

D vitamini eksikliği, atopik dermatitte hastalığın şiddetini artırır mı?

Does vitamin D deficiency increase disease severity in atopic dermatitis?

Ahmet ŞENER¹, Özlem BOSTAN GAYRET¹, Hikmet Tekin NACAROĞLU², Meltem EROL¹, Şahin HAMILÇIKAN¹, Özgül YİĞİT¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
²Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit çocukluk çağının en sık görülen kronik, kaşıntılı inflamatuvar cilt hastalığıdır. Son yıllarda hastalığın patogeneğinde immünmodülatör etkileri ile D vitamini rolü tartışılmaktadır. Çalışmamızda, D vitamini eksikliği ile atopik dermatit hastalık varlığı ve hastalığın şiddeti ile arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniğinde atopik dermatit tanısı alan 5 yaş altı 62 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubunu hastanemiz çocuk sağlığı polikliniğine başvuran aynı yaş grubunda sağlıklı 30 çocuk oluşturdu. Atopik dermatitli olguların hastalık ile ilgili eozinofil, total IgE, spesifik IgE düzeyleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalık şiddeti SCORAD indeksi kullanılarak değerlendirildi. SCORAD indeks puanı <25 olanlar hafif, 25-50 olanlar orta, >50 olanlar ağır hastalık grubunu oluşturdu. 25(OH)D düzeyi ≥30 ng/ml yeterli, 21-29 ng/ml yetersiz, ≤20 ng/ml eksiklik olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Atopik dermatitli olgular ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Olguların %22,6'sında (n=14) D vitamini eksikliği saptanırken, sağlıklı çocukların %3'ünde (n=10) D vitamini eksikliği vardı. SCORAD indeksi hafif olanların 25 (OH) D vitamini ortalaması 39,47±18,49, orta olanların 25 (OH) D vitamini ortalaması 25,07±13,74 olup, her iki grup arasında fark saptanmadı (p=0,059).

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile atopik dermatit varlığı ve şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, D vitamini, SCORAD

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory, pruritic skin disease of childhood. Role of vitamin D due to its immunomodulatory effects on the pathogenesis of the disease is being discussed recently. In our study, we planned to investigate the correlation between vitamin D deficiency and presence and severity of atopic dermatitis.

Methods: Sixty-two patients under the age of five, admitted to Bağcılar Training and Research Hospital Pediatrics Allergy outpatient clinic with the diagnosis of atopic dermatitis were included in the study. Control group consisted of thirty healthy children admitted to our outpatient clinic of children's health. Eosinophil counts, total IgE and specific IgE levels of the patients with atopic dermatitis were recorded from their patient files. Disease severity was evaluated using SCORAD index. Patients with SCORAD index scores of <25, 25-50, and >50 points were classified in mild, moderate and severe disease groups. Vitamin 25(OH)D levels of ≥30, 21-29, and ≤20 ng/ml were accepted as sufficient, inadequate and deficient vitamin levels. P<0.05 was considered as statistically significant.

Results: There were no significant differences in age and sex between cases with atopic dermatitis, and the control group. In %22.6 (n=14) of the atopic dermatitis patients and %3 (n=10) of the control group vitamin D deficiency was detected. Mean 25(OH) D vitamin levels of the patients with low and moderate SCORAD index scores were 39.47±18.49 and 25.07±13.74 points, respectively, without any statistically significant difference between both groups (p=0.059).

Conclusion: In our study, we found no correlations between vitamin D levels and development of atopic dermatitis or disease severity.

Keywords: Atopic dermatitis, Vitamin D, SCORAD

Alındığı tarih: 02.11.2017

Kabul tarihi: 11.01.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Bostan Gayret, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: drozlemgayret@gmail.com

