

## Seboreik Dermatitte Humoral İmmünite ve Akut Faz Reaktanları

### *Humoral Immunity and Acute Phase Reactants in Seborrheic Dermatitis*

Tuncer SAÇAR\*, Handan SAÇAR\*\*, Ayşe GÖKDUMAN\*\*\*,  
Arzu DURAN\*\*\*\*, Havva EVRENGÜL\*\*\*\*\*

\*Ödemiş Devlet Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İzmir

\*\* Bornova Şifa Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İzmir

\*\*\* Bornova Şifa Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, İzmir

\*\*\*\* Bornova Şifa Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

\*\*\*\*\* Buca Doruk Tıp Merkezi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, İzmir

#### Özet

Seboreik dermatitte humoral immunitenin rolü, serum akut faz reaktanları, immunglobulinler ve nitrik oksit düzeylerinin tespiti ve kontrol grupları ile karşılaştırılması amaçlanan bu çalışmaya dermatoloji polikliniğimize başvuran, 53 seboreik dermatitli hasta (%58.49'u kadın, %41.51'i erkek) ve 71 sağlıklı kontrol (%57.74'ü kadın, %42.26'sı erkek) değerlendirilmeye alındı. Seboreik dermatitli hastaların tanıları klinik olarak tespit edildi. Hasta grubu kendi içinde daha önceden tedavi almış ve almamış olarak iki grupta değerlendirilirken, hastalık süreleri de; 1 yıldan az, 1-3 yıl, 3-5 yıl ve 5 yıldan fazla olarak gruplandırıldı. IgG'nin subtiplerinden IgG3 ve IgG4, C3, haptoglobulin, seruloplazmin ve beta 2 mikroglobulin düzeyleri arasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edildi. Biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu. Daha önce tedavi uygulanmış ve uygulanmamış gruplar karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta IgG2, IgG3 ve C4 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edildi. Hastalık süreleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkide hastalık yılı 3-5 yıl arasında olan grupta IgG1, IgG2, IgE ve C3 düzeyleri yönünden diğer hastalık sürelerine oranla anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Seboreik dermatit, etyolojisinde enfeksiyöz ajanların da sorumlu olduğu bilinen inflamatuvar bir dermatozdu. Akut faz reaktanları ve immunglobulin düzeylerinden bazılarının serum düzeylerinin yüksekliği, seboreik dermatitli hastalarda daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğini göstermiştir. *Pam Tıp Derg 2010;3(1):23-8.*

**Anahtar sözcükler:** Seboreik dermatit, immunglobulin, kompleman, haptoglobulin, seruloplazmin, beta 2 mikroglobulin, nitrik oksit.

#### Abstract

The aim of the study is to determine the role of humoral immunity and levels of serum acute phase reactants, immunoglobulins and nitric oxide in seborrheic dermatitis compared with the control group.

In this study, totally 124 persons were admitted to dermatology policlinic, 53 patients with seborrheic dermatitis (58.49% female, 41.51% male) and 71 healthy controls (57.74% female, 42.26% male), were evaluated. The diagnosis of seborrheic dermatitis was determined clinically.

The patient group was divided in two groups as; previously treated and previously untreated, and disease periods were grouped as under 1 year, 1-3 years, 3-5 years and over 5 years. A statistically significant difference was determined between the levels of the IgG subtypes IgG3 and IgG4, C3, haptoglobulin, seruloplasmin and beta 2 microglobulin in the patient and control groups. When the comparison was made between the biochemical parameters, there was not a statistically significant difference between these groups ( $p>0.05$ ).

When a comparison was made between treated and untreated groups, a statistically significant difference among IgG2, IgG3 and C4 levels was determined in the treated group. According to the disease periods and biochemical parameters, IgG1, IgG2, IgE and C3 levels in the group in which the disease length was 3-5 years was statistically different in comparison with the other disease period groups.

Seborrheic dermatitis is an inflammatory dermatosis and in its etiology infectious agents are known to be responsible, too. Serum level elevations of acute phase reactants and some of the immunoglobulins reveals the necessity that more comprehensive research be done among the patients with seborrheic dermatitis.

*Pam Med J 2010;3(1):23-8.*

**Key words:** Seborrheic dermatitis, immunoglobulin, complement, haptoglobulin, Seruloplasmin, beta-2 microglobulin, nitric oxide

## Giriş

Seboreik dermatit, vücudun sebace glandlardan zengin bölümlerinde yerleşen, eritemli, infiltrate, yağlı sarımsı skuamlarla karakterize, kronik, tekrarlayıcı, yüzeysel inflamatuvar deri hastalığıdır. Toplumda sık görülmesi, kişiler tarafından hastalık olmaktan çok normalin bir varyasyonu şeklinde algılanmaktadır [1].

