

A Review on the Role of Fungi in Atopic Dermatitis

Mehdi Taheri Sarvtin¹,
Zohreh Hajheydari²,
Mohammad Taghi Hedayati³

¹ Student of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran & Kerman University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 25, 2011 ; Accepted: February 29, 2012)

Abstract

Background and purpose: Atopic dermatitis (AD) is a chronic or relapsing inflammatory skin disease which affects 10–20% of children and 1-3% of adults. Recently microbial agents particularly fungi have received more attention as the aggravating factors of AD. Fungi could be found throughout the world. Some fungal genera are as the normal flora, and some of them are abundantly found in the environment. The purpose of this study was to review recent knowledge concerning the pathogenesis of AD regarding the role of fungi.

Materials and methods: A comprehensive literature search of published studies from 1966 until 2011 about the role of fungi in AD was performed using PubMed/MEDLINE and Iranian databases.

Results: *Malassezia*, *Candida*, *Alternaria* and *Cladosporium* were the most common fungi that most studies found their role in atopic dermatitis. Frequency of *Candida* and *Malassezia*-colonization was higher in AD patients. Moreover, the presence of type I hypersensitivity reaction to *Malassezia*, *Candida*, *Alternaria* and *Cladosporium* was seen considerably in patients with AD.

Conclusion: Fungi are important sources of allergens which could trigger cutaneous inflammation in patients with AD. Therefore, we suggest clinicians to pay more attention on screening and treatment of fungal hyper colonization and type I hypersensitivity reaction to fungi in patients with AD, especially, those not responding to traditional treatments.

Key words: Atopic dermatitis, *alternaria alternata*, *candida*, *cladosporium herbarum*, *malassezia*

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(87): 115-137 (Persian).

مروری بر نقش قارچ‌ها در درماتیت آتوپیک

مهدی طاهری سروتین^۱

زهره حاج حیدری^۲

محمد تقی هدایتی^۳

چکیده

سابقه و هدف: درماتیت آتوپیک (AD) یک بیماری پوستی مزمن یا التهابی عود کننده است که ۱۰-۲۰ درصد بچه‌ها و ۱-۳ درصد بالغین را گرفتار می‌کند. اخیراً عوامل میکروبی خصوصاً قارچ‌ها به عنوان عوامل تشدید کننده درماتیت آتوپیک مورد توجه قرار گرفته‌اند. قارچ‌ها در سرتاسر جهان وجود دارند. بعضی از قارچ‌ها فلور طبیعی بدن و بعضی از آن‌ها به فراوانی در محیط وجود دارند. هدف این مطالعه مروری بر آخرین دانسته‌های مربوط به نقش قارچ‌ها در پاتوژنز بیماری درماتیت آتوپیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: بررسی گسترده‌ای در سایت PubMed/MEDLINE و همچنین پایگاه‌های جستجوی اطلاعات داخلی در زمینه مقالات مرتبط با نقش قارچ‌ها در بیماری درماتیت آتوپیک منتشر شده طی سال‌های ۲۰۱۱-۱۹۶۶ صورت گرفت. **یافته‌ها:** مالاسزیا، کاندیدا، آلترناریا و کلادوسپوریوم شایع‌ترین قارچ‌هایی بودند که مطالعات به نقش آن‌ها در درماتیت آتوپیک پرداخته بودند. میزان کلونیزاسیون کاندیدا و مالاسزیا در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بیشتر بود؛ علاوه بر این واکنش افزایش حساسیت تیپ I نسبت به مالاسزیا، کاندیدا، آلترناریا آلترناتا و کلادوسپوریوم هرباروم در درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک دیده شده است.

استنتاج: قارچ‌ها منبع مهمی از آلرژن‌ها هستند و می‌توانند باعث ایجاد التهاب جلدی در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک شوند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که پزشکان به غربالگری و درمان هیپرکلونیزاسیون و افزایش حساسیت تیپ I نسبت به قارچ‌ها در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک خصوصاً بیمارانی که به درمان‌های سنتی پاسخ نمی‌دهند، توجه ویژه نمایند.

واژه‌های کلیدی: درماتیت آتوپیک، آلترناریا آلترناتا، کاندیدا، کلادوسپوریوم هرباروم، مالاسزیا

مقدمه

اشخاص مختلف، متفاوت باشد. شایع‌ترین علایم شامل خشکی، قرمزی، وجود ماکول، پاپول و وزیکول در پوست، نواحی اگزوماتوس همراه با کبره، گل‌سنگی و کنده شدن پوست، عفونت ثانویه، لنفادنوپاتی، حساسیت

علایم بالینی و پاتوژنز بیماری آتوپیک

درماتیت آتوپیک^۱ بیماری مزمن و التهابی است که اولین بار در سال ۱۹۳۳ توسط Sulzberger و Wise مطرح شد^(۱). علایم بالینی این بیماری ممکن است در

1. Atopic dermatitis (AD)

مؤلف مسئول: دکتر محمد تقی هدایتی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E mail: hedayaty2001@yahoo.co.uk

۱. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کرمان

۲. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۸/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۰/۹/۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۰/۱۲/۱۰

به نور و خارش است. خارش مهم ترین علامت این بیماری می باشد و خاراندن پوست ممکن است باعث تغییرات زیادی در پوست این افراد شود. پشت زانو، مچ دست، صورت و دست ها شایع ترین محل های گرفتاری را در این بیماران تشکیل می دهند (۴-۲). این بیماری دارای ۳ فاز می باشد که بر اساس سن و توزیع ضایعات تقسیم بندی می شوند. در مرحله نوزادی (از زمان تولد تا ۲ سالگی) صورت، زیر پوشک و ناحیه بیرونی زانو بیشتر گرفتار می شود. در مرحله کودکی (۲ سالگی تا ۱۲ سالگی) خمیدگی زانو، اطراف گردن، مچ دست ها، قوزک پا، انگشت ها و ناخن ها بیشتر گرفتار می شوند. در مرحله بزرگسالی (بیشتر از ۱۲ سال) فلکسورها، دست ها، مقعد، واژن، پستان ها، لب ها و پوست اطراف آن بیشتر گرفتار می شوند. این علائم کلینیکی در تشخیص درماتیت آتوپیک بسیار ضعیف هستند و علائم کلینیکی و تست های آزمایشگاهی معتبری در این زمینه وجود ندارد (۵، ۶). بیماران مبتلا خواب کمتر از طبیعی داشته و آسیب پذیری روحی و روانی پیدا کرده و در انجام کارهای روزمره دچار اختلال می شوند که هزینه زیادی برای خانواده و جامعه در پی دارد (۷). این بیماری معمولاً قبل از دو سالگی شروع می شود و اولین علائم کلینیکی در این سن دیده می شوند. ۷ درصد تا ۱۷ درصد بچه ها به این بیماری مبتلا می شوند که در دو سوم آن ها تا بزرگسالی ادامه می یابد و بسته به سن نواحی مختلفی از بدن را گرفتار می کند (۷). شواهد نشان می دهد که میزان بروز درماتیت آتوپیک در همه کشورهایی که به سبک غربی زندگی می کنند در حال افزایش است اما علت دقیق این امر شناخته شده نیست (۸). عقیده بر این است که عوامل ژنتیکی، اختلالات ایمنی، نقص در سد دفاعی پوست، تماس با آلرژن ها، آلوده کننده های هوا و دیگر عوامل محیطی در ایجاد این بیماری نقش داشته باشند. با این وجود هنوز مفهوم ثابتی از پاتوژنز درماتیت آتوپیک وجود ندارد (۸، ۹). نقش اختلالات ایمنولوژیکی در ایجاد بیماری درماتیت آتوپیک پذیرفته شده است اما

