

Pemeriksaan Biomarker Pada Pasien Dengan Dermatitis Atopik : Sebuah Review

Jhodi Rent Geopal
Erin Elvira
Claudia Claudia
Ilma Tria Nursyifa
Celine Celine

Universitas Tarumanagara
Universitas Tarumanagara
Universitas Tarumanagara
Universitas Tarumanagara
Universitas Tarumanagara

Latar Belakang: Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit inflamasi kronis berulang yang ditandai dengan eksim akut atau lesi likenifikasi kronis dengan berbagai heterogenitas. Penyakit kulit ini mempengaruhi hampir 10-20% orang di seluruh dunia. Perjalanannya melibatkan kekambuhan kronis yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien. Biomarker selalu ada untuk berbagai tujuan di kedokteran, terutama sebagai alat diagnostik. Namun, saat ini terdapat kekurangan biomarker yang sesuai untuk dermatitis atopik, sebagian besar dikarenakan kesulitan pada pengambilan sampel. Tujuan: Mengetahui biomarker terkini yang dapat digunakan pada pasien dengan dermatitis atopik. Metode: Tinjauan literatur diambil dari database seperti PubMed dan Google Scholar yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu dari tahun 2018-2022. Hasil: Berdasarkan literatur, terdapat beberapa biomarker yang dapat digunakan untuk pasien dengan dermatitis atopik antara lain TARC atau CCL17, CCL27, phytosphingosine CD300a, Interleukin-1 family (IL-18, IL1?, CXCL8), adipokin, FABP5, filaggrin. Kesimpulan: Dari literatur ini didapatkan bahwa terdapat beberapa biomarker terkini untuk pasien dengan dermatitis atopik yang dapat digunakan sebagai penanda keparahan klinis penyakit dan pemantauan perkembangan penyakit, sebagai alat penanda prognostik, skrining dan diagnosis.

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit inflamasi kronis berulang yang ditandai dengan eksim akut atau lesi likenifikasi kronis dengan berbagai heterogenitas. Penyakit kulit ini mempengaruhi hampir 10-20% orang di seluruh dunia. (Yu & Li, 2022). Dermatitis atopik mempengaruhi hingga 20% anak-anak dan 10% orang dewasa di negara berpenghasilan tinggi, berdasarkan perkiraan prevalensi tahunan yang dilaporkan sendiri. Meskipun prevalensi dermatitis atopik adalah di banyak negara berpenghasilan tinggi, prevalensinya terus meningkat di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Peningkatan prevalensi yang mencolok selama 30 tahun terakhir menunjukkan bahwa faktor lingkungan penting dalam etiologi dermatitis atopik. (Langan et al., 2020)

Secara klasik, DA dikelompokkan menjadi penyakit yang berbeda sesuai dengan karakteristik klinis, termasuk usia, usia onsets, etnis, dan adanya penyakit atopik lainnya seperti rinitis alergi dan asma. (D. S. Bakker et al., 2021) Pasien DA diklasifikasikan menjadi DA infantil, DA masa kanak-kanak dan DA dewasa. Pasien DA dewasa terdiri dari tiga bentuk, yakni bentuk persisten dari DA onsets masa kanak-kanak, bentuk kambuhan dari DA onsets masa kanak-kanak, dan DA onsets dewasa. (Zhong et al., 2021)

Patofisiologi DA terdiri dari berbagai macam hal yang kompleks, di mana latar belakang genetik, disfungsi sawar kulit, respon imun bawaan dan adaptif, dan pruritus yang intensif berkontribusi pada perkembangan, perkembangan, dan kronisitas penyakit. (Fania et al., 2022) Faktor-faktor

tersebut berinteraksi dalam hubungan yang erat satu sama lain. Disfungsi sawar kulit memungkinkan masuknya rangsangan eksogen dan mengaktifkan keratinosit (sel epitel yang membentuk epidermis), yang mengeluarkan sitokin seperti timus dan aktivasi dari regulated chemokine (TARC) atau C-C Motif Chemokine Ligand 17 (CCL17), thymic stromal lymphopietin (TSLP), IL-25 dan IL-33, yang terpolarisasi menarik sel T ke dalam sel T-helper 2 (Th2). Sitokin seperti IL-4 dan IL-13 pada gilirannya disekresikan oleh sel Th2, menghasilkan penurunan ekspresi produk gen terkait penghalang seperti filaggrin. Sel Th2 juga mengeluarkan IL-4 dan IL-31, keduanya menyebabkan pruritus. (Nomura et al., 2018) DA juga sering dikaitkan dengan peningkatan kadar imunoglobulin E (IgE) serum dan riwayat alergi tipe I pribadi atau keluarga. Perjalanannya melibatkan kekambuhan kronis yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien. (Mastrafsi et al., 2022)

