

The Impact of Psychological Stress on Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review

Bayu Putra Wibowo^{1*}, Bagas Ekasangga Sasongko¹, Dedianto Hidajat²

¹ Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia.

² Bagian Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i2.4506>

Article Info

Received : May 12, 2024

Revised : June 19, 2024

Accepted : June 25, 2024

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory condition affecting 10-30% of children worldwide, with a small proportion persisting into adulthood. The exact etiology of AD remains unknown, but psychological stress is suspected to be a trigger, although the mechanisms are not yet clearly understood. Psychological stress can influence hormones and dysregulate biochemical mediators in the body, contributing to the pathophysiology of AD. A literature search was conducted using databases such as PubMed and Google Scholar, following the Preferred Reporting System for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines. The search results were filtered according to predefined inclusion and exclusion criteria and assessed for quality using appropriate evaluation instruments. Data from 231,643 patients aged 2-17 years from the final four studies used indicate that children experiencing psychological stress, either due to existing psychological disorders or indirectly through disease management by their parents, are more likely to develop AD compared to normal children. This is related to stress affecting the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, increasing pro-inflammatory cytokines and cortisol, thereby affecting skin changes. Stress in children tends to trigger AD, and AD can also cause stress in children, impacting their quality of life, making it crucial to prevent stress in children.

Keywords: Child, Atopic Dermatitis, Psychological Stress

Citation

Wibowo, B. P., Sasongko, B. E., & Hidajat, D. (2024). Pengaruh Stres Psikologis pada Dermatitis Atopik Tipe Anak: Sebuah Tinjauan Sistematis. *Jurnal Kedokteran Unram*, 13(2), 75-82. DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i2.4506>

Pendahuluan

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit inflamasi kronis dan kambuhan yang ditandai dengan lesi kulit eksim, xerosis, likenifikasi, dan pruritus [1]. DA menyerang 10-30% anak-anak di seluruh dunia dan bertahan hingga dewasa dalam sebagian kecil kasus, mempengaruhi sekitar 2-10% populasi orang dewasa, dengan prevalensi yang meningkat selama beberapa dekade terakhir di masyarakat perkotaan [2]. Meskipun etiologi pasti DA belum diketahui, data laboratorium dan klinis menunjukkan patogenesis multifaktorial yang terdiri dari faktor genetik dan lingkungan [3]. Stres adalah salah satu dari pemicu DA. Meskipun istilah "stres" mencakup stres fisiologis dan psikologis, untuk tujuan tinjauan ini, kami akan fokus pada stres

psikologis dan perannya dalam DA. Selain itu, DA mungkin merupakan manifestasi pertama dari *atopik march*, yang ditandai dengan berkembangnya asma dan rinitis alergi pada usia lanjut [4].

Fenomena stres bersifat multifaktorial dan dampaknya terhadap anak sangat kompleks dan seringkali merugikan. Pengalaman stres di awal kehidupan pada anak-anak dapat mendorong perkembangan masalah perilaku dan emosional jangka pendek dan jangka panjang yang dapat meningkatkan risiko gangguan kesehatan mental dan fisik saat dewasa [5]. Selain itu, pola untuk mengatasi stres, baik menguntungkan atau merugikan, dikembangkan pada masa kanak-kanak dan mungkin berlangsung seumur hidup [6]. Mengingat hal ini dan mengingat setengah

Email: bayuputrawibowo@gmail.com

dari seluruh kondisi kesehatan mental pada anak-anak dimulai sebelum usia 14 tahun, maka penting untuk mengidentifikasi dan mengatasi kebutuhan psikologis dan stres anak sejak dini [7].

Kulit merupakan organ tubuh terbesar dan dilengkapi dengan kemampuan metabolisme dan endokrin yang memfasilitasi kontrol homeostasis antara lingkungan internal dan eksternal [8, 9]. Ciri khas DA adalah kegagalan dari fungsi epitel, yang dibuktikan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi kulit, peningkatan kehilangan air transepidermal, hiperiritabilitas, dan perubahan pengiriman keringat ke permukaan epidermis [10]. Dipersarafi oleh jaringan serat sensorik kulit yang luas, kulit mengekspresikan banyak neurotransmitter dan reseptor neuropeptida yang sama dengan sistem saraf pusat, termasuk hormon pelepas kortikotropin (CRH), serotonin, prolaktin, dan substansi P (SP). Selain itu, kulit terlibat dalam komunikasi antara sistem kekebalan, saraf, dan endokrin, dengan *crosstalk* dua arah yang terjadi antara sistem ini melalui berbagai mediator biokimia [11]. Disregulasi mediator ini di sistem saraf pusat (SSP) dan kulit secara unik berkontribusi terhadap patofisiologi DA [12]. Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini dilakukan untuk menginvestigasi efek dari stres psikologis terhadap DA berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini.

