



Ev Tozu Akarı Duyarlı Atopik Dermatitli Çocuklarda D Vitaminin Etkisi

Effects of Vitamin D on House Dust Mite Sensitized Children with Atopic Dermatitis

Ercan NAIN¹, Ayça KIYKIM¹, Cemre YAŞÖZ², Rana BAYRAMLI², Safa BARIŞ¹, Ahmet ÖZEN¹, Mustafa BAKIR³, Elif KARAKOÇ-AYDINER¹

- ¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Child Immunology and Allergy, Marmara University, Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey
- ² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Child Health and Diseases, Marmara University, Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey
- ³ Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Uzmanı, İstanbul, Türkiye
Pediatric Immunology and Allergy Specialist, İstanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit (AD) International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) tarafından yapılan çalışmalarda 6-7 yaş arası çocuklarda İranda %2'den az, Japonya ve İsveç'te %16, 13-14 yaş grubu çocuklarda Arnavutluk'ta %1'in altında, Kuzey Avrupa'da %15 üzeri saptanmıştır. Ev-tozu akarı (ETA) duyarlılığı AD'de farklı bir klinik oluşturmaktadır. Çalışmamızda ETA duyarlı AD'li hastalarda hastalık şiddetini etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2014-2015 yılları arasında kliniğimizde ETAna duyarlı AD tanısıyla izlenen 33 hasta çalışmaya alındı. Başvuru yakınmaları, başvuru ve tanı yaşları, doğum şekli, 1. derece aile bireylerinde atopi, allerjen duyarlılıkları, kan eozinofil, immünoglobulin ve D vitamini düzeyleri, tedavileri ve tedavi yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Başvuru yakınmalarının %81.8'i kaşıntı (n=27), %45.5'i döküntü (n=15), %9.1'i kuruluk (n=3) idi. Başvuru sırasında ortalama objektif SCORAD (scoring atopic dermatitis) 45±15 hesaplandı. Objektif SCORAD değerine göre 21 hasta ağır AD olarak değerlendirildi. Hastaların %71.9'unda allerjik astım (AA), %62.5'inde allerjik rinit (AR), %27.3'ünde gıda allerjisi vardı. Maternal atopi 10 (%34.5), paternal atopi 4 (%13.8), kardeşle atopi 6 (%20.7) olarak saptandı. On altı hastanın (%57.1) D vitamini düşük saptandı. Ailede atopi, doğum şekli ve cinsiyet açısından gruplandığında ETA duyarlı AD hastalarında semptom başlangıç ve tanı yaşları, laboratuvar parametreleri ve objektif SCORAD değerleri açısından anlamlı fark yoktu. D vitamini düşük olgularda serum IgA ve IgG düzeyleri anlamlı düşük, spesifik IgE Dermatophagoides

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis (AD) in studies conducted by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), children aged 6-7 years accounted for less than 2% in Iran, 16% in Japan and Sweden, and 13-14 years in Albania less than 1%, and over 15% in Northern Europe. House dust mite (HDM) sensitivity confers a distinct phenotype in AD. The current study aimed to determine the factors influencing the disease severity in HDM-sensitized AD patients.

Materials and Methods: Thirty-three patients with HDM-sensitized AD were enrolled in the study. The medical charts were retrospectively evaluated for complaints, age at admission and diagnosis, delivery, gender, atopy in family, sensitizations, eosinophil counts, immunoglobulin and Vitamin D levels, treatment modalities and response to treatment.

Results: The chief complaint was pruritus in 81.8%, rash in 45.5% and dryness in 9.1% of patients. Objective SCORAD (scoring atopic dermatitis) at admission was 45±15. Severe AD was detected in 21 patients according to their objective SCORAD index. Accompanying allergic diseases were allergic asthma (AA) in 71.9%, allergic rhinitis (AR) in 62.5% and food allergy in 27.3% of the patients. Sixteen (57.1%) patients showed decreased vitamin D levels. When familial atopy, type of delivery, and gender were set as grouping items, age at disease onset and diagnosis, laboratory parameters and objective SCORAD were similar in HDM-sensitized AD patients. On the other hand, patients with low vitamin D levels had significantly low levels of serum IgG and IgA and significantly high levels of specific IgE D1 (p=0.046, p=0.036, p=0.0023 respectively) when compared

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Elif KARAKOÇ-AYDINER
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: elifaydiner@gmail.com

pteryonysinus (D1) düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.036$, $p=0.0023$). D vitamini düzeyleri ile spesifik IgE D1 düzeyleri arasında yüksek negatif korelasyon saptandı ($p=0.002$, $r= -0.617$).