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD), çocukluk çağının en sık görülen kronik, kaşıntılı inflamatuvar cilt hastalığıdır ⁽¹⁾. Gelişmiş ülkelerde çocukluk döneminde %15-30, erişkinlerin dönemde ise %2-10 oranında görülür ⁽²⁾. Atopik hastalarda ki bu artış, batılı yaşam tarzı ve yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla temasın az olması sonucu atopik hastalıklara yatkınlığın artması şeklinde özetlenen hijyen hipotezi ile büyük oranda açıklanabilmektedir ⁽³⁾. Son yıllarda alerjik hastalıkların prevalansındaki artışın yanı sıra D vitamini eksikliği veya yetersizliği de yaygın olarak görülmektedir. D vitamininin alerjik hastalıklar üzerinde etkileri tam açıklanamamakla birlikte, çeşitli immunolojik etkileri olduğu bilinmektedir ^(4,5). D vitamini eksikliğinin yineleyen vizing, astım ve atopik dermatit ile ilişkisi araştırılmış, maternal vitamin D alımı ve serum vitamin D düzeyleri ile pozitif veya negatif etkileri bildirilmiştir ⁽⁶⁻¹¹⁾. Gebelikte düşük D vitamini düzeyi olan annelerin çocuklarında daha sık AD saptanması, düşük kord kanı 25(OH) D düzeyi olan çocuklarda ilk 5 yılda geçici hışıltı ve AD daha sık gelişmesi D vitamini eksikliğinin önemini vurgulamıştır ⁽¹⁰⁾. Bu veriler D vitamininin AD etyopatogenezini ve ağırlığını etkileyebileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Son yıllarda AD hastalık şiddet skoru ile D vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren yayınlar vardır ⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile atopik dermatit hastalık varlığı ve hastalığın şiddeti ile arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Populasyonu

Çalışmaya Bağılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniğinden Ocak 2016- Aralık 2016 tarihleri arasında atopik dermatit tanısı alan 5 yaş altı 62 hasta ile aynı yaş aralığında, hastanemiz Çocuk Sağlığı Polikliniğine başvuran, herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hanifin ve Rajka tanı kriterleri ⁽¹⁶⁾ göre atopik dermatit tanısı alan, kronik hastalığı bulunma-

yan ve son 6 ay içinde D vitamini preparatı kullanmayan hastalar çalışmaya alındı.

Hasta dosyalarından hastaların yaşı, cinsiyeti, tam kan sayımı, total IgE, spesifik IgE panelleri (inhalan alerjen ve besin alerjen spesifik IgE) ve 25 (OH) D düzeyleri kaydedildi. Hastalık şiddeti SCORAD indeksi kullanılarak değerlendirildi. SCORAD indeks puanı <25 olanlar hafif, 25-50 olanlar orta, >50 olanlar ağır hastalık grubunu oluşturdu ⁽¹⁷⁾. Ağır vaka sayısı 1 olup, istatistiksel test yapılabilmesi için yetersiz örnek sayısına sahip olmasından ötürü karşılaştırmalar hafif ve orta gruplar arasında yapıldı. 25 (OH) D düzeyi ≥ 30 ng/ml yeterli, 21-29 ng/ml yetersiz, ≤ 20 ng/ml eksiklik olarak kabul edildi ⁽¹⁸⁾. Sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet, tam kan sayımı sonuçları ile 25 (OH) D düzeyleri kaydedildi. Çalışmanın etik kurul onayı İstanbul Bağılar E.A.H. yerel Etik Kurulundan alındı (no: 2016-500).

Laboratuvar Parametrelerinin Ölçümü ve Değerlendirilmesi

Serum total IgE, besin ve inhaler spesifik IgE düzeyleri immuno turbidimetrik yöntemle Roche-Cobas 6000 ile çalışıldı. Spesifik IgE panelleri için 0.35 kU/l üzeri değerler pozitif kabul edildi. Serum 25 (OH)-vitamin D düzeylerinin çalışılmasında Roche-Cobas 6000 immünoanalizörü kullanılarak Elektrokemilüminesans Immünassay (ECLIA) yöntemi kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayarda SPSS 24.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve medyan şeklinde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. İki bağımsız grubun normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. İki değişken arasında ilişki

olup olmadığını belirlemek için spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. $P < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Atopik dermatit tanılı 62 hastanın 28'i kız (%46), 34'ü erkek (%54) idi. Kontrol grubunun 14'ü kız (%47), 16'sı erkek (%53) olup cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,892$). Olguların yaş ortalaması $24,19 \pm 14,55$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $24,50 \pm 16,12$ ay olup hasta ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,861$) (Tablo 1).

