

Beberapa Faktor Risiko Dermatitis Atopik Pada Orang Dewasa

Wong Hendra Wijaya^{1*},
Arini Astari Widodo¹,
Fitria Jaya²

¹Departemen Kulit dan Kelamin,
Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan, Universitas Kristen Krida
Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan, Universitas Kristen Krida
Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Dermatitis atopik (DA) merupakan kelainan kulit inflamasi kronis yang ditandai dengan rasa gatal yang hebat dan lesi ekzematosa. Timbulnya DA biasanya terjadi pada masa anak-anak dan gejala DA bisa bertahan hingga dewasa. Meningkatnya prevalensi DA telah diamati di seluruh dunia. Penyebab terjadinya DA bersifat multifaktorial dan masih belum banyak yang meninjau faktor risiko terkait DA secara sistematis. Penelitian menggunakan metode literature review. Pencarian literatur dilakukan menggunakan Google Scholar dan Pubmed dengan kata kunci: dermatitis atopik, faktor risiko, dewasa, dan studi observasional. Semua literatur diseleksi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi untuk menilai kesesuaian konten dan kualitas penelitian. Pasien dermatitis atopik mengalami mutasi fillagrin (Filament Aggregating Protein) yang menyebabkan hilang/berubahnya fungsi filaggrin. Faktor risiko dermatitis atopik pada dewasa meliputi riwayat penyakit atopik, alergi makanan, riwayat atopik pada ayah atau ibu maupun pada keduanya, riwayat DA pada orang tua, memiliki hewan peliharaan di rumah, usia yang lebih muda atau onset dini, menjadi mantan perokok, jenis kelamin perempuan dan merokok aktif. Demikian pula pada perokok pasif, tingkat pendidikan rendah (≤ 12 tahun), status sosial ekonomi, serta tinggal di tempat berukuran kecil. Gejala dan manifestasi klinis meliputi pruritus, morfologi dan distribusi lesi yang luas, dermatitis kronik dan sering kambuh, riwayat atopik dan riwayat atopik keluarga. Tatalaksana dermatitis atopik dimulai dari edukasi dan perawatan kulit dengan mandi teratur dan menggunakan emolien/pelembab. Riwayat penyakit maupun keluarga atopik, merokok, pendidikan rendah, serta social ekonomi menjadi faktor risiko DA pada dewasa.

Kata Kunci : dermatitis atopik, dewasa, faktor risiko

Some Risk Factors of Atopic Dermatitis in Adults

*Corresponding Author : Wong
Hendra Wijaya
Corresponding Email :
wong.hendra@ukrida.ac.id

Submission date :December 2nd, 2023

Revision date :December 12th, 2023

Accepted date :December 20th, 2023

Published date :December 31th, 2023

License : Copyright (c) 2023 Wong
Hendra Wijaya, Arini Astari Widodo,
Fitria Jaya



This work is licensed under a Creative
Commons Attribution-NonCommercial-
ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disorder characterized by intense itching and eczematous lesions. The onset of AD usually occurs in childhood and AD symptoms can last into adulthood. An increasing prevalence of AD has been observed worldwide. The causes of AD are multifactorial and there are still not many systematic reviews of AD-related risk factors. This study uses a literature review method. Literature search was conducted using Google Scholar and PubMed. using keywords: atopic dermatitis, risk factors, adults, and observational studies. All literature was selected using inclusion and exclusion criteria to assess the suitability of the content and quality of the study. Patients with atopic dermatosis had a filaggrin mutation cause loss/change in the function of filaggrin (Filament Aggregating Protein). Risk factors for atopic dermatitis in adults include a history of atopy, food allergies, a history of atopy in the father or mother or both, history of AD in parents, having pets at home, younger age or early onset, being a former smoker, gender women and active smoking, as well as passive smokers, low education level (≤ 12 years), socioeconomic status, and living in small places. Symptoms and clinical manifestations include pruritus, morphology and wide distribution of lesions, chronic and recurrent dermatitis, history of atopy and family history of atopy. Management of atopic dermatitis begins with education and skin care by taking regular baths and using emollients/moisturizers. Atopy and family history of atopy, smoking, low education, and socioeconomic are risk factors for AD in adults.