Sonuç: ETA duyarlı AD olguları ağır ve persistan seyretmektedir. Bu hastalarda düşük serum D vitamini düzeyi ile yüksek ETA spesifik IgE düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Ayrıca D vitamini düşük olgularda saptanan serum IgG ve A seviyelerindeki düşüklük ETA duyarlı AD olgularında D vitamini immun regülatuar etkilerinin daha ayrıntılı ve geniş serilerde yapılacak çalışmalar ile aydınlatılması gereğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, ev tozu akarı, SCORAD, D vitamini, hipogamaglobulinemi

Geliş Tarihi: 03/07/2016 • **Kabul Tarihi:** 10/02/2017

to those with normal vitamin D levels. In addition, serum vitamin D levels were found to have a strong negative correlation with specific IgE D1 levels ($p=0.002$, $r= -0.617$).

Conclusion: HDM-sensitized AD has a severe and persistent phenotype. The correlation between low levels of vitamin D and high levels of D1-specific IgE in addition to lower levels of IgG and IgA in vitamin D deficient patients warrants further investigation of immunoregulatory effects of vitamin D in HDM-sensitized AD patients in larger sample sizes.

Key words: Atopic dermatitis, house dust mite, SCORAD, vitamin D, hypogammaglobulinemia

Received: 03/07/2016 • **Accepted:** 10/02/2017

GİRİŞ

AD genellikle süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli allerjenlerle tetiklenebilen, kronik, tekrarlayıcı yangısal bir deri hastalığıdır (1). ISAAC tarafından AD prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda 6-7 yaş arası çocuklarda İran'da %2'den az, Japonya ve İsveç'te %16, 13-14 yaş grubu çocuklarda Arnavutluk'ta %1'in altında, Kuzey Avrupa'da %15 üzeri saptanmıştır (c.flohr) (2). Toplumumuzda yapılan çalışmalarda ilk 12 ay ve 10-11 yaş arası çocuklarda prevalansı sırası ile %4.3 ve %8 saptanmıştır (3,4). AD'li hastaların çocukluk çağında %80'e kadar varan astım ve/veya allerjik rinit geliştirme riskleri mevcuttur (5). Erken başlayan (<3 ay) ve ağır seyreden AD yüksek süt, yumurta ve yer fıstığı spesifik IgE düzeyleri ile ilişkilidir (6). Ayrıca yumurta, yer fıstığı ve ev tozu akarı (ETA) ile duyarlı AD'li olguların şikayetlerinin 5 yaşına kadar sebat etmesi muhtemeldir (7). Yüksek serum IgE düzeyleri çocuklarda doğumdan 6 yaşa kadar AD için risk faktörüdür (8). Bir çalışmada, ergenlerde 10 yıl takip sonrası yüksek IgE düzeyleri persistan ağır AD ile ilişkili bulunmuştur (9). Sezaryen doğum ile dünyaya gelen bebeklerin bağırsak florasında *Bacteroides fragilis* (*B.fragilis*), *Bifidobacterium* benzeri bakteriler ve *Laktobacillus* benzeri bakterilerinin kolonizasyonunun normal doğum ile dünyaya gelen bebeklerin bağırsak florasına göre daha az oranda olduğu saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada *B.fragilis* kolonize olan grup ile olmayan grup arasında yapılan karşılaştırmada kolonize olan grupta birinci ayda IgA sekresyonu ve ikinci ayda IgM sekresyonu anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur (10). D vitamini immünmodülatör etkisi ile AD patogenezinde önemlidir (11). Bir çalışmada D vitamini stratum korneum tabakası için gerekli protein olan filagrin sentezinin üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu saptanmıştır (12).