SCORAD indeksi bakılan 30 hastadan SCORAD indeksi >50 olan 1 hasta (%3,3) ağır, 25-50 olan 8 hasta (%26,7) orta ve <25 olan 21 hasta (%70) hafif şiddette AD'li olgu olarak kabul edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve 25 (OH) D vitamini düzeylerinin dağılımı.

	AD olgu (n=62)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (ay)	$24,19 \pm 14,55$ (21)	$24,50 \pm 16,12$ (16)	0,861 ^a
Cinsiyet			
Kız	28 (%66,7)	14 (33,3)	
Erkek	34 (%68)	16 (%32)	0,892 ^b
25(OH)D eksik	%22,6 (14)	%3 (10)	
25(OH)D yetersiz	%24,2 (15)	%6 (20)	
25(OH)D yeterli	%53,2 (33)	%21 (70)	0,240 ^b

^aMann-Whitney U testi sonucu, ^bki-kare testi sonucu

Tablo 2. Atopik dermatit şiddetine göre hastaların laboratuvar parametrelerinin ve 25 (OH) D vitamin düzeyi durumunun dağılımı.

	Hafif <25 (n=21)	Orta 25-50 (n=8)	p
Eozinofil yüzdesi (%)	$3,7 \pm 2,4$	$5,9 \pm 3,7$	0,152 ^a
Eozinofil sayısı (mm ³)	333 ± 218	645 ± 474	0,052 ^a
Total IgE (IU/ml)	149 ± 301 (55)	1180 ± 1776 (872)	0,008 ^a
25(OH) D vitamin düzeyi (ng/ml)	$39,47 \pm 18,4$ (39)	$25,07 \pm 13,7$ (22)	0,059 ^a
25(OH) D vitamin düzeyi			
<20 eksik	3 (%14,3)	3 (%37,5)	
20-30 yetersiz	5 (%23,8)	2 (%25)	0,343 ^b
>30 yeterli	13 (%61,9)	3 (%37,5)	

^aMann-Whitney U testi sonucu, ^bki-kare testi sonucu

Hafif AD'li olguların total IgE değeri ortalaması 149 ± 301 , orta AD'li olguların total IgE değeri ortalaması 1180 ± 1776 olup hafif ve orta şiddet arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 2; $p=0,008$). İnhalen spesifik IgE (D1, D2) bakılan 13 olgudan 5 olguda (%38) pozitif, 8 olguda (%62) negatif saptandı. İnhalen alerjen duyarlılığı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 3; $p>0,05$). İnhalen alerjen duyarlılığı olan olgularda 25 (OH) D ortalaması $24,9 \pm 14$ ng/ml iken inhale alerjen duyarlılığı olmayan olgularda $27,3 \pm 18,7$ ng/ml idi. İnhalen alerjen duyarlılığı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p=0,88$).

Çalışma grubunun besin spesifik IgE değerlendirmesi sonucu 6 olguda (%27) inek sütü spesifik IgE, 12 olguda (%57) yumurta spesifik IgE, 4 olguda (%30) ise fx5 gıda paneli pozitif olarak saptandı. Besin alerjen duyarlılığı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3). Besin alerjen duyarlılığı olan olgularda 25 (OH) D ortalaması $31,7 \pm 17,2$ ng/ml iken, besin duyarlılığı olmayan olgularda $41,4 \pm 17,7$ ng/ml idi. Besin alerjen duyarlılığı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p=0,09$).

Tablo 3. Hastalık şiddetine göre inhale ve besin alerjen duyarlılığı dağılımı.

	Hafif AD		Orta AD		Ağır AD		p
	n	%	n	%	n	%	
İnhale alerjen duyarlılığı +	1	25	4	57,1			
İnhale alerjen duyarlılığı -	3	75	3	42,9			0,09
Besin alerjen duyarlılığı +	5	41,7	5	35,7			
Besin alerjen duyarlılığı -	7	58,3	9	64,3			0,756

Çalışma grubunun %22'sinde D vitamini eksikliği, %24'ünde D vitamini yetersizliği saptanırken, kontrol grubunda D vitamini eksikliği %10, D vitamini yetersizliği ise %20 oranında saptandı. Çalışma grubunda D vitamini eksikliği ile kontrol grubunun D vitamini eksikliği arasında anlamlı olarak fark saptanmadı (Tablo 1; $p=0,240$). Atopik dermatitli olgularda hastalık şiddetine göre 25 (OH) D ortalamalarına bakıldığında hafif AD'li olgularda $39,4 \pm 18,4$ ng/ml, orta AD'li olgularda $25 \pm 13,7$ ng/ml idi. Hastalık

şiddeti ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2; p=0,059).