هنوز رابطه بین اثر و عامل، اختلالات ایمنولوژیکی و همین طور بین اختلالات ایمنولوژیکی و دیگر یافته ها در بیماری درماتیت آتوپیک مشخص نیست (۱۰). اختلالات ایمنولوژیکی در توازن سیتوکاین ها، انوزینوفیلی، عوامل ماست سل، افزایش ترشحات بازوفیل، هورمون های تحریک کننده ملانوسیت، استیل کولین، پپتیدهای مرتبط با ژن کلسیتونین، نوروکینین A، تولید IgE اختصاصی و توتال، رسپتورهای Fc ایمنوگلوبولین IgE و کاهش سلول های T اپیدرم و در نتیجه در پاتوژنز بیماری درماتیت آتوپیک مؤثر می باشند (۱۰). علاوه بر اختلالات ایمنولوژیکی، فاکتورهای ژنتیکی نیز در پاتوژنز این بیماری نقش دارند. مهمترین تئوری در این مورد این است که اختلال در یک ژن ناشناخته باعث افزایش cAMP- استراز می شود که افزایش cAMP داخل سلولی را در پی دارد. تغییر در غلظت cAMP باعث افزایش تحریک ماست سل ها و بازوفیل ها می شود که منجر به افزایش ترشح هیستامین، لکوترین، افزایش سلول های Th₂ و ایجاد آتوبی می گردد (۱۱، ۱۲). مواد شیمیایی، غذاها، آلرژن های موجود در هوا نیز ممکن است در پاتوژنز بیماری درماتیت آتوپیک نقش داشته باشند، اما هنوز نقش دقیق آن ها شناخته شده نیست (۱۳). به نظر می رسد از میان عوامل مساعد کننده، افزایش حساسیت جلدی، پاسخ نامناسب سیستم ایمنی به قارچ ها و دیگر میکروارگانیسم ها و همین طور عفونت ثانویه نقش مهمتری در ایجاد و پیشرفت درماتیت آتوپیک داشته باشند (۹).

نقش قارچ ها در بیماری های پوستی

قارچ ها قادر به رشد و عفونی کردن پوست هستند. عوامل قارچی از طریق تولید توکسین، تحریک واکنش های ایمنولوژیکی و تولید آنزیم ها و متابولیت ها قادر به ایجاد ضایعه در پوست هستند (۱۴). علایم ناشی از رشد قارچ ها بسته به سیستم ایمنی میزبان، نوع قارچ و موضع عفونت متفاوت می باشد. رشد قارچ ها بر روی

پوست می تواند باعث ایجاد راش هایی با ظاهر متفاوت شود. بعضی از این راش ها قرمز، فلسی شکل و خارش دار هستند؛ ولی بعضی از آنان می توانند ظاهری شبیه خشکی پوست ایجاد کنند (۱۵). عواملی مانند مصرف آنتی بیوتیک، استروئید، دیابت، چاقی، عفونت قارچی پوست در گذشته، ضعف سیستم ایمنی، خراش و بریده شدن پوست باعث افزایش عفونت های قارچی پوست می شود. عفونت های قارچی سطحی شایع ترین عامل بیماری های پوستی در بیشتر گروه های سنی می باشند. درماتوفیت ها، گونه های کاندیدا و گونه های مالاسزیا شایع ترین جنس های قارچی هستند که باعث بیماری های پوستی می شوند (۱۶). درماتوفیت ها قارچ های رشته ای هستند که از انسان ها، حیوانات و به ندرت از خاک به انسان منتقل می شوند. درماتوفیت ها شایع ترین عامل عفونت های قارچی پوست هستند و ۲۰-۱۰ درصد افراد در طول زندگی خود دچار این عفونت می شوند (۱۷). این قارچ ها با تولید پروتئاز و شکستن کراتین باعث ایجاد بیماری می شوند و گروهی از عفونت ها را به نام تینه آ ایجاد می کنند که علایم کلینیکی آن ها به نوع میکروارگانیزم، پاسخ ایمنی میزبان و محل عفونت بستگی دارد (۱۶، ۱۷). گونه های کاندیدا به خصوص کاندیدا آلبیکنس نیز قادر به ایجاد بیماری های پوستی می باشند. این میکروارگانیزم ها به فراوانی در محیط خصوصاً در خاک های غنی از کود وجود دارند. علاوه بر این گونه های کاندیدا به صورت کامنسال در دهان، مجرای گوارشی، دستگاه ادراری تناسلی و گاهی در پوست سالم دیده می شوند (۱۸، ۱۹). افرادی که در مکان های گرم و مرطوب کار می کنند و یا با مواد حاوی مقادیر بالای قند سر و کار دارند مانند کارگران صنایع غذایی، آشپزها، رختشویی ها و شیردوش ها بیشتر در معرض عفونت با گونه های کاندیدا می باشند. نواحی چین دار مانند زیر بغل، کشاله ران و زیر پستان ها به علت گرما و رطوبت بیشتر مبتلا می شوند (۲۰، ۲۱). گونه های مالاسزیا کامنسال شایع

پوست بوده و با تعدادی از بیماری های پوست مرتبط می باشند اما بیماری زایی آن ها معمولاً بعد از دوران بلوغ اتفاق می افتد. روش انتقال میکروارگانیزم به طور دقیق مشخص نیست، اما در بیشتر موارد شنا در استخر و نزدیک سواحل دریا گزارش شده است (۲۲). این ارگانیزم در شرایط خاصی مسبب بیماری های پیتیریاژیس ورسیکالر و درماتیت سبورئیک می باشد. پیتیریاژیس شایع ترین بیماری است که توسط این قارچ ها ایجاد می شود و به صورت ماکول هایی تیره یا روشن در پوست دیده می شود. به ندرت در کودکان دیده می شود (۲۲، ۲۳). درماتیت سبورئیک بیماری پوستی مزمن، التهابی و پوسته ریزی دهنده می باشد که ضایعات آن منتشر، چرب و توأم با شورش و خارش بوده و در پوست سر و صورت و قسمت های فوقانی تنه که غنی از غدد سباسه می باشد دیده می شود (۲۴). عوامل قارچی علاوه بر بیماری های جلدی قادر به ایجاد عفونت های زیر جلدی نیز می باشند. بیماری های قارچی زیر جلدی گروه ناهمگنی از عفونت های قارچی هستند که در اثر تروما و ورود قارچ به درم و بافت های زیر جلدی ایجاد می شوند و به ندرت به بیماری های سیستمیک تبدیل می شوند. عفونت به آهستگی پیشرفت می کند و عامل بیماری به تدریج با شرایط نامناسب بیمار سازگار می شود (۲۵). مهم ترین عفونت های قارچی زیر جلدی اسپوروتریکوزیس، مایستوما، زایگومایکوزیس زیر جلدی، کروموبلاستوما، مایکوزیس، لوبومایکوزیس، رینوسپورییدیوزیس و فائوهایفومایکوزیس زیر جلدی می باشند و تشخیص آن ها بر اساس علایم کلینیکی، هیستوپاتولوژی و کشت عوامل اتیولوژیکی صورت می گیرد (۲۶). عفونت معمولاً در اثر نفوذ قارچ در اثر تروما ایجاد می شود. شبیه سایر بیماری های قارچی، نقص سیستم ایمنی باعث افزایش خطر این گروه از بیماری های قارچی می شود. افراد زیادی در سراسر دنیا خصوصاً در نواحی تروپیکال به این گروه از عفونت های قارچی مبتلا می شوند. درمان عفونت های قارچی

