



Atopik Dermatitli Çocuklarda Hipogamaglobulinemi Sıklığı ve İmmünglobulin Düzeylerinin Egzama Şiddeti ile İlişkisi

Hypogammaglobulinemia Prevalance in Children with Atopic Dermatitis and the Relationship Between Immunoglobulin Levels and Eczema Severity

✉ Burçin BEKEN, ✉ Velat ÇELİK, ✉ Pinar GÖKMİRZA ÖZDEMİR, ✉ Mehtap YAZICIOĞLU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümü, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit (AD) çocukluk çağının en sık görülen kronik deri hastalığıdır. Bazı primer immün yetmezliklerde egzama belirgin bir bulgu olarak karşımıza çıkabilmekle birlikte egzamalı hastalarda hipogamaglobulinemi sıklığı ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda AD'li hastalarda hipogamaglobulinemi sıklığının ve immünoglobulin düzeylerinin egzama şiddeti ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümü'nde Ocak 2015-Ağustos 2018 tarihleri arasında AD tanısı konulan 0-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alınmıştır. Temel immünoglobulin izotiplerinden herhangi birisinde yaşa göre normal değerlerden -2 standart sapmadan fazla düşüklük olması hipogamaglobulinemi olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 117 hastanın başvuru yaşı ortanca 11 ay [çeyrekler arası aralık (IQR): 6,7-33 ay], egzama başlangıç yaşı ortanca 3,5 ay (IQR: 2-6 ay), başvuru anındaki SCORingAtopicDermatitis skoru ortanca: 13,8 (IQR: 5-32) idi. Otuz altı (%30,8) hastada immünoglobulin izotiplerinden en az birinde düşüklük olup immünoglobulin (Ig)-A, M ve G düşüklüğü sırasıyla; 21 (%17,9), 18 (%15,5) ve 23 (%19,7) hastada saptandı. Hafif ve orta-ağır egzama grupları arasında başvuru yaşı, egzama başlangıç yaşı, ailede alerjik hastalık öyküsü, sigara maruziyeti, aeroalerjen duyarlılığı, besin alerjisi, hipogamaglobulinemi saptanan hasta sayısı ve IgA, M ve G düzeyleri açısından bir fark bulunmazken, orta-ağır egzama grubunda erkeklerin daha fazla sayıda olduğu ve eozinofil yüksekliliği saptandı.

Sonuç: AD hastalarında egzama şiddetinden bağımsız olarak immünoglobulin düzeylerinin değerlendirilmesinin primer immün yetmezlik ayırımının yapılması ve hastaların süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi açısından takibi için önemli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, egzama, hipogamaglobulinemi

ABSTRACT

Aim: Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic skin disease of childhood. Although eczema may be a prominent finding in some primary immune deficiencies, there are very few studies conducted on the frequency of hypogammaglobulinemia in patients with eczema. In our study, we aimed to determine the frequency of hypogammaglobulinemia in patients with AD and the relationship between immunoglobulin levels and eczema severity.

Materials and Methods: Patients between the ages of 0-18 years, who were diagnosed with AD between January 2015 and August 2018 in the Department Pediatrics Division of Pediatric Allergy and Immunology, Trakya University Faculty of Medicine, were included in the study. Hypogammaglobulinemia was defined as being less than -2 standard deviation of immunoglobulin A, M and G from normal values for age.

Results: The median age of 117 patients included in the study was 11 months [interquartile range (IQR): 6.7-33 months], the median age of eczema onset was 3.5 months (IQR: 2-6 months), the median SCORingAtopicDermatitis at presentation was 13.8 (IQR: 5-32). Thirty-six (30.8%) patients had low levels in one of the immunoglobulin isotypes and decreased levels of immunoglobulin A (IgA), M and G were found in 21 (17.9%), 18 (15.5%) and 23 (19.7%) patients, respectively. While there was no difference between mild and moderate-severe eczema groups in terms of age

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burçin BEKEN, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümü, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 505 721 34 96 **E-posta:** burcimbeken@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7677-7690

Geliş tarihi/Received: 19.04.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 12.07.2021

at presentation, age of onset of eczema, family history of allergic diseases, smoking exposure, aeroallergen sensitivity, food allergy, the number of patients having hypogammaglobulinemia, and the levels of IgA, M and G, a male predominance and higher number of eosinophils were observed in the moderate-severe eczema group.