Keywords: adult, atopic dermatitis, risk factors

How to cite :

Wijaya WH, Widodo AA, Jaya F. Some Risk Factors of Atopic Dermatitis in Adults. JMedScientiae. 2023 ;2(3): 347-353. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3038> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v2i3.3038>

Pendahuluan

Dermatitis atopik (DA) adalah kelainan kulit inflamasi kronis yang ditandai dengan rasa gatal yang hebat dan lesi eksematosa. Timbulnya DA biasanya terjadi pada masa anak-anak dan sebagian besar akan hilang pada awal masa remaja.¹ Namun, tidak menutup kemungkinan bahwa terdapat juga gejala DA yang masih bertahan hingga dewasa.² DA pada orang dewasa terdiri dari dua jenis, yaitu tipe pertama terjadi sebagai DA pada masa kanak-kanak dan berkembang menjadi kondisi dewasa (*Persistent AD*) sedangkan tipe kedua dihasilkan dari AD yang berkembang di masa dewasa (*Adult-onset AD*). Berdasarkan hasil penelitian epidemiologi sebelumnya diketahui bahwa seperenam pasien dewasa memiliki jenis DA dengan onset dewasa. Penyebab terjadinya DA bersifat multifaktorial yang melibatkan faktor genetik, imunologis, dan lingkungan. Riwayat keluarga yang memiliki penyakit atopik telah menjadi prediktor kuat untuk kemungkinan terjadinya DA yang mendukung peran faktor genetik dalam perkembangannya.³

Predisposisi genetik seperti terjadinya mutasi pada gen filagrin berkontribusi pada disfungsi penghalang epidermal yang meningkatkan permeabilitas epidermis terhadap polutan lingkungan dan alergen yang bertanggung jawab untuk memicu respons imunologis dan perkembangan DA.⁴ Hal ini menunjukkan interaksi penting antara genetika dan lingkungan, dan memahami faktor lingkungan mungkin penting dalam mencegah atau mengurangi DA.⁵ Namun, faktor risiko terkait DA akibat faktor lingkungan ataupun genetika dalam diri belum terlalu banyak literatur yang meninjau secara sistematis. Hal

ini karena dalam mendiagnosis DA, tidak ada tes laboratorium atau histologis yang spesifik.⁶ Sehingga diagnosis sepenuhnya tergantung pada gambaran klinis dan pemantauan faktor risiko untuk menggambarkan kemungkinan untuk menderita penyakit ini.⁷ Oleh sebab itu, akan sangat menarik untuk mengidentifikasi faktor risiko yang terkait dengan DA khususnya pada usia dewasa yang belum terlalu banyak literatur yang membahasnya.

Metodologi

Metode yang digunakan dalam *literature review* menggunakan strategi secara komprehensif, seperti pencarian artikel dalam *database* jurnal penelitian, pencarian melalui internet, dan tinjauan ulang artikel. Pencarian *database* yang digunakan adalah *Google Scholar* dan *Pubmed*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu dermatitis atopik, faktor risiko, dewasa, dan studi observasional. Pencarian menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu jurnal menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, jurnal penelitian menggunakan metode studi observasional, dan jurnal merupakan riset asli yang telah dikaji dan dapat diunduh secara teks lengkap (*full text*). Kriteria eksklusi termasuk tinjauan literatur, buku, laporan kasus, ensiklopedia dan penelitian yang tidak dipublikasikan termasuk tesis, disertasi, abstrak konferensi. Terdapat 116 artikel yang diperoleh dan 8 artikel yang relevan dipilih dan dianalisis berdasarkan kesesuaian topik, metode penelitian yang digunakan, hasil dari setiap artikel berdasarkan tema dan judul penelitian serta keterbatasan yang terjadi

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Studi Faktor Risiko Dermatitis Atopik