Seboreik dermatit inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle seboreik dermatit patogenezinde hücre ve humoral immunitenin rolü üzerinde durulmuştur. İnflamasyonda rol alan akut faz reaktanları, kompleman seviyeleri ve immunglobulin düzeylerinin normal serum düzeylerini değiştirmesi olasıdır [2].

Akut faz yanıtı, infeksiyon, travma, doku hasarı gibi tehditlere karşı, kişinin acil olarak oluşturduğu inflamatuvar tepkimeleri tanımlamaktadır. Akut faz tepkimesinin amacı, patojen organizmaları izole edip, baskılamak, yayılımlarını engellemek, doku hasarını en aza indirmek ve tamir olayına katkıda bulunmaktır. Akut faz yanıtı, akut faz proteinleri olarak adlandırılan çeşitli plazma proteinlerinin düzeylerinde görülen değişiklikler ve yanısıra, çeşitli biyokimyasal, fizyolojik, davranışsal ve beslenme durumu ile ilgili değişiklikleri de kapsamaktadır [3].

Seruloplazmin total serum bakırının ~%95'ini içeren, α2 bölgesinde göç eden bir glikoproteindir [4]. Haptoglobulin hemoglobine geri dönüşümsüz olarak bağlanan bir α2 glikoproteindir [5]. Beta2-mikroglobulin çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA class I kompleksinin hafif zincirinde bulunur. Serum düzeyleri viral enfeksiyonlarda, inflamatuvar hastalıklarda ve malignitelerde yükselme gösterir [6-9]. Kompleman son derece karmaşık bir grup proteinden oluşan ve humoral savunma sisteminin bir parçası olan komplemanlar, klasik yolda antijen-antikor komplekslerinin oluşumu ile alternatif yolda ise bakteriyel ve fungal mukopolisakkaridlerle aktive olabilir [10]. İmmunglobulinler, yabancı antijenlere karşı oluşan ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen glikoprotein yapısında moleküllerdir [2]. Nitrik oksit (NO), biyolojik olaylarda önemli fonksiyonları olduğu anlaşılan, sitotoksik ve sitostatik etkilere sahip, hücre içi ve hücre dışı transmitter özelliği olan, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar özellikte inorganik serbest radikal gazdır. Bazı karsinomlarda serum düzeyleri yükselmektedir. Psoriasis, eritema multiforme, aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinomda da serum nitrik oksit düzeylerinde artış bildirilmiştir [11,12].

Seboreik dermatitte humoral immunité üzerine yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada immunglobulinler ve subtipleri, seruloplazmin, haptoglobulin, beta2-mikroglobulin, kompleman ve nitrik oksit düzeylerinin saptanması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak seboreik dermatit tanısı alan 53 hasta (%58.49'u kadın, %41.51'i erkek) ve 71 sağlıklı kontrol (%57.74'ü kadın, %42.26'sı erkek) bulunmaktaydı. Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı.

Hasta grubu kendi içinde daha önceden tedavi almış ve almamış olarak iki grupta değerlendirilirken, hastalık süreleri de; 1 yıldan az, 1-3 yıl, 3-5 yıl ve 5 yıldan fazla olarak gruplandırıldı.

Total nitrik oksit tayini, ELISA yöntemi ile Biosource ticari kiti kullanılarak, Ig'ler ve kompleman düzeyleri immunodifüzyon yöntemiyle, serum seruloplazmin düzeyi "immunoassay" türbidimetrik metod esasına dayalı bir kit (Diasis) aracılığıyla, haptoglobulin düzeyleri, poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrıştırılıp haptoglobulin-Hb kompleksinin peroksidoz aktivitesinin ölçülmesi yöntemiyle ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri de Dade Behring nefolometrik yöntemle çalışıldı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 13 bilgisayar programı kullanılarak 'Student's t-test', 'Mann-Whitney' ve 'Spearman correlation coefficients' testleri ile yapıldı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve biyokimyasal test sonuçları tablo 1'de izlenmektedir. IgG'nin subtiplerinden IgG3 ve IgG4, C3, haptoglobulin, seruloplazmin ve beta 2 mikroglobulin düzeyleri arasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edildi. Biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 1).