زیرجلدی به وسیله داروهای ضد قارچی و جراحی صورت می گیرد اما کنترل این بیماری ها مشکل بوده و اغلب شاهد عود بیماری هستیم (۲۶، ۲۷).

نقش قارچ ها در درماتیت آتوپیک

بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک تمایل زیادی به کلونیزه یا عفونی شدن به وسیله میکروارگانیسم ها دارند. پاسخ نامناسب سیستم ایمنی به همراه افزایش سطح IgE توتال و اختصاصی با افزایش شدت بیماری و عوارض عفونی مرتبط است (۲۸، ۲۹). قارچ ها از جمله میکروارگانیسم هایی هستند که به صورت فلور طبیعی در بدن و همین طور در محیط به فراوانی وجود دارند. در سال های اخیر به نقش قارچ ها در ایجاد درماتیت آتوپیک بسیار توجه شده است (۳۰-۳۲). بعضی از مطالعات اشاره کرده اند که قارچ ها با ایجاد و تداوم واکنش های آلرژیک در بحرانی تر نمودن حالات کلینیکی این بیماری نقش دارند. در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک افزایش کلونیزاسیون قارچ ها همراه با افزایش سطح IgE اختصاصی نسبت به قارچ ها دیده می شود و بعضی از مطالعات به درمان های ضد قارچی در بهبود علائم کلینیکی اشاره کرده اند (۳۵-۳۳). کلونیزاسیون قارچ ها در پوست و مخاطات باعث تحریک التهاب پوست در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک می شود که می تواند نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری ایفاء کند. نقص در سد دفاعی پوست این بیماران باعث ورود قارچ ها و آلرژن های آن ها به لایه های زیرین پوست و جذب آن ها توسط سلول های لانگرهانس و تحریک سلول های Th₂ می شود که تشدید التهاب و بدتر شدن وضعیت این بیماران را در پی دارد (۳۶، ۳۷). قارچ ها همچنین قادر به فعال کردن کمپلمان از راه آلترناتیو هستند و همین طور با تحریک کراتینوسیت ها باعث تولید سیتوکاین های التهابی مانند IL-6 و IL-8 و TNF α می شوند که به نقش آن ها در پاتوژنز بیماری درماتیت آتوپیک کمک می کند (۳۸).

پروتئاز مترشحه از قارچ ها و دیگر میکروارگانیسم ها باعث افزایش pH استراتوم کورئوم می شود که این افزایش pH با کلونیزاسیون بیشتر آن ها در سطح پوست کمک می کند (۳۹، ۴۰). قارچ ها و سایر عوامل میکروبی تولید سیتوکاین های پیش التهابی را تحریک می کنند و این سیتوکاین ها به رستپورهای اندوتلیوم عروق متصل می شوند و با فعال کردن مسیرهای انتقال سیگنال و تحریک مولکول های چسپنده اندوتلیال باعث ورود سلول های التهابی به پوست می شوند (۴۱). سیتوکاین های Th₂ مانند IL-4 باعث افزایش بیان فیبرونکتین می شود که افزایش اتصال قارچ ها به پوست را در پی دارد (۴۲). میکروارگانیسم ها همچنین باعث افزایش مقاومت به گلوکوکورتیکوئید و بدتر شدن حالات کلینیکی بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک می شود (۴۳). توکسین های مترشحه از قارچ ها و سایر عوامل میکروبی باعث فعال شدن سلول های T و ترشح مدیاتورهای پیش التهابی می شوند. علاوه بر این توکسین ها باعث افزایش اختلال در سیستم ایمنی، آسیب به کراتینوسیت ها و آپوپتوزیس لنفوسیت ها می شوند و همین طور با افزایش تولید INF γ در مزمن شدن بیماری درماتیت آتوپیک نقش دارند (۴۴). در مطالعه مروری حاضر با بهره گیری از سایت های معتبر جستجوی مقالات در زمینه پزشکی به ویژه Medline، Pubmed و ISI و همچنین پایگاه های جستجوی اطلاعات داخلی به مرور همه جانبه در زمینه نقش قارچ ها در ایجاد و پیشرفت درماتیت آتوپیک پرداخته شده است.

قارچ های دخیل در بیماری درماتیت آتوپیک

کلادوسپوریوم هرباروم، آلترناریا آلترناتا و قارچ های مخمری کاندیدا و مالاسزیا از جمله مهم ترین قارچ هایی هستند که در مطالعات مختلف به نقش پر اهمیت آن ها در درماتیت آتوپیک اشاره شده است؛ که در ادامه مقاله به طور اختصاصی راجع به هر یک از آن ها بحث خواهد شد. مطالعات نشان داده است که

کلونیزاسیون قارچ‌ها در پوست و متعاقب آن التهاب پوستی نقش مهمی در ایجاد بیماری درماتیت آتوپیک دارد. آلرژن‌های قارچ‌های کلونیزه شده در پوست و مخاطات و همین طور قارچ‌های موجود در محیط می‌تواند به طور مداوم در دسترس سیستم ایمنی قرار گیرند و با تداوم واکنش‌های آلرژیک در پاتوژنز درماتیت آتوپیک شرکت داشته باشند (۴۵-۵۰).