DA secara klinis bermanifestasi sebagai evolusi dari fase akut awal, ditandai dengan pruritus dan eritemato-vesikel atau papul. Memasuki fase kronis, kulit akan tampak lebih mengarah pada likenifikasi akibat remodeling jaringan dan fibrosis dermal sebagai akibat dari peradangan dan garukan pada kulit. Lesi akut dan kronis sering ditemukan pada individu yang sama, seringkali tumpang tindih, dan secara klinis terkadang sulit dibedakan. (Fania et al., 2022) Selain inflamasi pada kulit, DA juga ditandai dengan inflamasi sistemik yang bermanifestasi dengan komorbiditas atopik (asma, rinitis alergi), non-atopik (limfoma kulit), psikiatrik (kecemasan, depresi), disfungsi sawar epidermal, dan pruritus persisten. Dengan kejadian yang sangat tinggi pada masa kanak-kanak, kronisitas, efek buruk pada kualitas hidup pasien yang terkena dampak dan keluarga mereka, biaya sosial ekonomi yang sangat besar, dan perkembangan pilihan terapi baru yang menjanjikan, DA merupakan tantangan besar. (Mastrafsi et al., 2022)

Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat, biomarker adalah karakteristik yang ditentukan yang diukur sebagai indikator proses biologis normal, proses patogenik, atau respons terhadap paparan atau intervensi, termasuk intervensi terapeutik. (D. Bakker et al., 2023) Biomarker selalu ada untuk berbagai tujuan di kedokteran, terutama sebagai alat diagnostik. Namun untuk diagnosis dan pengobatan DA bergantung sepenuhnya pada skor klinis daripada dari penanda biokimia, dimana hal ini berbeda dengan penyakit kronis lainnya. (Renert-Yuval et al., 2021)

Saat ini terdapat kekurangan biomarker yang sesuai untuk DA, sebagian besar dikarenakan kesulitan pada pengambilan sampel. Sebagian besar pengetahuan yang ada tentang biomarker DA diperoleh dari studi yang dilakukan dari biopsi kulit, yang merupakan metode invasif dan berpotensi berbahaya terutama untuk bayi. Oleh karena itu, metode pengambilan sampel baru digunakan, seperti pengupasan plester kulit, untuk mengikuti perkembangan penyakit dan perawatannya. (Guttman-Yassky et al., 2019) Sumber sampel lain untuk analisis biomarker DA adalah serum pasien. Metode pengambilan sampel lainnya yang kurang invasif adalah bercak darah kering (DBS), yang terdiri dari tetesan darah yang dikumpulkan melalui kapiler dan diserap pada lapisan selulosa. DBS kemudian diekstraksi melalui buffer yang memadai dan diproses untuk analisis biomarker. Teknik ini minimal menyakitkan dan mudah diproses. Sumber sampel lain yang kurang invasif adalah air liur, terutama karena kemungkinan biomarker darah menyebar ke kelenjar ludah. (Puzzovio & Levi-Schaffer, 2021)

Oleh karena itu, kami membuat tinjauan pustaka ini untuk memaparkan biomarker yang dapat digunakan pada pasien dengan dermatitis atopik.