Conclusion: It is concluded that the evaluation of immunoglobulin levels independent of the severity of eczema is important for the distinction of primary immunodeficiency and the follow-up of patients in terms of transient hypogammaglobulinemia of infancy in patients with AD.

Keywords: Atopic dermatitis, eczema, hypogammaglobulinemia

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD); çocukluk yaş grubunun en sık kronik enflamatuvar deri hastalığıdır. Türkiye'de görülme sıklığı toplum tarama çalışmalarında %9,6-17,1 arasında değişmektedir^{1,2}. Kısa süre önce yayınlanmış bir doğum kohort çalışmasında ise %12,8 olarak bulunmuştur.³ Hastalık patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte genetik, çevresel, immünolojik ve epidermal faktörlerin kompleks bir etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir⁴. Egzamayı alevlendiren faktörler arasında fiziksel/kimyasal iritanlar, *Staphylococcus aureus* ve *Herpes simplex virüs* gibi enfeksiyonlar, inhalan alerjenler ve besin alerjenleri sayılabilir. Hiper immünoglobulin E (IgE) sendromu (HİES), Wiscott-Aldrich sendromu ve Omenn sendromu gibi immün yetmezliklerde AD benzeri deri döküntüleri görülebilmekle birlikte, selektif immünoglobulin A (IgA) eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında AD sıklığında artış olduğu bildirilmektedir⁵. Breslin ve ark.⁶ tarafından süt çocukluğunun geçici hipogamaglobülinemisinin AD'li hastalarda egzamayı ağırlaştıran bir faktör olduğu düşünülerek, standart tedaviye yanıt vermeyen ve hipogamaglobülinemisi olan 6 hastaya intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi verilmiş ve bunlardan beşinde klinik düzelme sağlanmıştır. Çalışmamızda AD'li hastalarda hipogamaglobülinemi sıklığının belirlenmesi ve egzama şiddeti ve immünoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümü'nde Ocak 2015-Ağustos 2018 yılları arasında AD tanısı konulan 0-18 yaş arasındaki hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.02.2019 tarih ve 107 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

AD tanısı Hanifin ve Rajka⁷ tanı kriterlerine göre konulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, egzama başlangıç yaşı, doğum şekli, anne sütü alım süresi, mama kullanım öyküsü, sigara maruziyeti ve ailesel atopi öyküsü gibi demografik özellikleri, hemogram, serum total immünoglobulin G (IgG), IgA, IgM ve IgE düzeyleri, periferik kan eozinofil sayıları, deri prik

testi ve besin yükleme testi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalık şiddetini değerlendirmede SCORingAtopicDermatitis (SCORAD)⁸ indeksi kullanılmış; <25 hafif, 25-50 orta, >50 ağır AD olarak sınıflandırılmıştır.