Metode

Strategi Pencarian

Penulis melakukan pencarian studi dari berbagai pusat data daring yang valid yaitu PubMed dan google scholar sejak tanggal 1 Januari 2014 - 1 Januari 2024 mengikuti alur dan kaidah pencarian dari *Preferred Reporting System for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* untuk mencari seluruh studi yang mengobservasi efek dari stres psikologis terhadap DA. Pencarian studi pada kajian sistematis ini menggunakan kata kunci "(Psychological stress OR Psychology OR Mental stress OR Mental state OR Mental status) AND (Atopic Dermatitis) AND (Children OR Child OR Infant)".

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi yang ditetapkan pada kajian sistematis ini adalah sebagai berikut: 1) merupakan penelitian tentang efek ataupun hubungan antara stres psikologis dengan DA; 2) memiliki desain penelitian uji acak terkendali atau *Randomized Controlled Trial (RCT)*, uji eksperimental, atau observasional. Kami mengeklusi studi yang memiliki salah satu atau lebih kriteria eksklusi yang kami tetapkan yaitu: 1) studi yang dilaksanakan dan/atau dipublikasikan sebelum tahun 2014; 2) studi tidak dipublikasikan dalam bahasa inggris atau bahasa indonesia; 3) tidak tersedia *full text* dari

studi tersebut. Alur pencarian studi bisa dilihat pada **Bagan 1**.

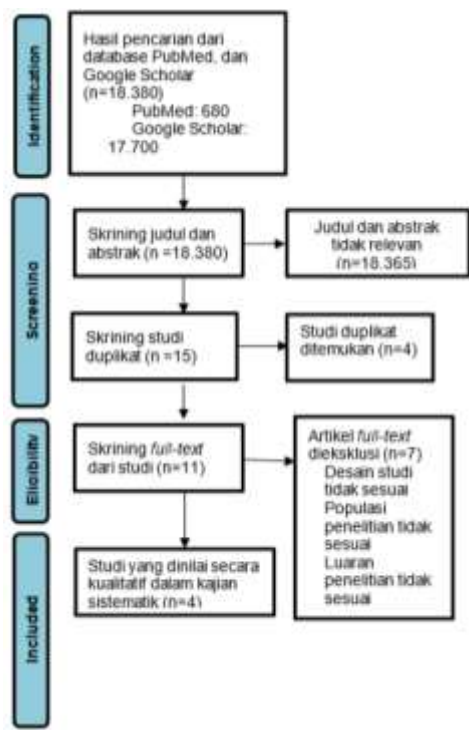
Penyaringan Data

Penyaringan artikel studi dilakukan dalam beberapa tahap. Tahap pertama, dilakukan penyaringan judul dan abstrak studi. Studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi sedangkan studi yang memenuhi kriteria akan dilibatkan ke dalam tahap penyaringan yang selanjutnya yaitu tahap penyaringan studi duplikat serta ketersediaan *full text* dari studi tersebut. Apabila data atau artikel pada studi yang bersangkutan tidak lengkap maka studi tersebut akan dieksklusi. Akhirnya akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada sintesis kualitatif.

Pengumpulan data dan Penilaian Kualitas Publikasi

Data yang diambil dan selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel kajian sistematis adalah: 1) Karakteristik populasi studi; 2) Jenis penelitian; 3) Metode penentuan tingkat stres; 4) Diagnosis DA; 5) Luaran dari masing-masing studi.

Kualitas studi inklusi dinilai menggunakan kriteria *CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trials)* untuk artikel jenis Uji Acak Terkendali atau *Randomized Controlled Trial (RCT)*, *TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs)* untuk artikel jenis eksperimental tanpa randomisasi, dan *STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)* untuk artikel jenis observasional. Kriteria tersebut terdiri dari atas 25 butir (*CONSORT*), 22 butir (*TREND*), dan 22 butir (*STROBE*) penjabaran dengan masing-masing butir bernilai 1 poin. Penilaian kualitas artikel dilakukan secara bersamaan oleh seluruh penulis.