No	Penulis (Tahun)	Metode Penelitian	Subjek	Hasil
1	Alqahtani <i>et al.</i> (2020) ⁸	Cross-sectional	222 pelajar	Prevalensi keseluruhan penyakit alergi yang didiagnosis dokter adalah 27% dengan 13,1% untuk dermatitis atopik (AD). Atopik terdapat pada 90 (40,5%) siswa. Siswa dengan riwayat penyakit atopik lebih mungkin untuk memiliki dermatitis atopik yang didiagnosis oleh dokter.
2	Yu <i>et al.</i> (2016) ⁹	Cohort	2851 pasien dengan alergi makanan dengan 11.404 kontrol.	2,8% (81) dari 2851 pasien alergi makanan mengalami DA, hanya 2,0% (227) dari 11.404 kontrol yang mengalami DA. Analisis regresi multivariat menunjukkan bahwa pasien alergi makanan lebih mungkin untuk mengalami DA (<i>hazard ratio</i> yang disesuaikan = 2,49, $p < 0,0001$). Kontrol memiliki risiko 1,99% untuk mengalami DA, sedangkan pasien alergi makanan memiliki risiko yang lebih tinggi secara signifikan (7,18% dan 3,46% untuk pasien dengan alergi makanan ≥ 3 dan < 3) mengalami DA saat dewasa.
3	Ziyab <i>et al.</i> (2017) ¹⁰	Cross-sectional	Mahasiswa di Kuwait University (KU)	Prevalensi DA diperkirakan 9,2% (105/1143). Riwayat alergi ibu (PR = 3,97, 95% CI: 2,32-6,80) dan Riwayat alergi ayah (PR = 1,72, 95% CI: 1,10-2,68) secara independen terkait dengan memiliki dua atau lebih penyakit alergi. Efek bersama dari riwayat alergi ibu dan ayah dikaitkan dengan 8,16 kali (95% CI: 4,19-15,90) risiko multimorbiditas alergi yang lebih tinggi, serta memiliki hewan peliharaan di rumah.
4	Kiiski <i>et al.</i> (2021) ¹¹	Cross-sectional	Populasi orang Finlandia berusia ≥ 30 tahun.	Usia yang lebih muda dan menjadi mantan perokok dikaitkan dengan DA aktif. Jenis kelamin perempuan dan merokok setiap hari meningkatkan risiko pada subjek berusia 30-49 tahun.
5	Kim <i>et al.</i> (2015) ¹²	Cross-sectional	Seluruh laki-laki berusia sekitar 19 tahun di Korea Selatan	Prevalensi DA dalam populasi penelitian adalah 1,2% (1.517/120.508). Populasi DA adalah lebih muda dari populasi non-DA (19,8 1.0 dan 20,0 1,2, $p < 0,001$). Jika dibandingkan dengan populasi non-DA, populasi DA menunjukkan proporsi yang jauh lebih tinggi pada kategori tingkat pendidikan rendah (≤ 12 tahun pendidikan).
6	Kim <i>et al.</i> (2017) ¹³	Cross-sectional	Orang dewasa Korea	Sebanyak 6,8% (10.020/135.682) dari peserta melaporkan dermatitis atopik selama 12 bulan terakhir. Merokok aktif secara signifikan terkait dengan dermatitis atopik (AOR [95% CI] merokok 20 hari/bulan = 1,18 [1,07-1,29]; 1-19 hari/bulan = 1,11 [0,99-1,23], $p = 0,002$). Perokok pasif juga berhubungan dengan dermatitis atopik (AOR [95% CI] merokok 5 hari/minggu = 1,12 [1,05-1,20]; 1-4 hari/minggu = 1,08 [1,03-1,13], $p < 0,001$
7	Xiao <i>et al.</i> (2019) ¹⁴	Cross-sectional	Pelajar	Prevalensi DA adalah 2,5%. Status sosial ekonomi berhubungan positif dengan prevalensi dermatitis atopik ($p=0,0094$). Status sosial ekonomi orang tua yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko dermatitis atopik yang lebih tinggi
