8 bulunmuştur (28).

Atopik dermatit, kalabalık kentsel alanlarda daha sık görülmekle beraber, soğuk iklimlerde hastalık şiddetlenebilir (29). Başka bir çalışmada yüksek AD prevalansı kentsel çevre, yüksek sosyoekonomik durum, yüksek düzey aile eğitimi, AD tanılı aile öyküsü, 6 yaş ve üstü kadın cinsiyet ile ilişkilendirilmiştir (30).

2.3. ETİYOLOJİ

Atopik dermatit, multifaktöriyel etiyolojiye sahip kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojide özellikle 2 risk faktörü üzerinde durulmuş olup bunlar ailede atopi öyküsü ve filaggrin (FLG) gen mutasyonudur (31). FLG, keratinositlerin farklılaşmasında ve koruyucu deri bariyerinin oluşumunda kilit proteinlerden biridir. FLG gen kaybı, artan bariyer geçirgenliği ve alerjenlerin derine penetrasyonunu kolaylaştırıp kompleks bir immün yanıta neden olur (32). Wen ve ark. çalışmalarında AD hastalarının yaklaşık %70'inde aile öyküsü olduğunu gözlemlemişlerdir (33). Anne atopi öyküsünün, babada olan atopi öyküsüne oranla riski daha çok artırabileceği bildirilmiştir (34).

Prenatal sigara dumanına maruziyet ve maternal alkol alımının çocukluk çağı atopisini tetiklemediğine dair çalışmalar bulunmakla beraber (35), yapılan bir kohort çalışmasında, maternal alkol maruziyetiyle yaşamın ilk 7 yılı içerisinde AD tanısı alma riskinde yaklaşık 1,44 kat artış saptanmıştır (36).

Hastalık etiyolojisinde beslenmenin ve takviyelerin rolü tartışılan bir konudur. Jones ve ark. yaptıkları çalışmada en az 1 ebeveyninde alerjik hastalık öyküsü olan bebeklerin kordon kanından yaptıkları incelemede düşük D vitamini konsantrasyonu ile infant AD arasında ilişki saptamıştır (37). David ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise AD hastalarında serum çinko seviyeleri, sağlıklı kontrole oranla daha düşük bulunmuştur (38).

Bağırsak mikrobiyomu immünolojik, metabolik, nöroendokrin yolaklarla AD gelişimini ve şiddetini etkiler. Deri mikrobiyomunun *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus)* kolonizasyonu da şiddeti etkileyen faktörler arasındadır. *S. Aureus* alevlenmeleri inflamasyonun şiddetini artırabilir (39).

Hava kirliliği özellikle gelişmiş ülkelerdeki insanların hayatını etkileyen, deri hastalıklarını tetikleyebilen faktörlerden biridir. Hava kirliliğinin deri bariyer fonksiyonuna etkisini araştıran bir çalışma, formaldehit ve azot dioksite (NO_2) maruz kalmanın oksidatif strese yol açarak transepidermal su kaybını (TESK) artırdığını, epidermal bariyer fonksiyonunu bozabileceğini göstermiştir (40).

Hijyen hipotezi, farklı patojenlere erken maruziyetin immatür olan immün sistemini alerjik inflamasyondan uzaklaştırdığını destekleyen, AD ve atopik diyateze karşı koruyucu rolü olduğu belirtilen bir teoridir. Bütün mikrobiyal patojenler olmamakla beraber özellikle bakteriyel endotoksinler, helmintler, herpes virüsleri, çiftlik hayvanları, köpekler, pastörize olmayan süt bunlar arasında sayılabilir (41).

Nem, terlemeyi artırarak AD tanılı hastalarda kaşıntı ve tahrişe neden olabileceği gibi TESK'i dengeleyebilir (41). Fare modellerinde yapılan çalışma düşük nemin epidermal DNA sentezini ve inflamasyon sürecini artırarak inflamatuvar dermatozların patogenezinde etkili olduğunu göstermiştir (42).

2.4. PATOGENEZ

Atopik dermatit gelişimi tek bir sebeple açıklanamayıp genetik, epidermal bariyer disfonksiyonu, immünolojik mekanizmalar, mikrobiyom, çevresel faktörler patogenezde rol oynamaktadır. Klinik semptomların oluşumunda bu faktörlerin kombinasyonları etkili olmaktadır (43).

2.4.1. Genetik

Atopik dermatit gelişiminde genetik faktör büyük rol oynamaktadır. Araştırmalara göre, ebeveynlerinden birinde atopi öyküsü olan çocuğun AD'ye sahip olma riski 1,5 kat daha fazladır. Ebeveynlerinden birinde AD varsa 3 kat ve her iki ebeveynde varsa risk 5 kat artabilir (43). Monozigot ikizlerde AD kalıtılabilirliği %72-86 iken, dizigot ikizlerde bu oran %21-23 arasında olabilir (2). Önemli genetik faktörlerden biri olan kromozom 1q2 üzerindeki FLG geni, keratinositleri stratum

korneuma bağlayıp harç görevi gören lipitlerin ve doğal nem faktörünün üretiminde önemli olan FLG proteinini kodlar. FLG kaybı, lamellar cisimcik içeriğinin salgılanmasını bozup lipit bariyer oluşumunu engeller ve FLG'nin metaboliti olan ürokonik asitin azalması, stratum korneum pH'ını artırarak serin proteazları aktive eder, böylece epidermal soyulma ve skuamlanma artar (44). Özellikle FLG homozigot mutasyonları erken başlangıçlı ve uzun seyirli AD ile ilişkili olabilir. FLG 2282del4 ve R501X mutasyonları Avrupalıların başlıca mutasyon varyantlarıdır (45). AD patogenezinde etkili diğer genler, serin peptidaz inhibitörü Kazal tip 5 (SPINK5), FLG2, hornerin (HRNR) ve trikohiyalin 1 (TCHH1)'dir (44,46). Yeni çalışmalar, FLG mutasyonu olmayan bazı İrlandalı AD hastalarında mattrin proteinini kodlayan transmembran protein 79 (TMEM79) geninde mutasyonlar göstermiştir (47).

İmmünolojik yollardaki çeşitli genlerin polimorfizmleri de AD patogenezinde etkili olabilir. IL-4 ve IL-13 ekspresyonundaki artış, FLG ekspresyonunu azaltmakla beraber tip 2 sitokin reseptörleri olan IL-4 reseptörü ve IL-13 reseptöründe fonksiyon artışı ile sonuçlanan polimorfizmler de AD patogenezinde rol oynamaktadır. AD gelişimine katkıda bulunan diğer immün ilişkili genler arasında IL-31, IL-33, STAT6, timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve reseptörleri, interferon düzenleyici faktör-2 (IRF2), Toll-benzeri reseptör-2 (TLR2) ve yüksek afiniteli IgE reseptörü α zincirini (FcεRI) kodlayan genler yer almaktadır (48).

2.4.2. Epidermal Bariyer Disfonksiyonu

Epidermal bariyer, terminal farklılaşmış keratinosit, yapısal protein ve lipitlerden oluşan stratum korneum yapısını ifade eder (44). Stratum granülozum tabakasındaki keratinositler kornifikasyon sürecine uğrayarak lipid matriksi içinde yer alan yassılaşmış korneositleri oluşturur. Korneositler başlıca bileşenleri loricrin ve involucrin olan, transglutaminaz aracılığıyla çapraz bağlı protein ve lipitlerden oluşan kornifiye zarla çevrilidir (49). AD'de bu mimari hem yapısal hem fonksiyonel bozularak dış etkenlere duyarlı, geçirgenliği artmış epidermal bariyer oluşur (44).

Stratum granülozumdaki keratohyalin granül içeriğindeki profilaggrin, serin proteazların etkisi altında FLG monomeri haline gelir (50,51). FLG, korneosit oluşumunda, keratinosit sitoiskeletindeki keratin demetlerini yoğunlaştırmada, yabancı antijen girişini engellemede kritik öneme sahiptir (49). FLG monomerleri ara

keratin filamentlerini çapraz bağlayarak demetler oluşturur ve bu sayede lipidden zengin hücreler arası matriksin oluşturduğu çift tabaka desteklenmiş olur (50). FLG metaboliti olan piroglutamik-pirolidon karboksilik asitler, ürokonik asit ve serbest aminoasitler doğal nem faktörünü oluşturur ve bu sayede epidermal hidrasyon sağlanır (52). Filaggrinin yanı sıra kornifiye zar yapısında bulunan loricrin, involucrin, prolin bakımından zengin diğer proteinler ve hücreler arası sıvı kaçağını engelleyen sıkı bağlantı proteinleri olan claudin ve occludin epidermal bariyeri oluşturan diğer yapısal proteinlerdir (53,54). Bu yapısal proteinlerin bozulmuş senteziyle beraber TESK artar, deri kuruluğu olur, pH artarak serbest yağ asidi-trigliserid oranı değişir. Epidermal geçirgenlik artışıyla antijen infiltrasyonu artarak proinflamatuvar sitokin salgılanmasına neden olur (1).

Seramidler, uzun zincirli serbest yağ asitleri ve kolesterol gibi lipidler, lamellar cisimcikler içerisinde organize olur ve korneositler arasındaki lipid matriksini oluştururlar (55). Lipid matriksindeki uzun zincirli seramidlerin azalması TESK'i artırıp AD'ye neden olabilir (56).

Stratum korneumdaki artmış pH ve serin proteinaz aktivitesi seramid sentezi için gerekli olan sfingomiyelinaz ve β-glukoserebrosidaz enzimlerinin inaktivasyonuna yol açar ve bu epidermal lipit organizasyonunu bozarak bariyer geçirgenliğinde artışa neden olur (57). Ayrıca korneositleri bitişik korneosite bağlayan korneodesmozomal proteinler olan desmoglein-1, desmocollin-1, korneodesmosin AD'li deride daha düşük bulunabilir (58).

2.4.3. Mikrobiyom

Deri mikrobiyomu, insan hayatının ilk gününden itibaren antimikrobiyal peptidler (AMP) olan katelisidin, β-defensin üretimini indükleyerek ve doğal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını sağlayarak patojenlerle mücadele eder (32). AD'de deri mikrobiyatasının çeşitliliği azalmış olup mikroorganizmaların dengeli olmayan ekspresyonu mevcuttur. Özellikle *Streptococcus, Cutibacterium, Cornyebacterium, Acinetobacter* cinslerinde azalma görülürken, *Staphylococcus* türlerinde (özellikle *S. Aureus*) belirgin artış görülür. AD'li bireylerde *S. Aureus* varlığı %70 oranında gözlenirken, sağlıklı deride bu oran %39 olarak belirlenmiştir (59).

Antimikrobiyal peptidlerin azalması, FLG düzeylerinin azalması ile *S. Aureus* kolonizasyonu artar. Virülans mekanizmaları aracılığıyla biyofilm oluşturur, epidermal bariyere zarar verir, viral enfeksiyonları artırır, kaşıntıda önemli rolü olan IL-31 ekspresyonunu artırır (1). IL-4, IL-5, IL-6, IL-17 ve TSLP gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyebilir (60). Stafilokokal protein A, keratinositlerde alarmin özellik gösteren IL-33 üretimini indükleyerek deri bariyeri bütünlüğünden sorumlu FLG ve claudin-1 ekspresyonunu azaltır (32).

Hastaların bağırsak mikrobiyomlarındaki dengesizliğin de patogenetik sürece etkisi olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyatasında *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Clostridium difficile* bakterileri daha baskınken, *Bifidobacteria* ve *Bacteroides* daha düşük yüzdelere sahip olabilir (59).

2.4.4. İmmünolojik mekanizmalar

Atopik dermatit patogenezinde hem doğal hem adaptif immün sistemin disregülasyonu önemli rol oynar (32). Antijen sunan hücreler, CD4+ T hücrelerine sunmak üzere antijenleri alır. Keratinositler, TSLP, interlökin-1β, IL-25 ve IL-33 gibi sitokinler ve C-C motif kemokin ligand 17/ timüs ve aktivasyonla düzenlenen kemokin (CCL17/TARC) gibi kemokinleri salgılar (61). TSLP, reseptörü aracılığıyla olgunlaşmamış dendritik hücreleri aktive eder, antijen sunan hücrelerin olgunlaşmasını arttırır, IL-4, IL-5 ve IL-13'ün ekspresyonunu arttırır (62).

Doğal lenfoid hücreler, fonksiyonel olarak T hücrelerine benzeyen ancak klonal antijenite göstermeyen immünite hücreleridir. Tip 2 doğal lenfoid hücreler, alarminlere (IL-25, IL-33) yanıt verir ve IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 gibi sitokinleri salgılayarak T yardımcı 2 (Th2) yanıtını başlatabilir (63). Akut lezyonlarda, Th2 sitokinleri olarak bilinen IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 ve Th22 (IL-22, S100A proteinleri) yanıtında artış görülür (61,64). IL-4 ve IL-13, Th2 hücre polarizasyonu ile IgE üretimini artırıp, eozinofil göçünü artırarak AMP ve lipid üretimini azaltır, epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasına katkı sağlar (61). FLG'den doğal nem faktörüne dönüşümü indükleyen kaspaz 14 sentezini azaltır, deskuamasyonu başlatmak için desmoglein 1, desmocollin 1 gibi korneodesmozomal proteinlerin bozulmasında rol oynayan KLK7 peptidazın keratinositlerden salınmasını indükler (65).

Kronik evrede, Th1 lenfosit kemotaksisi, IL-2, IL-12, Tümör nekroz faktör-α (TNF-α) sitokinleri artar. Th17 ve Th22 tarafından üretilen IL-17, IL-22 sitokinlerinin oluşturduğu ek aktivasyon yolu tartışılmaktadır. FLG ve lorucrin ekspresyonunun Th22 tarafından üretilen IL-22 tarafından azaltıldığı ve epidermal bariyer disfonksiyonu meydana geldiği gösterilmiştir (3,64). Ek olarak IL-22 keratinosit göçünü indükleyerek epidermal hiperplaziye ve likenifikasyona neden olur (65). Th17 ilişkili protein olan IL-17'nin hem akut hem kronik AD'de keratinositlerde hücresel adezyon ilişkili genlerin ekspresyonunu etkileyip FLG ekspresyonunu azaltarak bariyer bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir (64,66). TLR'ler de AD patolojisi ve şiddeti ile ilişkili olabilir. Özellikle TLR2 disfonksiyonunda lezyonlu deri bölgesinde *S.Aureus* kolonizasyonu artar, Th1/Th17 sitokinleri azalarak Th2 yanıtı baskın hale gelir (67).

2.4.5. Kaşıntı

Kaşıntı, AD'nin klinik seyrinde öne çıkan semptomlardan biridir ve yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkiler. Kaşıntı patofizyolojisinde immün sistem, keratinositler ve histaminerjik olmayan kutanöz sinirler arası nöroimmün etkileşimler rol oynar. Th2 hücrelerinden salınan, asıl kaşıntı sitokini olan IL-31, IL-31 reseptör α'ya (IL-31Rα) bağlanır. Bu sayede pruritoseptif olan geçici reseptör potansiyeli vanilloid + (TRPV1) ve geçici reseptör potansiyeli ankirin 1+ (TRPA1) nöronları aktive ederek kaşıntıyı artırır. IL-4, nöronların histamin ve IL-31 duyarlılığını artırarak etki gösterir (68). Keratinositlerden salgılanan TSLP, IL-33 gibi alarminler pruritoseptif nöronları doğrudan etkileyebildiği gibi Th2'yi aktive ederek dolaylı yoldan kaşıntıyı tetikleyebilir (68,69). Kaşıntı ile keratinositler daha fazlar hasar görür ve alarminlerin salınmasına, Th2 hücrelerinin yeniden aktive olmasına neden olur. Bu döngüye kaşıntı-kaşıma döngüsü denir (70).

2.5. KLİNİK

Atopik dermatitte klinik tablo çok çeşitli olabilmekle beraber yaşa bağlı, lezyon süresine bağlı olarak değişir. Genellikle dermatit lezyonları fleksiyon alanlarında, boyun ön ve yanlarında, göz kapaklarında, alında, yüzde, el-ayak dorsumunda,

bileklerde görülebilir (5). Kaşıntı yaştan bağımsız olarak tüm aşamalarda eşlik edebildiği gibi likenifikasyon kronik lezyonlarda belirgindir (4).

2.5.1. Hastalığın Seyrine Göre Klinik Bulgular

2.5.1.1. Akut dönem: Akut lezyonlar sınırları belirsiz eritemli papüloveziküler plaklarla ortaya çıkabilirler. Lezyonlara eksüda, krut, ödem eşlik edebilir. Kaşımayla sekonder enfeksiyon eklenebilir (6).

2.5.1.2. Subakut dönem: Subakut lezyonlar sınırları belirsiz eritemli skuamlı plaklar olarak görülebilir. Akut dönemde görülen vezikülasyon daha geri plandadır. (6).

2.5.1.3. Kronik dönem: Kronik lezyonlar olarak kaşımanın etkisiyle zamanla oluşan likenifikasyon, prurigo benzeri lezyonlar görülebilir, lezyonlara hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon eşlik edebilir (4,6).

2.5.2. Başlangıç Yaşına Göre Klinik Bulgular

2.5.2.1. İnfantil dönem (2 hafta-2 yaş): Lezyonlar özellikle yüz, gövde, ekstremite ekstansörlerini tutan sınırları belirsiz eritemli, seröz akıntılı, krutlu, pruritik papül ve veziküller olarak ortaya çıkabilir (71). Yüzde özellikle alın, yanakları sık etkilerken perinazal ve perioral bölge korunur. Genellikle bez bölgesi tutulumu görülmez. Kaşıma ve travma ile beraber erozyonlar ardından sekonder enfeksiyon gelişebilir (5).

2.5.2.2. Çocukluk dönemi (2 yaş- 12 yaş): Özellikle popliteal ve antekübital fossa gibi fleksural alanları tutma eğilimindedirler. El-ayak bileklerinde tutulum sıkken, yüz tutulumu daha azdır. Perioral tutulum özellikle yalama dermatiti, keilit şeklinde görülebilir. Nummuler plaklar, kserozis, yer yer likenifiye plaklar rastlanabilen bulgular arasındadır (4–6). Göz çevresinde eritem, skuam gelişebilir. Göz

altında sık görülen simetrik horizontal kıvrımlara Dennie-Morgan çizgileri denir ve AD hastalarında sık görülen bir bulgudur (72).

2.5.2.3. Adölesan ve yetişkin dönemi (>12 yaş-60 yaş): Fleksural alanları, boyun, yüz, distal ekstremiteleri tutan simetrik, likenifiye, ekskoriye plak ve papüller görülebilir. Yetişkinlerde atipik tutulum görülebileceği gibi el, göz kapağı tutulumu sık beklenir. Hastalık şiddeti persistan olgularda, geç başlangıçlı olanlara kıyasla daha fazla olabilir (71).

2.5.2.4. Senil dönem (>60 yaş): Senil AD'de kaşıntı baskın olup eritrodermiye ilerleyebilir (4). Likenifikasyon görülebilir (5). Çocukluk ve yetişkin dönemden farklı olarak likenifikasyon dirsek ve dizlerin ekstansör bölgelerinde görülür. Bu ters tutulum bulgusu yaşlılarda ter sekresyonunun azalmasından kaynaklanabilir (73). T-hücreli lenfomalarla ayırıcı tanıya girebilir (4).

2.5.3. Fenotiplere Göre Klinik Bulgular

2.5.3.1. Ekstrinsik tip: Total IgE seviyelerinin yüksekliği (>200 kU/L) ile karakterizedir. İntrinsik tipe oranla daha sık görülür, Th2 yanıtına bağlı olarak IL-4, IL-5, IL-13 artışıyla lezyonlar meydana gelir (6). Çevresel alerjenlerden özellikle, *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* akarlarına karşı oluşan IgE yanıtı artmıştır. FLG mutasyonu intrinsik AD'ye oranla daha fazla olup epidermal bariyer bozukluğu, antijenlere olan alerjik tepkileri artırır. Hastalar sıklıkla gıda alerjisi gösterebilir (74).

2.5.3.2. İntrinsik tip: Total IgE seviyeleri (<200 kU/L) normaldir. Th1 yanıtına bağlı olarak interferon γ yükselmiştir. Kadınlarda daha fazla görülebilir (6). İntrinsik AD'de TESK, ekstrinsik AD'ye göre daha azdır ve epidermal bariyer korunur. Hastalar sıklıkla metal alerjilerine yatkın olabilir (74).

Eşlik eden diğer klinik belirtiler arasında iktiyozis vulgaris olarak adlandırılan balık pulu benzeri skuamlar, palmoplantar hiperlinearite, keratozis pilaris, kaşıntı ile kaş lateralinin dökülmesi (Hertoghe belirtisi), deride travma ile oluşan beyaz

dermografizm, anterior boyun kıvrımları, özellikle yüz ve boyunda hipopigmente yamaların görüldüğü pitriyazis alba, periorbital hiperpigmentasyon sayılabilir (6).

2.6. KOMPLİKASYONLAR

2.6.1. Enfeksiyonlar

Atopik dermatit hastalarında AMP üretimi azalması nedeniyle *S. Aureus* kolonizasyonu artar. AD hastalarında *S. Aureus* taşıyıcılığı oranı yaklaşık %80-90 civarında olup, hastalar artmış süperenfeksiyon riski altındadır. Genel popülasyona oranla metisilin dirençli *S. Aureus* enfeksiyon riski artmıştır (5). Eritem, ısı artışı, lokalize ödem, seröz eksüda sonrası oluşan bal rengi krut ile karakterize olan non-büllöz impetigo özellikle pediyatrik hastalarda yaygındır. Daha nadir görülen büllöz impetigo formu kolaylıkla rüptüre olan bül, veziküller şeklinde görülüp skabiyez, varisella ile karıştırılabilir (75).

Streptococcus pyogenes enfeksiyonları hem tek başına hem *S. Aureus* ile birlikte ortaya çıkabilir ve püstüler bal rengi krutlu impetigo ya da egzema herpetikum gibi kenarları girintili çıkıntılı erozyonlara neden olabilir (76).

Egzema herpetikum veya diğer adı ile Kaposi'nin variselliform erüpsiyonu *Herpes simpleks virüsünün* neden olduğu vezikül ve püstüllü labial enfeksiyon olarak başlayıp tüm vücuda yayılabilen bir tablodur. Ateş, halsizlik, lenfadenopati gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir (77). En sık yüz, boyun, üst gövde, antekübital/popliteal alanda görülür. Keskin sınırlı küçük skarlar oluşabilir (78). AD'li çocuklarda gelişme olasılığı yaklaşık %3 olup, FLG genini kodlayan gende R501X mutasyonu bu olasılığı artırmaktadır (75). Bu enfeksiyon hızla yayılıp keratokonjonktivit ve ensefalite neden olabilir (78).

Deri rengi, pembe, incimsi papüllerle ortaya çıkan molluskum kontagiozum AD'li hastalarda görülen diğer viral enfeksiyondur (5).

Malessezia cinsi maya mantarı kommensal olarak deride bulunmasına karşı AD'li hastalarda duyarlılık artmıştır ve seboreik alanlarda tutulum görülebilir. Ayrıca AD'li hastalarda *Candida* türlerinde artmış prevalans saptanmıştır (75,78).

2.6.2. Oküler Komplikasyonlar

Anterior subkapsüler katarakt, keratokonus, tekrarlayan konjonktivit AD hastalarında sık görülür. Konjonktivitler arasında özellikle alerjik konjonktivit sık görülmekle beraber kronik kaşıntı sekonder egzamatizasyona neden olabilir (79).

2.7. KOMORBİDİTELER

2.7.1. Atopik Komorbiditeler

Atopik dermatitli hastalarda rinit, astım, gıda alerjisi prevalansı yüksektir. Atopik hastalıklara sahip olma olasılığı yaklaşık 3-4 kat artmıştır. Hastalık şiddetlendikçe atopik komorbiditelerin eşlik etme olasılığı artar (79). Atopik marş, AD ile başlayıp besin alerjisi, alerjinik rinit, astım gibi eklenen diğer atopik hastalıkların zamansal sırasını ifade eder. Bu durum en sık çocuklukta olmakla beraber her yaşta meydana gelebilir (5). Yapılan bir çalışmada AD'li hastalarda rinit prevalansı %40,5, rinit, astım birlikteliği prevalansı %14,2 olarak bulunmuştur (80).

2.7.2. Atopik Olmayan Komorbiditeler

Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, konuşma bozuklukları, anksiyete, depresyon, baş ağrısı, epilepsi nörolojik komorbiditeler arasında sayılabilir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AD ile kardiyovasküler risk arasında ilişki bulunabileceğini gösterilmiştir (81). Alopesi areata, vitiligo, kronik ürtiker, çölyak gibi otoimmün hastalıklar AD'li hastalarda normal popülasyona göre daha yaygın olabilir (79).