Hipogamaglobülinemi Tanımı

Serum immünoglobulin düzeylerinin değerlendirilmesinde Bayram ve ark.'nın⁹ sağlıklı Türk çocuklarında saptadığı değerler referans alınmıştır. Majör immünoglobulin izotiplerinden (IgG, IgA ve IgM) herhangi birisinde bu yaşa göre normal değerlerden -2 standart deviasyondan fazla düşüklük olması hipogamaglobülinemi olarak tanımlanmıştır. Primer immün yetmezlik hastaları ve sekonder hipogamaglobülinemiye yol açabilecek hastalığı olanlar (nefrotik sendrom, intestinal lenfanjektazi, protein kaybettiren enteropati, malnutrisyon, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, sitomegalovirüs enfeksiyonu) veya ilaç kullananlar (antiepileptik ilaçlar, sistemik kortikosteroid) çalışmaya alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences yazılımının 25.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi ile birlikte değerlendirilmiştir. Hafif ve orta-ağır AD'li grupların verilerinden kategorik olanlar ki-kare testi ile, sayısal verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İmmünglobulin düzeyleri ve SCORAD skoru arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. AD şiddetine etki eden faktörlerin incelenmesi amacı ile tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler ile klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülenler çoklu lojistik regresyon modeline alındı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma tarihleri içerisinde bölümümüze toplam 327 hastaya AD tanısı konuldu, bu hastalardan 210 (%64,2) tanesi verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 117 hastanın başvuru yaşı ortalama 11 ay [çeyrekler arası aralık (IQR): 6,7-33 ay], egzama başlangıç yaşı ortalama 3,5 ay (IQR: 2-6 ay), başvuru anındaki SCORAD ortalama 13,8 (IQR: 5-32) idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Otuz altı (%30,8) hastada IgA, IgM ve IgG izotiplerinden herhangi birinde düşüklük olup, IgA, IgM ve IgG düşüklüğü sırasıyla 21 (%17,9), 18 (%15,5) ve 23 (%19,7) hastada saptandı. Hafif ve orta-ağır egzama grupları klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında başvuru yaşı, egzama başlangıç yaşı, ailede alerjik hastalık öyküsü, sigara maruziyeti, aeroalerjen duyarlılığı, immünoglobulin düşüklüğü olan hasta sayısı ve IgA, IgM ve IgG değerleri açısından fark saptanmadı. Serum immünoglobulin düzeyleri ile SCORAD

arasında korelasyon saptanmadı (IgA için $r=-0,113$, $p=0,269$, IgM için $r=-0,175$ ve IgG için $r=-0,168$, $p=0,099$). Orta-ağır AD grubunda erkeklerin daha fazla sayıda olduğu ve eozinofil sayısında anlamlı yükseklik olduğu görüldü, IgE düzeyi ve besin duyarlılığı ise sınırdan anlamlı olarak yüksek bulundu. Elli bir hastaya başlıca süt ve yumurta olmak üzere toplam 62 besin yükleme testi yapılmış olup egzama şiddet grupları arasında besin alerjisi açısından da farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		n (%)
Hasta yaşı, ay, ortanca (IQR)		11 (6,7-33)
Cinsiyet	Kız	47 (40,2)
	Erkek	70 (59,8)
SCORAD	Hafif	70 (59,8)
	Orta	36 (30,8)
	Ağır	11 (9,4)
<i>S. aureus</i> kolonizasyonu		4 (3,4)
Besin alerjen duyarlanma		19 (16,2)
Aeroalerjen duyarlanma		11 (9,4)
Besin yükleme testi ile tanı konulmuş besin alerjisi		17 (14,5)
Eşlik eden alerjik hastalıklar	Astım	24 (20,5)
	Alerjik rinit	12 (10,2)
	Proktokolit	6 (5,1)
Ebeveynlerde alerjik hastalık varlığı		33 (28,2)

IQR: Çeyrekler arası aralık, SCORAD: SCORingAtopicDermatitis

Tablo 2. Atopik dermatit şiddeti ile ilişkili klinik ve laboratuvar bulguları

		Hafif (n=72)	Orta-ağır (n=45)	p
Yaş (ay)*		13,5 (7,1-30,8)	8 (6,5-38)	0,573
Egzama başlangıç yaşı (ay)		3 (1,5-6)	4 (2-6)	0,230
Cinsiyet	Kız	34	13	0,049
	Erkek	38	32	
Ailede alerjik hastalık öyküsü		18	15	0,641
Sigara maruziyeti		20	13	0,990
Besin alerjen duyarlılığı		8	11	0,052
Aeroalerjen duyarlılığı		4	7	0,127
Besin yükleme testi ile kanıtlanmış besin alerjisi		7	10	0,164
IgA (<-2 SD)		14	7	0,594
IgM (<-2 SD)		12	6	0,627
IgG (<-2 SD)		18	5	0,066
IgA (mg/dL)*		30,3 (19,7-65,7)	37,3 (23,8-63,9)	0,482
IgM (mg/dL)*		81,7 (50,7-105,8)	83,9 (56,7-96,4)	0,691
IgG (mg/dL)*		601,5 (445,8-839,5)	615 (439,5-835,5)	0,640
IgE (IU/L)*		18,4 (7,5-73,4)	50 (9-206)	0,059
Eozinofil sayısı (/mm ³)*		300 (200-400)	500 (300-610)	<0,001