Yukarıda da belirtildiği gibi daha önce yapılan çalışmalarda AD oluşumunu ve gidişatını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Çalışmamızda ise ETA duyarlı AD'li hastaların başvuru yakınmaları, güncel ve tanı yaşları, doğum şekli, birinci derece aile bireylerinde atopi varlığı, allerjen duyarlılıkları, kan eozinofil sayıları, IgE, IgG, IgA, IgM ve serum D vitamini düzeyleri, tedavi seçenekleri ve tedavi yanıtları değerlendirilerek AD şiddetini etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2014-2015 yılları arasında kliniğimizde izlenen ETA duyarlı AD tanılı 33 hasta alındı. AD tanısında Hanifin ve Rajka (13) kriterleri kullanıldı. AD ağırlığı objektif SCORAD (scoring atopik dermatitis) (14) indeksi ile belirlendi. Objektif SCORAD indeksi <20 hafif, 20-40 orta, >40 ağır dermatit olarak kabul edildi (15). Başvuru yakınmaları, başvuru ve tanı yaşları, doğum şekli, ailede atopi öyküsü, eşlik eden diğer allerjik hastalıkların varlığı, allerjen duyarlılıkları, kan eozinofil düzeyi, IgE, IgG, IgA, IgM ve serumda D vitamini düzeyleri, hastaların almakta olduğu tedavi ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Tüm hastalara aynı hekim tarafından fizik inceleme yapıldı. Tedavi yanıtları ailelerin sözel geri bildirimlerinden değerlendirildi.

Hastaların allerjen duyarlılıkları deri testi ve serum spesifik IgE düzeyleri ile değerlendirildi. Deri testi öncesi testi etkileyecek ilaç kullanımı 10 gün öncesinden kesildi. Deri testi ön kol volar yüze taze süt, yumurta, ticari aeroallerjenler (ev tozu akarı, ot, ağaç ve hububat polenleri, kedi ve köpek epiteli) ve pozitif, negatif kontrol ile yapıldı. Reaksiyon 15 dakika sonra değerlendirilip negatif kontrole göre ≥ 3 mm üzeri kabarıklık çapı pozitif kabul edildi. Kan eozinofil, D1, Dermatophagoides farinae (D2) spesifik IgE ve serum immünoglobulin G, A, M, E değerleri dosya kayıtlarından elde edildi ve yaşa göre referans aralıkları ile karşılaştırıldı (15). Serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyi <20 ng/dl yetersizlik olarak kabul edildi (16). Kan eozinofil değerleri yaşa göre referans aralıkları ile karşılaştırıldı.(17)

Çalışma verileri Microsoft Excel çalışma sayfasına (.xlsx) kayıt edildi. İstatistiksel analizler ise SPSS programı (16. Versiyon) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde parametrik değerler ortalama±standart sapma (SS), medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) olarak verildi. Sıklık ifade eden frekans analizleri ise n sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Ayrıca 2 grup karşılaştırmasında nicel veriler için Mann-Whitney U Test, nitel veriler için ise Ki-Kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Serum IgE ve kan eozinofil değerlerinin nonparametrik dağılımı nedeniyle korelasyon analizleri için Spearman Test'i kullanıldı. Pozitif ve negatif korelasyonlar sadece p<0.001 olduğu durumlarda anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon katsayısı eksi ise ters, artı ise doğru ilişki olduğu kabul edildi. Katsayı 0.10-0.29 arasında ise düşük, 0.39-0.49 arasında ise orta, 0.50-1.00 arasında ise yüksek korelasyon olduğu ifade edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında yaş ortalaması 6.2±3.3 yıl (1-13 yaş) olan 20'si erkek (%60.6), toplam 33 ETA duyarlı AD hastası değerlendirmeye alındı. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri Tablo I'de sunulmaktadır. Hastaların %71 (n=23) allerjik astım (AA), %62.5'inde (n=20) allerjik rinit (AR), %27.3'ünde (n=9) gıda allerjisi deri tutulumuna eşlik ediyordu.