METODE

Penulis melakukan pencarian, seleksi, serta peninjauan berbagai literatur dengan metode tinjauan pustaka terkait pemeriksaan biomarker terkini pada pasien dengan dermatitis atopik dengan kata kunci biomarker dan dermatitis atopik. Sumber literatur yang dipilih untuk digunakan yaitu studi ilmiah terkait yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu dari tahun 2018 hingga 2023. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database yaitu PubMed dan Google

Scholar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Beberapa biomarker terkini untuk pasien dengan dermatitis atopik dapat dikelompokkan berdasarkan tujuan penggunaannya, sehingga dapat digunakan sebagai penanda keparahan klinis penyakit dan pemantauan perkembangan penyakit, sebagai alat penanda prognostik, skrining dan diagnosis. (Mastrafsi et al., 2022)

Thymus-and activation-regulated chemokine (TARC) atau C-C Motif Chemokine Ligand 17 (CCL17) dan C-C Motif Chemokine Ligand 27 (CCL27)

Beberapa penelitian telah menyelidiki hubungan antara biomarker serum dan tingkat keparahan DA, di mana TARC/CCL17 telah menunjukkan korelasi terkuat. CCL17 memainkan peran kunci dalam homing chemokine (C-C) receptor 4 (CCR4) yang mengekspresikan sel T ke kulit dan merupakan kemokin pengatur Th2 yang terlibat dalam pengaturan peradangan yang mungkin menjelaskan peran sentralnya, meskipun tidak spesifik dalam patogenesis DA. CCL27 diproduksi oleh keratinosit dan diduga berperan penting dalam inflamasi AD. Data menunjukkan korelasi antara tingkat keparahan AD dan CCL27 untuk mendukung hal ini. Namun peran inflamasi sentral dari CCL27 membatasi spesifitasnya dalam kaitannya dengan DA karena terlibat dalam berbagai penyakit kulit inflamasi kronis. (Holm et al., 2021)

Phytosphingosine (sphingoid base)

Phytosphingosine secara signifikan lebih rendah pada anak-anak yang mengembangkan DA dibandingkan dengan anak-anak yang tidak (median 240 pmol/mg vs. 540 pmol/mg, $p < 0,001$). Phytosphingosine memiliki efek anti-inflamasi dan menstimulasi diferensiasi epidermal melalui aktivasi reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom (PPARs), memberikan dukungan untuk penggunaan phytosphingosine sebagai modalitas pengobatan, tidak hanya untuk lesi yang terlihat dari berbagai gangguan kulit inflamasi, tetapi juga dalam konteks pencegahan. Phytosphingosine memiliki banyak peran dalam pembentukan dan pemeliharaan fungsi sawar kulit; namun, alasan tingkat Phytosphingosine yang lebih rendah pada stratum corneum (SC) anak-anak yang mengembangkan AD tidak jelas. (Rinnov et al., 2023).

Cluster of Differentiation 300a (CD300a)

CD300a adalah reseptor penghambat untuk sel mast dan eosinofil pada alergi inflamasi (AI). Alergi inflamasi (AI) adalah reaksi multipel yang terjadi pada penyakit umum, seperti asma, dermatitis atopik, dan alergi makanan. Pada subjek yang memiliki kecenderungan genetik (atopik), paparan alergen berulang dapat menyebabkan AI kronis, yang masih merupakan kebutuhan klinis penting yang belum terpenuhi, namun ekspresi spatiotemporal CD300a dan peran potensialnya dalam resolusi AI masih harus ditentukan. Baru-baru ini diterbitkan bahwa ekspresi CD300a total meningkat pada kulit dengan lesi DA dan ekspresinya berkorelasi positif dengan kondisi hipoksia dan angiogenesis pada kulit dengan DA. Selain itu, ekspresi CD300a meningkat secara signifikan pada sel B pada pasien DA dan menurun pada sel natural killer (NK) yang bersirkulasi. (Karra et al., 2018)

Interleukin-1 family (IL-18, IL1 β , CXCL8)

Interleukin-1 family, antara lain IL-18, IL-1RA, dan IL-36 γ semuanya diregulasi pada kulit lesi dibandingkan dengan kulit tanpa lesi. Kemokin C-X-C Motif Chemokine Ligand 2 (CXCL2), C-X-C Motif Chemokine Ligand 8 (CXCL8) atau IL-8, C-C Motif Chemokine Ligand 22 (CCL22), dan CCL27

serta defensin hBD1 dan hBD2 juga terdeteksi pada level tertinggi pada kulit dengan lesi. (Røpke et al., 2021)