8	Kwon <i>et al.</i> (2018) ¹⁵	Case control	Laki-laki Korea berusia 19 tahun	Prevalensi di Korea berkisar antara 1,15% hingga 1,44%. Dalam analisis multivariabel, riwayat orang tua DA merupakan faktor risiko yang signifikan. Indeks <i>scoring of atopik dermatitis</i> (SCORAD) secara signifikan lebih tinggi pada subjek DA dengan onset dini dan mereka yang tinggal di tempat tinggal berukuran kecil.
9	Pena <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	Cohort	Pasien dermatitis atopik berusia 24-26 tahun di Castellon, Spanyol.	Prevalensi DA seumur hidup 34,9% dan kejadian DA 13,5 per 1000 orang-tahun. Perempuan menunjukkan prevalensi dan insiden yang lebih tinggi daripada laki-laki. Setelah penyesuaian faktor risiko yang signifikan adalah perempuan, riwayat asma atau rinitis alergi, riwayat keluarga DA, riwayat infeksi saluran pernapasan, riwayat bronkitis, riwayat pneumonia, riwayat sinusitis, dan tempat lahir di luar provinsi Castellon. Risiko yang dapat diatribusikan populasi DA tertinggi adalah perempuan (30,3%), dan riwayat infeksi saluran pernapasan (15,3%).
10	Alinu & Sinaga (2018) ¹⁷	Cross-sectional	Pasien dermatitis atopik dengan jumlah sampel 30 orang	Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara faktor keturunan (p value 0,016), alergi makanan (p value 0,005), lingkungan (p value 0,003) dengan kejadian dermatitis atopik, tidak ada hubungan yang bermakna antara iritan dengan kejadian dermatitis atopik (p value 0,169).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan gejala DA secara signifikan terkait dengan orang dewasa yang memiliki penyakit atopik, dibandingkan dengan mereka yang tidak.⁸ Penelitian Alqahtani (2020), menyatakan 12% peserta dengan atopik memiliki lebih dari satu penyakit alergi, dan 1% memiliki "atopik march". Atopik march mengacu pada riwayat alami atau perkembangan khas penyakit alergi yang sering dimulai sejak awal kehidupan; termasuk dermatitis atopik, alergi makanan, rinitis alergi, dan asma.¹⁸ Penelitian Yu *et al.* (2016), didapatkan pasien dengan alergi makanan memiliki peningkatan risiko mengalami DA. Studi ini menunjukkan bahwa pasien dewasa dan remaja dengan alergi makanan memiliki peningkatan risiko mengalami DA, khususnya pasien dengan ≥ 3 klaim asuransi untuk alergi makanan.⁹ Dengan menggunakan analisis meta-analisis, Alduraywish *et al.* (2016) menyatakan dari 15 studi, anak-anak yang menderita alergi makanan memiliki peningkatan risiko mengalami asma, DA, dan rinitis alergi.¹⁹ Ada kemungkinan bahwa alergi makanan dapat memulai DA onset lambat karena sensitisasi alergen makanan di usus, diikuti oleh peradangan kulit. Kerang dan ikan adalah alergen sensitisasi yang umum pada DA onset dewasa, selain alergen umum untuk anak-anak.²⁰