عوامل مستعدکننده کلونیزاسیون قارچی در پوست بیماران
پوست افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک مستعد کلونیزاسیون تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها می‌باشد. پوست سالم و بی نقص با فراهم آوردن اولین سد دفاعی مانع تهاجم میکروارگانیسم‌ها می‌شود. یک شبکه پیچیده، متشکل از سلول‌های مختلف و مکانیسم‌های مولکولی در طول تکامل پوست ایجاد می‌شود که به مکانیسم‌های دفاعی پوست کمک می‌کند. در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک اختلال در سیستم دفاعی پوست و خشکی پوست دیده می‌شود، که احتمالاً ناشی از کاهش سرمایه می‌باشد. سرمایه یک اسفنگولیپید است که در دفاع فیزیکی پوست نقش دارد و کاهش آن در بیماران به علت کاهش در میزان اسفنگوزین استراتوم کورنئوم می‌باشد (۵۱). حساسیت بالای افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک می‌تواند به علت اختلال در تولید پروتئین فیلاگرین اپیدرم نیز باشد. کاهش این پروتئین باعث دهیدراتاسیون استراتوم کورنئوم و اختلال در عمل آن می‌شود (۵۲). درمان خشکی پوست در درماتیت آتوپیک باعث افزایش مقاومت پوست به عفونت و کاهش عفونت‌های سیستمیکی می‌شود که از طریق پوست ایجاد می‌شوند. این موضوع نقش خشکی پوست را در ایجاد عفونت به خوبی نشان می‌دهد (۵۳). سلول‌های پوست پپتیدهای ضد میکروبی مانند بتا-دفسین و درمیدین ترشح می‌کنند که در دفاع علیه میکروارگانیسم‌ها مؤثر هستند. مطالعات نشان دادند که میزان این پپتیدهای ضد میکروبی در افراد مبتلا به

درماتیت آتوپیک کاهش می‌یابد (۵۴،۵۵). از این رو این افراد به عفونت‌های پوستی نیز حساس می‌شوند. تولید و متابولیسم لیپیدها در پوست مستلزم pH اسیدی پوست می‌باشد. در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک pH پوست افزایش یافته و میزان لیپید، اسکوالن و استرهای مومی مترشح از غدد سباسه کاهش یافته و متعاقب آن میزان کلسترول آزاد و استریفیه شده افزایش می‌یابد. در این حالت میزان آنتی‌اکسیدان‌های چربی دوست و آنزیم‌های سم‌زدا کاهش می‌یابد. بنابراین محیط بسیار مناسبی برای رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها فراهم می‌شود (۵۶،۵۷).

مالاسزیا و درماتیت آتوپیک

در سال ۱۸۴۶ برای اولین بار Eichstedt شبه مخمر مالاسزیا را گزارش کرد. این شبه مخمر متعلق به شاخه بازیدئومایکوتا می‌باشد و در خانواده کریتوکوکاسه قرار دارد. در گذشته مطالعات مختلف از نام‌های متفاوتی مانند پیتروسپوروم اوال و پیتروسپوروم اوریکولار که نشأت گرفته از شکل بیضی و یا گرد این قارچ بود، استفاده می‌کردند؛ ولی امروزه نام مالاسزیا به افتخار Malassez قارچ شناس ایتالیایی برای این قارچ مخمری شکل به کار برده می‌شود (۴۷،۵۸). این قارچ قادر به ساخت اسیدهای چرب ضروری نمی‌باشد، بنابراین به دریافت چربی از میزبان نیازمند می‌باشد (۵۹). ۱۳ گونه مختلف از مالاسزیا شناسایی شده است، که شامل ۱۰ گونه انسان دوست گلوبوزا، رستریکتا، اسلوفایی، اوبتوسا، فورفور، سمپودیالیس، جاپونیکا، یاماتونسس، درماتیس و نانا و سه گونه حیوان دوست پاکی درماتیس، کاپری و ایکوینا می‌باشد که با روش‌های مولکولی و بیوشیمیایی شناخته شده اند. اما اهمیت کلینیکی این گونه‌ها کمتر شناخته شده است. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که شیوع و تراکم گونه‌های مالاسزیا در نواحی مختلف پوست در افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری‌های پوستی و همین طور در

کشورهای مختلف، متفاوت است (۵۸، ۶۰، ۶۱). بیشترین تراکم در سر و بالاتنه و کمترین تراکم در دست دیده می شود (۶۲). تراکم گونهای مالاسزیا با افزایش سن کاهش می یابد و میزان آنها در بالغین بیشتر از بچه ها می باشد (۶۳، ۶۴). این قارچ در پوست ۹۰-۱۰۰ درصد افراد به صورت میکروفلور طبیعی وجود دارد (۶۵). لذا آلرژن های آن همیشه در دسترس سلول های لانگرهانس موجود در اپیدرم بوده و با ارائه آنها به سلول های T سبب ایجاد و ادامه واکنش های آلرژیک می شود. در درماتیت آتوپیک که به طور مشخصی شروع آن با اریتم و خارش می باشد، به دنبال خاراندن، مالاسزیا به داخل ضایعات پوستی از قبل موجود انتقال یافته و به وسیله آنزیم های آزاد شده از سلول های التهابی هضم می شود و در نتیجه آلرژن های موجود در داخل آن آزاد شده و موجب بروز واکنش های مزمن اگزمایی در این گونه بیماران می شود (۶۶). مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از کلونیزاسیون گونه های مالاسزیا در پوست افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک و همچنین در مقایسه با افراد سالم گزارش کرده اند که به روش های نمونه گیری، کشت و تشخیص گونه های مالاسزیا مربوط می شود (۷۲-۶۷). در مطالعه Nakabayashi و همکاران، بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک گونه فورفور بیشتر و گونه های گلوبوزا و سیمپودیالس کمتری نسبت به افراد سالم در صورت و گردن خود داشتند (۶۷). در مطالعه Gupta و همکاران بیماران و افراد سالم به طور یکسان با گونه سیمپودیالس کلونیزه شده بودند (۶۸). در مطالعه Rincon و همکاران ۷۲ درصد بیماران با گونه فورفور و ۲۶ درصد بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک با گونه رستریکتا کلونیزه شده بودند (۶۹). در مطالعه Sandstrom و همکاران کلونیزاسیون گونه های مالاسزیا در بیماران کمتر از افراد سالم بود (۷۰). در مطالعه Sugita و همکاران سر و گردن بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک ۱۲-۷ برابر بیشتر از سایر قسمت های بدن با گونه های مالاسزیا کلونیزه شده بود (۷۱). گونه های

مالاسزیا بسیار سخت رشد هستند و سرعت رشد آنها بسیار متفاوت است. از طرفی محیط مناسب برای رشد هر یک از گونه ها متفاوت است، بنابراین دسترسی به اطلاعات صحیح در زمینه کلونیزاسیون گونه های مالاسزیا در پوست بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بسیار مشکل است (۷۲، ۷۳). علاوه بر بررسی کلونیزاسیون گونه های مالاسزیا در پوست این بیماران، مطالعات زیادی به بررسی آنتی بادی های ضد مالاسزیا در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک پرداختند. آنتی بادی IgE ضد مالاسزیا در درماتیت آتوپیک شیوع بالاتری نسبت به سایر آتوپیه ها دارد. آنتی بادی IgE ضد مالاسزیا در ۱۰۰-۲۰ درصد بیماران گزارش شده و در بزرگسالان شیوع بالاتری نسبت به بچه ها دارد (۷۴-۷۷). در مطالعه Johansson و همکاران ۱۹ درصد بچه های بیمار، آنتی بادی IgE ضد مالاسزیا را در سرم خود داشتند (۷۴). در مطالعه Lindgren و همکاران ۲۲ درصد از بیماران آنتی بادی IgE ضد مالاسزیا را در سرم خود داشتند و بیماری در این افراد شدیدتر از افراد فاقد آنتی بادی اختصاصی بود (۷۵). در مطالعه Kim و همکاران ۶۸ درصد از بیماران آنتی بادی IgE ضد مالاسزیا را در سرم خود داشتند (۷۶). در مطالعه Bayrou و همکاران ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک سر و گردن آنتی بادی IgE ضد مالاسزیا را در سرم خود داشتند (۵۰). مطالعات زیادی با انجام تست پوستی به بررسی افزایش حساسیت نوع I نسبت به گونه های مالاسزیا پرداختند. تست پوستی مثبت در ۷۹-۱۳/۵ درصد بیماران گزارش شده است (۸۰-۷۷). Kieffer و همکاران تست پوستی مثبت را در ۷۹ درصد بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک سر و گردن و ۴۵ درصد بیماران بدون گرفتاری نواحی سر و گردن گزارش کردند (۷۷). در مطالعه Wessels و همکاران ۳۹ درصد بیماران زیر ۱۰ سال و ۶۴ درصد بیماران بالای ۱۰ سال تست پوستی مثبت نسبت به مالاسزیا داشتند (۷۸). Devos و همکاران تست پوستی مثبت را در ۱۳/۵ درصد بیماران مبتلا به درماتیت