Peran aktivasi imun bawaan dalam patogenesis DA pada infantil didukung oleh temuan tentang peningkatan IL-18 dan IL-1 β pada stratum corneum (SC) pasien dengan DA dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Temuan ini sesuai dengan laporan terbaru pada DA onset dini, di mana perubahan dalam sistem kekebalan bawaan sudah dapat dideteksi saat lahir. Peningkatan IL-18 sangat mencolok dan merupakan biomarker yang meningkat paling signifikan dibandingkan dengan kontrol yang sehat dalam suatu studi kohort, sangat terkait dengan disfungsi sawar kulit, dan juga berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Peningkatan ekspresi serum IL-18 terlihat pada anak-anak, pada SC orang dewasa dengan DA dan dalam serum bayi dan anak-anak dengan DA. Ditemukan juga CXCL8 (IL-8) meningkat secara signifikan di SC dan berkorelasi dengan keparahan penyakit dan disfungsi sawar kulit, yang selanjutnya mendukung peran aktivasi imun bawaan. Peran patomekanistik CXCL8 pada AD belum dipelajari. Level SC dari CXCL8 telah terbukti berkorelasi erat dengan SC IL 18; namun, hubungan mereka, jika ada, dalam patomekanisme terjadinya DA tidak diketahui. (McAleer et al., 2019)

Adipokin

Dalam penelitian terbaru, kadar adipokin serum dievaluasi dan dikaitkan dengan gambaran penyakit. Dua adipokin, adiponektin dan resistin, menunjukkan tingkat yang lebih rendah pada pasien DA dan kecenderungan berbanding terbalik dengan tingkat keparahan penyakit. Di sisi lain, kadar leptin meningkat pada pasien DA, namun tidak berkorelasi dengan keparahan penyakit. Tidak ditemukan korelasi antara kadar adipokin dan karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, indeks masa tubuh). (Jaworek et al., 2020)

Fatty-acid-binding protein 5 (FABP5)

Kulit menyediakan lingkungan mikro yang kaya lipid tetapi miskin nutrisi, dan lipid diperlukan untuk fungsi penghalang permeabel dari lapisan kornifikasi. FABP5 memodulasi penyerapan asam lemak, transportasi, dan metabolisme. FABP5 dikenal sebagai E-FABP karena terdeteksi di lapisan granular kulit normal dan membentuk fungsi pelindung kulit. Hubungan antara FABP5 dan DA, seperti yang ditunjukkan dalam beberapa penelitian yakni spektrometri massa kulit pada pasien DA menunjukkan bahwa lesi akut dan kronis mengekspresikan FABP5 lebih banyak secara signifikan. Hal ini dikarenakan FABP5 dapat terlibat dalam pengembangan dan perkembangan proses atopik dengan proses peradangan oleh T-helper 17 (Th17). (Lee et al., 2020)

Filaggrin dan Natural Moisturizing Factors (NMF)

Biomarker potensial yang terkait dengan disfungsi sawar kulit, seperti filaggrin (FLG) dan NMF mungkin berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan pada DA. Defisiensi filaggrin yang disebabkan oleh hilangnya fungsi mutasi pada gen filaggrin (LoF FLG) memainkan peran sentral dalam risiko terjadinya DA yang diwariskan. Filaggrin terdegradasi dalam stratum corneum (SC), melepaskan campuran asam amino higroskopis yang secara kolektif membentuk sebagian besar faktor pelembab alami (NMF), yang pada gilirannya berperan dalam fungsi penghalang kulit dan hidrasi. (Ní Chaoimh et al., 2020) NMF penting untuk hidrasi kulit, pH kulit, dan sifat mekanik SC, dan oleh karena itu merupakan biomarker yang relevan pada DA, penyakit yang ditandai dengan perubahan pada sawar kulit. (Tonicic et al., 2020).