2.8. TANI

Tanı klinik özelliklere, lezyonların tipik morfolojisine, dağılımına dayanmakla beraber çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir (15,82). Bu kriterlerden özellikle Hanifin ve Rajka kriterleri ile İngiliz Çalışma grubu kriterleri öne çıkmaktadır (82). 1980'de Hanifin ve Rajka 4 major (kaşıntı, tipik morfoloji-dağılım, kronik ve tekrarlayan dermatit, kişisel veya ailevi atopi öyküsü) ve 23 minör kriterden oluşan ilk tanı kriterlerini oluşturdu. Tanı almak için 3 major, 3 minör kriter gereklidir (71). Kriterlerin sensitivitesi %93-96 arasındadır (72). Kriterler Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hanifin ve Rajka tanı kriterleri	
Majör kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):	
1. Kaşıntı	
2. Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (bebek ve çocukta ekstansör bölge ve yüz tutulumu, erişkinde fleksural bölge tutulumu)	
3. Kronik ve tekrarlayıcı dermatit	
4. Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü olması (astım, alerjik rinit, atopik dermatit)	
Minör tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):	
1. Kserozis 2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris 3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. Artmış serum IgE 5. Erken başlangıç yaşı 6. Deri enfeksiyonlarına eğilim (özellikle *S. Aureus, Herpes simpleks virüs*) 7. Nonspesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim 8. Meme başı egzeması 9. Keilitis 10. Yineleyen konjunktivit 11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları 12. Keratokonus	13. Anterior subkapsüler katarakt 14. Orbital koyulaşma 15. Yüzde solukluk ya da eritem 16. Pitriyazis alba 17. Ön boyun kıvrımları 18. Terlemeye bağlı kaşıntı 19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans 20. Perifolliküler belirginleşme 21. Besin intoleransı 22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme 23. Beyaz dermografizm

*Tablo 1-Hanifin ve Rajka tanı kriterlerinden uyarlanmıştır (7).

Williams ve ark. tarafından 1994'te İngiltere çalışma grubu kriterleri Hanifin ve Rajka'dan uyarlanarak oluşturuldu (10,71). Bir major kriter (pruritus), 5 diğer kriterden oluşur. Tanı için major kriterle beraber diğer kriterlerden en az 3 tanesi bulunmalıdır (71). Laboratuvar testi ve kriter azlığı nedeniyle hızlı tarama amaçlı kullanılabileceği gibi 2 yaş altındaki olguların tanısında daha değerli olabilir (10). Kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: İngiliz Çalışma Grubu tanı kriterleri
Major kriter: Deride pruritik dermatoz varlığı (küçük çocuklarda durumun ebeveyni tarafından bildirilmesi gerekir)
Diğer kriterler:
1. Fleksural tutulum: dirsek içi, diz arkası, boyun, ayak bileğinin ön yüzü (10 yaşından küçüklerde yanak tutulumu)
2. Kişisel astım veya alerjik rinit öyküsü (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece akrabada atopik hastalık öyküsü)
3. Son 1 yılda yaygın deri kuruluğu öyküsü
4. Belirgin fleksural dermatit (4 yaşından küçüklerde ayrıca yanak, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması)
5. Döküntünün 2 yaşından önce başlamış olması (4 yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmaz)

*Tablo 2-İngiliz Çalışma Grubu tanı kriterlerinden uyarlanmıştır (8).

Amerikan Dermatoloji Akademisi 2003 yılında tüm yaş gruplarında kullanılabilecek olan revize Hanifin ve Rajka kriterlerini yayınlamıştır. Bu sayede her yaş grubunda fleksural lezyonların kriterlere dahil edilmesi sağlanmıştır (10). Kriterler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Revize Hanifin ve Rajka tanı kriterleri
A) Major özellikler (mutlaka olması gerekir)
1. Kaşıntı
2. Egzema (akut, subakut, kronik)
a. Tipik morfoloji ve yaşa özgü paternler: (1) Bebek ve çocuklarda yüz, boyun, ekstansör tutulum, (2) Herhangi bir yaşta muayene sırasında veya öyküde fleksural tutulum olması, (3) Genellikle aksilla ve inguinal tutulum olmaması b. Kronik veya tekrarlayan öykü
B) Önemli özellikler (olguların çoğunda olan ve tanıyı destekleyen özellikler)
1. Erken başlangıç
2. Atopi
a. Kişisel ve/veya aile öyküsü
b. IgE reaktivitesi
3. Kserozis
C) Eşlik eden özellikler (atopik dermatit tanısını akla getiren, ancak nonspesifik oldukları için araştırma veya epidemiyolojik çalışma amaçlı kullanılmaları uygun olmayan özellikler)
1. Atipik vasküler yanıtlar (örneğin; yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş beyaz yanıt)
2. Keratozis pilaris, palmar hiperlinearite, iktiyoz

Tablo 3: Revize Hanifin ve Rajka tanı kriterleri (devamı)
3. Oküler/periorbital değişiklikler
4. Perioral değişiklikler/periauriküler lezyonlar gibi diğer bölgesel bulgular
5. Perifoliküler belirginleşme/likenifikasyon/prurigo lezyonları
Dışlanması gereken durumlar:
Skabiyez, alerjik kontakt dermatit, seboreik dermatit, psoriazis, iktiyozlar, lenfomalar, immün yetmezlikler

*Tablo 3-Eichenfield ve ark. tarafından önerilen tanı kriterlerinden uyarlanmıştır (83).

Tanı koymanın zor olduğu ve ayırıcı tanı yapılması gereken durumlarda deri biyopsisi, serum IgE düzeylerinin ölçümü, potasyum hidroksit testi, yama testi, genetik testler tanıya yardımcı olabilir (84).

2.8.1. Laboratuvar

Atopik dermatiti olan hastalarda patognomonik olmamakla beraber eozinofili ve serum IgE yüksekliği görülebilir. En sık gözlenen laboratuvar bulgusu total/alerjen spesifik serum IgE yüksekliği olup hastaların yaklaşık %80'inde saptanabilir. Hastalık şiddeti ile paralel olmayabilir (84). Eozinofil düzeylerinin değişimi daha hızlı olduğu için hastalık durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir (10).

Bir Th2 kemokini olan TARC'ın serum düzeyi, güvenilir belirteçlerden biri olarak kabul edilmekle beraber eozinofilik katyonik protein, laktat dehidrogenaz, makrofaj kaynaklı kemokinler diğer potansiyel biyobelirteçler arasındadır (10).

2.8.2. Histopatoloji

Akut lezyonlarda epidermiste interselüler ödem, dermiste perivasküler T hücre infiltrasyonu izlenir. Eozinofil, mast hücreleri yaygın görülürken, bazofil, nötrofiller daha nadir görülür. Kronik likenifiye lezyonlarda epidermal hiperplazi, hiperkeratoz, minimal interselüler ödem, artmış sayıda IgE taşıyan dentritik hücreler, dermiste monositten zengin infiltrasyon, artmış eozinofil ürünleri gözlenir (15,84).

2.8.3. Deri testleri

Deri prik testi, serum spesifik IgE ölçümü IgE aracılı besin alerjisi olan hastalarda başvurulan yöntemler arasındadır ve tedaviye dirençli olgularda kullanılabilir. Son yıllarda atopi yama testi, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi önerisiyle AD'de geç tip deri reaksiyonlarını değerlendirmek amacıyla

kullanılmaya başlanmıştır. Deri prik testi negatifliği veya serum spesifik IgE yüksekliği olmaksızın aeroalerjen veya besinle ilişkili semptomları olan hastalarda, nedeni bilinmeyen orta-şiddetli AD olgularında atopik yama testi kullanımı önerilmektedir (10).

2.9. AYIRICI TANI

Tipik tutulumları olan hastaların tanısı zor olmasa da birçok hastalık AD kliniğini taklit eder. Tedaviye dirençli, sistemik semptom eşlik eden hastalarda ayırıcı tanılar düşünülmelidir (71). AD ayırıcı tanıları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4: Atopik dermatit ayırıcı tanıları

- **Kronik dermatozlar**
  - İnfantil seboreik dermatit
  - İrritan kontakt dermatit
  - Alerjik kontakt dermatit
  - Nummuler egzama
  - Palmoplantar psoriasis
  - Liken simpleks kronikus
- **Enfeksiyon**
  - Dermatofit enfeksiyonları
  - İmpetigo
  - Skabiyez
- **Malignite**
  - Kutanöz T-hücreli lenfoma
- **İmmünyetmezlik sendromları**
  - Wiskott-Aldrich sendromu
  - Omenn sendromu
  - Hiper-IgE sendromu: otozomal dominant hiper-IgE sendromu (STAT3 defekti) ve otozomal resesif hiper-IgE sendromu
  - Netherton sendromu

*Tablo 4-Wollenberg ve ark.'dan uyarlanmıştır (85).

Ayırıcı tanıda infantil seboreik dermatitin fleksuraları etkilemesi ve genelde 3 aydan önce ortaya çıkması önemlidir. Alerjik kontakt dermatitte alerjene maruz kalan bölgelerde lezyon görülür. Psoriasis hastalığında eritematoskuamöz plaklar, tırnak anomalileri dikkat çeker. Skabiyez, tipik olarak bebeklerde palmoplantar tutulumu tercih eder ve dermoskopide görülebilir. Wiskott-Aldrich sendromunda peteşiler, tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkarken Omenn sendromunda iktiyoziform döküntüye ek olarak lenfadenopati, hepatosplenomegali bulguları olabilir. Netherton sendromunda eritrodermi, bambu saç, iktiyozis linearis sirkumfleksa dikkat çeker (85).

2.10. HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atopik dermatit hastalık şiddetini belirlemede, klinik izlemini kolaylaştırmada, hastalık takibinde kullanılan çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Bunlardan biri 1993 yılında tanımlanan ve en çok kullanılan ölçme yöntemlerinden biri olan Atopik Dermatit Şiddetini Skorlama İndeksidir (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD). Bu değerlendirmede lezyonların yaygınlığı, klinik bulgular (eritem, ödem/papül, sulantı/krut, ekskoriyasyon, likenifikasyon, kserozis), subjektif şikayetler (kaşıntı, uykusuzluk) puanlanır. Maksimum puan 103 olup 25 puan altı hafif, 25-50 puan arası orta ve 50 puan üzeri şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (86).

Günümüzde diğer sık kullanılan skorlama sistemi EASI olup baş-boyun, gövde, üst ekstremite, alt ekstremite olarak 4 ayrı anatomik bölgeyi değerlendirir. Her bir alan eritem, endurasyon/papül, ekskoriyasyon, likenifikasyon açısından değerlendirilip 0-3 arası puanlanır. Maksimum puan 72'dir (9). DLQI, 1994'te geliştirilmiş ve 2006 yılında Türkçeye uyarlanmıştır. Günlük aktiviteleri, boş zaman aktivitelerini, okul/iş yaşamını, kişisel ilişkileri inceleyen 10 soruluk test olup her soru 0-3 puan arasında puanlanır. Maksimum puan 30'dur (10).

Diğer kullanılan skorlama sistemleri arasında hasta perspektifinin dışlandığı objektif SCORAD, eritem, infiltrasyon, papülasyon, sulantı, likenifikasyon kriterlerinin değerlendirildiği Araştırmacı Global Değerlendirmesi (Investigator Global Assessment, IGA), kaşıntı, uyku bozuklukları, deri kanaması, akıntı, çatlama, pullanma, kserozisi değerlendiren Hasta Odaklı Egzema Ölçeği (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) sayılabilir (82).

2.11. TEDAVİ

Atopik dermatit hastalığı kronik ve rekürren bir hastalıktır ve seyri hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu nedenle tedavisinde hasta-hasta yakını eğitimi, tetikleyicilerden kaçınma gibi önleyici tedbirler öne çıkar. Ardından hastalık şiddetine bağlı olarak topikal ya da sistemik tedaviler uygulanabilir. EuroGuiderm kılavuzundaki önerilen basamaklı tedavi algoritması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Atopik dermatit tedavi algoritması

BASAMAK 1: Temel Bakım (Hafif Şiddet)

↑↑ Güçlü Öneri

Emoliyentler

Günlük, yeterli miktar ve deri kuruluğuna uygun sıklıkta

↑↑ Güçlü Öneri

Alerjenlerden Kaçınma

Duyarlı hastalarda mümkün olduğunca

↑↑ Güçlü Öneri

Hasta Eğitim Programları

BASAMAK 2: Reaktif Tedavi (Hafif-Orta Şiddet)

↑↑ Güçlü Öneri

TKS

↑↑ Güçlü Öneri

TKİ

↑ Zayıf Öneri

Islak Sargı (Akut)

BASAMAK 3: Yoğun Tedavi (Orta-Şiddetli)

↑↑ Güçlü Öneri

TKS / TKİ (Proaktif)

Düzenli aralıklı idame tedavi

↑↑ Güçlü Öneri

NB-UVB / UVA1

Fototerapi yöntemleri

↑↑ Güçlü Öneri

Psikosomatik Danışmanlık

BASAMAK 4: Sistemik Tedavi (Şiddetli)

Biyolojikler

↑↑ Dupilumab

↑↑ Lebrikizumab

↑↑ Tralokinumab

JAK İnhibitörleri

↑↑ Abrositinib

↑↑ Barisitinib

↑↑ Upadasitinib

Konvansiyonel

↑↑ Siklosporin

↑ Azatioprin / Metotreksat

↑ Sistemik Steroidler

Açıklamalar: TKS: Topikal Kortikosteroidler, TKİ: Topikal Kalsinörin İnhibitörleri,

NB-UVB: Dar bant Ultraviyole B UVA1: Ultraviyole A1

↑↑: Kullanım için güçlü öneri ↑: Kullanım için zayıf öneri

*Tablo 5-EuroGuiDerm kılavuzundan uyarlanmıştır (11).

2.11.1. Hasta Eğitimi

Atopik dermatitin alevlenmelerle ve remisyonlarla giden kronik bir hastalık olması nedeniyle hastaya semptomları yönetme becerisi kazandırmak önemlidir. Hasta eğitimi ile hastalarda olumlu klinik yanıtı gösteren birçok çalışma mevcut olmakla beraber aile üyelerine de hastalığın seyriyle ilgili bilgi vermek hastaların yaşam kalitesinde artışa neden olur. Hastalara sıcaklık, alerjenler, irritan maddeler gibi tetikleyicilerden kaçınmaları, detaylı deri bakım rutinleri, tedavi yaklaşımları anlatılmalıdır (87).

2.11.2. Farmakolojik Olmayan Öneriler

2.11.2.1. Nemlendirici: Nemlendiriciler, deriyi yumuşatan emoliyentler (glikol, gliserol stearat, soya sterolleri), tabaka oluşturan okluzifler (vazelin, mineral yağlar) ve su çeken humektanlar (gliserol, laktik asit, üre) olmak üzere üçe ayrılır (10, 84). Nemlendiriciler, transepidermal su kaybını azaltarak kuru derinin su tutma kapasitesini artırır ve deri bariyerini onarır. Yetişkinler için haftalık 250 g dozunda önerilen nemlendiriciler, düzenli olarak günde en az iki kez kullanılmalı, alevlenme olduğu dönemde sıklık artırılmalıdır (72). Yaz aylarında, fleksör ve intertriginöz alanlarda daha hidrofilik, kış aylarında ve ekstansör yüzeylerde daha çok lipofilik ürünler tercih edilmelidir (85). Nemlendiriciyi özellikle banyodan sonra deri hala nemliyken uygulamak emilimi artırabilir. Propilen glikol, üre bazlı emoliyentler tahriş nedeniyle çocuklara önerilmez. Protein içermeyen yulaf bitkisi ekstraktlarından elde edilen flavonoidler, riboflavinler ilaç dışı emoliyentler olarak önerilmektedir (72).

2.11.2.2. Banyo: Kokusuz, hipoalerjenik, deriye uygun pH'a sahip sabun veya temizleyiciler ile 5-10 dk arası süreyle alınan duş derinin nemlenmesine, ekzojen tetikleyicilerden temizlenmesine yardımcı olur. Çamaşır suyu banyoları, antiinflamatuvar etkileri ile haftada 2 kez 10 dk süreyle dolu su küvetine yarım bardak evde kullanılan (%5,25 oranda) sodyum hipoklorit eklenerek oluşturulabilir ancak hasta uyumu ve eğitimi çok önemlidir (87).

2.11.3. Topikal Tedaviler

2.11.3.1.Topikal kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidler (TKS), AD'de uygulanan ilk basamak tedavi olup proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltarak etki gösterir. İmmünosüpresif etkisi olan TKS'ler potenslerine göre gruplandırılır (88). Niedner sınıflamasında hafif potens grup I, yüksek potens grup IV iken, Amerika sınıflandırmalarında grup VII en zayıf, grup I yüksek potens olarak kabul edilir. Yüz, göz kapağı, intertriginöz alanların tedavisinde düşük potens TKS tercih edilmelidir. TKS'ler akut alevlenme olduğunda kaşıntıyı azaltmak için günde 2 kez kullanılabilir. Hafif hastalık aktivitesi olduğu durumlarda haftada 2-3 kez TKS kullanımı (bir ayda yenidoğan için yaklaşık 15 g, çocuk için 30 g, yetişkin için 60-90 g) uygundur (89). Orta veya şiddetli AD hastalarında haftada iki kez orta-yüksek potens TKS kullanımı alevlendirmeleri azaltabilir (88). TKS kullanımının bilinen yan etkileri arasında uygulanan alanda atrofi, telenjektazi, stria, hipertrikoz oluşumu, özellikle çocuklarda yüksek potens uygulanmasıyla adrenal aksın etkilenebilmesi sayılabilir (88,89).

2.11.3.2. Topikal kalsinörin inhibitörleri: Takrolimus ve pimekrolimus topikal kalsinörin inhibitörleridir ve kalsinörin aktivitesini azaltarak T-lenfosit aktivasyonunu inhibe ederler. Bu mekanizma sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi azalır (88). Takrolimus %0,03 ve %0,1 merhem, pimekrolimus %1 krem olarak mevcuttur. AD tedavisinde TKS'lere alternatif ajanlar olup TKS'lerin atrofi gibi yan etkilerini azaltmak için kullanılabilirler. Alevlenmeler sırasında günde 2 kez kullanılabileceği gibi bir kez kullanım da yeterli olabilir. Remisyon sağlandıktan sonra haftada 2-3 kez şeklinde proaktif tedavi yaklaşımı mevcuttur (87). Yüzde, boyunda kullanılabilmesine karşın özellikle eroziv ve ülseratif yüzeylere uygulanmamalıdır. Uygulama alanında geçici yanma hissi, pruritus, eritem olabilir. Herpes simpleks, molluskum kontagiozum gibi sekonder enfeksiyonlara neden olabilir. Kana geçişi artırabilmesi nedeniyle okluzif uygulamalardan kaçınılmalıdır. Topikal kalsinörin kullanımının lenfoma riskini artırıp artırmadığı tartışmalıdır (13).

2.11.3.3. Islak sargı: Islak sargı, 1987'de tanımlanan nemlendirici, TKS gibi topikal ajanların emilimini artırmaya çalışan tedavi yöntemidir. Tedavi ajanı sürüldükten sonra üzeri önce ıslak pamuklu sargı beziyle ardından kuru sargı beziyle sarılıp belirli bir süre bekletilir. 2 haftayı geçmeyecek şekilde uygulama yapılarak hem topikal ajan emilimi artırılır hem fiziksel bariyer oluşturulur. Dirençli lezyonlarda, kaşıntı semptomunun şiddetli olduğu hastalarda kullanılabilir (82).

2.11.3.4. Topikal fosfodiesteraz-4 inhibitörleri: Crisaborole, topikal fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü olup PDE-4'ün enzim aktivitesini azaltır. PDE-4, siklin adenozin monofosfatı parçalayamayacağı için proinflamatuvar sitokinler azalır. Hafif ila orta dereceli AD tedavisi için crisaborole %2 merhem kullanılabilir. Olası yan etkiler uygulama alanında batma, yanma hissi olabilir. Özellikle hassas bölgelerde yan etkiler artabilir (90). Difamilast, roflumilast diğer PDE-4 inhibitörleri olup benzer mekanizma ile etkinlik gösterir (13,90).

2.11.3.5. Topikal janus kinaz inhibitörleri: Janus kinazlar, sitoplazmada bulunan, sitokinlerle uyarılma yoluyla aktive olup STAT proteinlerini uyaran ve bu sayede çekirdekte gen aktivasyonu sağlayan proteinlerdir. Ruxolitinib, delgocitinib bilinen topikal JAK inhibitörleridir. JAK 1/2 inhibitörü olan Ruxolitinib krem, Amerika'da hafif-orta derece AD hastalarında onaylı iken, delgocitinib Japonya'da AD için onaylıdır. Ruxolitinib krem 8 haftaya kadar kaşıntıyı azaltmada kullanılabilir. Uygulama alanında tahriş riski bulunmaktadır (87). Pan-JAK inhibitörü olan delgocitinibin yan etkileri olarak folikülit, akne, herpes simpleks enfeksiyonu sayılabilir. İmmünosupresif etkiler gösterebileceği için aşırı dozda uygulama sistemik yan etkilere neden olabilir (13).

2.11.3.6. Antimikrobiyal tedavi: *S. Aureus* kolonizasyonu görülen AD'de direnç gelişme ihtimali nedeniyle rutin topikal antibiyotik kullanımı ve antiseptik kullanımı önerilmemektedir (88). Süperenfekte lezyonlar, şiddetli enfeksiyonlarda, immün yetmezliği olan hastalarda topikal veya sistemik antimikrobiyaller kullanılabilir (90). Egzema herpetikum gibi viral komplikasyonlar sistemik antiviral tedavilerle tedavi edilebilir (88).

2.11.3.7. Topikal aril hidrokarbon reseptör agonisti: Tapinarof, topikal uygulanan ve Th2 sitokinleri düzenleyip inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresi azaltan topikal aril hidrokarbon reseptör agonistidir. Orta ve şiddetli AD tanılı hastalarda kullanılabilen tapinarof krem epidermal bariyer fonksiyonunu iyileştirir. Olumlu güvenlik profiline sahip olup folikülit, nazofarenjit, kontakt dermatit, kaşıntı gibi yan etkilere neden olabilir (91).

2.11.4. Fototerapi

Fototerapi, antiinflamatuvar ve antipruritik etkileri ile özellikle kronik fazda, orta-şiddetli AD hastalarında kullanılan ikinci basamak tedavi yöntemlerinden biridir. İnfiltratif T hücrelerinin apoptozunu indükleme, AMP'leri artırma, antijen sunan hücreleri baskılama, stratum korneumda kalınlık artışına bağlı antijen sunumunun azalması gibi farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterebilir. Geniş bant ultraviyole B [UVB (280–315 nm)], dar bant UVB (311-313 nm), ultraviyole A [UVA (315–400 nm)], UVA1(340-400 nm), psoralen+UVA (PUVA), excimer lazer (308 nm) gibi ışık kaynaklarını kapsar. Akıntılı akut lezyonlarda tercih edilmemelidir, öncelikle standart tedavi rejimleri ile değerlendirilmelilerdir (92). Dar bant UVB, UVA1 sık kullanılmakla beraber etkinlik açısından anlamlı farklılıklar göstermez. PUVA tedavisi güvenlik profili nedeniyle ilk seçenekler arasında değildir (89).

Fototerapinin yan etkileri arasında ateş, eritem, yanık gibi akut etkiler ve lentigo, aktinik keratoz, fotoyaşlanma, deri kanseri gibi kronik ultraviyole maruziyetine bağlı etkiler sayılabilir. Siklosporin, azatioprin gibi sistemik immünosupresanlarla kombine kullanımı önerilmemektedir (93).

2.11.5. Sistemik Tedaviler

2.11.5.1.Sistemik steroid: Glukokortikoidler, farklı mekanizmalarla antiinflamatuvar ve immünosupresif etki gösteren steroid hormonlardır. Özellikle akut alevlenmeyi kontrol etmek için ve geçiş tedavisi olarak kullanılabilir. Geniş terapötik indekse sahiptir ancak toksisite doz ve kullanım süresiyle ilgili olabilir. Yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, adrenal aksın baskılanması, glokom, enfeksiyonlara yatkınlık, ruh hali değişiklikleri gibi pek çok

yan etki ortaya çıkarabilir (93). Bu nedenle tedavi süresi uzun tutulmamalıdır. Akut alevlenme döneminde yetişkinlerde 0,5 mg/kg/gün, çocuklarda 0,2 mg/kg/gün dozuyla tedavi başlanıp kısa süreli uygulanabilir. Topikal tedavilerle, fototerapi ile kombine kullanılabilir (94).