آتوپیک سر و گردن گزارش کردند (۷۹). Khosravi و همکاران تست پوستی مثبت را در ۴۹/۶ درصد بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک گزارش کردند (۸۰). مطالعات نشان دادند که نتیجه تست پوستی بستگی زیادی به سن بیمار و محل ضایعات دارد؛ به طوری که نتیجه مثبت در سنین بالا و در گرفتاری سر و گردن بیشتر دیده می شود (۷۸-۸۲). از میان بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک، IgE ضد مالاسزیا در مبتلایان با درگیری سر و گردن بالغین بیشتر دیده می شود. از آنجایی که تراکم گونه های مالاسزیا در سایر اشکال و همین طور افراد سالم بسیار بالا می باشد، محققین این گونه استنتاج نموده اند که گونه های مالاسزیا به عنوان عامل بیماری زا در درماتیت آتوپیک محسوب نمی شوند؛ بلکه تغییر در واکنش سیستم ایمنی نسبت به این قارچ در افراد مبتلا عامل اصلی در مکانیسم بیماری زایی مالاسزیا در درماتیت آتوپیک می باشد (۴۷، ۸۳). در مبتلایان به درماتیت آتوپیک نقص در عملکرد کراتینوسیت ها، کاهش پپتیدهای ضد میکروبی، ترشح عرق، IgA و ترانس گلو تامیناز-۱ دیده می شود. این نقایص به همراه pH قلیایی پوست ممکن است باعث افزایش ارائه آنتی ژن های قارچ به سیستم ایمنی شود (۸۷-۸۴). تئوری ارائه شده در مورد نقش مالاسزیا در پاتوژنز درماتیت آتوپیک این است که مالاسزیا ممکن است از طریق توانایی خود در تحریک پاسخ های ایمنی وابسته به IgE و ایمنی سلولی در شروع واکنش های ایمنی که منجر به التهاب پوست می شوند، نقش داشته باشد (۸۸). در ابتدا مخمر از طریق رستپورهای IgE به سلول های لانگرهانس متصل می شود؛ با انتقال آلرژن ها به سلول های T توسط سلول های لانگرهانس، سیستم ایمنی سلولی خصوصاً سلول های Th_2 فعال می شوند؛ ترشح سیتوکاین توسط سلول های Th_2 باعث ترشح IgE از سلول هایی مانند ماست سل و کراتینوسیت و تقویت پاسخ های ازدیاد حساسیت تیپ I می شود. تمام این مکانیسم ها می تواند باعث ایجاد خارش، التهاب و نقص در عمل پوست

شود. بنابراین تماس مداوم با مالاسزیا که فلور طبیعی پوست است، می تواند مسئول تکرار پاسخ های ایمنی میزبان و التهاب مجدد پوست باشد (۹۱-۸۸). چندین مطالعه نیز به بررسی آلرژن های مالاسزیا به روش ایمونوبلاتینگ پرداختند. شایع ترین آلرژن ها با وزن مولکولی ۹، ۱۵، ۲۵ و ۷۲ کیلو دالتونی معرفی شدند (۹۲، ۹۱، ۶۶). در مطالعه Hedayati و همکاران ۱۵ جزء واکنش دهنده با IgE با وزن مولکولی ۱۰۰-۲۲ کیلو دالتون شناسایی شدند (۶۶). در مطالعه Johansson و همکاران ۸ جزء واکنش دهنده با IgE با وزن مولکولی ۹۴-۱۴ کیلو دالتون شناسایی شدند (۹۱). در مطالعه Jensen-Jarolim و همکاران ۱۴ جزء واکنش دهنده با IgE با وزن مولکولی ۸۳-۹ کیلو دالتون شناسایی شدند (۹۲). این مطالعات ترکیبات آلرژنی متفاوتی را ذکر کرده اند که ممکن است به روش نگهداری عصاره مالاسزیا و شرایط کشت بستگی داشته باشد (۷۲). یکی دیگر از آلرژن های مالاسزیا آلرژن ۶۷ کیلو دالتونی است. آنتی بادی علیه این آلرژن واکنش متقاطع با آلرژن های کانیدیدا آللیکنس ندارد. بنابراین می توان از آن برای تشخیص حساسیت نسبت به مالاسزیا در مبتلایان به درماتیت آتوپیک استفاده کرد (۹۳).

کاندیدایا و درماتیت آتوپیک

بیش از ۱۵۰ گونه از کانیدیدا شناسایی شده است که تعداد زیادی از آن ها در انسان حضور دارند. گونه های آللیکنس، گلابراتا، تروپیکالیس، پاراپسیلوزیس و دابلینسیس غالباً از دهان، مجرای گوارشی، مجرای تناسلی و پوست انسان جدا می شوند. عفونت به وسیله این قارچ در شرایط زمینه ای نظیر نقص سیستم ایمنی، دیابت ملیتوس، نقایص هورمونی و مصرف آنتی بیوتیک و کورتیکواستروئید ایجاد می شود (۹۷-۹۴). گونه های کانیدیدا به خصوص کانیدیدا آللیکنس از پوست و سیستم گوارشی مبتلایان به درماتیت آتوپیک نسبت به افراد سالم بیشتر جدا می شود؛ اما هیچ ارتباطی بین شدت