Biomarker Lain

Dalam penelitian lain, C-C Chemokine Receptor 7 (CCR7) dan C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10) dapat menjadi biomarker diagnostik potensial untuk DA. Dalam suatu penelitian, ditemukan bahwa tingkat ekspresi CCR7 diregulasi pada pasien DA. Karena DA adalah penyakit

kompleks yang melibatkan berbagai sel imun seperti sel dendritik dan neutrofil, dapat dispekulasi bahwa CCR7 mungkin memediasi pergerakan sel dendritik dan neutrofil ke kelenjar getah bening yang menyebabkan kekeringan kulit pada DA dan menginduksi respon imun selanjutnya. (Li et al., 2022) CXCL10, protein 10 kilodalton (kDa) yang diklasifikasikan sebagai kemokin Th1, berikatan dengan C-X-C Motif Chemokine Receptor3 (CXCR3). CXCL10 menunjukkan aktivitas kemotaktik terhadap limfosit T teraktivasi dan monosit dalam darah tepi dan diproduksi oleh sel T teraktivasi, monosit, sel endotel, dan keratinosit. Pada pasien DA, level serum CXCL10 dan level ekspresi CXCL10 pada lesi kulit meningkat secara signifikan dibandingkan dengan level yang diamati pada kelompok kontrol. (Lang et al., 2021)

KESIMPULAN

Saat ini telah banyak biomarker yang diteliti pada pasien dengan dermatitis atopik yang disesuaikan dengan tujuan penggunaannya, sehingga dapat digunakan sebagai penanda keparahan klinis penyakit dan pemantauan perkembangan penyakit, sebagai alat penanda prognostik, skrining dan diagnosis. Dari literatur ini didapatkan bahwa terdapat beberapa biomarker yang dapat digunakan untuk pasien dengan dermatitis atopik antara lain TARC atau CCL17, CCL27, phytosphingosine, CD300a, Interleukin-1 family (IL-18, IL1 β , CXCL8), adipokin, FABP5, dan filaggrin.

DAFTAR PUSTAKA

Bakker, D., de Bruin-Weller, M., Drylewicz, J., van Wijk, F., & Thijs, J. (2023). Biomarkers in atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(5), 1163-1168. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2023.01.019>

Bakker, D. S., Nierkens, S., Knol, E. F., Giovannone, B., Delemarre, E. M., van der Schaft, J., van Wijk, F., de Bruin-Weller, M. S., Drylewicz, J., & Thijs, J. L. (2021). Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(1), 189-198. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2020.04.062>

Fania, L., Moretta, G., Antonelli, F., Scala, E., Abeni, D., Albanesi, C., & Madonna, S. (2022). Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/IJMS23052684>

Guttman-Yassky, E., Diaz, A., Pavel, A. B., Fernandes, M., Lefferdink, R., Erickson, T., Canter, T., Rangel, S., Peng, X., Li, R., Estrada, Y., Xu, H., Krueger, J. G., & Paller, A. S. (2019). Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*, 155(12), 1358-1370. <https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2019.2983>

Holm, J. G., Hurault, G., Agner, T., Clausen, M. L., Kezic, S., Tanaka, R. J., & Thomsen, S. F. (2021). Immunoinflammatory Biomarkers in Serum Are Associated with Disease Severity in Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 237(4), 513-520. <https://doi.org/10.1159/000514503>

Jaworek, A. K., Szepietowski, J. C., Szafraniec, K., Jaworek, M., Hałubiec, P., Wojas-Pelc, A., & Pokorski, M. (2020). Adipokines as Biomarkers of Atopic Dermatitis in Adults. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 1-12. <https://doi.org/10.3390/JCM9092858>

Karra, L., Singh Gangwar, R., Shamri, R., Puzovio, P. G., Cohen-Mor, S., Levy, B. D., & Levi-Schaffer, F. (2018). Leukocyte CD300a Contributes to the Resolution of Murine Allergic Inflammation. *The Journal of Immunology*, 201(10), 2998-3005. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1801000>