*Ortanca (IQR) değerleri verilmiştir. Hafif ve orta-ağır atopik dermatit grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler ki-kare testi, sayısal değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

IQR: Çeyrekler arası aralık, SCORAD: SCORingAtopicDermatitis, Ig: İmmünglobulin, SD: Standart deviasyon

Cinsiyet, egzama başlangıç yaşı, ebeveynlerde atopi öyküsü, eozinofili, IgE yüksekliği, IgG düşüklüğü ve alerjen duyarlılığı lojistik regresyon modeline alındığında erkek cinsiyet [odds oranı (OR): 3,16, %95 güven aralığı (GA): 0,98-10,12, p=0,050] ve eozinofilinin (OR: 3,26, %95 GA: 0,95-11,16, p=0,050) egzama şiddeti ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Deri, mikroorganizma ve alerjenlere karşı birincil bariyer olmanın yanı sıra sahip olduğu hücreler aracılığı ile doğal immün sistemin en önemli elemanlarından birisini oluşturmaktadır¹⁰. Çalışmamızda AD'li çocuklarda immün fonksiyonların değerlendirilmesi açısından immünoglobulin değerleri incelenmiş, hipogamaglobulinemi sıklığı %30,8 olarak bulunmuştur. Ancak egzama şiddeti ile immünoglobulin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında; Celiksoy ve ark.'nın¹¹ 160 AD ve 65 sağlıklı kontrol içeren çalışmada AD grubunda hipogamaglobulinemi sıklığı sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuş (sırasıyla; %27,5 ve %5), çalışmamız ile benzer şekilde hafif ve orta-ağır egzaması olan hastalarda immünoglobulin düşüklüğü açısından bir fark saptanmamıştır. Toyran ve ark.'nın¹² çalışmada ise hipogamaglobulinemi sıklığı %50 olarak bildirilmiş, hipogamaglobulinemisi olan ve olmayan hastaların egzama şiddetleri arasında farklılık bulunmamış, ancak IgA ve IgM düzeyleri ile SCORAD skoru arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda AD'li hastalarda hipogamaglobulinemi sıklığı literatürle benzer şekilde bulunmuştur.

Çalışmamızda orta-ağır AD grubunda erkeklerin daha fazla sayıda olduğu ve eozinofil sayısının yüksek olduğu görülmüştür. Akan ve ark.'nın¹³ AD şiddetine etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışmada eozinofili ve alerjen duyarlanması şiddetli egzama için risk faktörü olarak bulunurken, cinsiyetin şiddet üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Cansever ve Oruç'un¹⁴ çalışmada ise erken başlangıçlı AD, yüksek eozinofil sayısı, ailesel atopi öyküsü ve besin duyarlanması varlığının ağır AD ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Egzama ve cinsiyet ilişkisini inceleyen 2,693 kız ve 2,783 erkeğin alındığı bir çalışmada

değerlendirme anında kızların %8,7'sinde, erkeklerin %6,1'inde egzama saptanmış, 5-7 yaşta erkeklerde kızlardan daha fazla alerjen duyarlanması olduğu görülmüştür. Ayrıca, kızlarda yalnızca erken başlangıçlı egzama alerjen duyarlanması ile ilişkili bulunurken erkeklerde hem erken hem de geç başlangıçlı egzama alerjen duyarlanması ile ilişkili bulunmuştur¹⁵. Bu çalışmada egzama şiddeti değerlendirilmemiş olmakla birlikte, ağır egzamada deri bariyer bozukluğuna bağlı artmış alerjen duyarlanması olması nedeniyle erkek cinsiyetin daha ağır seyredebileceği görüşüne dolaylı olarak varılabilir.