Bagan 1. Alur Pencarian Studi

Dari pencarian studi di pusat data daring dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan menghasilkan 18.380 studi, serta menghasilkan 15 studi setelah dilakukan skrining judul dan abstrak. Selanjutnya, dilakukan penyaringan terkait studi duplikat dan didapatkan 11 artikel yang dilanjutkan ke tahap penyaringan *full text* terkait desain penelitian serta luaran dari penelitian tersebut. Akhirnya didapatkan sebanyak 4 artikel yang diinklusi pada artikel kajian sistematis ini untuk yang selanjutnya akan dilakukan analisis.

Karakteristik Studi Inklusi

Karakteristik studi yang diinklusi pada kajian sistematis ini bisa dilihat pada **Tabel 1**. Sejumlah 231.643 pasien (*range*: 64-228.898) dilibatkan dalam kajian sistematis ini dengan rata-sampel berusia 2-17 tahun. Seluruh studi yang dilibatkan memiliki desain studi potong lintang. Lokasi penelitian dari studi-studi inklusi berada di Inggris, Amerika, dan Australia.

Hasil penilaian kualitas publikasi menunjukkan bahwa total poin terendah yang didapatkan pada STROBE sebesar 20.00/22.00 (*range*: 20.00-21.00). Hal ini menunjukkan bahwa pada seluruh studi memiliki kualitas baik yang ditandai dengan melebihi 2/3 dari total skor masing-masing penilaian.

Hasil dan Pembahasan
Hasil Penyaringan Data

Tabel 1. Penelitian hubungan stres dengan DA pada anak

Penulis, tahun publikasi	Jenis penelitian	Karakteristik populasi (jumlah sampel)	Metode penentuan tingkat stres	Diagnosis Dermatitis Atopik	Luaran
Mitchell, 2015	Studi potong lintang	Anak usia 2-12 tahun yang terdiagnosis DA >3 bulan tanpa ada penyakit kronis yang lain (n=64)	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) emotional symptom questionnaire</i>	Diagnosis oleh dermatologis	Kesulitan emosional pada kelompok DA parah dibandingkan pada kelompok DA ringan atau sedang memiliki hasil yang signifikan (p=0.004)
Mitchel, 2016	Studi potong lintang	Anak usia 2-12 tahun yang terdiagnosis DA >3 bulan tanpa ada penyakit kronis yang lain (n=128)	<i>The Eyberg Child Behavior Inventory</i>	Diagnosis oleh dermatologis	Skor keparahan DA pada anak dengan hubungan anak dan orang tua yang baik memiliki hasil yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol (p=0.001)
Cheng, 2021	Studi potong lintang	Anak usia 5-17 tahun yang terdiagnosis DA (n=2553)	<i>Columbia impairment scale (CIS)</i>	Diagnosis oleh dermatologis	Anak dengan DA memiliki skor total CIS yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan anak tanpa DA (p=0.009)
Hou, 2021	Studi potong lintang	Anak usia 2-17 tahun yang terdiagnosis DA (n=228898)	Diagnosis gangguan psikologis (Depresi/ADHD/Gangguan emosi/gangguan perilaku/Kecemasan) oleh ahli	Diagnosis oleh dermatologis	Beberapa anak dengan gangguan psikologis (Depresi/ADHD/Gangguan emosi/gangguan perilaku/Kecemasan) memiliki tingkat keparahan dan prevalensi yang tinggi pada kelompok DA dibandingkan kontrol (p<0.001)

Hubungan Stres Psikologis Dengan Dermatitis Atopik Tipe Anak

DA didiagnosis melalui pemeriksaan klinis terutama berdasarkan gambaran morfologi dan distribusi lesi. Pada tahun 1980, Georg Rajka dan Jon Hanifin mengusulkan modifikasi kriteria diagnostik untuk DA. Kumpulan kriteria yang dimodifikasi ini telah terbukti memiliki sensitivitas tinggi, hingga 93-96% menurut beberapa penelitian [13], dan kumpulan kriteria ini telah digunakan sebagai dasar untuk versi kriteria diagnostik DA yang lebih baru [14]. Menurut kriteria asli Hanifin dan Rajka, seorang pasien didiagnosis menderita DA ketika setidaknya ditemukan 3 dari 4 gejala mayor dan setidaknya 3 dari 23 gejala minor. Namun, kriteria minor tidak praktis untuk digunakan dalam praktik klinis [4].