2.11.5.2. Siklosporin: Siklosporin, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe eden AD'de onaylı sistemik tedavilerden biridir. Yetişkinlerde akut alevlenme dönemlerinde 4-5 mg/kg, idame tedavide 2,5-3 mg/kg olarak belirlenmiştir. Onaylı sistemik tedavilerin etkisiz olması durumunda ve kontraendikasyon yok ise 16 yaş altı hastalarda da kullanılabilir. Topikal antiinflamatuvar tedavilerle, nemlendiricilerle birlikte kullanımında sakınca yoktur ancak fototerapi ile birlikte kullanılmamalıdır. Yeni alternatiflerin mevcudiyeti ve olası yan etkiler nedeniyle kullanım süresi bir yılı geçmemelidir (94).

Siklosporin terapötik indeksi dar olup yakın takip gerektirebilir. Başlangıçta tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, seroloji bakılmalıdır (11). Siklosporin yan etkileri arasında nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, hirsutizm, gingiva hipertrofisi, tremor, parestezi sayılabilir. Bu nedenle yakın bir izlem gerektirmektedir (93).

2.11.5.3. Azatioprin: Şiddetli AD hastalarında veya diğer sistemik tedavileri kullanamayan hastalarda kullanılabilen immünosupresif ajandır (90). DNA sentezini baskılayan pürin analoğu bir ön ilaçtır. 1-3 mg/kg dozunda kullanılıp dozajı tiyopurin S-metiltranferaz düzeyi ölçülerek belirlenebilir. Topikal antiinflamatuvar tedavilerle birlikte kullanılabilirken fototerapi ile kombine kullanım önerilmez (11).

Yavaş etki başlangıcına sahiptir, etkileri 8-12 hafta sonraya ortaya çıkabilir. Gastrointestinal yan etki, hepatotoksisite, miyelotoksisite gibi hematolojik anomalilere sebep olabilir. Uzun süre kullanımı melanom dışı deri kanseri riskini artırabilir (92).

2.11.5.4. Metotreksat: Metotreksat, orta ve şiddetli AD tedavisinde kullanılan, DNA/RNA sentezini ve hücre bölünmesini engelleyen bir folik asit antagonist türevi ilaçtır. Yetişkinlerde başlama dozu 5-15 mg/hafta, çocuklarda 0,2-0,4 mg/kg/hafta olup yetişkinlerde haftalık 25 mg doz aşılmamalıdır. Oral veya subkutan yolla

uygulanabileceği gibi oral kullanım gastrointestinal yan etki nedeniyle tolere edilemeyebilir. Topikal antiinflamatuvar kremlerle, nemlendiricilerle beraber kullanılabilir (11).

Bilinen yan etkiler bulantı, kusma, halsizlik, hepatotoksisite, nadiren pansitopeni ve idiyopatik pulmoner fibrozis olabilir. Teratojenik bir ajan olup doğurgan yaşta kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri izlemde bakılabilirken uzun süreli tedavi alan hastalarda fibroscan tarama düşünülebilir (11).

2.11.5.5. Mikofenolik asitler: Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum, şiddetli AD tedavisinde, diğer sistemik tedavilere yanıt vermeyen olgularda kullanılan T ve B lenfosit proliferasyonunu azaltan alternatif tedavi yöntemlerindendir. De novo pürin sentezinde görevli olan inozin monofosfat dehidrojenaz enzimini bloke ederek etki gösterir. Mikofenolat mofetilin erişkinde kullanım dozu klinik pratiğe göre değişmekle beraber 1-2 gr/gün iken mikofenolat sodyum 720-1440 mg/gün dozunda kullanılabilir. Düşük dozlarda başlanıp daha sonra doz artırılabilir. Bilinen yan etkileri arasında halsizlik, bulantı, kusma, hematolojik bozukluklar sayılabilir. Teratojenik olması nedeniyle doğurgan yaştaki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır (10).

2.11.5.6. Janus kinaz inhibitörleri: Janus kinaz enzim grubu JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 **(**TYK2)' den oluşur ve sitoplazmada bulunup aktive olduklarında STAT proteinlerinin fosforilasyonunu sağlar. Bu sayede ilişkili genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22 JAK-STAT kaskadını aktive eder ve inflamasyonu artırabilir. Bu yolağın inhibisyonu AD'de antiinflamatuvar etki gösterir. Abrocitinib ve upadacitinib JAK1 inhibitörü iken baricitinib JAK1/2 inhibitörü, tofacitinib JAK 1/3 inhibitörüdür (93).

JAK inhibitörleri 65 yaş üstü hastalarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda, uzun süre sigara kullanımı olan hastalarda uygun başka bir tedavi seçeneği olmaması durumunda kullanılmalıdır. İlaç kullanmaya başlamadan tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, seroloji, tüberküloz, hamilelik taraması yapılıp tedavi sırasında takipte 4.

haftada ve 3 ayda bir tam kan sayımı, böbrek-karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilir. Hamilelikte önerilmezler (11,94).

2.11.5.6.1. Upadacitinib: Selektif JAK1 inhibitörü olan upadacitinib orta, şiddetli AD tedavisinde onaylıdır. 15-30 mg/gün dozunda oral kullanılan bir ilaçtır. Bilinen yan etkileri arasında pnömoni, sepsis, tüberküloz gibi enfeksiyonlar, egzema herpetikum, herpes zoster, akne, kreatin kinaz enzim yüksekliği sayılabilir (13).

Orta-şiddetli AD hastalarının dahil edildiği Measure Up 1 ve 2 randomize klinik çalışmalarında 16 haftalık izlemde 12 yaş üstü hastalar incelenmiş. Hem 15 mg hem 30 mg upadacitinib kullanan hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı şekilde EASI skorunda %75 ve üzerinde iyileşme olarak tanımlanan EASI-75 yanıtına ulaşma oranı daha yüksek bulunmuştur. Akne, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı, herpes zoster, egzema herpetikum gibi yan etkiler gözlemlenmiştir (95).

2.11.5.6.2. Abrocitinib: Selektif JAK1 inhibitörü olan abrocitinib orta-şiddetli AD tedavisinde endike olup 100-200 mg/gün dozunda kullanılan bir ilaçtır. Bilinen yan etkileri arasında bulantı, akne, herpes enfeksiyonları, pnömoni, mantar enfeksiyonları, tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonlar, trombositopeni sayılabilir. Kullanımı sırasında topikal antiinflamatuvar ve nemlendiriciler kullanılabilir (13).

JADE MONO-1, JADE MONO-2 faz 3 çalışmalarında abrocitinib alan hastaların plaseboya kıyasla anlamlı derecede yüksek EASI-75 oranlarına ulaştığı gösterilmiştir. Eş zamanlı topikal tedavi de uygulanan JADE COMPARE çalışmasında kombine kullanım plaseboya oranla daha faydalı bulunmuştur. 12-17 yaş arası hastaların dahil edildiği JADE TEEN çalışmasında abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, plasebo grupları karşılaştırıldığında EASI-75 oranları sırası ile %72, %68,5 ve %41,5 olarak bulunmuştur (96).

2.11.5.6.3. Baricitinib: Baricitinib, JAK1/2 inhibitörü olan oral kullanılan antiinflamatuvar ajandır. Orta-şiddetli AD hastalarında 2-4 mg/gün kullanım dozu olmakla beraber yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, herpes enfeksiyonları, pnömoni sayılabilir. Topikal antiinflamatuvar ajanlarla kombine kullanılabilirler. Tedavi izlemi diğer JAK inhibitörleri ile benzerdir (13).

2.11.5.7. Biyolojik ajanlar

2.11.5.7.1. Dupilumab: Dupilumab, IL-4 reseptör alfa (IL-4Rα) alt birimi aracılığıyla hem IL-4 hem IL-13 sinyalini inhibe ederek tip 2 inflamasyonu baskılayan immünmodulatör biyolojik ajandır. Orta-şiddetli AD hastalarında endike olup astım, prurigo nodularis, eozinofilik özofajit gibi durumlarda da kullanılabilir. Erişkin AD'de 600 mg yükleme dozunun ardından 2 haftada bir 300 mg idame doza geçilerek subkutan olarak kullanılabiliyorken pediyatrik popülasyonda yaşa, kiloya göre dozlama değişmektedir (12).

Dupilumab güvenlik profili genel olarak olumlu olmakla beraber görülen yan etkiler arasında konjonktivit, enjeksiyon yeri enfeksiyonları, baş-boyun dermatiti, psoriasiform reaksiyonlar, artrit, eozinofili sayılabilir (12,94).

Dupilumab, tek başına kullanılabildiği gibi topikal antiinflamatuvar ajanlar olan TKS, topikal kalsinörin inhibitörleri ve fototerapi ile kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılabilir (94).

2.11.5.7.2. Tralokinumab: Tralokinumab, orta-şiddetli AD'de kullanılan selektif IL-13'e bağlanan insan monoklonal antikorudur. Erişkin AD'de 600 mg yükleme dozunun ardından 2 haftada bir 300 mg idame doza geçilerek kullanılan, subkutan yolla uygulanan ajandır. Bilinen yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, konjonktivit sayılabilir ve TKS ile birlikte uygulanmasında kontraendikasyon yoktur (93).

2.11.5.7.3. Lebrikizumab: Lebrikizumab, orta-şiddetli AD tedavisinde kullanılan selektif IL-13 inhibitörü olup Th2 aracılı bağışıklık yanıtını baskılayan monoklonal antikordur. Lebrikizumab, IL-13Rα1'e IL-13 bağlanmasını bloke ederken IL-13Rα2 ile etkileşime izin verir ancak tralokinumab, hem IL-13Rα1 hem de IL-13Rα2 ile etkileşimi engeller. Bilinen yan etkileri arasında enjeksiyon yeri enfeksiyonları gösterilebilir (97).

2.11.5.7.4. Nemolizumab: Nemolizumab, diğer ajanlardan farklı olarak kaşıntı indüksiyonunda rol oynayan IL-31 sitokin inhibisyonunu sağlayan, IL-31Rα'yı

hedefleyen monoklonal antikordur (12). AD'nin en rahatsız edici semptomlarından biri olan kaşıntı üzerine etkili olup uyku kalitesini etkileyebilir. Bilinen yan etkileri arasında herpes simpleks, selülit, impetigo gibi enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları sayılabilir. Erişkin AD'de yükleme dozunun ardından idame doz ile subkutan yolla uygulanabilir (13).

2.11.5.7.5. OX40 ve OX40L inhibitörleri: OX40, tümör nekroz faktör reseptör süperailesinden olup T hücrelerinin aktivasyonu ve sağkalımını sağlar. OX40L ise ligandı olup T hücrelerinde IL-22 üretiminde, inflamasyonun devamında rol oynar. Rocatinlimab, telazorlimab OX40'ı hedefleyen, amlitelimab OX40L'yi hedefleyen, biyolojik ajanlardır. Orta-şiddetli AD hastalarında etkili olabilirler (97).

2.11.5.7.6. Omalizumab: Omalizumab, IgE'yi nötralize ederek mast hücre degranülasyonunu ve dendritik hücre aktivasyonunu inhibe eden biyolojik ajandır. Şiddetli alerjik astım, kronik spontan ürtiker için onaylanmış olup AD tedavisinde etkinliğinin sonuçları kesin değildir. Güvenli terapötik aralığa sahip olmasıyla birlikte değişken derecede klinik yanıtlar elde edilebilir (98).

2.11.5.7.7. Diğer biyolojik ajanlar: IL-5'i hedefleyen mepolizumab ve reslizumab, IL-5 reseptörünü hedefleyen benralizumab, eozinofil aktivitesini baskılayan, AD'de çalışmaları devam eden monoklonal antikorlardır. IL-22'yi hedefleyip IL-22/IL-22 reseptör kompleksini inhibe eden fezakinumab, TSLP'yi hedefleyip Th2 bağışıklık yanıtını baskılayan tezepelumab, IL-33'ü hedefleyen etokimab araştırmaları sürmekte olan diğer biyolojik ajanlardır (91,97).

2.11.5.8. Antihistaminikler: Antihistaminikler, AD hastalarında özellikle kaşıntıyı azaltmak için kullanılan destek tedavi yöntemlerinden biridir. İnatçı kaşıntının yaşam kalitesini önemli derece azalttığı göz önünde bulundurulunca yan etki olarak uykululuk hali yapan birinci kuşak antihistaminikler akut durumlarda uyku kalitesini artırabilir. Kaşıntı patogenezinde birçok yolağın rol alması nedeniyle antihistaminikler kaşıntıyı azaltmada etkili olmayabilirler (89).

2.11.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Alerjene özgü immünoterapi veya hiposensitizasyon olarak adlandırılan tedavi yönteminde tolerans geliştirmek için AD tanılı hastaya spesifik alerjen subkutan immünoterapi (SKİT) veya sublingual immünoterapi (SLIT) şeklinde uygulanır. Sık kullanılmamakla birlikte ev tozu akarı gibi alerjenlere duyarlı seçilmiş hastalarda yapılan immünoterapi ile hastalık şiddetinde azalma sağlanabilir. SKİT yönteminde enjeksiyon bölgesi enfeksiyonları, SLIT yönteminde orofaringeal reaksiyonlar yan etki olarak oluşabilir. SKİT yöntemi daha yüksek oranda lokal ve sistemik yan etki ile ilişkiliyken SLIT yöntemi daha iyi tolere edilebilir (99).

İntravenöz immünoglobulin (IVIG), dirençli AD tedavisinde özellikle çocuklarda güvenli kullanılabilen ancak yeni tedavi yaklaşımlarıyla birlikte rutin kullanımda geri planda kalmış tedavi ajanlarından biridir. Alitretinoin, 9-cis-retinoik asit türevi olup kronik el egzemasında kullanılmaktadır (72).

Prenatal ve postnatal dönemde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren probiyotik kullanımı AD'ye karşı koruyucu olabilir ancak yeterli veri yoktur. D vitamin takviyesi de benzer şekilde AD semptomlarını azaltmada rol oynayabilir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL

Tez konusu Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 24.06.2025 tarihli kurul kararı ile onaylanmıştır (EK-1).

Etik kurul onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.12.2025 tarihli HNHEAH-GOAEK 2025/159 HNEAH-GOAEK/KK/2025/159 kararı ile alınmıştır (EK-2). Araştırma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine ve İyi Klinik Uygulamalar esaslarına uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği takipli hasta polikliniğine başvuran Atopik Dermatit tanılı hastalarda JAK inhibitörleri (abrocitinib, upadacitinib) ile IL-4/13 inhibitörü (dupilumab) tedavilerinin laboratuvar parametrelerine etkisini inceleyen retrospektif, analitik ve gözlemsel bir klinik araştırmadır. AD hastalarına ait toplanan veriler aşağıda sunulmuştur:

- Demografik veriler (yaş, cinsiyet)
- Hemogram parametreleri
- Karaciğer fonksiyon testleri -aspartat aminotrensferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT)
- Böbrek fonksiyon testleri-BUN, kreatinin
- Total IgE düzeyi
- Akut faz reaktanı-CRP
- Hepatit belirteçleri
- Klinik skorlar: EASI, DLQI

Laboratuvar ve klinik veriler, tedavi başlangıcında (0. ay), tedavinin 1. ve 6. aylarında elde edilen ölçümler temel alınarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar parametreleri yaş ve cinsiyete uygun referans aralıklarına göre yorumlanmıştır. İlaçların tedavi dozları klinik pratiğe ve güncel kılavuzlara uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışmada öncelikle JAK inhibitörleri ile dupilumab tedavisi

arasındaki farklılıklar değerlendirilmiş, ikincil olarak abrocitinib, upadacitinib ve dupilumab grupları ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Bunun yanı sıra, her bir tedavi grubunda klinik ve laboratuvar parametrelerinin tedavi sürecindeki zamana bağlı değişimleri incelenmiştir.

3.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Araştırmanın evreni 'Atopik Dermatit' tanılı hastalardır. Örneklemi ise Haziran 2023-Haziran 2025 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği takipli hasta polikliniğine başvuran AD tanısı ile takip edilen JAK inhibitörleri (upadacitinib veya abrocitinib) veya IL-4/13 inhibitörü (dupilumab) sistemik tedavilerini alan 12 yaş ve üstü hastalardır. 12 yaşından küçük hastalar, tanı dışı endikasyonlarla söz konusu tedavileri almış olan bireyler, eksik klinik veri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. AD tanılı abrocitinib başlanan 25 hasta, upadacitinib başlanan 69 hasta ve dupilumab tedavisi başlanan 65 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Araştırmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, medyan, minimum–maksimum değerler ve uygun durumlarda varyasyon katsayısı ile tanımlandı; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde non-parametrik testler tercih edildi. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi, üç ve daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Aynı grubun farklı zaman noktalarındaki ölçümlerinin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı ve anlamlı bulunan durumlarda Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Zaman noktaları arasındaki ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Gruplar, zaman ve grup×zaman etkileşiminin değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler için mixed ANOVA analizi uygulandı. Zaman aralıklarına göre hesaplanan değişim değerlerinin karşılaştırılmasında uygun olarak

Mann–Whitney U ve Kruskal–Wallis testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmanın yazarları araştırmanın hiçbir basamağında sonuçları olumlu ya da olumsuz etkileyecek maddi ya da manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanması, yazılması ve yorumlanması aşamalarında çıkar çatışması alanı yoktur.

4. BULGULAR

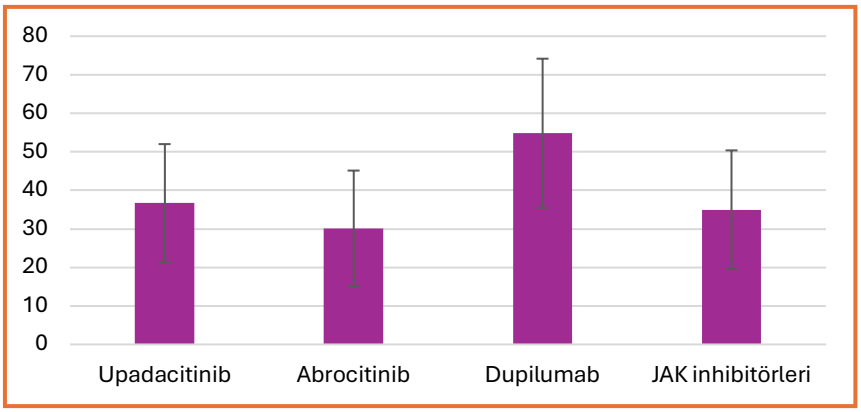
4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Tablo 6: Katılımcıların demografik özellikleri

	Upadacitinib (n=69)	**Abrocitinib (n=25)**	**Dupilumab (n=65)**	**JAK inhibitörleri (n=94)**	**Toplam (n=159)**
Yaş (yıl)	36,71±15,29	30,16±14,97	54,82±19,35	34,97±15,40	43,08±19,68
	Cinsiyet n (%)				
Kadın	38 (55,1%)	13 (52,0%)	28 (43,1%)	51(%54,3)	79 (49,7%)
Erkek	31 (44,9%)	12 (48,0%)	37 (56,9%)	43(%45,7)	80 (50,3%)

*Veriler ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve sayı (yüzde) [n (%)] olarak sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen toplam 159 katılımcının demografik özellikleri değerlendirildiğinde, örneklem büyüklüklerinin upadacitinib grubunda 69, abrocitinib grubunda 25 ve dupilumab grubunda 65 olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, upadacitinib grubunda kadın oranı %55,1 (n=38), erkek oranı %44,9 (n=31); abrocitinib grubunda kadın oranı %52,0 (n=13), erkek oranı %48,0 (n=12); dupilumab grubunda kadın oranı %43,1 (n=28), erkek oranı %56,9 (n=37) olarak belirlenmiştir. Toplam örneklemde ise kadın oranı %49,7 (n=79), erkek oranı %50,3 (n=80) olarak hesaplanmıştır. Tablo 6'da hastaların tedaviye göre yaş, cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 1: Tedavi gruplarına göre yaş dağılımı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Yaş ortalamaları upadacitinib grubunda 36,71±15,29 yıl, abrocitinib grubunda 30,16±14,97 yıl ve dupilumab grubunda 54,82±19,35 yıl olarak hesaplanmıştır. Toplam örneklemde yaş ortalaması ise 43,08±19,68 yıl olarak bulunmuştur (Şekil 1).

Tablo 7: Upadacitinib grubu tanımlayıcı istatistik

Gösterge		UPADACİTİNİB					
		Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Standart	Değer
EASI	0. Ay	23,08	24,30	12,20	44,00	6,62	31,80
	1. Ay	9,40	10,10	0,80	20,20	5,23	19,40
	6. Ay	4,34	2,20	0,00	21,10	4,77	21,10
Lenfosit	0. Ay	8,23	8,00	3,91	14,88	2,16	10,97
	1. Ay	7,44	7,25	4,14	21,14	2,59	17,00
	6. Ay	7,50	7,53	3,47	13,99	2,37	10,52
Nötrofil	0. Ay	5,09	4,61	2,30	10,15	1,76	7,85
	1. Ay	4,61	4,07	1,72	18,68	2,50	16,96
	6.Ay	4,64	4,33	1,47	11,11	2,06	9,64
Eozinofil	0.Ay	0,42	0,26	0,01	2,20	0,44	2,19
	1. Ay	0,24	0,16	0,01	2,43	0,31	2,42
	6. Ay	0,24	0,15	0,01	1,23	0,22	1,22
Lenfosit	0. Ay	2,13	2,14	0,69	4,17	0,68	3,48
	1.Ay	2,08	2,00	0,56	3,93	0,73	3,37
	6. Ay	2,00	1,95	0,37	3,38	0,68	3,01
Hemoglobin	0. Ay	13,40	13,60	7,90	16,70	1,65	8,80
	1. Ay	13,22	13,30	9,40	16,90	1,64	7,50
	6. Ay	13,20	13,20	8,70	16,30	1,61	7,60
Trombosit	0. Ay	296,75	282,00	144,00	447,00	71,37	303,00
	1. Ay	301,19	290,00	123,00	492,00	69,14	369,00
	6. Ay	300,93	292,00	147,00	471,00	67,39	324,00
ALT	0. Ay	18,91	15,70	6,90	50,00	10,29	43,10
	1.Ay	20,41	17,00	6,50	84,80	13,68	78,30
	6. Ay	21,09	17,30	6,30	84,70	14,44	78,40
AST	0. Ay	17,90	17,00	9,00	41,50	6,23	32,50
	1. Ay	19,49	18,20	11,80	42,00	6,08	30,20
	6. Ay	20,72	18,60	10,70	74,50	9,38	63,80
GGT	0. Ay	19,65	16,00	5,00	50,00	11,51	45,00
	1. Ay	20,75	17,00	6,00	74,00	12,90	68,00
	6. Ay	22,35	18,00	4,00	113,00	17,77	109,00
CRP	0. Ay	3,97	1,58	0,28	36,18	6,37	35,90
	1. Ay	4,00	1,01	0,18	37,94	6,53	37,76
	6. Ay	3,24	0,86	0,31	38,20	6,11	37,89
BUN	0. Ay	27,36	25,00	14,00	65,00	10,24	51,00
	1. Ay	26,61	26,00	13,00	53,00	8,38	40,00
	6. Ay	27,56	27,00	12,00	71,00	8,82	59,00
Kreatinin	0. Ay	0,80	0,76	0,54	1,54	0,17	1,00
	1. Ay	0,81	0,82	0,54	1,49	0,17	0,95
	6. Ay	0,82	0,79	0,56	1,42	0,15	0,86
IgE	0. Ay	4296,23	1097,00	4,00	38686,00	7563,06	38682,00
	1. Ay	4956,90	987,00	4,00	50000,00	9044,72	49996,00
	6. Ay	6050,77	883,00	4,00	50000,00	11077,33	49996,00
DLQI	0. Ay	15,82	15,00	7,00	30,00	5,26	23,00
	1. Ay	8,31	8,00	1,00	22,00	5,32	21,00
	6. Ay	4,13	3,00	0,00	18,00	4,34	18,00

Upadacitinib kullanan hastalarda EASI, lökosit, nötrofil, eozinofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, ALT, AST, GGT, BUN, kreatinin, CRP, IgE, DLQI değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Abrocitinib grubu tanımlayıcı istatistik