Daha önce tedavi uygulanmış ve uygulanmamış gruplar karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta IgG2, IgG3 ve C4 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edildi (Tablo 2).

Hastalık süreleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkide hastalık yılı 3-5 yıl arasında olan grupta IgG1, IgG2, IgE ve C3 düzeyleri yönünden diğer hastalık sürelerine oranla anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve biyokimyasal test sonuçları

Parametreler	Hasta grubu (n=53)	Kontrol grubu (n=71)
Cinsiyet	0.41±0.06	0.42±0.05
Yaş	33.18±2.17	28.94±1.56
IgA	1.86±0.10	1.70±1.08
IgG	13.39±0.31	12.87±0.29
IgG1	7.76±0.22	7.82±0.17
IgG2	3.64±0.22	3.00±0.13
*IgG3	0.52±0.03	0.49±0.02
*IgG4	0.33±0.05	0.35±0.04
IgM	1.17±0.08	1.26±0.08
IgE	114.01±29.79	121.15±22.13
*C3	1.05±0.02	1.16±1.10
*C4	0.19±0.01	0.17±0.008
*Haptoglobulin	1.32±0.06	1.00±0.04
*Seruloplazmin	0.204±0.010	0.202±0.013
*Beta2 mikroglobulin	1.27±0.05	1.78±0.05
Nitrik oksit	5.73±0.92	8.25±0.80

\*p&lt;0.05

**Tartışma**

Seboreik dermatit, etyolojisinde pitrosporom ovalenin rol oynadığı düşünölen, kesin bir tedavisi bulunmayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır [13]. Aktive komplemanın seboreik dermatit ile ilişkili inflamasyonda rol aldığı bildirilmekte ve derideki inflamasyonda alternatif yol proteinlerinin ilk adım olduğu bilinmektedir. Komplemana bağılı inflamasyon akne, psoriasis, pemfigus gibi birçok dermatozla ilişkilidir [14-16]. İmmunokimyasal çalışmalarda seboreik dermatit lezyonlarında C3 düşük olarak tespit edilmiştir [2]. C3 düzeylerinin seboreik dermatitli hastalarda serum konsantrasyonunun daha düşük olması, aktive olan C3'ün tükenmesi ile açıklanabilir. Hasta ve kontrol gruplarımız arasında C3 açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Seboreik dermatitli hastalarda humoral immun yanıtın incelendiğı çeşitli çalışmalar var olup, tespit edilen değerler kontrol grubu değerlerine yakındır [2]. Bizim çalışma sonuçlarımız da

literatür bilgilerine paralellik göstermektedir. Total IgG, IgG1, IgG2, IgM, IgA ve IgE düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark yoktu. Ancak IgG'nin alt tiplerinden IgG3 ve IgG4 düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit ettik. Bu yüksekliğin pitrosporom ovalenin indüklediğı humoral bağışıklık sonucu oluşan bir yükseklik olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca daha önce tedavi almış grupta IgG2, IgG3 ve C4 düzeylerinin tedavi almamış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmesi de yine seboreik dermatitte pitrosporom ovalenin etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

IgG1, IgG2, IgE ve C3 düzeylerinin en yüksek değere hastalık 3-5 yıl sürdüğünde ulaşması inflamasyonun en belirgin bu süre içinde görüldüğünü vurgulamaktadır. Bu süreden sonra kişi ya tedavi olmakta yada reaksiyon yavaşlamaktadır.

Seboreik dermatit ve humoral immunité ilgili ilk erken çalışmalar yapılmıştır. [2]. IgG değerleri

**Tablo 2.** Daha önce tedavi alan ve almayan hasta grublarındaki biyokimyasal veri sonuçları

Parametreler	Tedavi alan (n=27)	Tedavi almayan (n=26)
Cinsiyet kadın/erkek	17/10	14/12
Yaş	32.48±14.32	33.92±17.46
IgA	1.80±0.76	1.92±0.70
IgG	13.14±2.33	13.64±2.27
IgG1	7.63±1.72	7.89±1.48
*IgG2	3.03±1.10	4.27±1.87
*IgG3	0.46±0.17	0.58±0.32
IgG4	0.36±0.43	0.30±0.33
IgM	1.25±0.62	1.09±0.66
IgE	71.68±66.01	157.98±298.95
C3	1.04±0.18	1.06±0.23
*C4	0.17±0.08	0.21±0.07
Haptoglobulin	1.38±0.49	1.25±0.44
Seruloplazmin	0.19±0.07	0.21±0.08
Beta 2 mikroglobulin	1.24±0.34	1.30±0.46
Nitrik oksit	4.87±4.54	6.64±8.48