Stressor dipahami sebagai tuntutan apa pun yang dinilai oleh individu terlalu berlebihan terhadap sumber dayanya [6]. Oleh karena itu stres merupakan respon individu terhadap berbagai macam tuntutan. Secara garis besar, stres dapat dikategorikan menjadi kronis atau akut. Stres kronis pada anak-anak didefinisikan sebagai proses di mana setiap pemicu stres mengakibatkan pelepasan mediator primer seperti kortisol dalam waktu lama dan menempatkan anak pada risiko dampak sekunder negatif [15]. Sebaliknya, stres akut menghasilkan respons sementara dengan kembalinya homeostasis setelah penyelesaian satu peristiwa yang mengancam secara psikologis atau fisik. Stres akut terjadi dengan cepat dan berakhir dengan cepat, umumnya terjadi sebagai reaksi terhadap kejadian yang tidak terduga [16]. Penindasan yang berkelanjutan, kekerasan di lingkungan sekitar, pelecehan, penelantaran, masalah dalam keluarga (penyalahgunaan obat-obatan oleh orang tua, alkoholisme, penyakit mental, kekerasan dalam rumah tangga, dan perceraian) dan pertengkaran dengan teman dapat menjadi pencetus stres pada anak [6, 16, 17, 18, 19]. Peristiwa buruk pada masa kanak-kanak dapat menyebabkan dampak kesehatan yang buruk di masa kanak-kanak seperti keterlambatan bahasa, masalah perilaku, dan terkait erat dengan dampak kesehatan negatif di masa dewasa termasuk penyakit jantung, depresi, alkoholisme, dan penggunaan obat-obatan terlarang [20, 21, 22].

Gejala perilaku akibat stres pada anak dapat berupa terlihat berbeda dibandingkan anak lainnya, terlihat suram dalam menjalani hari, ketidaknyamanan menggunakan obat, kesulitan ketika di sekolah dan bergaul, makan yang tidak baik dan tidak teratur, serta perilaku di keluarga yang tidak kondusif [23]. Apakah stres pada tahap awal mempengaruhi hasil kesehatan di masa kanak-kanak atau di masa dewasa nanti bergantung pada identifikasi segera kondisi stres dan

stressor pada anak, rujukan ke layanan masyarakat, dan memperkuat hubungan orang tua dengan anak [22].

Tinjauan sistematis yang dilakukan menginklusi 4 studi utama yang mengobservasi terkait efek dari stres psikologis maupun kondisi psikologis anak yang dimanifestasikan ke dalam beberapa hal, jika berkaca pada hasil pencarian, yaitu tingkat kestabilan emosional anak, gangguan perilaku dan kepribadian anak, serta beberapa gangguan-gangguan psikologis lain. Seluruh faktor-faktor stres psikologis ataupun gangguan psikologis yang dilibatkan dalam seluruh studi inklusi menunjukkan memiliki hubungan yang signifikan terhadap prevalensi, angka kejadian, ataupun tingkat keparahan DA dari seluruh sampel pada tiap studi. Hal ini mengindikasikan bahwa aspek psikoneuroimunologi juga memiliki peran yang signifikan terhadap perjalanan DA baik itu angka kejadian, prevalensi, maupun tingkat keparahan. Meskipun begitu, mekanisme rinci terkait proses antara stres psikologis terhadap DA pada anak masih belum sepenuhnya jelas. Namun hipotesis yang dianut oleh seluruh studi inklusi melibatkan aspek psikoneuroimunologi [24, 25, 26, 27].

Psikoneuroimunologi adalah bidang interdisipliner yang secara khusus mengkaji persilangan biokimia antara otak, perilaku, dan sistem kekebalan. Bukti saat ini menunjukkan bahwa patogenesis DA bersifat multifaktorial, tidak hanya mencakup aspek disfungsi sawar epidermis, namun juga inflamasi yang dipicu oleh sel T *helper* tipe 2 (Th2) [28]. Penyakit ini juga dimodifikasi oleh mediator neuroendokrin seperti histamin melalui reseptor histamin H4 atau glukokortikoid (GCs) dari sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) [29, 30]. Diketahui bahwa DA dipicu atau diperburuk oleh stres psikologis [28]. Baik pada pasien anak-anak maupun dewasa, DA sering menyebabkan penurunan kualitas hidup yang signifikan, yang mengakibatkan stres psikologis. Stres psikologis, melalui sumbu HPA, menyebabkan pelepasan GC endogen yang sangat penting dalam mengatur peradangan DA [29].