بیماری و کلونیزاسیون گونه‌های کاندیدا مشخص نشده است. در مطالعه Buslau و همکاران، گونه‌های کاندیدا از بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بیشتر از سایر بیماری‌های پوستی جدا شدند و کاندیدا آلیکسنس شایع‌ترین گونه‌ای بود که جدا شد (۹۸). در مطالعه Savolainen و همکاران، کاندیدا آلیکسنس از پوست ۵۹ درصد بیماران جدا شد (۳۵). مجرای گوارشی وسیع‌ترین سطح بدن است که در آن واکنش‌های ایمنی صورت می‌گیرد (۹۹). گونه‌های کاندیدا به طور طبیعی در مجرای گوارشی وجود داشته و با باکتری‌های موجود در روده در تعادل هستند. مصرف آنتی‌بیوتیک، قرص‌های ضد بارداری و غذاهای غنی از کربوهیدرات باعث افزایش کلونیزاسیون کاندیدا در روده می‌شوند. بعضی از مطالعات کلونیزاسیون کاندیدا را در مجرای گوارشی با تظاهرات کلینیکی در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک مرتبط دانستند (۱۰۱، ۱۰۰، ۳۶). در مطالعه Henseler و همکاران، کلونیزاسیون گونه‌های کاندیدا در مجرای گوارشی بیماران بیشتر از افراد سالم بود (۱۰۲). Yamaguchi و همکاران نشان دادند که کلونیزاسیون گونه‌های کاندیدا در مجرای گوارشی باعث افزایش حساسیت در برابر غذا می‌شود و افزایش حساسیت نسبت به غذاها نقش مهمی در ایجاد درماتیت آتوپیک دارد (۱۰۳). کاندیدا در مجرای گوارشی رشد نموده و مایکوتوکسین و نوروکسین تولید و در مجرای گوارشی رها می‌کند؛ این متابولیت‌ها می‌توانند از طریق جذب روده‌ای وارد جریان خون و مجاری لنفاوی شده و باعث ایجاد واکنش‌های آلرژیک و درماتیت آتوپیک شوند. از طرفی دیگر نتایج برخی از مطالعات به‌طور جالب توجهی نشان می‌دهد که کلونیزاسیون گونه‌های کاندیدا در مجرای گوارشی مانع جذب بسیاری از مواد غذایی می‌شود که در جلوگیری از واکنش‌های آلرژیک و درماتیت آتوپیک می‌تواند مؤثر باشد (۱۰۴، ۱۰۵). چندین مطالعه به انجام تست پوستی با عصاره کاندیدا آلیکسنس در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک پرداخته‌اند.

تست پوستی مثبت در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک شدید از میزان شیوع بالاتری برخوردار می‌باشد (۱۰۶، ۱۰۷). در مطالعه Kortekangas-Savolainen و همکاران، ۹۴ درصد افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک شدید، ۷۶ درصد افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک متوسط و ۲۵ درصد افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک خفیف تست پوستی مثبت داشته‌اند. در حالی که در افراد کنترل، تست مثبت تنها در ۲ درصد موارد دیده شد (۱۰۶). در مطالعه Savolainen و همکاران، ۵۲ درصد افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک و ۵ درصد افراد کنترل تست پریک مثبت داشتند (۳۵). در مطالعه Tanaka و همکاران، ۳۰ درصد افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک و ۱۰ درصد افراد کنترل تست پریک مثبت داشتند (۳۳). در مطالعه Nissen و همکاران تست پریک مثبت در ۲۷ درصد افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک دیده شد (۱۰۷). مطالعات زیادی به بررسی IgE اختصاصی علیه کاندیدا آلیکسنس در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک پرداختند؛ در این مطالعات میزان شیوع IgE اختصاصی بر علیه کاندیدا ۷/۵ درصد تا ۸۸ درصد گزارش شده است (۱۰۸، ۱۰۹). در مطالعه Back و همکاران ۳۳ درصد بیماران IgE اختصاصی علیه کاندیدا آلیکسنس را در سرم خود داشتند (۱۰۸). در مطالعه Tanaka و همکاران IgE اختصاصی علیه کاندیدا آلیکسنس در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک بیشتر از افراد کنترل بود (۳۳). در مطالعه Hedayati و همکاران ۷/۵ درصد بیماران IgE اختصاصی علیه کاندیدا آلیکسنس را در سرم خود داشتند (۱۰۹). در مطالعه Matsumura و همکاران نیز IgE اختصاصی علیه کاندیدا آلیکسنس در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک بیشتر از افراد کنترل بود (۱۱۰). چندین مطالعه نیز به بررسی ترکیبات آنتی‌ژنیک کاندیدا آلیکسنس با روش ایمونوبلاستینگ در سرم بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک که IgE اختصاصی علیه کاندیدا آلیکسنس داشتند، پرداختند. در این مطالعات به آنتی‌بادی علیه انولاز (۴۶kDa)، فسفولیپرات کیناز (۴۳kDa)،

آلدولاز (۳۷kDa) و مانان دیواره سلولی کاندیدا آلیکس اشاره شده است (۱۱۵-۱۱۱). با توجه به نقش پاسخ‌های Th_1 و Th_2 در پاتوژن بیماری درماتیت آتوپیک، بعضی از مطالعات به بررسی سیتوکاین‌های مترشح از این لنفوسیت‌ها در پاسخ به مالاسزیا و کاندیدا آلیکس پرداختند. این مطالعات نشان دادند که نسبت $IL-4/IFN\gamma$ القاء شده توسط مالاسزیا بیشتر از کاندیدا آلیکس است. بنابراین میزان IgE تولید شده توسط مالاسزیا بیشتر است. کاندیدا آلیکس نیز می‌تواند باعث القاء ترشح IgE شود اما توانایی زیادی در القاء ترشح IgG دارد بنابراین می‌توان گفت که مالاسزیا با تحریک پاسخ‌های Th_2 نقش بیشتری نسبت به کاندیدا آلیکس در پاتوژن بیماری درماتیت آتوپیک دارد (۴۷).

کلادوسپوریوم هرباروم و درماتیت آتوپیک

از دهه ۱۹۹۰ قارچ‌ها به عنوان یکی از آئروآلرژن‌های مهم شناسایی شدند. حتی مطالعات نشان دادند که در برخی نواحی، آلرژی ناشی از قارچ‌ها از اهمیت بیشتری نسبت به دانه گرده گیاهان برخوردار است. تاکنون اصلی‌ترین راه ایجاد حساسیت در بیماران حساس شناخته نشده است. مطالعات مختلف استنشاق میسلیم‌های خشک شده موجود در گرد و غبار یا استنشاق اسپورهای موجود در هوا را محتمل‌ترین راه برای ایجاد حساسیت می‌دانند (۱۱۶). هر فرد روزانه ۲۲۰۰۰ بار تنفس می‌کند و تقریباً نزدیک به ۱۵ کیلوگرم هوا نیاز دارد. در نتیجه تعداد زیادی از آلرژن‌های قارچ‌ها را استنشاق می‌کند. که در افراد حساس با ایجاد IgE اختصاصی می‌تواند منجر به واکنش‌های آلرژیک شود. از آنجایی که برخلاف بسیاری از آلرژن‌های دیگر، اجتناب از قارچ‌ها به جهت حضور همیشگی و همه‌جایی آن‌ها تقریباً غیرممکن است، حساسیت به قارچ‌ها می‌تواند به عنوان یکی از عوامل ابتلاء به واکنش‌های آلرژیک مورد توجه باشد (۱۱۷). کلادوسپوریوم یکی از شایع‌ترین قارچ‌های