\*p&lt;0.05

yüksek iken IgM değerleri artmış olarak tespit edilmiş. Seboreik dermatitli hastalar ve kontrol gruplarında malasseziaya karşı IgG titreleri arasında fark tespit etmemişler [17-20]. Farklı metodların ve farklı antijenlerin preparatları Bergbrant tarafından incelendi, çeşitli metod ve antijenlerin kombinasyonları karşılaştırıldığında seboreik dermatitli ve kontrolde antikor titrelerinde fark bulundu, [21] ve bu fark seboreik dermatitli hastalarda kontrolden daha düşük antikor seviyesiydi. Çalışmalarda seboreik dermatitlilerde kontrolden daha yüksek IgG ve benzer düzeyde IgA titreleri göstermiştir [22]. Parry IgG ve IgM antikorları açısından farklılık saptamamış [23], Neuber ise hastalarda yüksek IgA düzeyleri bildirmiştir [24]. Bergbrant ise malassezia veya mitojenlerle hasta ve kontrol grupları arasında fark bulmamıştır [25]. Nicholls ve arkadaşları seboreik dermatitli 11 hastada malassezia hücre duvarı ve sitoplazmik antijen kullanılarak patch test uygulamış, bir hastada iritan reaksiyon oluştuğunu gözlemlemişlerdir [25]. Seboreik dermatitte sellüler immunité

çalışmasında malassezia veya mitojenlerle hasta ve kontrol grupları arasında fark bulamamışlardır [26].

Biz çalışmamızda, akut faz reaktanlarından haptoglobulin ve seruloplazmin açısından hasta ve kontrol grubu arasında pozitif anlamlı korelasyon ve beta 2 mikroglobulin açısından negatif korelasyon tespit ettik.

Nitrik oksit sentez ve salınımı, inflamasyona neden olan durumlar ve immun stimulyasyonda artar. Bundan dolayı nitrik oksitin birçok deri hastalığının patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmüştür [27-32]. Rowe ve ark. atopik dermatit, allerjik kontakt dermatit ve psoriasisli hastalarda artmış nitrikoksit sentetaz ekspresyonunu gösterirken, Aktaş ve ark. atopik dermatitli hastalarda nitrik oksit düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [31,32]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında nitrik oksit düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 3.** Hastalık süresi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Parametreler	1 yıldan az (n=9)	1-3 yıl (n=13)	3-5 yıl (n=13)	5 yıldan fazla (n=18)
IgA	1.91±0.25	1.56±0.15	1.93±0.22	2.01±0.17
IgG	12.63±0.83	13.35±0.63	14.33±0.67	13.11±0.48
*IgG1	6.87±0.32	7.56±0.39	8.62±0.52	7.72±0.37
*IgG2	4.80±0.85	3.42±0.31	3.73±0.42	3.16±0.29
IgG3	0.48±0.42	0.50±0.09	0.61±0.08	0.49±0.03
IgG4	0.34±0.16	0.41±0.13	0.24±0.06	0.34±0.08
IgM	1.28±0.32	1.17±0.15	1.00±0.12	1.24±0.14
*IgE	76.16±27.36	87.50±27.27	251.54±110.35	52.77±11.59
*C3	0.94±0.10	1.08±0.05	1.15±0.04	1.02±0.04
C4	0.23±0.03	0.21±0.02	0.19±0.02	0.16±0.01
Haptoglobulin	1.31±0.15	1.34±0.11	1.16±0.13	1.42±0.11
Seruloplazmin	0.20±0.02	0.23±0.01	0.18±0.02	0.20±0.01
Beta 2 mikroglobulin	1.28±0.11	1.33±0.12	1.19±0.11	1.27±0.96
Nitrik oksit	4.44±1.40	6.4±2.37	6.37±2.34	5.43±1.24

\*p&lt;0.05

Sonuç olarak her ne kadar hasta sayımız az olsa da yaptığımız çalışmada inflamatuvar bir dermatoz olan seboreik dermatitin seyri sırasında humoral immunitenin de aktive olduğunu, akut faz reaktanlarının hastalık seyrinde düzeylerinin değiştiği görülmüştür. Buna rağmen bu konuda kesin bir hükme varabilmek ve bu parametrelerin hastalık aktivitesinin anlamlı birer göstergesi olduğunu ileri sürebilmek için daha geniş ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