Hasil penelitian Ziyab *et al.*, menunjukkan perkiraan prevalensi DA pada mahasiswa (dewasa muda) di Kuwait 9,2%. DA terjadi lebih sering pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Memiliki orang tua dengan riwayat penyakit alergi menjadi prediktor sangat kuat dari penyakit alergi. Memiliki hewan peliharaan di rumah selama 12 bulan terakhir dikaitkan dengan risiko alergi yang lebih tinggi.¹⁰ Studi Kiiski *et al.*, menunjukkan prevalensi DA jenis kelamin perempuan terbukti menjadi faktor risiko DA di orang dewasa yang lebih muda di banyak populasi.²¹ Studi di Denmark, menyatakan setengah dari anak-anak didiagnosis dengan DA selama tahun sekolah, terus mengalami gejala pada usia 28-30,²² Hasil penelitian Kiiski, menyatakan 37,4% subjek melaporkan timbulnya gejala 7 tahun masih bergejala di masa dewasa, dan 25,6% memiliki penyakit aktif.¹¹

Di Finlandia, frekuensi hilangnya fungsi filaggrin (null) karena mutasi pada populasi sangat rendah (5,6%), membuat faktor lingkungan menjadi penjelasan yang mungkin untuk prevalensi yang tinggi dari DA.²³ Tingkat

pendidikan orang tua yang lebih tinggi dikaitkan dengan prevalensi DA aktif yang lebih tinggi. Ini mungkin mewakili sebuah peningkatan risiko aktual, mungkin terkait dengan kelas sosial dan status higienis dari keluarga semasa kecil. Perokok aktif dan pasif berhubungan dengan peningkatan prevalensi DA.²⁴ Populasi yang terdapat pada penelitian Kiiski di Finlandia, menyatakan mantan perokok berhubungan dengan DA aktif. DA telah dikaitkan dengan stres yang dimediasi oleh hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA-axis).²⁵ Hubungan dapat dijelaskan sebagian oleh komorbiditas psikiatri DA yang meningkatkan kecenderungan untuk merokok karena DA berhubungan signifikan dengan peningkatan kecemasan dan depresi.²⁶

Penelitian Kim *et al.* (2017) menemukan bahwa prevalensi dari DA dalam populasi penelitiannya sejumlah 1,2% (1.517/120.508). Populasi DA secara signifikan lebih muda dari populasi non-DA. Jika dibandingkan dengan populasi non-DA, populasi DA menunjukkan proporsi yang jauh lebih tinggi pada kategori tingkat pendidikan rendah (≤ 12 tahun pendidikan).¹³ Prevalensi dermatitis atopik pada penelitian Kim *et al.* (2017) (12 bulan sebelumnya) secara signifikan terkait dengan perokok aktif dan pasif. Perokok pasif (85%) terdiri dari bahaya yang timbul dari pembakaran tanpa filter rokok.²⁷ Yang merugikan efek kesehatan dari asap sampingan sebanding atau lebih besar daripada asap rokok utama. Setelah paparan asap, respons alergi terhadap alergen yang dihirup dapat dengan cepat diprovokasi dan diperpanjang melalui peningkatan IgE, IgG1, dan eosinofil.²⁸ Terlebih lagi, fungsi makrofag terganggu oleh asap.²⁹

Penelitian Kim *et al.* (2017) menunjukkan OR perokok aktif yang lebih tinggi daripada perokok pasif untuk prevalensi dermatitis atopik.¹² Perokok aktif diperkirakan akan menghadapi konsentrasi yang lebih tinggi dan jumlah asap yang lebih besar, efek buruk dari merokok mungkin lebih besar dibandingkan dengan perokok pasif. Selain itu, perokok aktif lebih mungkin terkena paparan perokok pasif sebelumnya, yang dapat mempengaruhi prevalensi dermatitis atopik.

Sekitar 4.500 komponen kimia rokok dapat memodulasi sistem kekebalan tubuh.³⁰ Perokok telah menunjukkan konsentrasi serum yang rendah dan masa hidup yang lebih pendek dari imunoglobulin spesifik patogen.³¹ Merokok meningkatkan kadar autoantibodi. Efek gabungan dari merokok dapat diprediksi

mempengaruhi sensitisasi alergi. Reaksi inflamasi adalah mekanisme lain dari efek merokok pada dermatitis atopik. Korelasi kuat telah ditemukan antara merokok dan berbagai penanda inflamasi, seperti jumlah sel darah putih, tingkat fibrinogen, viskositas plasma, dan tingkat sensitivitas *C-reactive protein* tinggi.³² Fungsi sawar kulit dapat dirusak oleh zat beracun yang dihasilkan oleh rokok, seperti nikotin dan karbon monoksida, yang mengganggu aliran darah dan oksigenasi kulit.³³ Gangguan pada struktur kulit dan subkutan memungkinkan alergen meresap ke dalam kulit, yang mengakibatkan dermatitis atopik.³⁴