Sumbu HPA memiliki fungsi yang sangat penting, termasuk respons terhadap stres psikologis dan fisik, serta faktor inflamasi [31]. Hormon pelepas kortikotropin (CRH) adalah komponen utama sumbu HPA, yang berfungsi sebagai pengatur utama respon stres. CRH dilepaskan dari inti paraventricular hipotalamus dalam pola pulsatil, dengan peningkatan besaran dan frekuensi akibat stres akut [32]. Hormon ini mengontrol sumbu HPA, serta berbagai respon stres perilaku dan otonom oleh dua reseptor CRH, CRH-R1 dan CRH-R2. Sistem CRH juga mencakup protein pengikat CRH, suatu glikoprotein yang mengikat dan memodulasi aktivitas reseptor CRH [33]. Selain itu, CRH

mengatur homeostasis sistemik dan kulit [34], menginduksi sekresi peptida turunan *pro-opiomelanocortin* (POMC) dari hipofisis anterior, termasuk hormon adrenokortikotropik (ACTH) dan hormon perangsang melanosit alfa (α -MSH). β -endorfin ACTH menunjukkan efek langsung pada pigmentasi. α -MSH memiliki efek anti-inflamasi yang kuat [35], dan β -endorfin menunjukkan sifat analgesik, imunomodulator, dan anti-inflamasi [34]. Selama stres psikologis, aktivasi sumbu HPA telah dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-4, IL-6, IL-18, dan TNF- α), mungkin melalui aksi ACTH [36]. Selain itu, ACTH diketahui memediasi respon inflamasi dengan menstimulasi produksi GC adrenal (kortisol pada manusia), yang bekerja di banyak sel dan jaringan untuk mengatur homeostasis [34]. Sebagai molekul efektor penting dari sumbu HPA, GC disekresi secara teratur, dengan penghambatan umpan balik yang memodulasi sumbu HPA [37]. GC mempengaruhi transkripsi elemen respon glukokortikoid dari gen target yang terlibat dalam respon anti-inflamasi [38]. GC adalah mediator utama untuk memodulasi respon inflamasi pada stres psikologis. Faktanya, salah satu mekanisme patogenik utama penyakit alergi kronis, seperti DA atau asma, adalah adanya respon Th2 yang lebih besar yang berkorelasi dengan rendahnya kadar kortisol dan GC [39].

Banyak kelainan kulit kronis, termasuk psoriasis, dermatitis seboroik, rosasea, dan DA sangat dipengaruhi oleh stres psikologis. Namun, mekanisme yang menyebabkan patologi ini belum dipahami dengan jelas [40]. Melalui sumbu HPA, perubahan imunologi yang disebabkan oleh respon stres neuroendokrin endogen berbeda dengan perubahan immunosupresif akibat dosis terapeutik GC yang diterapkan dalam dermatologi. Penurunan respon dari sumbu HPA pada pasien DA diperkirakan disebabkan oleh penyakit itu sendiri dan bukan akibat penggunaan GC topikal [41]. Beberapa laporan menyatakan bahwa profil sitokin kronis yang dominan Th2 bertindak sebagai mekanisme umpan balik negatif untuk menurunkan respon sumbu HPA. Oleh karena itu, diamati bahwa IL-4 dan sitokin Th2, secara langsung menghambat ekspresi POMC di hipofisis anterior sebanding dengan konsentrasinya.

Hubungan antara stres psikologis dan penyakit kulit inflamasi kronis seperti DA terutama pada anak-anak sangatlah kompleks. Di satu sisi, pasien dengan DA telah terbukti mengalami penurunan produksi kortisol dan ACTH berdasarkan uji coba *Trier Social Stress Test* bila dibandingkan dengan kontrol non-atopik. Pasien DA mengalami penurunan reaktivitas sumbu HPA yang dinilai dengan pengukuran kortisol dan ACTH [42]. Di sisi lain, DA dapat menimbulkan

stres psikologis dan pelepasan GC [28]. Oleh karena itu, peningkatan GC kronis mengganggu sinyal neuroendokrin dan dapat menyebabkan peradangan saraf, neurotoksisitas, dan gangguan kognitif [43]. Sebuah studi menilai efek stres yang diinduksi DA pada model tikus DA dan hasilnya menunjukkan bahwa stres psikologis terkait DA meningkatkan aktivasi astroglial dan mikroglial, ekspresi sitokin neuroinflamasi, dan hilangnya marker neuronal [44].