Gösterge		ABROCİTİNİB					
		Ortalama	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**	**Standart**	**Değer**
EASI	0. Ay	24,38	25,00	15,30	40,00	5,82	24,70
	1. Ay	9,48	10,20	2,40	23,40	5,19	21,00
	6. Ay	5,44	3,10	0,20	20,20	5,26	20,00
Lenfosit	0. Ay	9,05	8,50	4,79	15,25	3,20	10,46
	1. Ay	8,48	7,42	4,11	28,96	4,67	24,85
	6. Ay	8,52	8,34	4,43	12,65	2,50	8,22
Nötrofil	0. Ay	6,16	5,24	2,83	13,12	3,11	10,29
	1. Ay	5,16	4,48	2,00	23,36	4,04	21,36
	6.Ay	5,21	5,11	2,09	8,98	1,95	6,89
Eozinofil	0.Ay	0,32	0,21	0,00	0,99	0,29	0,99
	1. Ay	0,41	0,24	0,07	1,43	0,36	1,36
	6. Ay	0,38	0,21	0,07	1,55	0,37	1,48
Lenfosit	0. Ay	2,04	1,95	0,56	3,32	0,70	2,76
	1.Ay	2,40	2,24	1,14	4,12	0,89	2,98
	6. Ay	2,39	2,27	1,04	4,14	0,82	3,10
Hemoglobin	0. Ay	13,72	13,60	10,50	16,50	1,55	6,00
	1. Ay	13,36	13,40	10,40	16,40	1,40	6,00
	6. Ay	13,27	13,10	10,30	16,70	1,49	6,40
Trombosit	0. Ay	276,12	266,00	204,00	365,00	46,41	161,00
	1. Ay	234,60	231,00	86,00	387,00	68,75	301,00
	6. Ay	266,76	270,00	177,00	389,00	55,14	212,00
ALT	0. Ay	19,78	16,00	8,00	43,00	10,45	35,00
	1.Ay	18,86	16,00	8,60	46,00	9,61	37,40
	6. Ay	21,69	21,00	9,00	44,30	10,34	35,30
AST	0. Ay	18,44	17,40	10,70	37,60	5,91	26,90
	1. Ay	19,76	18,20	9,50	41,00	7,02	31,50
	6. Ay	23,13	21,00	11,60	52,80	9,02	41,20
GGT	0. Ay	18,08	14,00	7,00	54,00	10,78	47,00
	1. Ay	17,92	15,00	9,00	52,00	9,53	43,00
	6. Ay	20,44	16,00	7,00	55,00	12,38	48,00
CRP	0. Ay	4,80	2,16	0,20	24,04	6,45	23,84
	1. Ay	2,85	0,91	0,04	14,20	3,71	14,16
	6. Ay	2,62	1,04	0,22	14,41	3,50	14,19
BUN	0. Ay	27,48	27,00	14,00	49,00	6,65	35,00
	1. Ay	27,12	27,00	16,00	44,00	6,72	28,00
	6. Ay	27,72	26,00	12,00	44,00	6,70	32,00
Kreatinin	0. Ay	0,80	0,77	0,47	1,24	0,18	0,77
	1. Ay	0,85	0,81	0,62	1,24	0,16	0,62
	6. Ay	0,86	0,84	0,61	1,16	0,16	0,55
IgE	0. Ay	4037,05	959,00	22,00	23001,00	5773,91	22979,00
	1. Ay	4442,92	961,00	25,00	32475,00	8086,97	32450,00
	6. Ay	4769,88	912,00	22,00	50000,00	10448,15	49978,00
DLQI	0. Ay	14,60	15,50	3,00	26,00	7,29	23,00
	1. Ay	6,85	4,50	2,00	21,00	5,16	19,00
	6. Ay	4,25	2,00	0,00	17,00	4,47	17,00

Abrocitinib kullanan hastalarda bakılan tüm değerler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Dupilumab grubu tanımlayıcı istatistik

Gösterge		DUPİLUMAB					
		Ortalama	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**	**Standart**	**Değer**
EASI	0. Ay	21,61	22,80	12,10	36,90	5,72	24,80
	1. Ay	10,87	12,00	1,10	22,10	5,28	21,00
	6. Ay	5,91	4,60	0,00	22,40	5,29	22,40
Lenfosit	0. Ay	8,55	8,38	2,12	16,09	2,72	13,97
	1. Ay	8,52	8,36	2,71	20,61	2,79	17,90
	6. Ay	8,17	7,33	3,25	18,54	2,66	15,29
Nötrofil	0. Ay	5,44	5,19	1,25	13,02	2,20	11,77
	1. Ay	5,44	5,30	1,51	15,30	2,15	13,79
	6.Ay	5,09	4,67	2,37	14,82	2,03	12,45
Eozinofil	0.Ay	0,40	0,26	0,00	1,45	0,37	1,45
	1. Ay	1,29	0,26	0,02	57,00	6,99	56,98
	6. Ay	0,36	0,25	0,00	2,06	0,38	2,06
Lenfosit	0. Ay	2,01	1,83	0,57	4,41	0,82	3,84
	1.Ay	2,03	1,87	0,58	4,67	0,88	4,09
	6. Ay	2,06	1,87	0,58	8,08	1,00	7,50
Hemoglobin	0. Ay	13,59	13,70	7,90	17,80	1,93	9,90
	1. Ay	13,68	13,90	8,40	17,30	1,87	8,90
	6. Ay	13,73	13,70	8,40	17,10	1,61	8,70
Trombosit	0. Ay	271,51	275,00	71,00	729,00	91,21	658,00
	1. Ay	284,00	272,00	56,00	1274,00	141,86	1218,00
	6. Ay	262,72	256,00	53,00	681,00	85,35	628,00
ALT	0. Ay	21,27	17,30	5,00	60,90	11,95	55,90
	1.Ay	20,53	18,60	6,80	62,10	10,98	55,30
	6. Ay	20,36	18,50	6,50	64,30	11,17	57,80
AST	0. Ay	20,68	18,00	9,80	131,70	15,16	121,90
	1. Ay	22,79	18,00	9,00	220,50	26,16	211,50
	6. Ay	19,88	17,30	9,60	71,10	9,25	61,50
GGT	0. Ay	35,52	18,00	7,00	825,00	100,34	818,00
	1. Ay	29,37	20,00	7,00	417,00	50,73	410,00
	6. Ay	37,23	20,00	7,00	850,00	102,81	843,00
CRP	0. Ay	6,77	2,69	0,20	71,24	11,43	71,04
	1. Ay	7,23	3,25	0,20	69,93	11,60	69,73
	6. Ay	7,39	2,75	0,49	173,00	21,50	172,51
BUN	0. Ay	34,11	31,00	6,00	88,00	14,94	82,00
	1. Ay	32,83	29,00	12,00	78,00	13,54	66,00
	6. Ay	34,42	31,00	16,00	71,00	13,92	55,00
Kreatinin	0. Ay	0,95	0,90	0,55	1,70	0,26	1,15
	1. Ay	0,93	0,89	0,54	1,87	0,26	1,33
	6. Ay	1,06	0,88	0,52	8,70	0,99	8,18
IgE	0. Ay	3301,51	1635,00	0,20	30095,00	4875,18	30094,80
	1. Ay	2018,80	562,00	2,00	19963,00	3833,07	19961,00
	6. Ay	1355,65	416,00	3,00	16824,00	2805,68	16821,00
DLQI	0. Ay	14,83	15,00	3,00	30,00	6,28	27,00
	1. Ay	8,60	8,00	1,00	20,00	4,82	19,00
	6. Ay	3,77	3,00	0,00	15,00	2,97	15,00

Dupilumab kullanan hastalarda bakılan tüm değerler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 10: JAK inhibitörleri grubu tanımlayıcı istatistik

Gösterge		JAK İNHİBİTÖRLERİ					
		Ortalama	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**	**Standart**	**Değer**
EASI	0. Ay	21,98	23,15	6,62	44,00	6,62	37,38
	1. Ay	11,27	12,00	0,80	22,10	5,31	21,30
	6. Ay	6,52	5,20	0,00	22,40	5,82	22,40
Lenfosit	0. Ay	8,49	8,29	2,12	16,09	2,90	13,97
	1. Ay	8,51	8,15	2,59	21,14	3,36	18,55
	6. Ay	8,02	7,42	2,37	18,54	2,85	16,17
Nötrofil	0. Ay	5,42	5,04	1,25	13,02	2,35	11,77
	1. Ay	5,64	5,13	1,51	18,68	3,12	17,17
	6.Ay	5,10	4,64	1,47	14,82	2,27	13,35
Eozinofil	0.Ay	0,44	0,30	0,00	2,20	0,46	2,20
	1. Ay	1,30	0,24	0,01	57,00	7,03	56,99
	6. Ay	0,35	0,24	0,00	1,79	0,35	1,79
Lenfosit	0. Ay	2,02	1,94	0,57	4,41	0,86	3,84
	1.Ay	2,00	1,88	0,56	4,67	0,90	4,11
	6. Ay	2,03	1,91	0,37	8,08	1,04	7,71
Hemoglobin	0. Ay	13,16	13,45	1,65	16,70	2,52	15,05
	1. Ay	13,21	13,65	1,64	16,90	2,49	15,26
	6. Ay	13,30	13,60	1,61	16,50	2,33	14,89
Trombosit	0. Ay	267,99	274,00	71,00	729,00	96,87	658,00
	1. Ay	280,91	268,00	56,00	1274,00	148,74	1218,00
	6. Ay	261,25	255,50	53,00	681,00	93,67	628,00
ALT	0. Ay	21,50	17,25	6,90	60,90	12,29	54,00
	1.Ay	21,90	18,15	6,50	84,80	15,31	78,30
	6. Ay	21,37	17,50	6,30	84,70	15,19	78,40
AST	0. Ay	20,81	17,75	6,23	131,70	15,61	125,47
	1. Ay	23,03	17,85	6,08	220,50	26,56	214,42
	6. Ay	20,98	17,65	9,38	74,50	12,73	65,12
GGT	0. Ay	36,55	18,50	5,00	825,00	101,08	820,00
	1. Ay	31,21	20,38	6,00	417,00	51,55	411,00
	6. Ay	40,27	20,00	4,00	850,00	104,32	846,00
CRP	0. Ay	7,37	3,35	0,20	71,24	11,87	71,04
	1. Ay	8,10	3,53	0,18	69,93	12,66	69,75
	6. Ay	8,34	2,84	0,31	173,00	22,29	172,69
BUN	0. Ay	34,67	31,50	6,00	88,00	15,96	82,00
	1. Ay	33,11	29,00	8,38	78,00	14,02	69,62
	6. Ay	35,16	30,50	8,82	71,00	15,27	62,18
Kreatinin	0. Ay	0,96	0,92	0,17	1,70	0,29	1,53
	1. Ay	0,94	0,90	0,17	1,87	0,29	1,70
	6. Ay	1,07	0,91	0,15	8,70	1,00	8,55
IgE	0. Ay	4453,33	1662,50	0,20	38686,00	7812,46	38685,80
	1. Ay	3518,02	663,50	2,00	50000,00	9138,80	49998,00
	6. Ay	3003,59	441,50	3,00	50000,00	8952,55	49997,00
DLQI	0. Ay	14,45	14,00	3,00	30,00	6,42	27,00
	1. Ay	8,85	8,00	1,00	22,00	5,25	21,00
	6. Ay	4,35	3,00	0,00	18,00	3,81	18,00

JAK inhibitörleri kullanan hastalarda bakılan tüm değerler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 11: Tedavi grupları arasında Anti-HBs ve HBsAg sonuçlarının karşılaştırılması

	Özellik	JAK inhibitörleri (n=94) n (%)	Dupilumab (n=65) n (%)	p
Anti-HBs				
0. ay	Negatif	51 (54,3)	38 (58,5)	0,717
	Pozitif	43 (45,7)	27 (41,5)	
6. ay	Negatif	50 (53,2)	38 (58,5)	0,621
	Pozitif	44 (46,8)	27 (41,5)	
HBsAg				
0. ay	Negatif	94 (100)	64 (98,5)	0,852
	Pozitif	0 (0)	1 (1,5)	
6. ay	Negatif	94 (100)	64 (98,5)	0,852
	Pozitif	0 (0)	1 (1,5)	

*Veriler sayı (yüzde) [n (%)] olarak sunulmuştur. Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanılmıştır.

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) değerlendirildiğinde sonuçlarının tedavi gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, her iki zaman noktasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tedavi süresince Anti-HBs sonuçları değerlendirildiğinde, 0. ayda JAK inhibitörleri grubunda negatiflik oranı %54,3 (n=51), dupilumab grubunda %58,5 (n=38) olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,717). Altıncı ayda da benzer şekilde JAK inhibitörleri grubunda negatiflik oranı %53,2 (n=50), dupilumab grubunda %58,5 (n=38) olarak belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0,621).

Tedavi süresince HBsAg sonuçları incelendiğinde, her iki zaman noktasında da JAK inhibitörleri grubundaki tüm hastaların negatif olduğu, dupilumab grubunda ise yalnızca bir hastada pozitiflik saptandığı görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır (0. ay ve 6. ay için p=0,852) (Tablo 11).

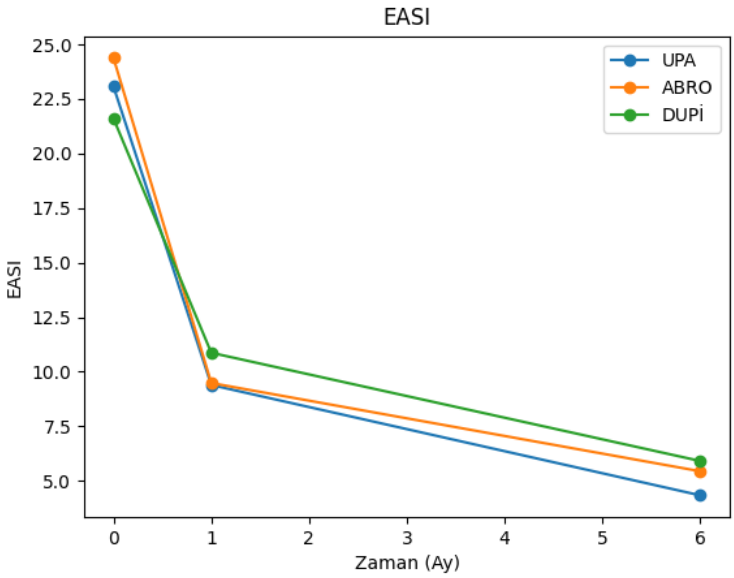
4.2. GRUP İÇİ ANALİZLER

Tablo 12: Tedavi gruplarına göre EASI skorunun zaman içindeki değişimi

	EASI					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	23,08±6,62 24,30 (12,20-44,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	9,40±5,23 10,10 (0,80-20,20)			
		6. Ay	4,34±4,77 2,20 (0,00-21,10)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	24,38±5,82 25,00 (15,30-40,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	9,48±5,19 10,20 (2,40-23,40)			
		6. Ay	5,44±5,26 3,10 (0,20-20,20)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	21,61±5,72 22,80 (12,10-36,90)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	10,87±5,28 12,00 (1,10-22,10)			
		6. Ay	5,91±5,29 4,60 (0,00-22,40)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	23,42±6,44 24,70 (12,20-44,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	9,42±5,22 10,15 (0,80-23,40)			
		6. Ay	4,63±4,93 2,30 (0,00-21,10)			

* Veriler ortalama±standart sapma(SS) ve ortanca (alt-üst) olarak sunulmuştur. Grupların kendi içindeki zamanlara bağlı değişimleri Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirilmiştir. p değerleri sırasıyla 0–1 ay, 1–6 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarını göstermektedir.

Tedavi süresince EASI skorunun değişimi incelendiğinde, tüm gruplarda 0–1 ay, 1–6 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim saptanmıştır (hepsi için $p<0,001$). Tüm gruplarda EASI skorunun zamanla azaldığı görülmüştür (Tablo 12).



Şekil 2: İlaç gruplarına göre ortalama EASI skorları

Tedavi gruplarına göre EASI ortalama değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Tedavi gruplarına göre lökosit düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Lökosit					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	8,23±2,16	**<0,001**	0,669	**0,010**
		1. Ay	7,44±2,59			
		6. Ay	7,50±2,37			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	9,05±3,20	0,282	0,119	0,501
		1. Ay	8,48±4,67			
		6. Ay	8,52±2,50			
Dupilumab	65	**0. Ay**	8,55±2,72	0,992	0,055	0,152
		1. Ay	8,52±2,79			
		6. Ay	8,17±2,66			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	8,45±2,51	**<0,001**	0,227	**0,010**
		1. Ay	7,72±3,31			
		6. Ay	7,77±2,45			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Lökosit düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanırken (sırasıyla p<0,001 ve p=0,010), 1–6 ay aralığında anlamlı değişim saptanmamıştır (p>0,05). Abrocitinib ve dupilumab gruplarında ise tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (hepsi için p>0,05). JAK inhibitörleri (upadacitinib, abrocitinib) grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanırken (sırasıyla p<0,001 ve p=0,010), 1–6 ay aralığında anlamlı değişim saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 14: Tedavi gruplarına göre nötrofil düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Nötrofil					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	5,09±1,76 4,61 (2,30-10,15)	**0,001**	0,698	**0,022**
		1. Ay	4,61±2,50 4,07 (1,72-18,68)			
		6. Ay	4,64±2,06 4,33 (1,47-11,11)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	6,16±3,11 5,24 (2,83-13,12)	0,076	0,119	0,353
		1. Ay	5,16±4,04 4,48 (2,00-23,36)			
		6. Ay	5,21±1,95 5,11 (2,09-8,98)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	5,44±2,20 5,19 (1,25-13,02)	0,992	**0,032**	0,227
		1. Ay	5,44±2,15 5,30 (1,51-15,30)			
		6. Ay	5,09±2,03 4,67 (2,37-14,82)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	5,37±2,25 4,78 (2,30-13,12)	**<0,001**	0,255	**0,011**
		1. Ay	4,75±3,00 4,09 (1,72-23,36)			
		6. Ay	4,79±2,04 4,47 (1,47-11,11)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Nötrofil düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (sırasıyla p=0,001 ve p=0,022). Abrocitinib grubunda tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (hepsi için p>0,05). Dupilumab grubunda ise yalnızca 1–6 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (p=0,032), diğer zaman aralıklarında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05). JAK inhibitörlerinin birlikte değerlendirildiği analizde, 0–1 ay ve 0–6 ay aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 ve p=0,011) (Tablo 14).

Tablo 15: Tedavi gruplarına göre eozinofil düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Eozinofil					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	0,42±0,44 0,26 (0,01-2,20)	**<0,001**	0,812	**<0,001**
		1. Ay	0,24±0,31 0,16 (0,01-2,43)			
		6. Ay	0,24±0,22 0,15 (0,01-1,23)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	0,32±0,29 0,21 (0,00-0,99)	0,057	0,376	0,677
		1. Ay	0,41±0,36 0,24 (0,07-1,43)			
		6. Ay	0,38±0,37 0,21 (0,07-1,55)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	0,40±0,37 0,26 (0,00-1,45)	0,652	0,270	0,456
		1. Ay	1,29±6,99 0,26 (0,02-57,00)			
		6. Ay	0,36±0,38 0,25 (0,00-2,06)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	0,39±0,40 0,24 (0,00-2,20)	**0,006**	0,744	**0,001**
		1. Ay	0,29±0,33 0,20 (0,01-2,43)			
		6. Ay	0,27±0,28 0,19 (0,01-1,55)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Eozinofil düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanırken (her ikisi için p<0,001), 1–6 ay aralığında anlamlı artış veya azalış saptanmamıştır (p>0,05). Abrocitinib ve dupilumab gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm p>0,05). Upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği analizde ise 0–1 ay ve 0–6 ay aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (sırasıyla p=0,006 ve p=0,001), 1–6 ay aralığında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 16: Tedavi gruplarına göre lenfosit düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Lenfosit					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	2,13±0,68 2,14 (0,69-4,17)	0,865	0,256	0,113
		1. Ay	2,08±0,73 2,00 (0,56-3,93)			
		6. Ay	2,00±0,68 1,95 (0,37-3,38)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	2,04±0,70 1,95 (0,56-3,32)	**0,006**	0,966	**0,011**
		1. Ay	2,40±0,89 2,24 (1,14-4,12)			
		6. Ay	2,39±0,82 2,27 (1,04-4,14)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	2,01±0,82 1,83 (0,57-4,41)	0,855	0,801	0,497
		1. Ay	2,03±0,88 1,87 (0,58-4,67)			
		6. Ay	2,06±1,00 1,87 (0,58-8,08)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	2,10±0,68 2,08 (0,56-4,17)	0,170	0,299	0,892
		1. Ay	2,16±0,79 2,05 (0,56-4,12)			
		6. Ay	2,11±0,74 2,06 (0,37-4,14)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Lenfosit düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, upadacitinib, dupilumab ve JAK inhibitörleri gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm p>0,05). Abrocitinib grubunda ise 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken (sırasıyla p=0,006 ve p=0,011), 1–6 ay aralığında anlamlı artış veya azalış saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 17: Tedavi gruplarına göre hemoglobin düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Hemoglobin					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	13,40±1,65 13,60 (7,90-16,70)	**0,032**	0,678	**0,010**
		1. Ay	13,22±1,64 13,30 (9,40-16,90)			
		6. Ay	13,20±1,61 13,20 (8,70-16,30)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	13,72±1,55 13,60 (10,50-16,50)	**0,041**	0,426	0,071
		1. Ay	13,36±1,40 13,40 (10,40-16,40)			
		6. Ay	13,27±1,49 13,10 (10,30-16,70)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	13,59±1,93 13,70 (7,90-17,80)	0,645	0,918	0,407
		1. Ay	13,68±1,87 13,90 (8,40-17,30)			
		6. Ay	13,73±1,61 13,70 (8,40-17,10)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	13,48±1,63 13,60 (7,90-16,70)	**0,003**	0,483	**0,002**
		1. Ay	13,26±1,58 13,30 (9,40-16,90)			
		6. Ay	13,22±1,58 13,20 (8,70-16,70)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Hemoglobin düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanırken (sırasıyla p=0,032 ve p=0,010), 1–6 ay aralığında anlamlı artış veya azalış saptanmamıştır (p>0,05). Abrocitinib grubunda yalnızca 0–1 ay karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmış (p=0,041), diğer zaman aralıklarında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05). Dupilumab grubunda tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (hepsi için p>0,05). Upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği analizde ise 0–1 ay ve 0–6 ay aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (sırasıyla p=0,003 ve p=0,002), 1–6 ay aralığında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 18: Tedavi gruplarına göre trombosit düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Trombosit					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	296,75±71,37 282,00 (144,00-447,00)	0,515	0,818	0,295
		1. Ay	301,19±69,14 290,00 (123,00-492,00)			
		6. Ay	300,93±67,39 292,00 (147,00-471,00)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	276,12±46,41 266,00 (204,00-365,00)	**0,003**	**0,045**	0,451
		1. Ay	234,60±68,75 231,00 (86,00-387,00)			
		6. Ay	266,76±55,14 270,00 (177,00-389,00)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	271,51±91,21 275,00 (71,00-729,00)	0,357	**0,006**	0,097
		1. Ay	284,00±141,86 272,00 (56,00-1.274,00)			
		6. Ay	262,72±85,35 256,00 (53,00-681,00)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	291,27±66,29 277,00 (144,00-447,00)	0,216	0,162	0,659
		1. Ay	283,48±75,05 273,00 (86,00-492,00)			
		6. Ay	291,84±66,11 283,00 (147,00-471,00)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Trombosit düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, upadacitinib, JAK inhibitörleri gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (hepsi için p>0,05). Abrocitinib grubunda ise 0–1 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış (p=0,003) ve 1–6 ay aralığında anlamlı düzeyde artış saptanırken (p=0,045), 0–6 ay aralığında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05). Dupilumab grubunda 1-6 ay aralığında anlamlı düzeyde azalış görülmüştür (p=0,006) (Tablo 18).