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinin retrospektif bir tanı olması nedeniyle sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte literatürdeki en geniş serili çalışmada insidansı bin canlı doğumda 23 olarak bildirilmiş, SÇGH olan hastaların %80'inde atopik hastalık veya besin alerjisi/intoleransı olduğu belirtilmiştir¹⁶. Selektif IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik, Wiskott-Aldrich Sendromu ve HİES gibi primer immün yetmezliklerde egzamatöz deri lezyonları sıklıkla görülmekte olduğundan ağır AD'li hastalarda primer immün yetmezlikler mutlaka akılda tutulmalıdır¹⁷. Kasap ve ark.'nın¹⁸ yapmış olduğu bir çalışmada karakteristik yüz görünümü, süt dişlerin dökülmesinde gecikme, deri apseleri, yenidoğan döneminde döküntü ve pnömatosel STAT-3 HİES için tahmin ettirici olarak bulunurken, mukokütaniz kandidiyazis ve Herpes enfeksiyonları DOCK8 eksikliğinde daha sık bulunmuş, ağır AD'li hastalarda bunlar nadir olarak görülmüştür. Çalışmamıza alınan hastaların hiçbirisinde primer immün yetmezlik düşündürcek klinik bulgu bulunmadığından hastalar süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) olarak değerlendirilmiştir.

Sumikawa ve ark.'nın¹⁹ süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinin eşlik ettiği egzaması olan ve yaşları 4 ve 6 ay olan 2 olgu tanımlamış, hastalarda topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine rağmen dirençli egzamanın serum IgG seviyelerin yükselmeye başladığı 10. ayda düzelmeye başlayıp IgG düzeyinin normale döndüğü 16. ay civarında tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir. Yasuno ve ark.'nın²⁰ çalışmada ise, 2 aylıkken egzaması başlayan,

Tablo 3. Atopik dermatit şiddeti ile ilişkili faktörler

	p	OR	%95 GA	
Cinsiyet	0,050	3,16	0,98	10,12
Egzama başlangıç yaşı (ay)	0,919	1,00	0,97	1,02
Anne/babada atopi öyküsü	0,483	1,53	0,46	5,09
Eozinofili	0,050	3,26	0,95	11,16
IgE yüksekliği	0,476	1,58	0,44	5,66
IgG düşüklüğü	0,127	0,33	0,08	1,36
Besin/aeroalerjen duyarlılığı	0,354	0,55	0,15	1,93

Değişkenler çoklu lojistik regresyon modeline konulmuştur.

GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı, Ig: Immünoglobulin

aynı zamanda hipogamaglobülinemileri de olan 5 olgunun 12. aydan sonra immünoglobulin değerlerinin normale dönmesi sonrasında egzamalarında alevlenme olmadığı bildirilmiştir. AD ve hipogamaglobülinemi birlikteliği için olası mekanizma olarak bozulmuş deri bariyeri ya da GİS'ten immünoglobulin kaybı olabileceği öne sürülmüştür^{16,21}. Ayrıca SÇGH'nin ikincil enfeksiyonlara yetersiz yanıt ya da inflamatuvar sitokinler ve CD4/CD8 oranındaki dalgalanmalar nedeniyle AD alevlenmelerine katkı sağlayabileceği görüşü de mevcuttur²⁰. Ancak halen SÇGH ve AD arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamıştır. Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobülinemisi ile ilişkili egzaması olan hastalarda ön planda *Staphylococcus aureus* olmak üzere patojenik mikroorganizmalara karşı antibiyotik, topikal ya da oral kortikosteroid gibi tedavilerin yanı sıra IVIG tedavisi verilmesinin de klinikte iyileşme ve IgE seviyelerinde düşme sağladığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{22,23}.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olması ve kontrol grubunun olmaması gibi kısıtlılıkları mevcut olmakla birlikte hipogamaglobülinemi tanımı için sağlıklı Türk çocuklarındaki yaşa göre referans değerler kullanılmıştır. Böylece hipogamaglobülinemi tanımına uyan hastalar doğru şekilde saptanmıştır. Hastaların hiçbirisinde primer immün yetmezlik olmaması da çalışmanın güçlü yanı olarak sayılabilir ki, egzamanın eşlik ettiği primer immün yetmezlikler dışlandığından çalışmamızda izole AD olan hastalardaki immünoglobulin düzeyleri değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak; AD hastalarında hipogamaglobülinemi sıklığı oldukça yüksek olup, egzama şiddetinden bağımsız olarak immünoglobulin düzeylerinin değerlendirilmesinin primer immün yetmezlik ayırımının yapılması ve hastaların SÇGH açısından takibi için önemli olduğu düşünülmüştür. Daha büyük sayıda hasta grubu ile yapılacak ileri çalışmalar SÇGH ve AD arasındaki ilişkinin ortaya konulması açısından önem taşımaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.02.2019 tarih ve 107 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.B., V.Ç., P.G.Ö., M.Y., Dizayn: B.B., V.Ç., P.G.Ö., M.Y., Veri Toplama veya İşleme: B.B., Analiz veya Yorumlama: B.B.,