Karena rasa gatal pada DA, menggaruk dapat menyebabkan luka, sehingga meningkatkan risiko infeksi bakteri sekunder. Dokter telah menyadari bahwa bakteri dan mikroorganisme lain merupakan pemicu etiologi DA [28]. Stres psikologis juga terbukti menghambat produksi AMP yang terbukti mengakibatkan peningkatan risiko infeksi kulit yang parah [45]. Aberg dkk. melaporkan bahwa stres psikologis meningkatkan keparahan infeksi kulit pada tikus dengan menurunkan kadar dua AMP penting (AMP terkait cathelin dan beta-defensin 3) di epidermis, sehingga mengurangi pengirimannya ke *lamellar bodies*. Hal ini mungkin disebabkan oleh peningkatan produksi GC endogen sebagai respons terhadap stres [45]. Selain itu, telah terbukti bahwa penghambatan CRH dan GCs menurunkan keparahan infeksi dengan membiarkan tingkat AMP meningkat kembali ke tingkat awal [45].

Kesimpulan

DA adalah penyakit inflamasi kronis pada kulit yang diakibatkan oleh interaksi antara faktor stres lingkungan dan respons stres psikologis. Tinjauan sistematis ini menggambarkan hubungan dua arah antara DA dan stres psikologis. Di satu sisi, DA menghasilkan stres psikologis pada pasien dengan penyakit tersebut. Sebaliknya, DA juga dapat diperburuk oleh stres psikologis. Saat ini, aktivasi sumbu HPA dianggap sebagai mediator molekuler respon stres psikologis, yang menghasilkan efek besar pada reaksi neuroimun dan fungsi sawar kulit. Disfungsi sumbu HPA telah dijelaskan pada pasien DA. Karena peradangan dan fungsi sawar kulit merupakan dua komponen kunci dari mekanisme patogenik DA, penelitian mengenai respons stres psikologis menjadi hal yang menarik. Paradoksnya, stres psikologis akut, yang bekerja melalui aktivasi sumbu HPA, menampilkan respons metabolik yang memberikan manfaat langsung bagi inang (ditunjukkan oleh model murine DA). Dengan demikian, stresor eksogen yang bekerja dalam jangka waktu singkat mungkin berdampak terhadap peradangan. Namun, paparan yang berlebihan dapat membahayakan peradangan dan fungsi pelindung kulit. Oleh karena itu, efek stres

psikologis pada DA bisa menguntungkan atau merugikan, yang bergantung pada durasi stresor atau beragam pengaruh pada peradangan dan fungsi pelindung kulit.

Kemajuan dalam menjelaskan hubungan neuroimun ini akan menyempurnakan pemahaman kita tentang bagaimana stres psikologis mempengaruhi DA. Selain itu, agen psikofarmakologis yang memodulasi reseptor saraf yang memodulasi peradangan merupakan pilihan yang menarik untuk pengobatan untuk tidak hanya DA, tetapi juga penyakit kulit inflamasi yang dimediasi stres lainnya.