TARTIŞMA

D vitamini eksikliği ile atopik dermatit varlığı ve hastalığın şiddeti ile arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızda, AD'li olgularda D vitamini düzeylerinin düşük olmadığı ve D vitamininin hastalık şiddeti üzerinde etkili olmadığı görüldü.

Çalışmamızda AD'li olgular hastalık şiddetine göre SCORAD indeksine göre gruplandırıldığında, 1 hasta (%3,3) ağır, 8 hasta (%26,7) orta, 21 hasta (%70) hafif şiddette AD'li olan olgular olarak değerlendirildi. Saeki ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ çalışmasında, atopik dermatitli olguların %74'ünün hafif, %24'ünün orta, %1,6'sının ağır ve %0,4'ünün çok ağır şiddette hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak ağır form daha az oranda belirlenirken, hafif ve orta şiddette AD'li olguların daha sık olduğu belirlenmiştir.

D vitaminin kemik metabolizmasındaki rolü iyi bilinmekle birlikte, son yıllarda immünmodülatör etkileri nedeniyle diğer alerjik hastalıklarla birlikte AD patogenezinde sorumlu olabileceği ve D vitamini replasmanının AD tedavisinde terapötik rolü olabileceği bildirilmektedir^(10,20-22). Bu veriler D vitamininin AD etyopatogenezi ve ağırlığını etkileyebileceği gündeme getirmiştir. Çalışmamızda, AD'li olguların %22'sinde D vitamini eksikliği, %24'ünde D vitamini yetersizliği saptanırken, kontrol grubunda D vitamini eksikliği %10, D vitamini yetersizliği ise %20 oranında saptandı. Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Atopik dermatit şiddeti ile 25 (OH) D düzeyi arasındaki ilişki değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Peroni ve ark.⁽¹²⁾ 37 AD'li çocuğu SCORAD indekse göre sınıflandırmışlar, ağır AD'li olgularda ortalama 25 (OH) D düzeyini orta AD'li ve hafif AD'lilere göre anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Başka bir çalışmada, 29 AD'li olgu ile 30 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış AD'li olguların 25 (OH) D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca hafif AD'li olguların 25 (OH) D düzeyleri orta ve ağır şiddette AD'lilere göre anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur. AD'li olguların daha düşük 25 (OH) D düzeylerine sahip oldukları ve D vitamini düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür⁽²³⁾. Sharma ve ark.⁽¹³⁾, Atopik dermatitli olgularda kontrol grubuna göre düşük D vitamini düzeyi saptarken, AD hastalık şiddeti ve D vitamini düzeyi arasında ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 60 atopik dermatitli çocuk ile 37 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, atopik dermatitli olgular ile kontrol grubu 25 (OH) D düzeyi arasında anlamlı fark bulunmazken, D vitamini düzeyi orta ve ağır AD'li olgularda hafif AD'li olgulara göre anlamlı düşük bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Lee ve ark.⁽²⁴⁾ ise yaptıkları çalışmada, D vitamini düzeyi ile AD hastalık şiddeti arasında korelasyon bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda benzer olarak hafif AD'lilerin 25 (OH) D düzeyi 39,47±18,4 ng/ml, orta AD'lilerin 25 (OH) D düzeyi 25,07±13,7 ng/ml olarak saptanmış olup, D vitamini eksikliği ile AD hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yine çalışmamızda, hafif AD'lilerde D vitamini eksikliği %14,3 iken, orta AD'lilerde %37,5 olarak daha yüksek saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durumun çalışmaya alınan orta ve ağır AD olan olgu sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Atopik dermatit patogenezinde IgE ile oluşan tip 1 reaksiyonların ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonlarının rol oynadığı ileri sürülmektedir⁽²⁵⁾. Atopik dermatitli olguların çoğunluğu yüksek serum IgE düzeyi ve pozitif deri testi bulunan atopik gruptadır. Bunun yanında, AD klinik bulguları olan fakat alerjen duyarlı olmayan nonatopik AD olarak sınıflandırılan bir grup da vardır. İnhalanlara bağlı alerji yaşla artış gösterirken besin alerjisi yaşla birlikte azalmaktadır. Escarrer ve ark.⁽²⁶⁾, AD'li 64 hastalı çalışmalarında, 2 yaş altında daha çok besin alerjilerinin, 2-10 yaş arasında besin ve inhalan alerjenlerin, 10 yaşından sonra daha çok inhalan alerjenlerin sorumlu olduğu göstermişlerdir. Yine çalışmalarda, atopik dermatitli hastalarda besin alerjisi duyarlılığı %20-40 oranında görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Besin yükleme testi yapılarak gıda alerjisinin araştırıldığı çalışmalarda besin alerjisi prevalansı % 33-63 olarak gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Çalışmamızda, AD'li olgularda