Studi Xiao *et al.* (2019) menemukan bahwa hubungan positif yang signifikan antara status sosial ekonomi dan prevalensi DA.¹⁴ Terlepas dari status sosial ekonomi, penyakit kulit atopik juga telah dilaporkan dikaitkan dengan berbagai determinan sosial lainnya, yang mungkin merupakan faktor paralel dalam status sosial ekonomi, seperti: seperti polusi udara, mobilitas sosial, dan urbanisasi, dan perubahan kebiasaan diet.^{35,36} Status ekonomi yang rendah dapat menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis DA dan kepatuhan yang rendah terhadap terapi, yang mengakibatkan perjalanan klinis yang lebih parah. Sebaliknya, perilaku pengobatan aktif dan penggunaan fasilitas yang lebih baik pada keluarga dengan status ekonomi tinggi di pemukiman yang lebih padat bisa memiliki efek protektif terhadap timbulnya DA dan keparahan klinisnya.¹⁵

Patogenesis dermatitis atopik cukup kompleks dan melibatkan faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan abnormalitas epidermis dan sistem imun. Fungsi barier telah lama diketahui berkurang pada kulit pasien DA. Filagrin, protein penting dalam struktur epidermis, kemungkinan menjadi masalah bawaan utama. Fenomena sekunder seperti peradangan dan trauma akibat garukan, akan menyebabkan disfungsi barier lebih lanjut. Lebih lanjut, inflamasi dan respon seluler pada DA telah terbukti menurunkan regulasi ekspresi FLG dan kemungkinan protein kunci lainnya, yang kemudian akan semakin mengganggu kemampuan kulit untuk mempengaruhi disfungsi *barrier*.

Filagrin penting untuk pembentukan korneosit, serta pembentukan metabolit intraselulernya, yang berkontribusi pada hidrasi dan pH stratum korneum. Epidermis yang berfungsi dengan baik melindungi dari stresor eksogen dan membantu mempertahankan homeostasis cairan dan elektrolit internal.

Mutasi hilangnya fungsi pada gen FLG menghasilkan pengurangan (heterozigot) atau tidak adanya sama sekali (homozigot) FLG epidermal dan produk degradasinya, yang menyebabkan disfungsi epidermis dan penurunan fungsi barier. Respon imun yang berubah dan peningkatan perkembangan penyakit atopik yang terlihat pada DA disebabkan karena disfungsi barier dan paparan alergen. Pada DA, IgE total sering meningkat, dan banyak yang memiliki IgE spesifik yang meningkat dengan alergen lingkungan seperti tungau debu rumah, rumput, kucing, anjing, serbuk sari.³⁷

Simpulan

Kesimpulannya adalah pasien DA mengalami mutasi filagrin. Faktor risiko dermatitis atopik pada dewasa meliputi riwayat penyakit atopik, alergi makanan, riwayat atopik pada ayah atau ibu maupun pada keduanya, riwayat DA pada orang tua, memiliki hewan peliharaan di rumah, usia yang lebih muda atau onset dini, menjadi mantan perokok, jenis kelamin perempuan dan merokok aktif, demikian pula pada perokok pasif, tingkat pendidikan rendah (≤ 12 tahun), status sosial ekonomi, serta tinggal di tempat berukuran kecil.

Daftar Pustaka

1. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, *et al.* Major comorbidities of atopik dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821-38.
2. Kanwar AJ. Adult-onset atopik dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):662-3.
3. Oninla OA, Akinkugbe AO, Otiye-Odibi BI, Oripelaye MM, Olanrewaju FO. Atopik dermatitis in adults: epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical features, and management. *Atopik Dermatitis-Essential Issues.* 2009.
4. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopik dermatitis: Essential topics to prevent the atopik march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:350-8.
5. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke W, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019;41:359-77.
6. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO. Importance of genetic factors in the etiology of atopik dermatitis: A twin study. *Allergy & Asthma Proceedings.* 2007;28(5):535-9.