Tablo 19: Tedavi gruplarına göre ALT düzeyinin zaman içindeki değişimi

	ALT					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	18,91±10,29 15,70 (6,90-50,00)	0,214	0,833	0,203
		1. Ay	20,41±13,68 17,00 (6,50-84,80)			
		6. Ay	21,09±14,44 17,30 (6,30-84,70)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	19,78±10,45 16,00 (8,00-43,00)	0,700	0,142	0,333
		1. Ay	18,86±9,61 16,00 (8,60-46,00)			
		6. Ay	21,69±10,34 21,00 (9,00-44,30)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	21,27±11,95 17,30 (5,00-60,90)	0,619	0,175	0,685
		1. Ay	20,53±10,98 18,60 (6,80-62,10)			
		6. Ay	20,36±11,17 18,50 (6,50-64,30)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	19,14±10,34 15,95 (6,90-50,00)	0,388	0,520	0,118
		1. Ay	20,00±12,75 16,60 (6,50-84,80)			
		6. Ay	21,25±13,47 17,95 (6,30-84,70)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Tedavi süresince ALT düzeyinin değişimi incelendiğinde, upadacitinib, abrocitinib, dupilumab ve JAK inhibitörü gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 20: Tedavi gruplarına göre AST düzeyinin zaman içindeki değişimi

	AST					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	17,90±6,23 17,00 (9,00-41,50)	**0,003**	0,181	**<0,001**
		1. Ay	19,49±6,08 18,20 (11,80-42,00)			
		6. Ay	20,72±9,38 18,60 (10,70-74,50)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	18,44±5,91 17,40 (10,70-37,60)	0,253	**<0,001**	**0,005**
		1. Ay	19,76±7,02 18,20 (9,50-41,00)			
		6. Ay	23,13±9,02 21,00 (11,60-52,80)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	20,68±15,16 18,00 (9,80-131,70)	0,907	0,618	0,868
		1. Ay	22,79±26,16 18,00 (9,00-220,50)			
		6. Ay	19,88±9,25 17,30 (9,60-71,10)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	18,05±6,15 17,15 (9,00-41,50)	**0,001**	**0,004**	**<0,001**
		1. Ay	19,57±6,34 18,20 (9,50-42,00)			
		6. Ay	21,36±9,35 19,65 (10,70-74,50)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Tedavi süresince AST düzeyinin değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken (sırasıyla p=0,003 ve p<0,001), 1–6 ay aralığında anlamlı artış veya azalış saptanmamıştır (p>0,05). Abrocitinib grubunda 1–6 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken (sırasıyla

p<0,001 ve p=0,005), 0–1 ay aralığında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05). Dupilumab grubunda tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (hepsi için p>0,05). JAK inhibitörlerinin birlikte değerlendirildiği analizde ise tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (0–1 ay: p=0,001; 1–6 ay: p=0,004; 0–6 ay: p<0,001) (Tablo 20).

Tablo 21: Tedavi gruplarına göre GGT düzeyinin zaman içindeki değişimi

	GGT					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	19,65±11,51 16,00 (5,00-50,00)	**0,032**	0,159	**0,030**
		1. Ay	20,75±12,90 17,00 (6,00-74,00)			
		6. Ay	22,35±17,77 18,00 (4,00-113,00)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	18,08±10,78 14,00 (7,00-54,00)	0,890	0,078	0,126
		1. Ay	17,92±9,53 15,00 (9,00-52,00)			
		6. Ay	20,44±12,38 16,00 (7,00-55,00)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	35,52±100,34 18,00 (7,00-825,00)	0,894	0,075	0,067
		1. Ay	29,37±50,73 20,00 (7,00-417,00)			
		6. Ay	37,23±102,81 20,00 (7,00-850,00)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	19,23±11,34 16,00 (5,00-54,00)	**0,049**	**0,039**	**0,007**
		1. Ay	20,00±12,16 16,00 (6,00-74,00)			
		6. Ay	21,84±16,53 18,00 (4,00-113,00)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Tedavi süresince GGT düzeyinin değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda 0–1 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken (sırasıyla p=0,032 ve p=0,030), 1–6 ay aralığında anlamlı artış veya azalış saptanmamıştır (p>0,05). Abrocitinib ve dupilumab gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm p>0,05). JAK inhibitörlerinin birlikte değerlendirildiği analizde ise tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (0–1 ay: p=0,049; 1–6 ay: p=0,039; 0–6 ay: p=0,007) (Tablo 21).

Tablo 22: Tedavi gruplarına göre CRP düzeyinin zaman içindeki değişimi

	CRP					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	3,97±6,37 1,58 (0,28-36,18)	0,403	0,228	**0,019**
		1. Ay	4,00±6,53 1,01 (0,18-37,94)			
		6. Ay	3,24±6,11 0,86 (0,31-38,20)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	4,80±6,45 2,16 (0,20-24,04)	0,082	0,673	0,211
		1. Ay	2,85±3,71 0,91 (0,04-14,20)			
		6. Ay	2,62±3,50 1,04 (0,22-14,41)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	6,77±11,43 2,69 (0,20-71,24)	0,931	0,175	0,157
		1. Ay	7,23±11,60 3,25 (0,20-69,93)			
		6. Ay	7,39±21,50 2,75 (0,49-173,00)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	4,19±6,40 1,67 (0,20-36,18)	0,105	0,195	**0,010**
		1. Ay	3,70±5,94 1,00 (0,04-37,94)			
		6. Ay	3,08±5,54 0,88 (0,22-38,20)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Tedavi süresince CRP düzeyinin değişimi incelendiğinde, upadacitinib grubunda yalnızca 0–6 ay karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmış (p=0,019), diğer zaman aralıklarında anlamlı artış veya azalış görülmemiştir (p>0,05). Abrocitinib ve dupilumab gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm p>0,05). JAK inhibitörlerinin birlikte değerlendirildiği analizde ise 0–6 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmış (p=0,010), diğer zaman aralıklarında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 23: Tedavi gruplarına göre BUN düzeyinin zaman içindeki değişimi

	BUN					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	27,36±10,24 25,00 (14,00-65,00)	0,794	0,152	0,757
		1. Ay	26,61±8,38 26,00 (13,00-53,00)			
		6. Ay	27,56±8,82 27,00 (12,00-71,00)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	27,48±6,65 27,00 (14,00-49,00)	0,647	0,464	0,867
		1. Ay	27,12±6,72 27,00 (16,00-44,00)			
		6. Ay	27,72±6,70 26,00 (12,00-44,00)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	34,11±14,94 31,00 (6,00-88,00)	0,175	0,094	0,875
		1. Ay	32,83±13,54 29,00 (12,00-78,00)			
		6. Ay	34,42±13,92 31,00 (16,00-71,00)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	27,39±9,42 26,00 (14,00-65,00)	0,555	0,122	0,729
		1. Ay	26,75±7,98 26,50 (13,00-53,00)			
		6. Ay	27,60±8,31 26,50 (12,00-71,00)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Tedavi süresince BUN düzeyinin değişimi incelendiğinde, tüm gruplarda bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (hepsi için p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 24: Tedavi gruplarına göre kreatinin düzeyinin zaman içindeki değişimi

	Kreatinin					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	0,80±0,17 0,76 (0,54-1,54)	0,490	0,242	0,123
		1. Ay	0,81±0,17 0,82 (0,54-1,49)			
		6. Ay	0,82±0,15 0,79 (0,56-1,42)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	0,80±0,18 0,77 (0,47-1,24)	**0,033**	0,891	0,125
		1. Ay	0,85±0,16 0,81 (0,62-1,24)			
		6. Ay	0,86±0,16 0,84 (0,61-1,16)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	0,95±0,26 0,90 (0,55-1,70)	0,439	0,786	0,622
		1. Ay	0,93±0,26 0,89 (0,54-1,87)			
		6. Ay	1,06±0,99 0,88 (0,52-8,70)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	0,80±0,17 0,76 (0,47-1,54)	0,077	0,375	**0,030**
		1. Ay	0,82±0,17 0,81 (0,54-1,49)			
		6. Ay	0,83±0,15 0,80 (0,56-1,42)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Kreatinin düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, abrocitinib grubunda 0–1 ay karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanırken (p=0,033), 1–6 ay ve 0–6 ay aralıklarında anlamlı artış veya azalış saptanmamıştır (p>0,05). Upadacitinib ve dupilumab gruplarında tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm

p>0,05). JAK inhibitörlerinin birlikte değerlendirildiği analizde ise yalnızca 0–6 ay karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (p=0,030), diğer zaman aralıklarında anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 25: Tedavi gruplarına göre IgE düzeyinin zaman içindeki değişimi

	IgE					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	69	**0. Ay**	4.296,23±7.563,06 1.097,00 (4,00-38.686,00)	0,292	0,660	0,769
		1. Ay	4.956,90±9.044,72 987,00 (4,00-50.000,00)			
		6. Ay	6.050,77±11.077,33 883,00 (4,00-50.000,00)			
Abrocitinib	25	**0. Ay**	4.037,05±5.773,91 959,00 (22,00-23.001,00)	0,109	0,226	0,166
		1. Ay	4.442,92±8.086,97 961,00 (25,00-32.475,00)			
		6. Ay	4.769,88±10.448,15 912,00 (22,00-50.000,00)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	3.301,51±4.875,18 1.635,00 (0,20-30.095,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	2.018,80±3.833,07 562,00 (2,00-19.963,00)			
		6. Ay	1.355,65±2.805,68 416,00 (3,00-16.824,00)			
JAK inhibitörleri	94	**0. Ay**	4.227,30±7.132,09 1.094,50 (4,00-38.686,00)	0,100	0,843	0,794
		1. Ay	4.820,20±8.803,11 974,00 (4,00-50.000,00)			
		6. Ay	5.710,11±10.928,21 886,50 (4,00-50.000,00)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Total IgE düzeyinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde, yalnızca dupilumab grubunda 0–1 ay, 1–6 ay ve 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (hepsi için p<0,001). Upadacitinib, abrocitinib ve

JAK inhibitörleri gruplarında ise tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış veya azalış saptanmamıştır (tüm p>0,05) (Tablo 25).

Tablo 26: Tedavi gruplarına göre DLQI skorunun zaman içindeki değişimi

	DLQI					
İlaç	**n**	**Periyot**	**Değerler**	**Anlamlılık Değerleri (p)**		
				0-1 ay	**1-6 ay**	**0-6 ay**
Upadacitinib	62	**0. Ay**	15,82±5,26 15,00 (7,00-30,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	8,31±5,32 8,00 (1,00-22,00)			
		6. Ay	4,13±4,34 3,00 (0,00-18,00)			
Abrocitinib	20	**0. Ay**	14,60±7,29 15,50 (3,00-26,00)	**<0,001**	**0,012**	**<0,001**
		1. Ay	6,85±5,16 4,50 (2,00-21,00)			
		6. Ay	4,25±4,47 2,00 (0,00-17,00)			
Dupilumab	65	**0. Ay**	14,83±6,28 15,00 (3,00-30,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	8,60±4,82 8,00 (1,00-20,00)			
		6. Ay	3,77±2,97 3,00 (0,00-15,00)			
JAK inhibitörleri	82	**0. Ay**	15,52±5,85 15,00 (3,00-30,00)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
		1. Ay	7,95±5,32 7,00 (1,00-22,00)			
		6. Ay	4,16±4,37 2,00 (0,00-18,00)			

* Veriler ortalama±SS ve ortanca (alt–üst) olarak sunuldu. Grup içi değişimler Wilcoxon testi ile değerlendirildi; p değerleri 0–1, 1–6 ve 0–6 ay karşılaştırmalarını gösterir.

Zaman içindeki DLQI skor değişimi incelendiğinde, tüm gruplarda 0–1 ay, 0–6 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (hepsi için p<0,001). 1–6 ay aralığında ise upadacitinib, dupilumab ve JAK inhibitörleri gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış devam ederken (tüm p<0,001), abrocitinib grubunda da anlamlı düzeyde azalış saptanmıştır (p=0,012) (Tablo 26).

4.3. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Tablo 27: Tedavi gruplarına göre EASI skorundaki değişimlerin karşılaştırılması

	EASI				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-13,68±6,10 -14,00 (-33,20-0,30)	**<0,001**	**<0,001**
	Abrocitinib	**25**	-14,90±5,52 -14,70 (-23,50-5,90)		
	Dupilumab	**65**	-10,74±4,68 -12,20 (-21,20--0,60)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-14,00±5,98 -14,30 (-33,20--0,30)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-5,06±3,80 -4,30 (-12,90-1,60)	0,561	0,568
	Abrocitinib	**25**	-4,04±4,58 -3,20 (-14,50-7,40)		
	Dupilumab	**65**	-4,96±5,77 -5,10 (-17,50-18,20)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-4,79±4,05 -4,05 (-14,50-7,40)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-18,74±5,90 -18,50 (-32,80--6,80)	**0,005**	**0,001**
	Abrocitinib	**25**	-18,94±4,99 -18,10 (-28,10--9,30)		
	Dupilumab	**65**	-15,70±5,27 -15,30 (-28,00--1,90)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-18,79±5,67 -18,45 (-32,80--6,80)		

***** Veriler değişim miktarı (sonraki ölçüm–önceki ölçüm) olarak ortalama±standart sapma ve ortanca (min-maks) şeklinde sunulmuştur. p1: upadacitinib–abrocitinib–dupilumab karşılaştırması, Kruskal–Wallis testi; p2: JAK inhibitörleri (upadacitinib+abrocitinib)–dupilumab karşılaştırması, Mann–Whitney U testi. Negatif değerler azalmayı, pozitif değerler artışı göstermektedir.

Gruplar arası EASI skorundaki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,001$). Post hoc analizlere göre bu farkın dupilumab grubundan kaynaklandığı, upadacitinib ve abrocitinib gruplarında EASI skorundaki azalışın dupilumab grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de

benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup (p<0,001), JAK inhibitörleri grubunda azalışın dupilumab grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. 0–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p=0,005). Post hoc analizlere göre bu farkın dupilumab grubundan kaynaklandığı, upadacitinib ve abrocitinib gruplarında EASI skorundaki azalışın dupilumab grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=0,001) ve JAK inhibitörleri grubundaki azalışın dupilumab grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 27).

Tablo 28: Tedavi gruplarına göre lökosit düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Lökosit				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,79±2,03 -0,62 (-7,41-6,26)	**0,049**	**0,017**
	Abrocitinib	**25**	-0,56±3,99 -0,30 (-6,45-13,71)		
	Dupilumab	**65**	-0,03±2,53 0,12 (-6,93-8,66)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,73±2,70 -0,61 (-7,41-13,71)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,06±2,42 0,18 (-10,24-7,48)	0,055	**0,030**
	Abrocitinib	**25**	0,03±3,63 0,31 (-16,31-4,32)		
	Dupilumab	**65**	-0,35±2,46 -0,35 (-6,04-10,77)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,05±2,79 0,20 (-16,31-7,48)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,73±2,32 -0,69 (-7,75-4,97)	0,556	0,504
	Abrocitinib	**25**	-0,53±2,32 -0,10 (-6,48-2,44)		
	Dupilumab	**65**	-0,38±2,61 -0,28 (-6,47-8,72)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,67±2,32 -0,55 (-7,75-4,97)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Lökosit değerindeki değişim incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p=0,049). Post hoc analizlere göre bu farkın upadacitinib ve dupilumab grupları arasında olduğu ve upadacitinib grubundaki lökosit düzeyindeki azalış dupilumab grubuna göre daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,017). 1-6 ay aralığında JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,030). Bu değişim JAK inhibitörleri grubunda pozitif, dupilumab grubunda negatif yönde olup değişimin farklı yönlerde seyrettiği görülmüştür. (Tablo 28).

Tablo 29: Tedavi gruplarına göre nötrofil düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Nötrofil				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,48±2,18 -0,58 (-6,97-8,59)	0,051	**0,016**
	Abrocitinib	**25**	-1,00±4,00 -0,59 (-7,88-12,66)		
	Dupilumab	**65**	0,00±2,16 0,20 (-5,74-6,18)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,62±2,79 -0,59 (-7,88-12,66)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,03±2,61 0,03 (-12,13-7,43)	**0,033**	**0,022**
	Abrocitinib	**25**	0,05±3,54 0,25 (-15,75-3,92)		
	Dupilumab	**65**	-0,34±2,12 -0,29 (-4,60-11,24)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,04±2,88 0,05 (-15,75-7,43)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,45±2,12 -0,55 (-6,91-5,46)	0,676	0,413
	Abrocitinib	**25**	-0,95±2,67 0,00 (-8,93-2,64)		
	Dupilumab	**65**	-0,35±2,25 -0,10 (-5,99-9,25)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,58±2,29 -0,48 (-8,93-5,46)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Nötrofil düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0,051). Ancak JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p=0,016). 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p=0,033). Post hoc analizlere göre bu farkın abrocitinib ve dupilumab grupları arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,022). 0–6 ay aralığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 29).

Tablo 30: Tedavi gruplarına göre eozinofil düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Eozinofil				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,17±0,39 -0,08 (-1,73-0,98)	**<0,001**	**0,041**
	Abrocitinib	**25**	0,09±0,26 0,04 (-0,62-0,51)		
	Dupilumab	**65**	0,89±6,92 -0,01 (-1,30-56,12)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,10±0,38 -0,06 (-1,73-0,98)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,01±0,34 0,00 (-2,05-0,87)	0,569	0,548
	Abrocitinib	**25**	-0,03±0,29 -0,04 (-0,61-0,90)		
	Dupilumab	**65**	-0,93±6,96 0,00 (-56,52-0,68)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,01±0,33 -0,01 (-2,05-0,90)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,18±0,36 -0,07 (-1,49-0,31)	**0,013**	0,133
	Abrocitinib	**25**	0,06±0,34 -0,01 (-0,70-0,94)		
	Dupilumab	**65**	-0,04±0,40 -0,02 (-1,40-1,28)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,12±0,37 -0,05 (-1,49-0,94)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Eozinofil düzeyindeki değişim incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p<0,001). Post hoc analizlere göre, upadacitinib grubunda eozinofil düzeyindeki azalışın abrocitinib ve dupilumab gruplarına göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p=0,041) ve JAK inhibitörleri grubundaki azalışın dupilumab grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. 0–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p=0,013). Post hoc analizlere göre upadacitinib grubundaki azalışın abrocitinib grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 30).

Tablo 31: Tedavi gruplarına göre lenfosit düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Lenfosit				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,05±0,71 0,02 (-2,03-2,47)	**0,009**	0,375
	Abrocitinib	**25**	0,36±0,66 0,46 (-1,62-1,45)		
	Dupilumab	**65**	0,02±0,63 0,00 (-1,81-1,46)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,06±0,72 0,10 (-2,03-2,47)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,07±0,66 -0,09 (-1,51-1,98)	0,651	0,444
	Abrocitinib	**25**	-0,01±0,72 -0,10 (-1,53-1,72)		
	Dupilumab	**65**	0,04±0,83 0,03 (-2,82-4,18)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,06±0,68 -0,09 (-1,53-1,98)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,12±0,59 -0,12 (-1,79-1,15)	**0,004**	0,705
	Abrocitinib	**25**	0,35±0,62 0,39 (-0,97-1,77)		
	Dupilumab	**65**	0,06±0,88 0,03 (-2,16-4,91)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,00±0,63 0,01 (-1,79-1,77)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Lenfosit düzeyindeki değişim incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p=0,009). Post hoc analizlere göre, abrocitinib grubundaki artışın upadacitinib ve dupilumab gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 0–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p=0,004). Upadacitinib grubunda azalma yönünde, abrocitinib grubunda artış yönünde değişim görülmüştür. Ancak JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 31).

Tablo 32: Tedavi gruplarına göre hemoglobin düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Hemoglobin				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,18±0,64 -0,20 (-1,50-1,60)	0,082	**0,034**
	Abrocitinib	**25**	-0,35±0,75 -0,20 (-2,10-0,90)		
	Dupilumab	**65**	0,09±0,97 0,00 (-2,80-3,60)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,22±0,67 -0,20 (-2,10-1,60)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,02±0,85 0,10 (-2,20-2,90)	0,860	0,816
	Abrocitinib	**25**	-0,10±0,57 -0,10 (-1,20-1,10)		
	Dupilumab	**65**	0,05±0,94 0,00 (-2,10-2,90)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,04±0,79 0,00 (-2,20-2,90)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,20±1,04 -0,30 (-2,50-4,50)	**0,030 (-)**	**0,009**
	Abrocitinib	**25**	-0,45±0,99 -0,30 (-2,70-0,90)		
	Dupilumab	**65**	0,14±0,96 0,20 (-2,70-3,40)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,26±1,03 -0,30 (-2,70-4,50)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Hemoglobin düzeyindeki değişim incelendiğinde, 0–1 ay aralığında JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p=0,034) ve JAK inhibitörleri grubundaki düşüşün dupilumab grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. 0–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p=0,030). Ancak post hoc analizlerde bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığı belirlenememiştir. JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=0,009) ve JAK inhibitörleri grubundaki düşüşün dupilumab grubuna göre belirgin olduğu görülmüştür (Tablo 32).

Tablo 33: Tedavi gruplarına göre trombosit düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Trombosit				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	4,43±46,76 4,00 (-102,00-175,00)	**0,002**	0,151
	Abrocitinib	**25**	-41,52±59,55 -48,00 (-172,00-70,00)		
	Dupilumab	**65**	12,49±77,51 2,00 (-91,00-545,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-7,79±54,41 -2,50 (-172,00-175,00)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,26±46,40 1,00 (-121,00-111,00)	**0,003**	**0,005**
	Abrocitinib	**25**	32,16±77,59 24,00 (-109,00-285,00)		
	Dupilumab	**65**	-21,28±79,94 -12,00 (-593,00-83,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	8,36±58,20 8,50 (-121,00-285,00)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	4,17±48,47 13,00 (-138,00-100,00)	0,132	0,131
	Abrocitinib	**25**	-9,36±62,87 -4,00 (-142,00-113,00)		
	Dupilumab	**65**	-8,78±45,10 -8,00 (-120,00-141,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,57±53,02 3,50 (-142,00-113,00)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Trombosit düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p=0,002). Post hoc analizlere göre bu farkın abrocitinib grubundan kaynaklandığı, abrocitinib grubunda azalışın upadacitinib ve dupilumab gruplarına göre daha belirgin olduğu belirlenmiştir. 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p=0,003). Post hoc analizlere göre bu farkın abrocitinib ve dupilumab grupları arasında olduğu saptanmıştır. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=0,005) ve JAK inhibitörleri grubundaki artışın dupilumab grubuna göre daha belirgin olduğu görülmüştür (Tablo 33).

Tablo 34: Tedavi gruplarına göre ALT düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	ALT				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	1,50±9,33 0,60 (-19,10-41,40)	0,411	0,351
	Abrocitinib	**25**	-0,92±11,05 -0,40 (-26,90-30,10)		
	Dupilumab	**65**	-0,75±9,44 -0,60 (-36,40-35,60)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,86±9,88 0,50 (-26,90-41,40)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,68±7,58 -0,10 (-14,70-34,20)	0,291	0,624
	Abrocitinib	**25**	2,82±9,44 1,30 (-17,60-23,80)		
	Dupilumab	**65**	-0,17±7,34 0,70 (-33,90-14,80)		
	JAK inhibitörleri	**94**	1,25±8,17 0,05 (-17,60-34,20)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	2,19±10,83 0,60 (-20,70-41,30)	0,429	0,198
	Abrocitinib	**25**	1,90±11,14 1,00 (-19,70-28,90)		
	Dupilumab	**65**	-0,92±8,68 -0,90 (-31,70-17,40)		
	JAK inhibitörleri	**94**	2,11±10,91 0,75 (-20,70-41,30)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Gruplar arası ALT düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 0–6 ay aralığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 34).

Tablo 35: Tedavi gruplarına göre AST düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	AST				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 – 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	1,59±4,74 1,00 (-16,00-13,00)	0,129	**0,048**
	Abrocitinib	**25**	1,32±6,90 1,30 (-12,70-21,60)		
	Dupilumab	**65**	2,10±24,81 0,10 (-64,40-187,20)		
	JAK inhibitörleri	**94**	1,52±5,40 1,05 (-16,00-21,60)		
1 – 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	1,23±6,34 0,40 (-11,00-38,60)	**0,019**	0,133
	Abrocitinib	**25**	3,36±5,00 2,10 (-7,40-15,20)		
	Dupilumab	**65**	-2,91±25,05 0,50 (-200,80-10,10)		
	JAK inhibitörleri	**94**	1,79±6,08 1,00 (-11,00-38,60)		
0 – 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	2,82±6,70 2,60 (-18,80-33,00)	**0,004**	**0,001**
	Abrocitinib	**25**	4,68±8,48 3,00 (-10,10-33,40)		
	Dupilumab	**65**	-0,81±9,18 -0,20 (-60,60-15,40)		
	JAK inhibitörleri	**94**	3,31±7,26 2,75 (-18,80-33,40)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Gruplar arası AST düzeyindeki değişim incelendiğinde, JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p=0,048) ve JAK inhibitörleri grubunda artışın dupilumab grubuna göre daha yüksek olduğu

belirlenmiştir. 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p=0,019). Post hoc analizlere göre abrocitinib grubundaki artışın dupilumab grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 0–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p=0,004). Post hoc analizlere göre abrocitinib grubunda AST düzeyindeki artışın dupilumab grubuna göre daha belirgin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=0,001) ve JAK inhibitörleri grubundaki artışın dupilumab grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 35).