Çalışmamızda hastaların %89.7 (n=29)'sinde eozinofili saptanırken, kan eozinofil düzeyi ile Dermatophagoides pteronyssinus (DP) deri testi çapları arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0.001, r=0.823).

Başvuru sırasında ortalama objektif SCORAD değeri 45±15 (minimum 12, maksimum 78) olarak hesaplandı. Objektif SCORAD değerine göre 21 hasta ağır AD olarak değerlendirildi. Hastalar ağır ve orta-hafif AD olarak gruplandırıldığında doğum şekli, cinsiyet, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, güncel yaş, ailede atopi varlığı, kan eozinofil düzeyi, serum IgE, IgG, IgA, IgM, D vitamini düzeyi, DP ve DF deri testi çapları arasında anlamlı fark gösterilemedi. Öte yandan tüm hastalar değerlendirildiğinde objektif SCORAD değeri ile doğum şekli, cinsiyet, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, güncel yaş, ailede atopi varlığı, ETA spesifik IgE değerleri, deri prik testi çapları, IgE, IgA, IgM, IgG, eozinofil ve D vitamini düzeyleri arasında da bir

Tablo I. ETA duyarlı atopik dermatitli hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

| ETA duyarlı AD olguları | n=33 |
|---|---|
| Semptom başlama yaşı (ay) ortalama±SS | 35±27 |
| Tanı yaşı (ay) ortalama±SS | 57±40 |
| Kliniğimize başvuru yaşı (yıl) ortalama±SS | 5.3±3.2 |
| Güncel yaş (yıl) ortalama±SS | 6.2±3.3 |
| Cinsiyet (kız/erkek) n (%) | 13 (%39.4) / 20 (%60.6) |
| Başvuru şikayetleri n (%) | Kaşıntı n=27 (%81.8) Döküntü n=15 (%45.5) Kuruluk n=3 (%9.1) |
| Başvuru SCORAD ortalama±SS | 45±15 |
| Ailede atopi varlığı n (%) | Annede atopi n=10 (%34.5) Babada atopi n=4 (%13.8) Kardeşte atopi n=6 (%20.7) |
| Doğum öyküsü n (%) | NVD n=11 (%47.8) C/S n=12 (%52.2) |
| Eozinofil/mm ³ medyan (minimum-maksimum) | 1000 (100-3000) |
| ETA spesifik IgE (IU/ml) ortalama±SS | D1:84±24, D2:67±35 |
| ETA deri prik testi (mm) ortalama±SS | DP:6±2, DF:8±3 |
| IgE (IU/ml) medyan (minimum-maksimum) | 1153 (27-5556) |
| IgG (mg/dl) ortalama±SS | 1039±312 |
| IgM (mg/dl) ortalama±SS | 129±59 |
| IgA (mg/dl) ortalama±SS | 115±71 |
| 25(OH)D ₃ (ng/dl) ortalama±SS | 21±8 |

AD: Atopik Dermatit, C/S: Sezaryen doğum, DP: Dermatofagoides pteronyssinus, DF: Dermatofagoides farinae, ETA: Ev tozu akarı, NVD: Normal vajinal doğum, SCORAD: Scoring atopic dermatitis, SS: Standart sapma

ilişki gösterilemedi. Ağır AD (objektif SCORAD>40) olan hastalar ayrı bir grup olarak incelendiğinde sadece eozinofil sayısı ile DP deri prik testi çapları arasında anlamlı yüksek pozitif korelasyon saptandı ($p<0.003$, $r=0.796$).