کپکی است که در هوا، آب، خاک و گیاهان در حال فساد وجود دارد. گونه‌های کلادوسپوریوم در انسان به جزء در موارد نقص سیستم ایمنی، قادر به ایجاد بیماری نیستند. ولی توانایی بالایی در تحریک واکنش‌های آلرژیک در افراد حساس دارند. تماس طولانی مدت با حجم زیادی از اسپورهای این قارچ می‌تواند ایجاد واکنش‌های آلرژیک کند. حجم ۳۰۰۰ اسپور قارچ در هر متر مکعب از هوا به عنوان آستانه‌ایی برای ایجاد علایم کلینیکی ذکر شده است (۱۱۸). ولی افراد ممکن است بسته به حساسیت خود به حجم کمتری از اسپور نیز واکنش دهند. اسپورهای کلادوسپوریوم به شکل کروی، بیضی و دوکی در اندازه‌های ۱۳-۴۰x۳-۵ میکرون دیده می‌شوند. اسپورهای کوچک کلادوسپوریوم حدود ۰/۶ درصد اسپورهای این قارچ را در هوا تشکیل می‌دهند و به راحتی می‌توانند به انتهای برونش و آلوئول‌های ریه انسان برسند. گونه هرباروم مهم‌ترین گونه آلرژی‌زای کلادوسپوریوم است. نتایج مطالعات چند سال اخیر نشان داده است که کلادوسپوریوم هرباروم می‌تواند به عنوان عاملی بیماری‌زا در القای واکنش‌های آلرژی و بروز ضایعات اگزمایی در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک نقش داشته باشد (۱۱۹، ۱۲۰). ۶۰ آلرژن در کلادوسپوریوم هرباروم تشخیص داده شده است (۱۲۱). به طور کلی آلرژن‌های قارچ‌ها را می‌توان در گروه‌های پروتئازها، گلیکوزیدازها، پروتئین‌های پاسخ‌دهنده به استرس‌های اکسیداتیو، آنزیم‌های شرکت‌کننده در گلوکونوژنز یا مسیر پنتوز فسفات قرار داد (۱۲۲). Cla h1 (پروتئین ۱۳ کیلو دالتونی)، Cla h2 (پروتئین ۲۳ کیلو دالتونی)، Cla h3 (آلدید دهیدروژناز)، Cla h5 (پروتئین ۱۱ کیلو دالتونی)، Cla h6 (انولاز)، Cla h7 (پروتئین YCP4)، Cla h8 (مانیتول دهیدروژناز)، Cla h9 (سرین پروتئاز)، Cla h10 (آلدید دهیدروژناز)، Cla h12 (پروتئین ریوزومی)، Cla h42kd (پروتئین ۴۲ کیلو دالتونی)، Cla habH (آلفا و بتا هیدرولاز)، Cla h8 CSP (پروتئین شک سرد)، Cla h GST

(گلو تاتیون ترانسفراز)، Cla h HCh1 (هیدروفوبین)، Cla h HSP70 (پروتئین شوک حرارتی ۷۰)، Cla h NTF2 (فاکتور انتقال دهنده هسته‌ای - ۲)، Cla h TCTP (پروتئین کنترل کننده تومور و فاکتور ترشح کننده هیستامین) از جمله آلرژن‌های شناسایی شده در کلادوسپوریوم هرباروم هستند، که بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۳۷-۱۲۳). مهم‌ترین این آلرژن‌ها Cla h1 و Cla h2 هستند که میزان آن‌ها در استرین‌های مختلف کلادوسپوریوم هرباروم متفاوت می‌باشد. واکنش‌های آلرژیک در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک به علت استنشاق میسلیم خشک شده یا اسپورهای موجود در هوا که حاوی این آلرژن‌ها باشند اتفاق می‌افتد (۱۳۸، ۱۳۹). مطالعات زیادی به بررسی واکنش‌های آلرژیک نسبت به کلادوسپوریوم در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک پرداخته‌اند (۱۴۲-۱۴۰). در مطالعه Khazaei و همکاران ۴۷/۱۲ درصد بیماران (۱۴۰) و در مطالعه Reijula و همکاران تنها ۲/۷ درصد بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک تست پوستی مثبت نسبت به کلادوسپوریوم هرباروم داشتند (۱۴۱). مطالعه Nolles و همکاران نشان داد که میزان شیوع IgE اختصاصی بر علیه کلادوسپوریوم هرباروم در بین قارچ‌ها رتبه اول را دارد. این محقق استنتاج نمود که حساسیت نسبت به قارچ‌ها در دوران کودکی شایع می‌باشد و با سن در ارتباط است (۱۴۲). در مطالعه Schäfer و همکاران IgE توتال و اختصاصی نسبت به آلرژن‌های موجود در هوا از جمله کلادوسپوریوم هرباروم با روش (Radioallergosorbent test [RAST]) مورد آنالیز قرار گرفت که ۳۷ درصد بچه‌ها حداقل نسبت به یک آلرژن حساس بودند (۱۴۳). Lowenstein و همکاران با استفاده از روش (Crossed- radioimmuno electrophoresis [CRIE]) نشان دادند که عصاره حاصل شامل ۵۷ آنتی‌ژن و حداقل ۵ آلرژن است (۱۴۴). Aukrust نشان داد که این عصاره شامل ۴ آلرژن مازور و ۲۰-۱۰ آلرژن مینور می‌باشد (۱۲۱). در حالی که در مطالعه Zhang و همکاران

با روش وسترن بلات، ده جزء با وزن‌های مولکولی ۱۵ تا ۱۴۳ کیلو دالتون مشخص گردید (۱۴۵). در مطالعه Hedayati و همکاران با روش وسترن بلات ۴ جزء با وزن‌های مولکولی ۱۵/۱ تا ۱۱۰ کیلو دالتون در سرم افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک مشخص شد (۴۵). علت تفاوت در نتایج مطالعات ممکن است ناشی از تفاوت در سن بیماران مورد مطالعه، شدت بیماری، نوع ترکیب آنتی ژنی کلادوسپوریوم هرباروم، سطح IgE توتال و موقعیت جغرافیایی باشد.

آلترناریا آلترناتا و درماتیت آتوپیک

آلترناریا آلترناتا از خانواده قارچ‌های سیاه است. این کپک‌ها به وسیله پیگمان تیره خود که ناشی از ملانین است تشخیص داده می‌شوند. این پیگمان به اشعه UV مقاوم است و با جذب این اشعه ارگانیزم را از آسیب محافظت می‌کند. آلترناریا آلترناتا میکروارگانیزمی ساپروفیت است و اسپورهای بزرگ و قهوه‌ای آن را که به صورت طولی و عرضی تقسیم شده‌اند به راحتی می‌توان از مواد در حال فساد، آب، خاک و هوا جدا کرد. آلترناریا آلترناتا نقش مهمی در تجزیه مواد ایفا می‌کند و به صورت لکه‌هایی به رنگ سبز زیتونی تیره بر روی مواد ساختمانی دیده می‌شود. این میکروارگانیزم در دمای ۵°C تا ۳۲°C رشد می‌کند. درجه رشد اپتیمم آن ۲۰°C است و رنج وسیعی از pH (۸-۲/۷) را نیز تحمل می‌کند (۱۴۷، ۱۴۶، ۱۴۱). آلرژن (Alt a 1-Alt a 22) در این قارچ تشخیص داده شده است که مهم‌ترین آن‌ها Alt a 1 (۳۰ کیلودالتون) است. این آلرژن از دو زنجیره که به وسیله باندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند، تشکیل شده است و IgE اختصاصی علیه آن در ۸۰-۹۰ درصد افرادی که به آلترناریا آلترناتا حساسیت دارند، قابل ردیابی می‌باشد (۱۴۹، ۱۴۸). Alt a 2 نیز یک پروتئین ۲۵ کیلودالتونی است (۱۵۰) که IgE اختصاصی علیه آن در ۶۰ درصد افرادی که به آلترناریا آلترناتا حساسیت دارند، قابل ردیابی می‌باشد. این آلرژن