### Kaynaklar

- Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. JEADV 2004; 18: 13-26.
- Ashbee HR, Evans EGV. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 21-57.
- Habib S. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005; 43: 55-65.
- Cignarelli M, DePergola G, Picca G, Sciaraffia M, et al. Relationship of obesity and body fat distribution with ceruloplasmin levels. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20: 809-13.
- Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin-new pieces to an old puzzle. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35(9): 647.
- Child JA, Spati B, Illingworth S, Barnard D, Corbett S, Simmons AV, Stone J, Worthy TS, Cooper EH. Serum beta 2 mikroglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. Cancer 1980; 45: 318-26.
- Sidky K, Walker R. Beta-2 mikroglobulin in nonmalignant and malignant human breast: a future of differentiation. J Pathol 1984; 142: 135-40.
- Jialal I, Nathao BC, Bejai S, Joubert SM. Serum B-2 mikroglobulin estimation as an indicator of the glomerular filtration rate. S Afr Med J Gl. 1982; 953-4
- Karakuzu A, Kot S, Atasoy M, et al. Behçet hastalığında e-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri. TURKDERM 2001; 35: 187-90.
- Karadağ F, Polatlı M, Çildağ O, Aydın N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında serum kompleman ve immunglobulin düzeyleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 1: 13-6.
- Karakuzu A, Aktaş A, Atasoy M, et al. Eritema multiforme nitrik oksit düzeyleri. T Klin J Dermatol 2001; 11: 133-6.
- Vural P, Erzen D, Canbaz M, et al. Nitric oxide and endothelin-1,2 in actinic keratosis and basal cell carcinoma: changes in nitric oxide/endothelin ratio. Int J Dermatol 2001; 40: 704-8.
- Faergemann J. Seborrheic dermatitis and pityrosporum orbiculare : treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone, miconazole and hydrocortisone. Br J Dermatol 1986; 114: 695-700.
- Iwatsuki K, H Tagami, and M Yamada. Induction of leukocyte adherence at the basement membrane zone with subsequent activation of their metabolic pathway by pemphigoid antibodies and complement. Acta Dermato-Venereol 1983; 63: 290-5.
- Scott D, Cunliffe WJ, and Gowland G. Activation of complement a mechanism for inflammation in acne. Br J Dermatol 1979; 101: 315-32.
- Sohnle PG, Collins-Lech C. Relative antigenicity of P. Orbiculare and C. albicans. J Invest Dermatol 1980; 75: 279-283.

17. Bergbrant IM, Faergemann J. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Dermato-Venereol* 1989; 69: 332-5.
18. Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D et al. An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 31-8.
19. Hakansson C, Faergemann J, Lowhagen GB. Studies on the lipophilic yeast *P. ovale* in HIV and HIV homosexual men. *Acta Dermato-Venereol* 1988; 68: 422-426.
20. Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, et al. Immune responses to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrhoeic dermatitis. *J. Am Acad Dermatol* 1990; 22: 739-42.
21. Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D et al. The evaluation of various methods and antigens for the detection of antibodies against *Pityrosporum ovale* in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 339-43.
22. Silva V, Fischman O, Camargo ZP. Humoral immune response to *Malassezia furfur* in patients with pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis. *Mycopathologia* 1997; 139: 79-85.
23. Parry ME, Sharpe GR. Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br J Dermatol* 1998; 139: 254-63.
24. Neuber K, Kroger S, Gruseck E, Abeck D, Ring J. Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL2, IL10, IFN gamma) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrhoeic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 532-6.
25. Bergbrant IM, Andersson B, Faergemann J. Cell-mediated immunity to *malassezia furfur* in patients with seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clin. Exp. Dermatol* 1999; 24: 402-6.
26. Nicholls DS, Midgley G, Hay RJ. Patch testing against *Pityrosporum* antigens. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 75-8.
27. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-34.
28. Lowenstein CJ, Synder SH. Nitric oxide, a novel biologic messenger. *Cell* 1992; 70: 705-7.
29. Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes NA. Inhibitors of nitric oxide synthase in human skin. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 113-8.
30. Bruch-Gerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide and its implications in skin homeostasis and disease. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 643-51.
31. Rowe A, Farrell AM, Buncer CB. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 1997; 136: 18-23.
32. Aktaş A, Erdem T, Akdeniz N, et al. Atopik dermatitde nitrik oksit düzeyleri. XIV. Prof. Dr.A. Lütfü Tat Simpozyumu Özet Kitapçığı 1999: 43.