Serum IgE düzeyleri değerlendirildiğinde medyan 1353 IU/ml (minimum 27 IU/ml, maksimum 5556 IU/ml) olarak saptandı. Hastaların %87.5'inde ($n=21$) IgE düzeyleri yaşa göre yüksek saptandı. Kan eozinofil sayıları medyan $1000/\text{mm}^3$ (minimum 100 mm^3 , maksimum $3000/\text{mm}^3$) olarak saptandı. Kan eozinofil sayısı veya serum IgE değeri ile semptom başlama yaşı, tanı yaşı, güncel yaş, ETA spesifik IgE değerleri, IgG, IgM, IgA ve D vitamini düzeyleri arasında da bir ilişki gösterilemedi. Ayrıca serum IgE değeri ile deri prik test çapları arasında bir ilişki gösterilemedi.

Yirmi sekiz hastanın $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini düzeyine bakıldı. Hastaların $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini düzeyleri 21 ± 8 ng/dl idi. D vitamini düşük olgularda serum IgA ve IgG düzeyleri anlamlı düşük, spesifik IgE D1 düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.036$, $p=0.0023$) (Tablo II). D vitamini düzeyleri ile spesifik IgE D1 düzeyleri arasında yüksek negatif korelasyon saptandı ($p=0.002$, $r= -0.617$) (Tablo II). D vitamini düzeyleri ile kan eozinofil sayısı, serum IgE değeri, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, güncel yaş, objektif SCORAD, deri prik testi çapları, spesifik Ig D2, IgM düzeyleri arasında da bir ilişki gösterilemedi.

İmmünoglobulin değerleri hastaların %57'sinde ölçülmüştür. Bu değerler düşük olup çalışmamızda kısıtlamalar oluşturmaktadır. Hipogamaglobulinemi değerlendirildiğinde IgA düzeyi hastaların sadece %15.8'inde ($n=3$) düşük, %84.2'inde ($n=16$) normal, IgG düzeyi sadece %5.3'ünde ($n=1$) düşük, %94.7'sinde ($n=18$) normal, IgM düzeyi ise %10.5'inde ($n=2$) düşük, %89.5'inde ($n=17$) normal saptandı. İmmünoglobulin değeri düşük saptanan hastalar primer immün yetmezlik için değerlendirildi, mevcut bulguların çocukluk çağı geçici hipogamaglobulinemisi ile uyumlu bulundu.

Ailede atopi varlığı değerlendirildiğinde, %48.4 ($n=16$) oranında saptandı. Annede %34.5 ($n=10$), babada %13.5 ($n=4$), kardeşde %20.7 ($n=6$) oranında atopi saptandı. Ailede atopi ile doğum şekli, cinsiyet, semptom başlangıç yaşı, tanı yaşı, güncel yaş, laboratuvar parametreleri ve objektif SCORAD değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

AD çoğu kez IgE yüksekliği, hasta veya ailede diğer atopik hastalıkların (egzema, allerjik astım, allerjik rinit, besin allerjisi) eşlik ettiği kronik inflamatuvar kaşıntılı deri hastalığıdır (18,19). Çevresel duyarlanma veya gıda duyarlanması açıkça AD gelişiminde rol oynasa da altta yatan birçok faktör bulunmakta ve hastalığın ağır seyretmesine neden olabilmektedir (20). Çalışmamızda hastaların %63'ünde objektif SCORAD değerine göre ağır AD saptandı. Objektif SCORAD değeri ile gıda duyarlanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Akan ve ark. yaptıkları çalışmada %17.8 hastada objektif SCORAD değerine göre ağır AD saptamışlardır. Ayrıca gıda duyarlanması ile objektif SCORAD değeri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada inhaler allerjen duyarlılığı ile objektif SCORAD değeri arasında ilişki saptanmamıştır (21). Hon ve ark. adölesanlarda AD ağırlığını etkileyen faktörleri araştırmışlar bunun için Nottingham Eczema Severity Score (NESS) derecelendirmesini kullanmışlardır. Bu çalışmada adölesan 363 hasta değerlendirilmiş, %36 oranında ağır AD saptanmıştır. NESS değeri ile egzemanın 1 yaş önce başlaması, ETA ve besin duyarlılığı, IgE değeri ve eozinofil sayısı arasında pozitif ilişki bulunmuştur (22). Çalışmamızda olguların objektif SCORAD ortalama değerlerindeki yükseklik yukarıdaki iki çalışmadan daha yüksektir. Bu yükseklik ETA duyarlılığının AD'nin ağır seyretmesinde bir risk faktörü olmasından kaynaklanabilir (7,22). Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları hasta sayısının az olması ve aynı yaş grubunda allerjik duyarlılığı olmayan AD hasta grubunun bulunmamasıdır.