Tablo 36: Tedavi gruplarına göre GGT düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	GGT				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	1,10±5,88 1,00 (-19,00-25,00)	0,262	0,268
	Abrocitinib	**25**	-0,16±3,71 0,00 (-10,00-6,00)		
	Dupilumab	**65**	-6,15±51,32 0,00 (-408,00-44,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,77±5,41 1,00 (-19,00-25,00)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	1,59±10,25 1,00 (-23,00-71,00)	0,817	0,856
	Abrocitinib	**25**	2,52±5,83 0,00 (-4,00-19,00)		
	Dupilumab	**65**	7,87±54,02 1,00 (-46,00-433,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	1,84±9,29 1,00 (-23,00-71,00)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	2,70±11,79 1,00 (-28,00-75,00)	0,839	0,755
	Abrocitinib	**25**	2,36±7,05 2,00 (-14,00-18,00)		
	Dupilumab	**65**	1,71±17,98 1,00 (-98,00-72,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	2,61±10,74 2,00 (-28,00-75,00)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Gruplar arası GGT düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 0–6 ay aralığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 36).

Tablo 37: Tedavi gruplarına göre CRP düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	CRP				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,04±4,55 -0,02 (-19,58-13,74)	0,285	0,278
	Abrocitinib	**25**	-1,96±6,15 -0,49 (-20,32-10,98)		
	Dupilumab	**65**	0,47±10,71 0,19 (-33,67-51,71)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,49±5,10 -0,09 (-20,32-13,74)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,76±3,37 0,00 (-14,50-6,83)	0,938	0,796
	Abrocitinib	**25**	-0,23±3,79 0,00 (-10,62-13,31)		
	Dupilumab	**65**	0,15±22,06 -0,10 (-59,27-158,55)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,62±3,50 0,00 (-14,50-13,31)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,73±4,02 -0,39 (-18,90-14,30)	0,810	0,517
	Abrocitinib	**25**	-2,19±6,64 0,00 (-23,44-9,48)		
	Dupilumab	**65**	0,62±23,01 -0,12 (-39,04-171,92)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-1,11±4,90 -0,20 (-23,44-14,30)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Gruplar arası CRP düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır

(p>0,05). 0–6 ay aralığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 37).

Tablo 38: Tedavi gruplarına göre BUN düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	BUN				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-0,75±7,81 1,00 (-23,00-19,00)	0,690	0,409
	Abrocitinib	**25**	-0,36±5,38 0,00 (-12,00-9,00)		
	Dupilumab	**65**	-1,28±8,91 -1,00 (-22,00-33,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-0,65±7,25 0,50 (-23,00-19,00)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,95±6,33 1,00 (-19,00-18,00)	0,889	0,684
	Abrocitinib	**25**	0,60±4,87 1,00 (-10,00-10,00)		
	Dupilumab	**65**	1,58±9,00 1,00 (-28,00-35,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,86±5,98 1,00 (-19,00-18,00)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,20±9,09 1,00 (-25,00-30,00)	0,996	0,968
	Abrocitinib	**25**	0,24±6,07 0,00 (-12,00-10,00)		
	Dupilumab	**65**	0,31±11,79 0,00 (-32,00-31,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,21±8,39 1,00 (-25,00-30,00)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Gruplar arası BUN düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05).

1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05).

0–6 ay aralığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 38).

Tablo 39: Tedavi gruplarına göre kreatinin düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	Kreatinin				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,01±0,11 0,01 (-0,30-0,36)	0,055	0,077
	Abrocitinib	**25**	0,05±0,12 0,04 (-0,21-0,31)		
	Dupilumab	**65**	-0,02±0,13 -0,01 (-0,58-0,25)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,02±0,11 0,02 (-0,30-0,36)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,01±0,09 0,01 (-0,29-0,23)	0,743	0,742
	Abrocitinib	**25**	0,00±0,09 0,00 (-0,13-0,18)		
	Dupilumab	**65**	0,12±0,98 0,01 (-0,23-7,90)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,01±0,09 0,01 (-0,29-0,23)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	0,02±0,10 0,02 (-0,29-0,25)	0,156	0,080
	Abrocitinib	**25**	0,05±0,13 0,06 (-0,14-0,33)		
	Dupilumab	**65**	0,10±0,98 -0,02 (-0,44-7,87)		
	JAK inhibitörleri	**94**	0,03±0,11 0,03 (-0,29-0,33)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Kreatinin düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p=0,055).

1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05).

0–6 ay aralığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 39).

Tablo 40: Tedavi gruplarına göre IgE düzeyindeki değişimlerin karşılaştırılması

	IgE				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**69**	660,66±5.517,89 -11,00 (-14.294,00-31.742,00)	**<0,001**	**<0,001**
	Abrocitinib	**25**	405,87±3.194,40 -94,00 (-6.135,00-11.243,00)		
	Dupilumab	**65**	-1.282,71±3.247,30 -367,00 (-11.124,00-14.613,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	592,90±5.007,59 -27,00 (-14.294,00-31.742,00)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	1.093,88±5.805,01 -1,20 (-11.124,00-36.021,00)	**<0,001**	**<0,001**
	Abrocitinib	**25**	326,96±3.705,55 -73,90 (-5.615,00-17.525,00)		
	Dupilumab	**65**	-663,15±1.224,13 -199,00 (-6.624,00-529,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	889,91±5.338,78 -4,00 (-11.124,00-36.021,00)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**69**	-4.726,34±8.703,46 -826,00 (-49.970,00-15,20)	0,227	0,085
	Abrocitinib	**25**	-2.921,66±5.324,59 -747,50 (-20.713,00-4,00)		
	Dupilumab	**65**	-1.340,82±2.804,14 -403,00 (-16.796,00-14,00)		
	JAK inhibitörleri	**94**	-4.286,18±8.049,23 -776,50 (-49.970,00-15,20)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

Total IgE düzeyindeki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p<0,001). Post hoc analizlere göre bu farkın dupilumab grubundan kaynaklandığı, dupilumab grubunda IgE düzeyindeki azalışın upadacitinib ve abrocitinib gruplarına göre daha belirgin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,001) ve

dupilumab grubundaki IgE düzeyindeki azalışın JAK inhibitörleri grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. 1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p<0,001). Post hoc analizlere göre bu farkın upadacitinib ve dupilumab grupları arasında olduğu ve dupilumab grubundaki azalışın upadacitinib grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,001) ve dupilumab grubundaki azalışın upadacitinib grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. 0–6 ay aralığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 40).

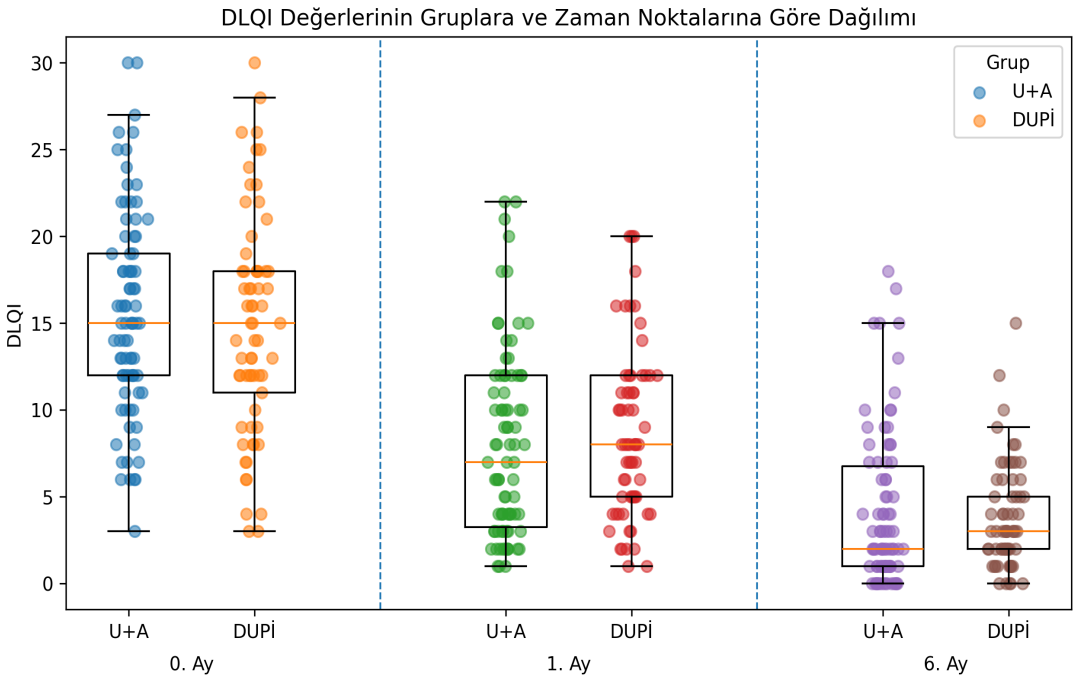
Tablo 41: Tedavi gruplarına göre DLQI skorundaki değişimlerin karşılaştırılması

	DLQI				
Aylar	**İlaç**	**n**	**Değişim Miktarı**	**Anlamlılık Değerleri (p)**	
				p1	**p2**
0 - 1. Ay	**Upadacitinib**	**62**	-7,52±4,48 -7,00 (-19,00--1,00)	0,161	0,056
	Abrocitinib	**20**	-7,75±4,84 -7,00 (-16,00--1,00)		
	Dupilumab	**65**	-6,23±4,13 -6,00 (-24,00-0,00)		
	JAK inhibitörleri	**82**	-7,57±4,57 -7,00 (-19,00--1,00)		
1 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**62**	-4.733,86±8.703,47 -841,00 (-49.978,00-10,20)	0,223	0,083
	Abrocitinib	**20**	-2.929,41±5.324,68 -755,50 (-20.719,00--1,00)		
	Dupilumab	**65**	-1.347,05±2.805,04 -413,00 (-16.808,00-8,00)		
	JAK inhibitörleri	**82**	-4.293,75±8.049,24 -787,00 (-49.978,00-10,20)		
0 - 6. Ay	**Upadacitinib**	**62**	-17,81±6,37 -17,40 (-35,20--5,00)	**<0,001**	**<0,001**
	Abrocitinib	**20**	-19,35±6,69 -19,95 (-33,60--7,90)		
	Dupilumab	**65**	-14,51±4,94 -13,80 (-26,10--6,00)		
	JAK inhibitörleri	**82**	-18,19±6,48 -17,65 (-35,20--5,00)		

*Veriler ortalama±SS ve ortanca (min–maks) olarak sunuldu. p1: Kruskal–Wallis; p2: Mann–Whitney U. Negatif/pozitif değerler sırasıyla azalma/artışı gösterir.

İlaç grupları arası DLQI skorundaki değişim miktarları incelendiğinde, 0–1 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05).

1–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (p>0,05). 0–6 ay aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (p<0,001). Post hoc analizlere göre bu farkın dupilumab grubundan kaynaklandığı, upadacitinib ve abrocitinib gruplarında DLQI skorundaki azalışın dupilumab grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca JAK inhibitörlerinin değerlendirildiği analizde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p<0,001) ve JAK inhibitörleri grubundaki azalışın dupilumab grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 41).



Şekil 3: DLQI değerlerinin JAK inhibitörleri (U+A) ve Dupilumab (DUPİ) gruplarına ve zamana göre dağılımı

DLQI değerlerinin JAK inhibitörleri ve dupilumab gruplarında 0., 1., 6. ay dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit, kronik seyirli, multifaktöriyel patogeneze sahip ve tedavisinde pek çok yeni ajanın olduğu inflamatuvar bir hastalıktır (1). Çalışmamız kapsamında AD hastalarının JAK inhibitörleri (upadacitinib, abrocitinib) ve IL4/13 inhibitörü olan dupilumab ile tedavi süreçleri ayrıntılı olarak incelendi. AD tedavisinde söz konusu biyolojik ajanlar farklı mekanizmalarla etki göstermekte olup hastalığın klinik şiddetini azaltmayı hedeflemektedirler. Yeni tedaviler olmaları nedeniyle daha fazla güvenlik verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastaların demografik verilerine bakıldığında tüm AD hastalarının 79'u kadın, 80'i erkek olmak üzere cinsiyet açısından belirgin farklılık saptanmadı. Yapılan bir çalışmada AD 1 yıllık prevalansı ve yaşam boyu prevalansı kadınlarda (sırasıyla %0,6-24,3) erkeklerden (sırasıyla %0,8-17,6) daha yüksek bulunmuştur (20). ABD'de yapılan bir çalışmada erkek prevalansı (%5,1), kadın prevalansına (%4,6) kıyasla daha yüksek saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımı benzer olup literatürde bildirilen cinsiyet farklılıklarıyla uyumlu bir sonuç saptanmamıştır. Bu durum hasta popülasyonumuzun toplum temelli değil klinik başvuru yapan orta-şiddetli AD hastalarını kapsamasından dolayı olabilir.

İlaç grupları arasında yaş ortalaması incelediğinde dupilumab grubundaki ortalama yaşın JAK inhibitörlerinden daha yüksek olması klinik pratikte ileri yaş ve komorbiditeleri olan hastalarda JAK inhibitörlerine kıyasla dupilumab tercih edilmesi ile açıklanabilir. Literatüre baktığımızda dupilumabın ileri yaş kullanımına uygun olduğu, düşük yan etki profiline sahip olduğu ve EASI-75 yanıtlarının ileri yaş ve genç erişkinlerde benzer olduğu gözlemlenmiştir (101).

Dupilumab ve JAK inhibitörleri arasında EASI skorları karşılaştırıldığında 0-1 ay ve 0-6 ay aralığında upadacitinib ve abrocitinib gruplarında gözlenen azalma dupilumab grubuna kıyasla daha anlamlı bulunmuştur. Heads Up çalışmasında upadacitinib ve dupilumab ile tedavi edilen hastalarda EASI-75 yanıtına ulaşan hasta sayısı 1. haftadan 4. haftaya kadar izlem süresinde upadacitinib grubunda daha fazla bulunmuştur (102). Upadacitinib ve dupilumabı karşılaştıran diğer bir çalışmada 4. haftadaki EASI skorundaki değişim upadacitinib grubunda 13,55, dupilumab grubunda 8,60 olup fark upadacitinib lehine anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada 12.

haftadaki EASI skorundaki değişim değerleri sırasıyla 18,75 ve 15,00 olarak saptanmış olup upadacitinib grubundaki azalma dupilumab grubuna göre anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (103). Torres ve ark.'nın yayınladığı bir literatürde upadacitinib grubunda EASI skorunda %90 ve üzerinde iyileşme oranı olarak tanımlanan EASI-90 yanıtı 16. haftada %65,8, 52. haftada %76,6 iken dupilumab grubunda sırasıyla %46,2 ve %66,2 oranında olup upadacitinib ajanının EASI skorunu dupilumab ajanından daha hızlı düşürebileceğini göstermiştir (104). JADE COMPARE çalışmasında 2. haftadan 16. haftaya kadar yapılan incelemelerde EASI skorunda abrocitinib grubunda dupilumaba oranla daha fazla azalma gösterilmiş (105). JADE DARE çalışmasında ise 2. ve 12. haftalarda abrocitinib ve dupilumab grupları arasında EASI-75 yanıtında hem erken dönem hem geç dönemde abrocitinib ön plana çıkmıştır (106). EASI skorlarının hem erken dönemde hem geç dönemde JAK inhibitörleri ile dupilumab grubuna oranla daha fazla azalması literatürlerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. JAK inhibitörlerinin hızlı etki başlangıcı sağladığını bildiren çalışmalarla benzer niteliktedir.

Tüm ilaç gruplarının kendi içinde EASI skorunun değişimi incelendiğinde ise bütün zaman aralıklarında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Upadacitinib, abrocitinib ve dupilumabın başlangıç EASI ortalamasının anlamlı gerilemesi, tedavilerin klinik etkinliğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Abrocitinib etkinliğini değerlendiren faz 3 randomize kontrollü klinik bir çalışmada tedavi grubundaki hastalarda 12. haftada %61 oranında EASI-75 yanıtları gözlemlenmiş ve etkinlik plaseboya göre belirgin üstün bulunmuştur (107). Upadacitinib etkinliğini değerlendiren faz 3 Measure Up-1 çalışmasında 16. haftada EASI-75 yanıt oranı 15 mg ve 30 mg doz için sırasıyla %53,3 ve %63,4 olarak değerlendirilmiştir (95). Hastaların 16. haftada başlangıca göre EASI skorunda %50 ve üzerinde iyileşme olarak tanımlanan EASI-50 yanıtını gösteren bir çalışmada dupilumab kullanan hastaların EASI-50 oranı %49,6 iken plasebo grubunun %16,2 olarak değerlendirilmiştir (108). Literatür verileri ile çalışma verilerimizin uyumlu olduğu gözlemlendi.

Gruplar arası DLQI skorundaki değişim karşılaştırıldığında 0-6 ay aralığında DLQI skorundaki azalma, upadacitinib ve abrocitinib gruplarında hem ayrı ayrı hem birlikte değerlendirildiğinde dupilumab grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu. Her iki ilaç grubunun dermatolojik yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği ve JAK

inhibitörlerinin daha belirgin iyileştirici etkiye sahip olduğu şeklinde düşünülebilir. Upadacitinib ve dupilumab ajanları arasındaki DLQI değişimini inceleyen bir çalışmada başlangıç DLQI skor ortalaması dupilumab grubunda 20,4, upadacitinib grubunda 20,3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 16. haftada DLQI 0/1 yani yaşam kalitesi üzerine 'etki yok/minimal' düzeyine ulaşan hasta oranı upadacitinib grubunda dupilumab grubundan yüksek çıkarken 40. haftadaki DLQI skoru 0/1oranı dupilumab için %40,5, upadacitinib %40,9 olarak bulunmuştur. Her iki grup ajan da yaşam kalitesinde iyileşme sağlarken aralarında anlamlı fark gözlemlenmemiştir (109). Drucker ve ark. yaptıkları sistemik derlemede 16. haftada dupilumaba kıyasla abrocitinibin yaşam kalitesi skorlarında daha iyi iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (110). JADE COMPARE çalışmasında 16. haftada değerlendirilen DLQI 0/1 skoru abrocitinib 200 mg grubunda %29,7, dupilumab grubunda %24,0 olarak değerlendirilmiştir (105). Bu verilerle birlikte değerlendirdiğimizde literatürle benzer sonuçlara sahip olduğumuzu görmekteyiz. JAK inhibitörleri, hızlı başlayan etkileriyle psikososyal etkilenme, günlük aktivite, sosyal yaşam gibi faktörlerde belirgin iyileşme hissedilmesine neden olmuş olabilir. Bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunmaması hastaların tedavi başlangıcındaki ruh halleri arasında farklılık olması nedeniyle olabilir.

Grup içi dermatolojik yaşam kalitesinin değerlendirildiği DLQI skorunda tüm ilaç gruplarında azalma saptandı. Tedavinin başlangıcında DLQI skoru ortalamalarının yüksek olması AD hastalığının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceğini gösterebilir. Measure Up 1 ve 2 çalışmalarında upadacitinib tedavisi alan hastaların 16. Haftada DLQI skorlarında plaseboya göre anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır (95). Silverberg ve ark.'nın çalışmasında dupilumab tedavisi alan hastalarda 16. haftada DLQI skorundaki iyileşme plaseboya göre anlamlı şekilde daha fazla olup DLQI skorunda ortalama 7,2 puan gerileme gözlemlenmiştir (108). JADE COMPARE çalışmasında 16. haftada yapılan değerlendirmede DLQI 0/1 oranı abrocitinib grubunda %29,7, plasebo grubunda %10,6 olarak bulunmuş ve anlamlı olarak olumlu etki sağladığı şeklinde yorumlanmıştır (105). Verilerimiz literatürle benzer olup hem JAK inhibitörleri hem dupilumab ajanlarının DLQI üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterebilir.

Lökosit açısından JAK inhibitörleri ve dupilumab arası yapılan analizlerde 0-1 ay aralığında upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği JAK inhibitörleri grubunda ve upadacitinib alt grubunda lökosit değerindeki azalmanın dupilumab grubuna göre istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu bulgular erken dönemde JAK inhibitörlerinin dupilumaba kıyasla lökosit sayısında anlamlı azalmaya sebep olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde upadacitinibin hematolojik parametreleri etkilediği ve dupilumab tedavisi sırasında hematolojik parametrelerde klinik olarak anlamlı değişiklik olmadığını destekler bulgular mevcuttur (111,112). Bununla beraber JAK inhibitörlerinin hücre içi sinyal iletimini birçok sitokin için baskılayıp dupilumabın spesifik olarak IL4/13 sitokinleri üzerinden etki göstermesi etki başlangıç sürelerinde farklılığa neden olabilir (113).

Dupilumab ve JAK inhibitörlerinin nötrofil değerlerinin karşılaştırıldığı analizlerde 0-1 ay aralığında anlamlı bir fark görülmüş ve JAK inhibitörleri grubunda nötrofil düzeyindeki azalmanın dupilumab grubundan belirgin olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada upadacitinib tedavi grubunda 8. haftada nötrofil düzeylerinde azalmalar gözlemlenmiştir (114). Bizim bulgumuz mevcut literatürle uyumlu olup JAK inhibitörlerinin erken dönemde hematolojik parametreleri etkileyebildiğini göstermektedir.

Lökosit ve nötrofil düzeylerine her ilaç grubunun kendi içinde bakıldığında ise upadacitinib grubunda 0-1 ay ve 0-6 ay aralıklarında anlamlı azalmalar saptandı. Abrocitinib grubunda ise lökosit ve nötrofil için tüm zaman aralıklarında anlamlı değişiklik izlenmezken dupilumab grubunda 1-6 ay aralığında nötrofil düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedildi. Literatürde benzer şekilde upadacitinib 30 mg kullanımı ile ilişkili nötropeni yan etkisi bildirilen bir çalışmada %3,63 insidans oranı saptanmıştır (111). Başka bir yayında upadacitinib tedavisi ile doz bağımlı nötropeni gelişebileceği gösterilmiştir (115). Upadacitinib JAK-STAT yolunu inhibe ederek IL-6, IFN-γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını azaltır. Böylece immün hücre aktivitesi azalır ve lökosit, nötrofil sayılarında azalma görülebilir (116). Değerlerdeki düşüşün hem ilk aylarda hem 6 ay sonunda olması hem erken evrede hem geç evrede azalmanın devam edebileceğini gösterebilir. Dupilumabın ise IL4/13 yolağı üzerinden etki göstermesi nedeniyle doğrudan lökosit, nötrofil üzerine belirgin etkisi olmayabilir. Japon hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada dupilumab ile tedavi

edilen AD hastalarında 3 yıla kadar olan takip süresince bizim çalışmamıza benzer şekilde nötrofil seviyelerinde hafif azalma gözlemlenmiştir (117). Başka bir literatürde dupilumab grubunda 16 haftalık izlem sonucunda bazal nötrofil seviyelerinde minimal azalma gözlemlenmiştir (112). Bu durum inflamatuvar yanıtın baskılanmasıyla ilgili olabileceği gibi lökosit ve nötrofil düzeyindeki değişiklikler ilaç kesilmesine neden olacak düzeyde olmamıştır.

Eozinofil değerleri değerlendirildiğinde JAK inhibitörleri ve dupilumab grubunun karşılaştırıldığı analizde 0-1 ay aralığında JAK inhibitörlerinde anlamlı olarak azalma görüldü. Ayrıca 0-1 ay aralığında upadacitinib grubundaki azalmanın abrocitinib ve dupilumab gruplarına göre istatistiksel olarak belirgin olduğu görüldü. 0-6 ay aralığında upadacitinib grubundaki azalma anlamlı olarak abrocitinib grubundan fazla bulunmuştur. JAK inhibitörleri ve özellikle upadacitinib grubunun erken dönemde eozinofil değerlerini azaltmada dupilumab grubuna karşı daha etkili olduğunu görmekteyiz. Bu bulgu JAK inhibitörlerinin etki başlangıcının hızlı olduğunu bildiren literatürle uyumludur. Upadacitinib etkinliğini araştıran bir çalışmada 4., 8., 12., hafta eozinofil değerleri ölçülüp 4. haftadan itibaren eozinofil değerlerinde azalma tespit edilmiş ve eozinofil değerlerlerindeki azalmanın tedaviye eşlik eden değişikliklerden biri olduğu düşünülmüştür (114). SOLO 1&2 çalışmasında dupilumab kullanan hastalarda 4. haftada eozinofil düzeylerinde plaseboya oranla hafif artış olması bizim çalışmamızda 1. ayda dupilumab grubundaki azalma miktarının JAK inhibitörlerinden daha az olmasını destekler niteliktedir (112). Uzun dönemde her iki JAK inhibitöründe azalma beklenirken upadacitinib grubundaki azalmanın abrocitinib grubundan fazla olması abrocitinib grubunda hasta sayısının daha düşük olması, başlangıç değerlerinin farklı olması, bireysel yanıt farklılıkları ile açıklanabilir.