Referensi

- [1] A. D. Benedetto, R. Agnihotri and L. Y. McGirt, "Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 129, no. 1, pp. 14-30, 2009.
- [2] L. Kolb and S. J. Atopic Dermatitis, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [3] J. Kim, B. E. Kim and D. Y. M. LEung, "Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications," *Allergy and Asthma Proceeding*, vol. 40, no. 2, pp. 84-92, 2019.
- [4] L. F. Eichenfield, W. L. Tom, S. L. Chamlin, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, E. L. Simpson and T. Berger, "GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS," *Journal of Academy of Dermatology*, vol. 70, no. 2, pp. 338-351, 2014.
- [5] L. Atkinson, B. Jamieson, J. Khoury, J. Ludmer and A. Gonzalez, "Stress Physiology in Infancy and Early Childhood: Cortisol Flexibility, Attunement and Coordination," *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 28, no. 8, 2016.
- [6] T. Lynch, S. L. Davis, A. H. Johnson, L. Gray, E. Coleman and S. R. Philips, "Definitions, theories, and measurement of stress in children," *Journal of Pediatric Nursing*, vol. 66, pp. 202-212, 2022.
- [7] World Health Organization (WHO), "Mental health of adolescents," WHO, 17 November 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>. [Accessed 1 January 2024].
- [8] S. Kazem, E. C. Linssen and S. Gibbs, "Skin metabolism phase I and phase II enzymes in native and reconstructed human skin: a short review," *Drug Discovery Today*, vol. 24, no. 9, pp. 1899-1910, 2019.
- [9] F. Fatima, A. Das, P. Kumar and D. Datta, "Skin and Metabolic Syndrome: An Evidence Based Comprehensive Review," *Indian Journal of Dermatology*, vol. 66, no. 3, pp. 302-307, 2021.
- [10] G. M. O'Regan, A. Sandilands, W. H. I. McLean and A. D. Irvine, "Filaggrin in atopic dermatitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 123, no. 2, pp. 2-6, 2009.
- [11] A. Meloun and B. Leon, "Sensing of protease activity as a triggering mechanism of Th2 cell immunity and allergic disease," *Frontiers in Allergy*, vol. 21, no. 4, 2023.
- [12] J. R. Shelley, B. J. McHugh, J. Wills, J. R. Dorin, R. Weller and D. J. Clarke, "A mechanistic evaluation of human beta defensin 2 mediated protection of human skin barrier in vitro," *Science Reports*, vol. 13, no. 1, p. 2271, 2023.
- [13] D. De, A. J. Kanwar and S. Handa, "Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India," *Journal of European Academic Dermatovenereology*, vol. 20, no. 7, pp. 853-859, 2006.
- [14] S. C. Lee, "Various diagnostic criteria for atopic dermatitis (AD): A proposal of Reliable Estimation of Atopic Dermatitis in Childhood (REACH) criteria, a novel questionnaire-based diagnostic tool for AD," *Journal of Dermatology*, vol. 43, no. 4, pp. 376-384, 2016.
- [15] E. M. Condon, A. L. Tobon, L. C. Mayes and L. S. Sadler, "Acceptability and Feasibility of Hair and Salivary Biomarker Collection Among Multiethnic School-Age Children," *Maternal Child Health Journal*, vol. 24, no. 7, pp. 865-874, 2020.
- [16] T. J. Blake, H. E. Family and J. M. Cobb, "Every day I worry about something': A qualitative exploration of children's experiences of stress and coping," *British Journal of Health Psychology*, vol. 24, no. 4, pp. 931-952, 2019.
- [17] M. Yonas, N. E. Lange and J. C. Celedon, "Psychosocial stress and asthma morbidity," *Current opinion on Allergy and Clinical Immunology*, vol. 12, no. 2, pp. 202-210, 2012.
- [18] L. V. Scaramella, S. Preston, S. P. Mirabile, S. Robison and K. Callahan, "Parenting and Children's Distress Reactivity during Toddlerhood: An Examination of Direction of Effects," *Social Development*, vol. 17, no. 3, pp. 578-595, 2008.
- [19] P. F. Cronholm, C. M. Forke, R. Wade, M. H. Meritt, M. Davis and M. H. Schwarz, "Adverse Childhood Experiences: Expanding the Concept of Adversity," *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 49, no. 3, pp. 354-361, 2015.