Tablo II. D vitamini normal ve düşük olan iki grup karşılaştırmasında anlamlı bulunan sonuçlar

| | 25(OH)D ₃ (ng/dl) <20 | 25(OH)D ₃ (ng/dl) >20 | p |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------|
| Spesifik IgE D1 (IU/ml) medyan (minimum-maksimum) | 100 (93-100) | 72 (24-100) | 0.0023 |
| IgA (mg/dl) medyan (minimum-maksimum) | 79 (14-137) | 141 (23-216) | 0.046 |
| IgG (mg/dl) medyan (minimum-maksimum) | 957 (523-1139) | 1250 (240-1510) | 0.036 |

D1: Dermatofagooides pteronissinus, IgE: İmmünoglobulin E, IgA: İmmünoglobulin A, IgG: İmmünoglobulin G

AD'li hastaların yarısı 3 yaş civarında iyileşmektedir (23). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 6 yıl olup hastalarımızın objektif SCORAD değerleri yüksek seyretmektedir. Bunun bir nedeni ETA duyarlılığının AD'nin ağır seyretmesinde bir risk faktörü olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (7,22). Sezaryen doğum ile dünyaya gelen bebeklerin bağırsak florasında *B.fragilis*, *Bifidobacterium* benzeri bakteriler ve *Laktobacillus* benzeri bakterilerinin kolonizasyonunun az olması immünolojik imatüritenin devam etmesine ve IgA ve IgM sekresyonunun normal doğan bebeklere göre anlamlı düşük olmasına neden olmaktadır (10). Bazı araştırmacılar sezaryen ile doğumu sadece astım için bir risk faktörü olarak bildirmişken (24,25), bazıları ise ilişki bulamamışlardır (26,27). Bizim çalışmamızda ise doğum şeklinin ETA duyarlı AD olgularında klinik ve laboratuvar bulgularında bir fark oluşturmadığı saptandı.

AD'de eozinofili nonspesifik bulgudur (28). Çalışmamızda hastalarımızın çoğunda eozinofili saptanırken, kan eozinofil düzeyi ile DP deri testi çapları arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı. Literatürde Akan ve ark. (21) bir çalışmalarında ağır AD'li ve allerjen duyarlı hastaların, hafif-orta AD'li ve allerjen duyarlı olmayanlara göre daha yüksek eozinofili değerlerinin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca son yapılan çalışmalarda çocuk ve yetişkinlerde eozinofili değerlerinin sensitize hastalarda daha belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (29,30). Öte yandan eozinofili sayısı, eozinofili ilişkili sitokinler ve hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi belirleyen yayınlar bulunmaktadır (31,32). Bu sonuçlara göre serum eozinofil düzeyleri hastalığın ağırlığı ve sensitizasyon ile ilişkili görünmektedir. Ancak çalışmamızda ETA duyarlı AD olgularında hastalık ağırlığı ile eozinofil sayısı arasında bir ilişki saptanamadı. Bunun nedeni çalışmamızda sadece ETA duyarlı AD hastaları alınması ve allerjik duyarlılığı olamayan aynı yaş grubundaki AD kontrol grubu ile karşılaştırılmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmalarda çocukluk çağı AD ağırlığı ile serum IgE düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmıştır (33,34). Çalışmamızda ise serum IgE düzeyleri ile objektif SCORAD puanlamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamıza sadece ETA duyarlı hastaların dahil edilmesi, kontrol grubunun olmaması ve objektif SCORAD ortalamasının yüksek olması ile açıklanabilir.

D vitamini immünomodülatör etkisi ile AD gelişiminde etkili olmaktadır (11). Schaubert ve ark.