Her ilaç grubunun kendi içindeki eozinofil düzeyleri incelendiğinde ise upadacitinib grubunda 0-1 ay ve 0-6 ay aralığında anlamlı azalma gösterildi. Dupilumab eozinofil ortalaması başlangıçta 0,40±0,37 olup 1. ay sonunda 1,29±6,99 olarak artış göstermiş ve 6. ayda tekrar gerilemiştir. Upadacitinib tedavisinin eozinofil değerleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada upadacitinib 15 mg tedavisi alan hastalarda eozinofil değerlerinin başlangıca kıyasla 4., 12., 24., 36. haftalarda önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Upadacitinib JAK1 inhibisyonu ile IL-5 kaynaklı

eozinofil aktivasyonunu baskılayarak eozinofil sayısında azalmaya neden olabilir (118). Erken ve ileri dönemde azalmanın olması mevcut literatürlerle uyumlu olup ilacın hem hızlı etkili hem de etkisinin sürdürülebilir bir şekilde devam ettiğini gösterebilir. Dupilumab kullanılan hastalarda eozinofil seviyesi ilk haftalarda artış gösterip zamanla bazal düzey veya altına inebilir. Geçici artışın mekanizmasında dupilumabın IL4/13 blokajından sonra eozinofillerin dokuya geçişinin engellenmesi ve bu nedenle kandaki eozinofil düzeylerinin artması rol oynar (119).

Tedavi gruplarına göre lenfosit değişimleri karşılaştırıldığında JAK inhibitörleri grubu ve biyolojik ajan grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İlaç özelinde bakıldığında 0-1 ay aralığında abrocitinib grubundaki lenfosit düzeyindeki artış diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca 0-6 ay aralığında upadacitinib grubunda azalma yönünde abrocitinib grubunda artma yönünde değişim izlenip bu fark anlamlı bulundu. Literatürlerde abrocitinibin genellikle lenfopeniye neden olduğu, 500 hücre/mm^3 olması durumunda tedaviye ara verilmesi gerektiği anlatılmaktadır ve çalışmamızda erken dönemde gözlemlenen artış ile uyumlu değildir (106). Bu durum abrocitinib grubunda hasta sayısının sınırlı olması (n=25), bireysel immün yanıt farklılığına bağlı olabilir. Bu nedenle daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğu değerlendirilmektedir.

Lenfosit değerlerinde ilaç gruplarının kendi içindeki değişim incelendiğinde abrocitinib grubunda 0-1 ay ve 0-6 ay aralıklarında anlamlı düzeyde artış saptandı. Başka bir çalışmada 12 hafta boyunca abrocitinib tedavisi alan hastalarda lenfosit sayılarında değişiklik gözlemlenmemiştir (107). Literatürlerden farklı olarak çalışmamızda abrocitinib tedavisi sırasında gözlenen lenfosit artışı hasta sayısının nispeten düşük olması abrocitinibin lenfosit düzeyleri üzerindeki etkisinin hasta özelliklerine, örneklem büyüklüğüne ve izlem süresine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.

Gruplar arasında hemoglobin değerlerine bakıldığında 0-1 ay ve 0-6 ay aralığında JAK inhibitörleri ile hemoglobin seviyelerindeki azalma dupilumab grubuna göre daha belirgin bulunmuştur. Bulgumuz JAK inhibitörlerinin hem erken hem geç evrede dupilumab grubuna göre hematolojik parametreler üzerinde daha azaltıcı etki gösterebildiği şeklinde yorumlanabilir. Dupilumab ajanının hematolojik yan etki profilinin olumlu olması da sebepler arasında gösterilebilir (112). Hemoglobin

düzeyindeki değişmeler ilaç etkisinin yanı sıra beslenme durumu, demir eksikliği, menstrüel kan kaybı gibi durumlardan etkilenebileceği için retrospektif çalışma tasarımında tedaviye özgü bir etki olarak yorumlanamayabilir. Ancak literatürde JAK inhibitörlerinin anemi yapabildiği gösterilmiştir (120).

Tedavi gruplarının kendi içinde hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde abrocitinib grubunda 0-1 ay zaman aralığında, upadacitinib grubunda ise 0-1 ay ve 0-6 ay aralığında anlamlı düşüş olduğu görüldü. Measure Up 1 çalışmasında upadacitinib 30 mg tedavisi ile %3 oranında, Measure Up 2 çalışmasında %1 oranında anemi görülmüştür. Anemi mekanizması kısmi JAK2 inhibisyonu ile eritropoetinin sinyal iletiminde bozulma olması ve JAK1 blokajı ile hematopoezde görevli IL-6'nın inhibe olması ile açıklanabilir (120). İlk aylardaki düşüş hemoglobin üretimindeki azalma ile açıklanabilirken, 6. ay sonundaki düşüş hemoglobin yenilenme döngüsünün yaklaşık 120 gün olması ile ilgili olabilir (121). Abrocitinib benzer mekanizma ile anemiye neden olabilir ancak düşük riskli olarak değerlendirilmiştir (107).

Trombosit değerlerindeki gruplar arası karşılaştırmalarda 1-6 ay aralığında JAK inhibitörleri grubundaki artış dupilumab grubundan anlamlı derecede belirgin bulundu. İlaç özelinde bakıldığında 0-1 ay aralığında abrocitinib grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak upadacitinib ve dupilumab grubundan belirgindi. 1-6 ay arasındaki değişime bakıldığında abrocitinib grubundaki artışın dupilumab grubundan daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular abrocitinib grubundaki değişimin ilk aylarda geçici olarak azalma yönünde olup sonraki aylarda artma eğiliminde olduğunu gösterebilir. Literatürde abrocitinibin 4. haftaya kadar trombosit sayısında azalma, ardından 12. haftaya kadar artıp bazal değere yaklaşacağını gösterebilmekle beraber abrocitinib ve diğer ajanlarla karşılaştırmalı veriler sunan çalışmalar sınırlıdır (122).

Trombosit değerleri grupların kendi içinde analiz edildiğinde abrocitinib ilaç grubunda 0-1 ay aralıklarında azalma, 1-6 ay aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ve bazal değere yaklaştığı gözlemlenmiştir. Dupilumab grubunda ise 1-6 ay aralıklarında anlamlı farklılıklar görülmüştür. 12 hafta süreli izlemi olan JADE MONO-1, JADE MONO-2 çalışmalarında ve 16 hafta süreli izlemi olan JADE COMPARE çalışmalarında abrocitinib 100 mg ile trombositopeni yan etkisi görülmemiştir (96). Başka bir çalışmada trombosit değerinin erken evrede azalıp

zamanla bazal seviyesine döndüğü tespit edilmiş ve etiyopatogenezinde JAK1 inhibisyonu sonucu trombopoietin üretiminde bozulma olabileceği düşünülmüştür (107). Dogra ve ark. kapsamlı bir inceleme sonucunda abrocitinibin ilk aylarda trombositopeni yapabileceğinden bahsetmiştir (106). Literatürdeki trombosit değerlerinde önce azalma sonra artış olması bizim çalışmamızla benzer olduğunu kanıtlar niteliktedir. SOLO faz 3 randomize, kontrollü çalışmalarında dupilumab 2 haftada bir ve haftada bir uygulanan hastalar ve plasebo grubu karşılaştırıldığında tedavi alan grupta 16. haftaya kadar trombosit sayısında daha fazla azalma görülmüştür (112). Çalışmamızda dupilumab grubunda 1-6 ay aralığındaki azalma bu gözlemle uyumludur.

Gruplar arası AST değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında 0-1 ay ve 0-6 ay aralığında JAK inhibitörleri grubunda AST artışı dupilumab grubundan anlamlı olarak daha fazla bulundu. 0-6 ay ve 1-6 ay arasında abrocitinib grubundaki AST artışı anlamlı olarak dupilumab grubundan yüksek olarak belirlendi. Bulgular JAK inhibitörleri ve özellikle abrocitinib grubunun karaciğer enzimleri üzerine dupilumab grubuna göre daha belirgin etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Kılavuzlarda JAK inhibitörleri ile tedavide transaminaz seviyelerinde artış görülebilmesi nedeniyle tedavi süresince karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi önerilmekle birlikte dupilumabın güvenli terapötik aralığı nedeniyle benzer öneri bulunmamaktadır (11). Upadacitinib ve dupilumab ajanlarının karşılaştırıldığı 52 hafta süren bir çalışmada upadacitinib kullanan 313 hastanın 8'inde tedaviyi bırakma endikasyonu olmayacak şekilde karaciğer enzim yüksekliği olduğu, dupilumab grubunda benzer yan etki görülmediği bildirilmiş (104). Bu literatür bizim çalışmamızla uyumlu olup abrocitinib ve dupilumab ilaç grupları arasındaki karaciğer fonksiyon testleri farklılığını gösteren veriler sınırlıdır, bu nedenle çalışmamız önem arz etmektedir.

Tedavi gruplarının kendi içinde karaciğer fonksiyon testleri kapsamında değerlendirilen AST, GGT değerleri incelendiğinde upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği JAK inhibitörleri grubunda tüm zaman aralıklarında anlamlı artış gösterildi ve upadacitinib alt grubunda 0-1 ay ve 0-6 ay aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Abrocitinib grubunda ise 1-6 ay ve 0-6 ay arasında yalnızca AST artışı görüldü. Dupilumabın karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı değişikliğe sahip olmaması dikkat çekti. Measure Up çalışmalarında ALT, AST

yüksekliği upadacitinib grubunda (%1,7) plaseboya (%1,1) kıyasla daha fazla görülmüş ancak tedavi kesme endikasyonu görülmemiştir. Measure Up 2 çalışmasında upadacitinib 30 mg tedavisi alan hastalar arasında karaciğer ilişkili yan etki oranı %1 olarak bulunmuş (95). Abrocitinib ile karaciğer enzimlerinde anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir (122). JAK inhibitörleri ile gözlenen bu enzim değişiklikleri kalıcı hepatik hasara neden olmayıp geçici olabilir ve JAK yolaklarının inhibisyonuyla sitokin sinyalizasyonundaki disregülasyondan kaynaklanabilir (95,123). Bununla birlikte GGT değişiklik mekanizmalarının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olabilir.

Akut faz reaktanı olarak değerlendirilen CRP değerlerinde gruplar arası anlamlı fark görülmemekle birlikte upadacitinib, abrocitinib, dupilumab grupları kendi içinde değerlendirildiğinde upadacitinib grubunda 0-6 ay aralığında anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Literatürde orta-şiddetli AD hastalarında upadacitinib tedavisi ile CRP değerleri, tedavinin başlangıcından 16. haftaya kadar istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma göstermiştir (124). Elde ettiğimiz bu bulgu, literatürle benzer olup sistemik inflamasyon belirteci olan CRP değerinde upadacitinib tedavisiyle azalma görülebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Kreatinin düzeylerine bakıldığında ajanlar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Grup içindeki analizlerde ise abrocitinib ve upadacitinibin birlikte değerlendirildiği JAK inhibitörleri grubunda 0-6 ay aralığında, abrocitinib alt grubunda 0-1 ay aralığında, anlamlı artış gözlemlendi. Literatürde bildirilen bir çalışmada upadacitinib tedavisi alan hasta grubunda 30 mg dozunda plaseboya oranla renal disfonksiyon oranları arasında fark görülmedi (111). JAK inhibitörleri sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilip kısmen idrarla atıldığı için renal fonksiyon takibi önerilmektedir. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar sınırlıdır (125). Bu nedenle kreatinin değişikliklerinin klinik önemini değerlendirmek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Total IgE değerlerindeki değişim gruplar arası incelendiğinde 0-1 ay ve 1-6 ay aralığında dupilumab grubundaki azalma JAK inhibitörleri grubundan anlamlı olarak fazlaydı. Bu bulgu dupilumabın yalnızca erken döneme sınırlı kalmayıp sonraki aylarda da JAK inhibitörlerine kıyasla IgE düzeyi üzerine güçlü bir baskılayıcı etki gösterebileceğini düşündürmektedir ve literatürlerle uyumludur. Dupilumab, IgE

üretiminde önemli rol oynayan IL-4 ve IL-13 sitokinlerinin sinyalizasyonunu IL-4Rα'yı bloke ederek engeller. Starrenburg ve ark. yayınladıkları çalışmada dupilumab tedavisi ile hafıza B hücreleri ve total IgE seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu ortaya çıkardı (126). 6 ay ve üzeri yaş AD hastalarıyla yapılan bir çalışmada 16. haftada IgE seviyelerinde anlamlı azalma saptandı (127). Yang ve ark.'nın yaptığı upadacitinib ve dupilumabı karşılaştıran diğer bir çalışmada 12 haftalık izlem boyunca dupilumab grubundaki hastaların total IgE düzeyleri anlamlı olarak azalırken upadacitinib grubunda anlamlı değişiklik görülmemiştir (103). JAK inhibitörlerinin etki mekanizmasının dupilumabdan daha farklı olması nedeniyle bu farklılığın oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Tedavi ajanlarının zaman içindeki etkileri değerlendirildiğinde ise Total IgE düzeylerinde dupilumab grubunda bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma izlendi. Dekkers ve ark.'nın dupilumab kullanan hastaların IgE düzeylerini incelediği bir çalışmada 2,5 yıllık gözlemde tedavi süresince IgE değerlerinde azalma gözlemlenmiş. Literatüre benzer şekilde çıkan sonucumuz dupilumab ajanının IL4/13 sinyallerini inhibe edip B hücrelerinin IgE izotip geçişini engelleyerek IgE düzeylerini düşürebileceğini gösterebilir (128).

Çalışmamızda tüm tedavi ajanlarında, tüm zaman aralıklarında ALT, üre, hepatit parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Bu durum JAK inhibitörleri ve dupilumab ilaçlarının hepatik parametreleri etkilemediğini, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına olan etkileri yansıtan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada orta-şiddetli AD tanılı hastalarda tedavi olarak abrocitinib, upadacitinib, dupilumab kullanımının laboratuvar parametrelerine, yaşam kalitesine, kliniğe etkilerini karşılaştırdık. Farklı zaman aralıklarında tam kan, karaciğer enzimleri, kreatinin, CRP değerlerinde literatürle uyumlu, anlamlı değişiklikler saptanmış olmakla birlikte bu değişikliklerin klinik karşılığı hasta özelinde değerlendirilmelidir. Üç ilaç grubunun laboratuvar parametrelerini karşılaştıran çalışma verileri sınırlı olduğu için çalışmamız önem arz etmektedir. Tüm tedavi gruplarında yaşam kalitesinde iyileşmeler görülmekle birlikte JAK inhibitörlerinde bu etkinin belirgin olması abrocitinib ve upadacitinib tedavilerinin yaşam kalitesi üzerine etkili tedaviler olduklarını göstermektedir. Total IgE değerlerinde dupilumabın belirgin

azalma göstermesi tedavinin hedefe yönelik etkisi ile uyumludur. EASI skorlarında JAK inhibitörlerinde erken dönemde düşmelerin belirgin olması JAK inhibitörlerinin hızlı etki göstermesiyle açıklanabilir. Tedavi süresince değişkenlik gösteren bu laboratuvar parametreleri tedaviyi kesme endikasyonu oluşturmadı. Bununla beraber çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanması, tek merkezli yürütülmüş olması bulguların diğer hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Tedavi gruplarındaki hasta sayılarının eşit olmaması, özellikle abrocitinib grubundaki hasta sayısının diğer gruplardan az olması istatistiksel olarak farklı sonuçlara yol açmış olabilir. Bir diğer kısıtlılık takip süresinin 6 ay ile sınırlı olması nedeniyle tedavilerin uzun dönem etkileri değerlendirilememiştir. Laboratuvar parametrelerinde elde edilen verilerin klinik olarak anlamlı sonuçlara yol açıp açmadığını değerlendirmek için uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Atopik dermatit hastalarının demografik verilerine bakıldığında cinsiyet açısından belirgin farklılık görülmemiştir. Literatürden farklı olan sonuçlar çalışma popülasyonumuzun toplum temelli değil, kliniğe başvuran hastalar kaynaklı oluşuyla ilişkili olabilir. Yaş ortalaması dupilumab grubunda diğer ajanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Dupilumabın güvenlik profili bu gruptaki yaş ortalamasının daha yüksek bulunmasına katkı sağlamış olabilir.

Tedavi grupları arası EASI skoru incelemelerinde JAK inhibitörleri grubunda dupilumab grubuna göre belirgin azalma olması hızlı etki başlangıcı ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte her üç tedavi seçeneği de EASI skorunda anlamlı olarak azalmaya sebep olmuştur. Bu durum bütün ilaç gruplarının hastalık şiddetini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Gruplar arası karşılaştırmada DLQI skorundaki azalmanın JAK inhibitörleri grubunda biyolojik ajan grubuna göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Tüm ilaç gruplarında kendi içlerinde DLQI skorlarına bakıldığında anlamlı azalmalar görülmüştür. Bu durum bütün ilaç gruplarının dermatolojik yaşam kalitesini iyileştirdiğini gösterebilir.

Lökosit değerleri için tedavi modaliteleri arasında yapılan karşılaştırmalarda erken dönemde JAK inhibitörleri grubundaki azalmanın anlamlı olarak dupilumab grubundan belirgin olduğu saptanmıştır. Upadacitinib, abrocitinib ve dupilumabın kendi içindeki değerlendirmelerinde lökosit ve nötrofil seviyelerinde upadacitinib grubunda anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. Dupilumab grubunda ise yalnızca nötrofil düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Eozinofil değerleri gruplar arası değerlendirmede erken dönemde JAK inhibitörleri grubunda anlamlı olarak dupilumab grubundan daha fazla azalmıştır. Geç dönemdeki takipte upadacitinib grubundaki azalma anlamlı olarak abrocitinib grubundan fazla bulunmuştur. Upadacitinib, abrocitinib ve dupilumabın kendi içindeki değerlendirmelerinde ise eozinofil değerleri upadacitinib grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Dupilumab grubunda 1. ay sonunda eozinofil seviyelerinde hafif artış takipte gerilemiştir.

Lenfosit düzeyi gruplar arası karşılaştırıldığında lenfosit değer artışı abrocitinib grubunda dupilumab grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Grup içi analizlerde de lenfosit değerleri abrocitinib grubunda anlamlı artış göstermiştir.

Hemoglobin değerlerine tedavi grupları arasında bakıldığında JAK inhibitörlerindeki azalmanın dupilumab grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. İlaç grupları içindeki hemoglobin değerlerini incelediğimizde upadacitinib, abrocitinib gruplarında zamanla anlamlı azalmalar saptanmıştır.

Trombosit seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında abrocitinib grubunda erken dönemdeki azalma ve geç dönemdeki artma istatistiksel olarak diğer gruplardan belirgin bulunmuştur. Grup içi analizlerde ise abrocitinib grubunda trombosit değerlerinin anlamlı olarak ilk ay azaldığı ardından artarak bazal değere yaklaştığı gözlemlenmiştir. Dupilumab grubunda ise anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular tedavi süresince hematolojik parametrelerinin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte saptanan istatistiksel değişiklikler istatiksel anlamlılığın ötesinde hastaların klinik özellikleri ve tedavi süreciyle birlikte değerlendirilmelidir.

Gruplar arası analizde JAK inhibitörleri grubundaki AST artışı dupilumab grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği JAK inhibitörleri grubunda ve upadacitinib alt grubunda ise zamanla AST, GGT değerlerinde anlamlı artış saptanırken abrocitinib alt grubunda yalnızca AST artışı görülmüştür. Dupilumab ajanının karaciğer fonksiyon testlerini etkilemediği görülmüştür. Tedavi izleminde karaciğer fonksiyon testlerini takip etmek önem taşımaktadır.

Upadacitinib grubunda zaman içerisinde anlamlı olarak CRP azalışı görülmüştür.

Kreatinin düzeylerinde upadacitinib ve abrocitinibin birlikte değerlendirildiği JAK inhibitörleri grubunda ve abrocitinib alt grubunda zamanla istatiksel olarak anlamlı artışlar görülmüştür.

Total IgE düzeyi için gruplar arası karşılaştırmada dupilumab grubundaki azalma JAK inhibitörleri grubundan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Aynı zamanda IgE düzeyi tüm zaman aralıklarında yalnızca dupilumab grubunda anlamlı olarak

azalmıştır. Dupilumab grubundaki azalmanın belirgin olması tedavinin etki mekanizması ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışma doğrultusunda gelecek çalışmaların daha geniş hasta gruplarında, çok merkezli, uzun takip süreli olarak planlanması, bu tedavilerin uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından daha net değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Apr 2;22(8):4130. doi:10.3390/IJMS22084130 PubMed PMID: 33923629.
2. Criado PR, Miot HA, Bueno-Filho R, Ianhez M, Criado RFJ, de Castro CCS. Update on the pathogenesis of atopic dermatitis. An Bras Dermatol. 2024 Nov 1;99(6):895. doi:10.1016/J.ABD.2024.06.001 PubMed PMID: 39138034.
3. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. Allergology International. 2017 Jul 1;66(3):398–403. doi:10.1016/J.ALIT.2016.12.002 PubMed PMID: 28057434.
4. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Apr 1;139(4):S58–64. doi:10.1016/J.JACI.2017.01.008/ASSET/6C777370-36CF-4093-83EB-2246261F27C7/MAIN.ASSETS/GR3.JPG PubMed PMID: 28390478.
5. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(8 Suppl):S115–23. PubMed PMID: 28978208.
6. Geng RSQ, Sibbald RG. Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Treatments. Adv Skin Wound Care. 2024 Jul 1;37(7):346–52. doi:10.1097/ASW.0000000000000161 PubMed PMID: 38899816.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980 Nov 11;60:44–7. doi:10.2340/00015555924447
8. WILLIAMS HC, JBURNEY PG, HAY RJ, ARCHER CB, SHIPLEY MJ, AHUNTER JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 1994 Sep 1;131(3):383–96. doi:10.1111/J.1365-2133.1994.TB08530.X PubMed PMID: 7918015.
9. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11–8. doi:10.1034/J.1600-0625.2001.100102.X PubMed PMID: 11168575.
10. Atakan N, Yalçın B, Özkaya E, Küçük ÖS, Öztürkcan S, Salman A, et al. Atopic dermatitis diagnosis and treatment consensus report. TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2022 Dec 5;56(Supp:2):86–121. doi:10.4274/TURKDERM.GALENOS.2022.73368
11. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2025 Sep 1;39(9):1537–66. doi:10.1111/JDV.20639 PubMed PMID: 40317496.
12. Kim RW, Lam M, Abuabara K, Simpson EL, Drucker AM. Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. Am J Clin Dermatol. 2024 Mar 1;25(2):179–93. doi:10.1007/S40257-023-00837-W PubMed PMID: 38216802.

13. Saeki H, Ohya Y, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, Katoh N, et al. English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2024. J Dermatol. 2025 Feb 1;52(2):e70–142. doi:10.1111/1346-8138.17544 PubMed PMID: 39707640.
14. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2017 Jul 1;35(4):344–8. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2017.03.005 PubMed PMID: 28709563.
15. Bieber T. Atopic Dermatitis. Ann Dermatol. 2010 May;22(2):125. doi:10.5021/AD.2010.22.2.125 PubMed PMID: 20548901.
16. Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2002 Feb 1;22(1):1–24. doi:10.1016/S0889-8561(03)00066-3/ASSET/4DC56AB3-071F-4217-A1FD-3765EDC5547D/MAIN.ASSETS/FX1.SML
17. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. Br J Dermatol. 2021 Feb 1;184(2):304–9. doi:10.1111/BJD.19580 PubMed PMID: 33006135.
18. Ogunbiyi AO, Owoaje E, Ndahi A. Prevalence of skin disorders in school children in Ibadan, Nigeria. Pediatr Dermatol. 2005 Jan;22(1):6–10. doi:10.1111/J.1525-1470.2005.22101.X PubMed PMID: 15660888.
19. Akcay A, Tamay Z, Ergin A, Guler N. Prevalence and risk factors of atopic eczema in Turkish adolescents. Pediatr Dermatol. 2014;31(3):319–25. doi:10.1111/PDE.12244 PubMed PMID: 24475933.
20. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. Dermatol Pract Concept. 2021 Oct 1;11(4):e2021146. doi:10.5826/DPC.1104A146 PubMed PMID: 35024238.
21. Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol. 1994;30(1):35–9. doi:10.1016/S0190-9622(94)70004-4 PubMed PMID: 8277028.
22. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CTC, Golding J. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol. 2004 Jun;15(3):221–9. doi:10.1111/J.1399-3038.2004.00160.X PubMed PMID: 15209954.
23. Hanifin JM, Reed ML, Drake LA, Koo J, Lebwohl MG, Leung DYM, et al. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis. 2007 Jun;18(2):82–91. doi:10.2310/6620.2007.06034/ASSET/22C1879A-D755-4347-8651-89211DCB152A/ASSETS/GRAPHIC/10.2310_6620.2007.06034-TABLE6.PNG PubMed PMID: 17498413.
24. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2014;150(6):593. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2013.10271 PubMed PMID: 24696036.
25. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2016 Oct 1;75(4):681. doi:10.1016/J.JAAD.2016.05.028 PubMed PMID: 27544489.