Literatür Arama: B.B., V.Ç., P.G.Ö., M.Y., Yazan: B.B., V.Ç., P.G.Ö., M.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21:270-7.
2. Cetemen A, Yenigün A. Prevalences of asthma and allergic diseases in primary school children in Aydın. Asthma Allergy Immunol. 2012;10:84-92.
3. Aksoy AG, Boran P, Karakoc-Aydiner E, Gokcay G, Tamay ZU, Devcioglu E, et al. Prevalence of allergic disorders and risk factors associated with food allergy in Turkish preschoolers. Allergol Immunopathol (Madr). 2021;49:11-6.
4. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2009;129:1892-908.
5. Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:480.
6. Breslin ME, Lin JH, Roberts R, Lim KJ, Stiehm ER. Transient hypogammaglobulinemia and severe atopic dermatitis: Open-label treatment with immunoglobulin in a case series. Allergy Rhinol (Providence). 2016;7:69-73.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980;92:44-7.
8. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186:23-31.
9. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. Turk J Med Sci. 2019;49:497-505.
10. Egawa G, Kabashima K. Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of skin-associated lymphoid tissues. J Invest Dermatol. 2011;131:2178-85.
11. 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.
12. Toyran M, Akan A, Erkocoglu M, Vezir E, Azkur D, Civelek E, et al. The Relationship Between Low Serum Immunoglobulin Levels and Severity of Atopic Dermatitis in Young Children. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2013;26:152-6.
13. 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;56:121-6.
14. Cansever M, Oruç Ç. What plays a role in the severity of atopic dermatitis in children? Turk J Med Sci. 2021;51:2494-501.
15. Möhrensclager M, Schäfer T, Huss-Marp J, Eberlein-König B, Weidinger S, Ring J, et al. The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. Br J Dermatol. 2006;154:505-13.
16. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child. 1994;70:183-6.

17. Aghamohammadi A, Moghaddam ZG, Abolhassani H, Hallaji Z, Mortazavi H, Pourhamdi S, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:336-41.
18. Kasap N, Celik V, Isik S, Cennetoglu P, Kiykim A, Eltan SB, et al. A set of clinical and laboratory markers differentiates hyper-IgE syndrome from severe atopic dermatitis. *Clin Immunol*. 2021;223:108645.
19. Sumikawa Y, Kato J, Kan Y, Sato S, Yamashita T. Severe atopic dermatitis associated with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Int J Dermatol*. 2015;54:e185-7.
20. 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.
21. Nomura I, Katsunuma T, Tomikawa M, Shibata A, Kawahara H, Ohya Y, et al. Hypoproteinemia in severe childhood atopic dermatitis: a serious complication. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:287-94.
22. Duse M, Iacobini M, Leonardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:349-53.
23. Turner PJ, Kakakios A, Wong LC, Wong M, Campbell DE. Intravenous immunoglobulin to treat severe atopic dermatitis in children: a case series. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:177-81.