(35) D vitaminin aktif formunun antibakteriyal peptit salgılanmasını arttırarak deri enfeksiyonlarında koruyucu etkisini göstermişlerdir. Liu ve ark. (36,37) ise D vitamini aracılı toll benzeri reseptör aktivasyonu ile katherlisidin üretimi ve bakteriyal enfeksiyon duyarlılığı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Farklı bir çalışmada D vitaminin filagrin gibi stratum korneum tabakası için gerekli protein sentezi üzerine uyarıcı etkisinin olduğu saptanmıştır (12). Samochocki ve ark. (38) 18-50 yaşları arasında AD'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada D vitamini düzeyleri ile klinik parametreler ve laboratuvar bulguları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise spesifik IgE D1 düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında yüksek negatif korelasyon saptandı. Ayrıca D vitamini düşük olgularda spesifik IgE D1 düzeyleri anlamlı yüksek iken serum IgG ve IgA düzeyleri anlamlı düşük bulundu. D vitamini düzeyleri ile objektif SCORAD değeri ve semptom başlama yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yukarıda anlatıldığı üzere D vitaminin IgG, IgA ve spesifik IgE D1 üzerindeki etkisi ile ETA duyarlı AD olgularında hastalığın seyri üzerine etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Toyran ve ark. (39) 4 yaş altı 347 AD tanılı hastada yaptıkları çalışmada IgG ile objektif SCORAD puanlaması arasında istatistiksel bir anlamlılık saptamamışlar, fakat objektif SCORAD puanlaması ile serum IgA ve IgM düzeyleri arasında negatif ilişki saptamışlardır. Aynı çalışmada serum immünoglobulin değeri düşük olan grupta serum IgE düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çeliksoy ve ark. (40) bir çalışmada AD'li hastalarda kontrol grubuna göre serum IgG düzeylerinin istatistiksel olarak daha düşük saptamışlar. Fakat IgG ile objektif SCORAD puanlaması arasında bir ilişki saptamamışlardır. Farklı iki çalışmada ağır AD ve çocukluk çağı geçici hipogamaglobulinemisi olan hastalar izlenmiş 2 yıl içerisinde hipogamaglobulineminin iyileşmesi ile AD'de de eş zamanlı iyileşme saptanmıştır (41,42). Ludviksson ve ark. (43) düşük serum IgA değerlerinin allerjik hastalıkların sıklığı ve ağırlığını arttırdığını çalışmasında bildirmiştir. Bizim çalışmamızda objektif SCORAD puanlaması ile immünoglobulin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca serum IgE normal ve yüksek olan hastaların serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri ile IgE düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlama hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması ve hastaların %57'sinde immünoglobulin değerlerinin ölçülmesidir.

Barış ve ark. (44) yaptıkları farklı bir çalışmada ETA duyarlı olan ve olmayan AD hastalarda yardımcı T hücre 17'nin (Th17) arttığını saptamışlardır. Fakat ETA duyarlı AD hastalarında interlekin 17 (IL17) artışının diğer gruba göre daha az olduğu görülmüştür. Lezyon biyopsilerinde ETA duyarlı AD'li hastalarda interferon gama (IFN- γ) ve IFN- γ sentezlenmesine yardımcı olan CD8 pozitif T (CD8+ T hücre) hücrelerinin anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada ETA duyarlı AD hastalarının lezyon olan ve olmayan deri bölgelerinden alınan biyopsiler karşılaştırılmış. Lezyon olan bölgelerde CD4 pozitif T hücre (CD4+ T hücre), forkhead box P3 (Foxp3) ve T hücre spesifik transkripsiyon faktör (T-bet) artışının anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. ETA duyarlı AD hastalarında oluşan bu immünolojik değişiklikler AD'nin daha ağır seyretmesinin bir nedeni olabilir.