7. Weidinger S, Novak N, Kiel C. Atopik dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–22.
8. Alqahtani JM. Atopy and allergic diseases among Saudi young adults: A cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2020 Jan;48(1):300060519899760.
9. Yu HS, Tu HP, Hong CH, Lee CH. Lifetime increased risk of adult onset atopik dermatitis in adolescent and adult patients with food allergy. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):42.
10. 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;2184193.
11. Kiiski V, Salava A, Susitaival P, Barnhill S, Remitz A, Heliövaara M. Atopik dermatitis in adults: a population-based study in Finland. *International Journal of Dermatology*. 2021;61(3): 324–330.
12. Kim SH, Hur J, Jang JY, Park HS, Hong CH, Son SJ, Chang KJ. Psychological distress in young adult males with atopik dermatitis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e949.
13. Kim SY, Sim S, Choi HG. Atopik dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PLoS ONE*. 2017;12(11): e0187453.
14. Xiao Y, Huang X, Jing D, Huang Y, Chen L, Zhang X, Zhao S, Zhang M, Luo Z, Su J, Kuang Y, Li J, Zhu W, Zhang J, Chen X, Shen M. The prevalence of atopik dermatitis and chronic spontaneous urticaria are associated with parental socioeconomic status in adolescents in China. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(3):321–326.
15. Kwon IH, Won CH, Lee DH, Kim SW, Park GH, Seo SJ, Park CW, Kim JW, Kim KH. The prevalence and risk factors of atopik dermatitis and clinical characteristics according to disease onset in 19-year-old Korean male subjects. *Ann Dermatol*. 2018;30(1):20–28.
16. Sabry EY. Prevalence of allergic diseases in a sample of Taif citizens assessed by an original Arabic questionnaire (phase I): a pioneer study in Saudi Arabia. *Allergol Immunopathol* 2011;39: 96–105.
17. Hasnain SM, Alqassim A, Hasnain S, *et al*. Emerging status of asthma, allergic rhinitis and eczema in the Middle East. *J Dis Glob Health* 2016;7: 128–136.
18. Ha EK, Baek JH, Lee S, *et al*. Association of polysensitization, allergic multimorbidity, and allergy severity: a cross-sectional study of school children. *Internat Arch Allergy Immunol* 2016;171: 251–260.
19. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ, Dharmage SC. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016;71:77–89.
20. Kamdar TA, Peterson S, Lau CH, Saltoun CA, Gupta RS, Bryce PJ. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:114–115.
21. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132: 1132–1138
22. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopik dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70: 836–845.
23. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopik dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75: 1119–1125.e1.
24. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Association between stress and the HPA axis in the atopik dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2017;18: 2131.
25. Morra DE, Cho E, Li T, Camargo CA Jr, Qureshi AA, Drucker AM. Smoking and risk of adult-onset atopik dermatitis in US women. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84: 561–563.
26. Yi O, Kwon HJ, Kim H, Ha M, Hong SJ, Hong YC, *et al*. Effect of environmental tobacco smoke on atopik dermatitis among children in Korea. *Environ Res*. 2012;113: 40–45.
27. Seymour BW, Pinkerton KE, Frieberthausen KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *J Immunol*. 1997;159: 6169–6175.
28. Edwards K, Braun KM, Evans G, Sureka AO, Fan S. Mainstream and sidestream cigarette smoke condensates suppress macrophage responsiveness to interferon gamma. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18: 233–240.
29. Graif Y, German L, Ifrah A, Livne I, Shohat T. Dose-response association between

- smoking and atopik eczema: results from a large cross-sectional study in adolescents. *Dermatology*. 2013;226: 195–199.
30. Ferson M, Edwards A, Lind A, Milton GW, Hersey P. Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *Int J Cancer*. 1979;23: 603–609.
 31. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W, *et al*. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*. 2003;24: 1365–1372.
 32. Leow YH, Maibach HI. Cigarette smoking, cutaneous vasculature, and tissue oxygen. *Clin Dermatol*. 1998;16: 579–584.
 33. Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, Gough H, Beschorner J, Hoffmann U, *et al*. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136: 932–40 e12.
 34. Tae B, Oliveira KC, Conceicao RR, Valenti VE, de Souza JS, Laureano-Melo R, *et al*. Evaluation of globins expression in brain, heart, and lung in rats exposed to side stream cigarette smoke. *Environ Toxicol*. 2016.
 35. Ding G, Ji R, Bao Y. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16: 133–139.
 36. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Neuman Å, van Hage M, Wickman M, *et al*. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016;71: 239–248.
 37. McPherson T. Current understanding in pathogenesis of atopik dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):649-655.