besin alerjen duyarlılığı %35,4 olarak literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda alerjen duyarlılığının olması hastalık şiddetini artıran önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (26,29). Çalışmamızda ise, besin ve inhalen alerjen duyarlılığı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuçların çalışmaya alınan olguların çoğunluğun hafif AD'li olan olgular olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ağır atopik dermatitli hasta sayısının az olması, tüm olguların SCORAD indeksinin olmaması ve olguların uzun dönem prognozları hakkındaki bilgilerimizin yetersiz olmasını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, literatürde atopik dermatit ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışmamızda, AD'li olgularda D vitamini düzeylerinin düşük olmadığı ve D vitamini hastalık şiddeti üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Bu konuda daha geniş sayıda hasta grubu içeren, tedavinin daha uzun süre gözlemlendiği D vitamini ile AD ilişkisini netleştirecek yeni prospektif çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Leung AK, Hon KL, Robson WL. Atopic dermatitis. *Adv Pediatr*. 2007;54:241-273. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2007.03.013>
2. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352:2314-2324. <https://doi.org/10.1056/NEJMc042803>
3. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:S118-127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>
4. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120:86-95. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.029>
5. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:817-826. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03923.x>
6. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012;67:296-301. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x>
7. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:875-882. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x>
8. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:191-199. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.013>
9. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. Prospective association of 25hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiology*. 2013;24:310-319. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318280dd5e>
10. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:853-859. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.853>
11. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:788-795. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.788>
12. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxy vitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011;164:1078-1082. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x>
13. Sharma S, Kaur T, Malhotra SK, Rai J, Chaudhari S. Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatitis: A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11:WC01-WC03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27188.10223>
14. Su O, Bahalı AG, Demir AD, et al. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34:224-227. <https://doi.org/10.5114/pdia.2017.66054>
15. Jang YH, Sim HB, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Jin M, et al. House Dust Mite Sensitization Is Inversely Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Patients with Severe Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2017;29:400-406. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.4.400>
16. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;92:44-47.
17. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186:23-31. <https://doi.org/10.1159/000247298>
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
19. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol*. 2005;152:110-114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06271.x>
20. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:397-409. <https://doi.org/10.1016/j.jac.2010.05.005>
21. Mutgi K, Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:303-307. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01850.x>
22. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J*. 2010;35:1228-1234.

- <https://doi.org/10.1183/09031936.00100609>
23. El Taieb MA, Fayed HM, Aly SS, Ibrahim AK. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis*. 2013;24:296-301.
<https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000010>
24. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5:207-210.
<https://doi.org/10.4168/aair.2013.5.4.207>
25. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 5th ed. Newyork, Mc Graw Hill; 1999.p.1464-1480.
26. Escarrer Jaume M, Mu-oz-López F. Role of aeroallergens in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30:126-134.
[https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(02\)79105-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(02)79105-2)
27. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:152-69.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045>
28. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GALEN. *Allergy*. 2007; 62:723-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x>
29. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, Särnhult T, Christiansen J, Zargari A, et al. Atopy patch test reactions to Malassezia allergens differentiate subgroups of Atopic Dermatitis patients. *British Journal of Dermatology*. 2003;148:479-488.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05093.x>