- Lang, C. C. V., Renert-Yuval, Y., Del Duca, E., Pavel, A. B., Wu, J., Zhang, N., Dubin, C., Obi, A., Chowdhury, M., Kim, M., Estrada, Y. D., Krueger, J. G., Kaderbhai, H., Semango, G., Schmid-Grendelmeier, P., Brügggen, M. C., Masenga, J. E., & Guttman-Yassky, E. (2021). Immune and barrier characterization of atopic dermatitis skin phenotype in Tanzanian patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 127(3), 334-341. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2021.04.023>
- Langan, S. M., Irvine, A. D., & Weidinger, S. (2020). Atopic dermatitis. *The Lancet*, 396(10247), 345-360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
- Lee, J., Kim, B., Chu, H., Zhang, K. L., Kim, H., Kim, J. H., Kim, S. H., Pan, Y., Noh, J. Y., Sun, Z. W., Lee, J., Jeong, K. Y., Park, K. H., Park, J. W., Kupper, T. S., Park, C. O., & Lee, K. H. (2020). FABP5 as a possible biomarker in atopic march: FABP5-induced Th17 polarization, both in mouse model and human samples. *EBioMedicine*, 58. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2020.102879>
- Li, C., Lu, Y., & Han, X. (2022). Identification of Effective Diagnostic Biomarkers and Immune Cell Infiltration in Atopic Dermatitis by Comprehensive Bioinformatics Analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.917077>
- Mastrafsi, S., Vrioni, G., Bakakis, M., Nicolaidou, E., Rigopoulos, D., Stratigos, A. J., & Gregoriou, S. (2022). Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, 11(16). <https://doi.org/10.3390/JCM11164639>
- McAleer, M. A., Jakasa, I., Hurault, G., Sarvari, P., McLean, W. H. I., Tanaka, R. J., Kezic, S., & Irvine, A. D. (2019). Systemic and stratum corneum biomarkers of severity in infant atopic dermatitis include markers of innate and T helper cell-related immunity and angiogenesis. *British Journal of Dermatology*, 180(3), 586-596. <https://doi.org/10.1111/BJD.17088>
- Ní Chaoimh, C., Nico, C., Puppels, G. J., Caspers, P. J., Wong, X. F. C. C., Common, J. E., Irvine, A. D., & Hourihane, J. O. B. (2020). In vivo Raman spectroscopy discriminates between FLG loss-of-function carriers vs wild-type in day 1-4 neonates. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 124(5), 500-504. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2020.01.022>
- Nomura, T., Honda, T., & Kabashima, K. (2018). Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *International Immunology*, 30(9), 419-428. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXY015>
- Puzzovio, P. G., & Levi-Schaffer, F. (2021). Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.747364>
- Renert-Yuval, Y., Thyssen, J. P., Bissonnette, R., Bieber, T., Kabashima, K., Hijnen, D. J., & Guttman-Yassky, E. (2021). Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(4), 1174-1190.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.01.013>
- Rinnov, M. R., Halling, A. S., Gerner, T., Ravn, N. H., Knudgaard, M. H., Trautner, S., Goorden, S. M. I., Ghauharali-van der Vlugt, K. J. M., Stet, F. S., Skov, L., Thomsen, S. F., Egeberg, A., Rosted, A. L. L., Petersen, T., Jakasa, I., Riethmüller, C., Kezic, S., & Thyssen, J. P. (2023). Skin biomarkers predict development of atopic dermatitis in infancy. *Allergy*, 78(3), 791-802. <https://doi.org/10.1111/ALL.15518>
- Röpke, M. A., Mekulova, A., Pipper, C., Eisen, M., Pender, K., Spee, P., & Kezic, S. (2021). Non-invasive assessment of soluble skin surface biomarkers in atopic dermatitis patients-Effect of



treatment. *Skin Research and Technology : Official Journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 27(5), 715-722.
<https://doi.org/10.1111/SRT.13006>

Toncic, R. J., Kezic, S., Hadzavdic, S. L., Marinovic, B., & Jakasa, I. (2020). Stratum Corneum Biomarkers in Atopic Dermatitis: Biological and Spatial Variability. *The Open Biomarkers Journal*, 10(1), 47-54. <https://doi.org/10.2174/1875318302010010047>

Yu, L., & Li, L. (2022). Potential biomarkers of atopic dermatitis. *Frontiers in Medicine*, 9, 1028694. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.1028694/BIBTEX>

Zhong, Y., Qin, K., Li, L., Liu, H., Xie, Z., & Zeng, K. (2021). Identification of Immunological Biomarkers of Atopic Dermatitis by Integrated Analysis to Determine Molecular Targets for Diagnosis and Therapy. *International Journal of General Medicine*, 14, 8193-8209. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S331119>