ETA duyarlı AD olguları ağır ve persistan seyretmektedir. Bu hastalarda düşük serum D vitamin düzeyi ile yüksek ETA spesifik IgE düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Ayrıca D vitamini düşük olgularda saptanan serum IgG ve A seviyelerindeki düşüklük ETA duyarlı AD olgularında D vitamininin immün regülatuar etkilerinin daha ayrıntılı ve geniş serilerde yapılacak çalışmalar ile aydınlatılması gereğini ortaya koymuştur.

TEŞEKKÜR

Hocamız merhum Prof. Dr. Işıl Barlan bilimsel ve insani kimliği ile bizlerin yetişmesinde ve gelişmesinde emek verip, öncü ve destek olmuştur. Hocamızı her gün saygı ve özlem ile anıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:877-95.
2. Flohr C. Recent perspectives on the global epidemiology of childhood eczema. *Allergol Immunopathol* 2011;39(3):174-82.
3. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in Southeast. Turkey *Allergol Immunopathol* 2016;44(3):214-20.
4. Civelek E, Şahiner ÜM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Üner A, Çakır B, Şekerel BE. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in school children aged 10-11 years: A national multicenter study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(4):270-7.

5. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Emanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: Parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608-16.
6. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: An international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8.
7. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:146-51.
8. Fukiwake N, Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Kido M, et al. Association factors for atopic dermatitis in nursery school children in Ishigaki islands - Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol* 2008;18:571-4.
9. Kato N, Hirano S, Kishimoto S. Prognostic factor of adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2008;35:477-83.
10. Gronlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: A prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F186-92.
11. Li M, Hener P, Zhang Z, Kato S, Metzger D, Chambon P. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogues induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11736-41.
12. Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergo M. Regulation of 1,25-dihydroxy vitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124:655-60.
13. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1980;92 (Suppl):44-7.
14. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waardvan der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: The SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157:645-8.
15. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: A study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr* 2006;48(1):19-24.
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management; Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
17. Cairo MS, Brauhö F. Blood and blood forming tissues. *Pediatrics* 21 st ed. New York:McGraw-Hill, 2003.
18. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
19. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
20. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209-13.

21. Akan A, Azkur D, Civelek E, Erkoçoğlu M, Yılmaz-Öztorun Z, Kaya A, et al. Risk factors of severe atopic dermatitis in childhood: Single-center experience. *Turk J Pediatr* 2014;56(2):121-6.
22. Hon KL, Tsang YK, Poon TC, Pong NH, Kwan M, Lau S, et al. Predicting eczema severity beyond childhood. *World J Pediatr* 2016;12:44-8.
23. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
24. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1466-72.
25. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:51-6.
26. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1135-40.
27. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:510-6.
28. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
29. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S, et al. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:18-24.
30. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Peripheral blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007;16:47-52.
31. Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:15-23.
32. Kondo S, Yazawa H, Jimbow K. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2001;28:237-43.
33. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:86-8.
34. Hon KL, Lam MC, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Fok TF, et al. Are age-specific high serum IgE levels associated with worse symptomatology in children with atopic dermatitis? *Int J Dermatol* 2007;46:1258-62.
35. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Bèuchau AS, Liu PT, Kiken D. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D independent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-11.
36. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
37. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: Vitamin D mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060-3.
38. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Glińska O, Karczmarewicz E, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):238-44.
39. Toyran M, Akan A, Erkoçoğlu M, Vezir E, Azkur D, Civelek E, et al. The relationship between low serum immunoglobulin levels and severity of atopic dermatitis in young children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2013;26:3.
40. Celiksoy MH, Topal E, Sancak R, Catal F, Sogut A. Relationship between hypogammaglobulinemia and severity of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 ;113:467-9.
41. Wang AS, Liang MG, Schneider LC. Severe atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia in children. *Pediatr Dermatol* 2012;29:73-8.
42. Yasuno T, Yamasaki A, Maeda Y, Fujiki A, Yagyu S. Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy improved simultaneously. *Pediatr Int* 2007;49:406-8.
43. Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatr* 1992;121:23-7.
44. Baris S, Ozen A, Akdeniz T, Karakoc-Aydiner E, Aydin O, Ercan H, et al. House dust mites confer a distinct immunological feature among dermatitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15:264-74.