26. Gilaberte Y, Pérez-Gilaberte JB, Poblador-Plou B, Bliek-Bueno K, Gimeno-Miguel A, Prados-Torres A. Prevalence and Comorbidity of Atopic Dermatitis in Children: A Large-Scale Population Study Based on Real-World Data. J Clin Med. 2020 Jun 1;9(6):1632. doi:10.3390/JCM9061632 PubMed PMID: 32481591.
27. Zamanfar D, Gaffari J, Behzadnia S, Yazdani-Charati J, Tavakoli S. The Prevalence of Allergic Rhinitis, Eczema and Asthma in Students of Guidance Schools in Mazandaran Province, Iran. Open Access Maced J Med Sci. 2016 Dec 15;4(4):619. doi:10.3889/OAMJMS.2016.112 PubMed PMID: 28028401.
28. Ziyab AH. Prevalence and Risk Factors of Asthma, Rhinitis, and Eczema and Their Multimorbidity among Young Adults in Kuwait: A Cross-Sectional Study. Biomed Res Int. 2017;2017:2184193. doi:10.1155/2017/2184193 PubMed PMID: 28951868.
29. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015 May 6;66 Suppl 1:8–16. doi:10.1159/000370220 PubMed PMID: 25925336.
30. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. Allergy Asthma Proc. 2012 May;33(3):227–34. doi:10.2500/AAP.2012.33.3569 PubMed PMID: 22584191.
31. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS: Part 1: Diagnosis and Assessment of Atopic Dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2013 Feb;70(2):338. doi:10.1016/J.JAAD.2013.10.010 PubMed PMID: 24290431.
32. Afshari M, Kolackova M, Rosecka M, Čelakovská J, Krejsek J. Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches. Front Immunol. 2024;15:1361005. doi:10.3389/FIMMU.2024.1361005 PubMed PMID: 38500882.
33. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. Br J Dermatol. 2009 Nov;161(5):1166–72. doi:10.1111/J.1365-2133.2009.09412.X PubMed PMID: 19785611.
34. Ruiz RGG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. Clinical & Experimental Allergy. 1992 Aug 1;22(8):762–6. doi:10.1111/J.1365-2222.1992.TB02816.X PubMed PMID: 1525695.
35. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, Ring SM, Davey Smith G, Holloway JW, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: A Mendelian randomization approach. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(1):225. doi:10.1016/J.JACI.2013.04.051 PubMed PMID: 23806636.
36. Carson CG, Halkjaer LB, Jensen SM, Bisgaard H. Alcohol intake in pregnancy increases the child's risk of atopic dermatitis. the COPSAC prospective birth cohort study of a high risk population. PLoS One. 2012 Aug 15;7(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0042710 PubMed PMID: 22916148.
37. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D3 and Allergic Disease During Infancy. Pediatrics. 2012 Nov 1;130(5):e1128–35. doi:10.1542/PEDS.2012-1172 PubMed PMID: 23090338.

38. DAVID TJ, WELLS FE, SHARPE TC, GIBBS ACC. Low serum zinc in children with atopic eczema. British Journal of Dermatology. 1984 Nov 1;111(5):597–601. doi:10.1111/J.1365-2133.1984.TB06630.X PubMed PMID: 6498092.
39. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2018 Jul 1;10(4):354. doi:10.4168/AAIR.2018.10.4.354 PubMed PMID: 29949831.
40. Eberlein-König B, Przybilla B, Kühnl P, Pechak J, Gebefügi I, Kleinschmidt J, et al. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1998 Jan 1;101(1):141–3. doi:10.1016/S0091-6749(98)70212-X PubMed PMID: 9449520.
41. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Jan 2;13(1):15. doi:10.1080/1744666X.2016.1212660 PubMed PMID: 27417220.
42. Denda M, Sato J, Tsuchiya T, Elias PM, Feingold KR. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses. J Invest Dermatol. 1998;111(5):873–8. doi:10.1046/J.1523-1747.1998.00364.X PubMed PMID: 9804352.
43. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. Acta Med Port. 2019 Sep 2;32(9):606–13. doi:10.20344/amp.11963 PubMed PMID: 31493365.
44. Schmuth M, Eckmann S, Moosbrugger-Martinz V, Ortner-Tobider D, Blunder S, Trafoier T, et al. Skin Barrier in Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2024 May 1;144(5):989-1000.e1. doi:10.1016/J.JID.2024.03.006/ASSET/F52C1A86-77FD-4E1C-A86C-F6ADB553 FAD 7/ MAIN.ASSETS/GR3.JPG PubMed PMID: 38643989.
45. Kim BE, Leung DYM. Epidermal barrier in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2012 Jan;4(1):12–6. doi:10.4168/AAIR.2012.4.1.12 PubMed PMID: 22211165.
46. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2022 May 1;23(10):5318. doi:10.3390/IJMS23105318 PubMed PMID: 35628125.
47. Saunders SP, Goh CSM, Brown SJ, Palmer CNA, Porter RM, Cole C, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013 Nov;132(5):1121. doi:10.1016/J.JACI.2013.08.046 PubMed PMID: 24084074.
48. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc. 2019;40(2):84. doi:10.2500/AAP.2019.40.4202 PubMed PMID: 30819278.
49. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 May 1;14(5):433. doi:10.1007/S11882-014-0433-9 PubMed PMID: 24633617.
50. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci. 2009 May 1;122(Pt 9):1285–94. doi:10.1242/JCS.033969 PubMed PMID: 19386895.

51. Bikle DD, Xie Z, Tu CL. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. Expert Rev Endocrinol Metab. 2012 Jul;7(4):461–72. doi:10.1586/EEM.12.34 PubMed PMID: 23144648.
52. Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. Dev Biol. 1986;115(1):84–92. doi:10.1016/0012-1606(86)90230-7 PubMed PMID: 3516761.
53. Morita K, Miyachi Y, Furuse M. Tight junctions in epidermis: from barrier to keratinization. Eur J Dermatol. 2011 Jan;21(1):12–7. doi:10.1684/EJD.2010.1192 PubMed PMID: 21300606.
54. South AP, Cabral A, Ives JH, James CH, Mirza G, Marenholz I, et al. Human epidermal differentiation complex in a single 2.5 Mbp long continuum of overlapping DNA cloned in bacteria integrating physical and transcript maps. J Invest Dermatol. 1999;112(6):910–8. doi:10.1046/J.1523-1747.1999.00613.X PubMed PMID: 10383738.
55. Elias PM. Structure and Function of the Stratum Corneum Extracellular Matrix. J Invest Dermatol. 2012;132(9):2131. doi:10.1038/JID.2012.246 PubMed PMID: 22895445.
56. Holleran WM, Takagi Y, Uchida Y. Epidermal sphingolipids: Metabolism, function, and roles in skin disorders. FEBS Lett. 2006 Oct 9;580(23):5456–66. doi:10.1016/J.FEBSLET.2006.08.039 PubMed PMID: 16962101.
57. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct 1;134(4):781. doi:10.1016/J.JACI.2014.05.048 PubMed PMID: 25131691.
58. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, et al. Comparative Proteomic Profiling of Atopic Dermatitis Patients Based on History of Eczema Herpeticum Infection and Staphylococcus aureus Colonization. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1):186. doi:10.1016/J.JACI.2010.10.033 PubMed PMID: 21211653.
59. Mohammad S, Karim MR, Iqbal S, Lee JH, Mathiyalagan R, Kim YJ, et al. Atopic dermatitis: Pathophysiology, microbiota, and metabolome – A comprehensive review. Microbiol Res. 2024 Apr 1;281:127595. doi:10.1016/J.MICRES.2023.127595 PubMed PMID: 38218095.
60. Hong SW, Kim MR, Lee EY, Kim JH, Kim YS, Jeon SG, et al. Extracellular vesicles derived from Staphylococcus aureus induce atopic dermatitis-like skin inflammation. Allergy. 2011 Mar;66(3):351. doi:10.1111/J.1398-9995.2010.02483.X PubMed PMID: 20831718.
61. Chovatiya R, Paller AS. JAK Inhibitors in the Treatment of Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2021 Oct 1;148(4):927. doi:10.1016/J.JACI.2021.08.009 PubMed PMID: 34437922.
62. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Matsunaka H, Murakami Y, Yamashita R, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol. 2013 Mar;171(3):330. doi:10.1111/CEI.12021 PubMed PMID: 23379440.
63. Pasha MA, Patel G, Hopp R, Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. Allergy Asthma Proc. 2019 May 1;40(3):138. doi:10.2500/AAP.2019.40.4217 PubMed PMID: 31018888.
64. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The Immunology of AD and its Reversibility with Broad Spectrum and Targeted Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr 1;139(4 Suppl):S65. doi:10.1016/J.JACI.2017.01.011 PubMed PMID: 28390479.

65. Hänel KH, Cornelissen C, Lüscher B, Baron JM. Cytokines and the Skin Barrier. International Journal of Molecular Sciences 2013, Vol 14, Pages 6720-6745. 2013 Mar 26;14(4):6720–45. doi:10.3390/IJMS14046720 PubMed PMID: 23531535.
66. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. Exp Dermatol. 2012 Feb 1;21(2):104–10. doi:10.1111/J.1600-0625.2011.01412.X PubMed PMID: 22229441.
67. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2020 Apr 2;21(8):2867. doi:10.3390/IJMS 21082867 PubMed PMID: 32326002.
68. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Feb 1;34(2):239–50. doi:10.1111/JDV.15973 PubMed PMID: 31566796.
69. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The Epithelial Cell-derived Atopic Dermatitis Cytokine TSLP Activates Neurons to Induce Itch. Cell. 2013 Oct 10;155(2):285. doi:10.1016/J.CELL.2013.08.057 PubMed PMID: 24094650.
70. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Nov 1;142(5):1375–90. doi:10.1016/J.JACI. 2018.09.005/ASSET/8A6B9552-22D2-4847-85F9-70C1997A3B58/MAIN.ASSETS/GR4.JPG PubMed PMID: 30409247.
71. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, Genco L, Noto M, Patruno C. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. Dermatol Ther. 2022 Dec 1;35(12): e15901. doi:10.1111/DTH.15901 PubMed PMID: 36200594.
72. T P, Grant CJGG, U J. A Review on Atopic Dermatitis: Etiology, Clinical Features, Pathogenesis, Diagnosis, and Various Treatments. International Journal of Trend in Scientific Research and Development [Internet]. 2022 [cited 2026 Mar 17];Volume-6(Issue-3):1476–87. Available from: http://creativecommons.org/licenses/by/4.0
73. Teng Y, Zhong H, Yang X, Tao X, Fan Y. Current and Emerging Therapies for Atopic Dermatitis in the Elderly. Clin Interv Aging. 2023;18:1641. doi:10.2147/CIA.S426044 PubMed PMID: 37810952.
74. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. Allergology International. 2022 Jan 1;71(1):14–24. doi:10.1016/J.ALIT.2021.07.003 PubMed PMID: 34344611.
75. Lomelí-Valdez R, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. Skin and systemic infections in children with atopic dermatitis: review of the current evidence. Front Pediatr. 2025 May 14;13:1513969. doi:10.3389/FPED.2025.1513969/XML
76. Shayegan LH, Richards LE, Morel KD, Levin LE. Punched-out erosions with scalloped borders: Group A Streptococcal pustulosis. Pediatr Dermatol. 2019 Nov 1;36(6):995–6. doi:10.1111/ PDE.13956 PubMed PMID: 31410890.

77. Peng WM, Jenneck C, Bussmann C, Bogdanow M, Hart J, Leung DYM, et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum [1]. Journal of Investigative Dermatology. 2007 May 1;127(5):1261–3. doi:10.1038/sj.jid.5700657 PubMed PMID: 17170734.
78. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. British Journal of Dermatology. 2020 Jun 1;182(6):1331–42. doi:10.1111/BJD.18643 PubMed PMID: 31677162.
79. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis—what does the evidence say? Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023 May 1;151(5):1155–62. doi:10.1016/J.JACI.2022.12.002/ASSET/FE3AA542-42D0-4B69-AD55-488147BBB2A6/MAIN.ASSETS/GR1.JPG PubMed PMID: 36621338.
80. Knudgaard MH, Andreasen TH, Ravnborg N, Bieber T, Silverberg JI, Egeberg A, et al. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021 Jul 1;127(1):49-56.e1. doi:10.1016/J.ANAI.2021.02.026 PubMed PMID: 33684526.
81. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015 Mar 1;135(3):721-728.e6. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.023 PubMed PMID: 25579484.
82. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, Karadağ AS, Demirsoy EO, et al. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. TÜRKDERM - Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2018;52(1):6–23. doi:10.4274/TURKDERM.87143
83. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003 Dec 1;49(6):1088–95. doi:10.1016/S0190-9622(03)02539-8 PubMed PMID: 14639390.
84. Engin B, Bülbül Başkan E, Borlu M, Pelin Kartal S, Yalçın B, Yaylı S, et al. Turkish Guideline for Atopic Dermatitis 2018. J Turk Acad Dermatol. 2018;12(2):18122–3. doi:10.6003/jtad.18122r1
85. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults: Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2023 Mar 31;120(13):224. doi:10.3238/ARZTEBL.M2023.0011 PubMed PMID: 36747484.
86. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, Bieber P, Bonifazi E, Broberg A, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23–31. doi:10.1159/000247298 PubMed PMID: 8435513.
87. Jeskey J, Kurien C, Blunk H, Sehmi K, Areti S, Nguyen D, et al. Atopic Dermatitis: A Review of Diagnosis and Treatment. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT. 2024;29(6):587. doi:10.5863/1551-6776-29.6.587 PubMed PMID: 39659858.
88. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis: Part 1 - General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2024 Jan 1;22(1):137–53. doi:10.1111/DDG.15230

89. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. 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. 2018 May 1;32(5):657–82. doi:10.1111/JDV.14891 PubMed PMID: 29676534.
90. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2024 Mar 1;132(3):274–312. doi:10.1016/J.ANAI.2023.11.009/ ASSET /E707BBD1-4643-4A0E-95DB-163684FABB45/MAIN.ASSETS/GR4.JPG PubMed PMID: 38108679.
91. Bai R, Zheng Y, Dai X. Atopic dermatitis: diagnosis, molecular pathogenesis, and therapeutics. Molecular Biomedicine. 2025 Dec 1;6(1):71. doi:10.1186/S43556-025-00313-3 PubMed PMID: 41047454.
92. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Dec 1;34(12):2717–44. doi:10.1111/JDV.16892 PubMed PMID: 33205485.
93. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM de, Hirayama A da S, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. An Bras Dermatol. 2023 Nov 1;98(6):814. doi:10.1016/J.ABD.2023.04.003 PubMed PMID: 37302894.
94. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2024 Feb 1;22(2):307–20. doi:10.1111/DDG.15229
95. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. The Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151–68. doi:10.1016/S0140-6736(21)00588-2 PubMed PMID: 34023008.
96. Gooderham MJ, Pink AE, Simpson EL, Silverberg JI, Güler E, Watkins M. Abrocitinib 100 mg Once Daily for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Review of Efficacy and Safety, and Expert Opinion on Use in Clinical Practice. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Sep 1;13(9):1893. doi:10.1007/S13555-023-00948-6 PubMed PMID: 37482564.
97. Lee HW, Ju YJ, Choi S, Rhew K, Sevilleno SS, Choi MS. Atopic Dermatitis Management: from Conventional Therapies to Biomarker-Driven Treatment Approaches. Biomol Ther (Seoul). 2025 Sep 1;33(5):813. doi:10.4062/BIOMOLTHER.2025.081 PubMed PMID: 40827120.

98. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. World Allergy Organ J. 2021 Mar 1;14(3):100519. doi:10.1016/J.WAOJOU.2021.100519 PubMed PMID: 33815652.
99. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023 Jan 1;151(1):147–58. doi:10.1016/J.JACI.2022.09.020 PubMed PMID: 36191689.
100. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018 Jun 1;73(6):1284–93. doi:10.1111/ALL.13401 PubMed PMID: 29319189.
101. Silverberg JI, Lynde CW, Abuabara K, Patruno C, de Benedetto A, Zhang H, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Maintained in Adults ≥ 60 Years of Age with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Pooled Data from Four Randomized Clinical Trials. Am J Clin Dermatol. 2023 May 1;24(3):469. doi:10.1007/S40257-022-00754-4 PubMed PMID: 36808602.
102. Thyssen JP, Rosmarin D, Costanzo A, Warren R, Chu CY, Chovatiya R, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib versus Dupilumab Treatment for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Four Body Regions: Analysis from the Heads Up Study. Dermatology. 2024 Feb 1;241(1):10. doi:10.1159/000542275 PubMed PMID: 39476813.
103. Yang Y, Chen J, Xiong S, Zhang J, Ye Q, Xue R, et al. Comparative effectiveness of upadacitinib versus dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A retrospective cohort study. Int Immunopharmacol. 2024 Dec 25;143:113383. doi:10.1016/J.INTIMP.2024.113383 PubMed PMID: 39405928.
104. Torres T, Yeung J, Prajapati VH, Ribero S, Balato A, Marzano AV, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab, Tralokinumab, and Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A 52-Week International, Multicenter Retrospective Cohort Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Aug 1;15(8):2295. doi:10.1007/S13555-025-01453-8 PubMed PMID: 40459711.
105. Reich K, Lio PA, Bissonnette R, Alexis AF, Lebwohl MG, Pink AE, et al. Magnitude and Time Course of Response to Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Dec 1;10(12):3228-3237.e2. doi:10.1016/J.JAIP.2022.08.042 PubMed PMID: 36108923.
106. Dogra S, Shah S, Gupta M, Sharma A, Chhabra S. Abrocitinib: A Comprehensive Review of its Efficacy and Safety in Dermatology. Indian Dermatol Online J. 2024;15(6):930. doi:10.4103/IDOJ.IDOJ_449_24 PubMed PMID: 39640454.
107. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Aug 1;156(8):1. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2020.1406 PubMed PMID: 32492087.
108. Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M, Thaçi D, Barbarot S, Bagel J, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear

skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials. Br J Dermatol. 2019 Jul 1;181(1):80–7. doi:10.1111/BJD.17791 PubMed PMID: 30791102.

109. Waligóra-Dziwak K, Dańczak-Pazdrowska A, Jenerowicz D. Long-Term Real-World Effectiveness of Dupilumab vs. Upadacitinib in Early Treatment Responders with Atopic Dermatitis: Results from Central European Health Fund Registry. Int J Mol Sci. 2025 May 1;26(9):4230. doi:10.3390/IJMS26094230/S1 PubMed PMID: 40362473.
110. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. JAMA Dermatol. 2024 Sep 18;160(9):936. doi:10.1001/JAMA DERM ATO L . 2024. 2192 PubMed PMID: 39018058.
111. Zhang C, Fu Z, Liu J, Li S, Chen X, Zhang Y, et al. Safety profile and dose-dependent adverse events of upadacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2025;16:1598972. doi:10.3389/FPHAR.2025.1598972/FULL
112. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). British Journal of Dermatology. 2020 May 1;182(5):1120–35. doi:10.1111/BJD.18434 PubMed PMID: 31407311.
113. Mohamed MEF, Bhatnagar S, Parmentier JM, Nakasato P, Wung P. Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. Clin Transl Sci. 2023 Jan 1;17(1):e13688. doi:10. 1111/CTS.13688 PubMed PMID: 37984057.
114. Li L, Wu N, Liu T, Yu G, Wang Y, He T, et al. The efficacy and immunological effects of upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe Chinese atopic dermatitis patients. Int Immunopharmacol. 2023 Dec 1;125:111193. doi:10.1016/J.INTIMP.2023.111193 PubMed PMID: 37939514.
115. Bunick CG, Irvine AD, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Shahriari M, Gao X, et al. Safety of upadacitinib in atopic dermatitis in randomized clinical trials across 6 years. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2025. doi:10.1111/JDV.70172
116. Wang Q, Zhong L, Fu Y, Yang Z. Upadacitinib in rheumatoid arthritis: progress and challenges. Front Pharmacol. 2026;17:1776317. doi:10.3389/FPHAR.2026.1776317 PubMed PMID: 41924137.
117. Nakajima H, Kamata M, Okada Y, Suzuki S, Ito M, Watanabe A, et al. Real-World Experience of 3-Year Treatment With Dupilumab: Significant Decrease in Circulating Neutrophils and Eosinophils in Japanese Patients With Atopic Dermatitis. Exp Dermatol. 2024 Nov 1;33(11):e70010. doi:10.1111/EXD.70010 PubMed PMID: 39487715.
118. Hagino T, Hamada R, Yoshida M, Fujimoto E, Saeki H, Kanda N. Total eosinophil count as a biomarker for therapeutic effects of upadacitinib in atopic dermatitis over 48 weeks. Front Immunol. 2024;15:1365544. doi:10.3389/FIMMU.2024.1365544/FULL PubMed PMID: 38745653.
119. Pavord ID, Lugogo NL, Castro M, Papi A, Bourdin A, Wechsler ME, et al. Transient early blood eosinophil increases do not affect dupilumab's long-term efficacy in patients with moderate-to-

severe asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2025 Feb 1;157(2):363–73. doi:10.1016/j.jaci.2025.07.037 PubMed PMID: 41242639.

120. Lytvyn Y, Mufti A, Abduelmula A, Sachdeva M, Maliyar K, Georgakopoulos JR, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. Pharmaceutics. 2022 Nov 1;14(11):2452. doi:10.3390/PHARMACEUTICS14112452 PubMed PMID: 36432643.
121. Arias CF, Arias CF. How do red blood cells know when to die? R Soc Open Sci. 2017 Apr 1;4(4):160850. doi:10.1098/RSOS.160850 PubMed PMID: 28484605.
122. Kirchhof MG, Prajapati VH, Gooderham M, Hong CH, Lynde CW, Maari C, et al. Practical Recommendations on Laboratory Monitoring in Patients with Atopic Dermatitis on Oral JAK Inhibitors. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Sep 1;14(9):2653. doi:10.1007/S13555-024-01243-8 PubMed PMID: 39115712.
123. Konzett V, Smolen JS, Nash P, Winthrop K, Aletaha D, Dörner T, et al. Safety of Janus kinase inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases – a systematic literature review informing the 2024 update of an international expert consensus statement. Ann Rheum Dis. 2025 May 1;84(5):697–715. doi:10.1016/J.ARD.2025.01.024 PubMed PMID: 39934016.
124. Bunick C, Kwatra S, Grada A, Bi Y, Fann J, Murdock S, et al. Effect of Upadacitinib on Biomarkers of Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine. 2026 Mar 10;10(2):s742. doi:10.25251/Y5V7D428
125. Haag C, Alexis A, Aoki V, Bissonnette R, Blauvelt A, Chovatiya R, et al. A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. British Journal of Dermatology. 2024 Dec 23;192(1):135–43. doi:10.1093/BJD/LJAE342 PubMed PMID: 39250758.
126. Starrenburg ME, Bel Imam M, Lopez JF, Buergi L, Nguyen NT, Nouwen AEM, et al. Dupilumab treatment decreases MBC2s, correlating with reduced IgE levels in pediatric atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024 Nov 1;154(5):1333-1338.e4. doi:10.1016/J.JACI.2024.06.023 PubMed PMID: 39038586.
127. Siegfried EC, Cork MJ, Boguniewicz M, Deleuran M, Simpson EL, Rossi A, et al. Dupilumab treatment reduces total IgE levels in patients 6 months and older with moderate-to-severe atopic dermatitis. Rev Fr Allergol. 2023 Apr 1;63(3):103434. doi:10.1016/J.REVAL.2023.103434
128. Dekkers C, van der Wal MM, van den Noort L, Bakker DS, de Bruin-Weller M, van Wijk F. IgE levels in patients with atopic dermatitis steadily decrease during treatment with dupilumab regardless of dose interval. Clinical & Experimental Allergy. 2023 Nov 1;53(11):1222–5. doi:10.1111/CEA.14384 PubMed PMID: 37700483.