- [20] T. E. Arpawong, K. Mekli, J. Lee, D. f. Phillips, M. Gatz and C. A. Prescott, "A longitudinal study shows stress proliferation effects from early childhood adversity and recent stress on risk for depressive symptoms among older adults," *Aging Mental Health*, vol. 26, no. 4, pp. 870-880, 2022.
- [21] N. Burke, J. L. Hellman, B. G. Scott, C. F. Weems and V. G. Carrion, "The impact of adverse childhood experiences on an urban pediatric population," *Child Abuse and Negligence*, vol. 35, no. 6, pp. 408-413, 2011.
- [22] A. M. Mithcell and R. Kostolansky, "A Systematic Review of Trials to Improve Child Outcomes Associated With Adverse Childhood Experiences," *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 56, no. 5, pp. 756-764, 2019.
- [23] Iio M, Hamaguchi M, Nagata M, Yoshida K. Stressors of School-age Children With Allergic Diseases: A Qualitative Study. *J Pediatr Nurs*. 2018 Sep-Oct;42:e73-e78. doi: 10.1016/j.pedn.2018.04.009. Epub 2018 May 8. PMID: 29752045
- [24] A. E. Mitchell, J. A. Fraser, J. Ramsbotham, A. Morawska and P. Yates, "Childhood atopic dermatitis: a cross-sectional study of relationships between child and parent factors, atopic dermatitis management, and disease severity," *International Journal of Nursing Study*, vol. 52, no. 1, pp. 216-228, 2015.
- [25] A. E. Mitchell, J. E. Fraser, A. Morawska, J. Ramsbotham and P. Yates, "Parenting and childhood atopic dermatitis: A cross-sectional study of relationships between parenting behaviour, skin care management, and disease severity in young children," *International Journal of nursing study*, vol. 64, pp. 72-85, 2016.
- [26] A. Hou and J. I. Silverberg, "Predictors and age-dependent pattern of psychologic problems in childhood atopic dermatitis," *Pediatric Dermatology*, vol. 00, pp. 1-7, 2021.
- [27] B. T. Cheng, A. Fishbein and J. I. Silverberg, "Mental health symptoms and functional impairment in children with atopic dermatitis," *Dermatitis*, vol. 32, no. 5, pp. 353-361, 2021.
- [28] A. D. Irvine, L. F. Eichenfield, S. F. Friedlander and E. L. Simpson, "Review of Critical Issues in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis," *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 35, no. 5, pp. 89-91, 2016.
- [29] M. S. Senra and A. Wollenberg, "Psychodermatological aspects of atopic dermatitis," *British Journal of Dermatology*, vol. 170, no. 1, pp. 38-43, 2014.
- [30] H. Ohtsu and M. Seike, "Histamine and Histamine Receptors in Allergic Dermatitis," *Handbook in Experimental Pharmacology*, vol. 241, no. 333-345, 2017.
- [31] M. A. Bellavance and S. Rivest, "The HPA – Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain," *Frontiers in Immunology*, vol. 5, p. 136, 2014.
- [32] M. Steinhoff, F. Ahmad, A. Pandey, A. Datsi, A. Alhammadi and S. Khawaga, "Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 149, no. 6, pp. 1875-1898, 2022.
- [33] K. D. Ketchesin, G. Stinnett and A. f. Seasholtz, "Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans," *Stress*, vol. 20, no. 5, pp. 449-464, 2017.
- [34] A. T. Slominski, M. A. Zmijewski, B. Zbytek, D. J. Tobin, T. C. Theoharides and J. rivier, "Key role of CRF in the skin stress response system," *Endocrine Review*, vol. 34, no. 6, pp. 827-884, 2013.
- [35] A. H. Shahraki, R. Tian, C. Zhang, N. Fregien, P. Bejarano and M. Mirsaedi, "Anti-inflammatory Properties of the Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone in Models of Granulomatous Inflammation," *Lung*, vol. 200, no. 4, pp. 463-472, 2022.
- [36] J. E. Kim, B. K. Cho, D. H. Cho and H. J. Park, "Expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity," *Acta Dermatology Venereology*, vol. 93, no. 4, pp. 387-393, 2013.
- [37] G. Aguilera, "HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging," *Experimental Gerontology*, vol. 46, no. 2-3, pp. 90-95, 2011.
- [38] M. Zen, M. Canova, C. Campana, S. Bettio and L. Nalotto, "The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system," *Autoimmune Reviews*, vol. 10, no. 6, pp. 305-310, 2011.
- [39] T. C. Theoharides, K. D. Alysandratos, A. Angelidou and D. A. Delivanis, "Mast cells and inflammation," *Biochemistry and Biophysics Acta*, vol. 1822, no. 1, pp. 21-33, 2012.
- [40] H. Hashizume and M. Takigawa, "Anxiety in allergy and atopic dermatitis," *Current Opinion in Allergy and Clinical Epidemiology*, vol. 6, no. 5, pp. 335-339, 2006.
- [41] R. Kojima, Matsuda, I. Nomura, O. Matsubara, S. Nonoyama, Y. Ohya, H. Saito and K. Matsumoto, "Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis," *Pediatric Dermatology*, vol. 30, no. 1, pp. 17-22, 2013.

- [42] T. K. Lin, L. Zhong and J. L. Santiago, "Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis," *International Journal of Molecular Science*, vol. 18, no. 10, p. 2131, 2017.
- [43] M. A. Stephens and G. Wand, "Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence," *Alcohol Research*, vol. 34, no. 4, pp. 468-483, 2012.
- [44] G. Park, S. H. Lee, D. S. Oh and Y. U. Kim, "Melatonin inhibits neuronal dysfunction-associated with neuroinflammation by atopic psychological stress in NC/Nga atopic-like mouse models," *Journal of Pineal Research*, vol. 63, no. 2, 2017.
- [45] K. M. Aberg, K. A. Radek, E. H. Choi, D. K. Kim, M. Demerijan and M. Hupe, "Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, no. 11, pp. 3339-3349, 2007.