تنها در ۶ استرین دیگر از آلترناریا آلترناتا شناسایی شده است؛ بنابراین Alt a 2 یک پروتئین حفاظت شده در آلترناریا آلترناتا می باشد (۱۵۱). انولاز یکی دیگر از آلرژن های اصلی آلترناریا آلترناتا می باشد که IgE اختصاصی علیه آن در ۵۰ درصد افرادی که به آلترناریا آلترناتا حساسیت دارند، قابل ردیابی می باشد (۱۲۷، ۱۵۲). Alt a 6 (۵۳ کیلودالتون)، Alt a 7 (۲۲ کیلودالتون) و Alt a 10 (۱۱ کیلودالتون) از جمله آلرژن های مینور این قارچ می باشد که IgE اختصاصی علیه آن به ترتیب در ۸ درصد، ۷ درصد و ۲ درصد افرادی که به آلترناریا آلترناتا حساسیت دارند، قابل ردیابی می باشد (۱۲۴، ۱۴۹، ۱۵۲). آلترناریا آلترناتا به فراوانی در هوای داخل و خارج ساختمان ها وجود دارد و تماس با آلرژن های آن می تواند باعث ایجاد واکنش های آلرژیک در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک شود. چندین مطالعه به بررسی واکنش های آلرژیک در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک پرداخته اند (۱۴۶، ۱۴۴، ۱۴۷). در مطالعه Hedayati و همکاران ۳۲ درصد بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک IgE اختصاصی علیه آلترناریا آلترناتا را در سرم خود داشتند. در این مطالعه افراد بزرگتر از ۱۲ سال حساسیت بیشتری نسبت به این قارچ داشتند (۴۶). در مطالعه Nolles و همکاران IgE اختصاصی علیه آلترناریا آلترناتا سومین رتبه را بعد از کلادوسپوریوم و آسپرژیلوس به خود اختصاص داده بود. و این حساسیت در افراد با ۷/۷ تا ۷/۸ سال بیشتر دیده شد (۱۴۲). حساسیت به آلترناریا آلترناتا و وابستگی آن به سن در مطالعه Maria و همکاران نیز گزارش شده است (۱۴۶). واکنش متقاطع بین IgE علیه کپک ها و مخمرها گزارش شده است. Leino و همکاران مشاهده کردند که ۴۰ درصد افرادی که IgE علیه کپک ها را دارند، با مالاسزیا نیز واکنش می دهند و IgE علیه آلترناریا آلترناتا و کلادوسپوریوم هریاروم به وسیله مالاسزیا در الیزا و ایمونوبلات مهار می شود (۱۵۳). آن ها نشان دادند که وقتی گلیکوپروتئین ها از عصاره قارچی حذف می شوند،

این واکنش متقاطع به طور واضحی کاهش می یابد. این موضوع نشان می دهد که قسمتی از IgE که به آلرژن های کپک ها و مخمرها متصل می شود، به علت واکنش متقاطع با گلیکوپروتئین ها می باشد (۱۵۴). آلترناریا آلترناتا در تمام فصول در محیط اطراف وجود دارد. این قارچ یکی از شایع ترین قارچ های موجود در هوای داخل ساختمان ها و همین طور یکی از شایع ترین قارچ های است که در سطوح داخل ساختمان ها کلونیزه می شود. بنابراین بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک دائماً با این قارچ در تماس هستند. و این تماس می تواند به مزمن شدن بیماری در آن ها کمک کند. بنابراین کنترل رشد آلترناریا آلترناتا در داخل ساختمان ها و جلوگیری از تماس با پروپاگول های این قارچ می تواند نقش مهمی در کاهش واکنش های آلرژیک در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک ایفا کند (۱۵۴، ۴۳). هوای مرطوب ممکن است برای ایجاد کلونی های کپک لازم باشد اما هوای خشک برای آزاد سازی اسپورها و تحریک واکنش های آلرژیک مناسب است. آلترناریا آلترناتا نسبت به سایر کپک ها آلرژن های خود را سریع تر آزاد می کند؛ به همین دلیل شدت واکنش های آلرژیک تحریک شده به وسیله این قارچ از سایر قارچ ها بیشتر می باشد. بنابراین تشخیص سریع آلرژی به این قارچ بسیار ضروری می باشد (۱۵۵).

سن، قارچ و درماتیت آتوپیک

زمان تأثیر و ایجاد حساسیت توسط قارچ ها هنوز اثبات نشده است. بعضی مطالعات گزارش کرده اند که حساسیت به قارچ ها در دوران بچگی شایع است و در ۷ سالگی به ماکزیمم خود می رسد (۱۴۲، ۱۵۶). بعضی مطالعات گزارش کرده اند که کلونیزاسیون قارچی در دو ماه اول زندگی ممکن است قابل شناسایی باشد (۱۵۷، ۱۵۸). بعضی مطالعات گزارش کرده اند که حضور قارچ ها در داخل ساختمان ها باعث افزایش خطر درماتیت آتوپیک در ۶ ماه اول زندگی می شود (۱۵۹). به

هر حال از نتایج مطالعات می توان استنباط کرد که آلرژن های قارچی در اوایل زندگی روی درماتیت آتوپیک تأثیر دارند. علاوه براین مسیر ورود قارچ به کودکان مهم است و می تواند در نتیجه واکنش های آلرژیک مؤثر باشد. تروی و همکاران نشان دادند که سطح IgE علیه آلرژن های منتقله از هوا که از طریق تنفس وارد می شوند در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک که دچار آسم و رنیت آلرژیک نیز هستند، بیشتر است. در مقابل سطح IgE علیه آلرژن های کاندیدا آلیکنس و مالاسزیا که در پوست کلونیزه می شوند، در بیمارانی که فقط مبتلا به درماتیت آتوپیک هستند، بیشتر است (۱۵۹، ۱۶۰).

درمان های ضد قارچی در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک
نتایج خوبی از درمان با داروهای ضد قارچی مانند فلوکونازول، ایتراکونازول، آمفوتریسین B و نیستاتین در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک گزارش شده است (۱۶۱). در مطالعه Lintu و همکاران نشان داده شد که کتوکونازول خوراکی باعث کاهش IgE توتال و IgE اختصاصی علیه مالاسزیا و کاندیدا آلیکنس می شود (۱۶۲). کتوکونازول با آسیب به دیواره سلولی و میکروتوبول ها باعث از بین رفتن قارچ می شود (۱۶۳). علاوه بر این کتوکونازول اثر ضد التهابی دارد که از طریق مهار مسیر ۵- لپوآکسیژناز و مهار تکثیر سلول های T اثر خود را اعمال می کند (۱۶۴). این دارو تولید نیتریک اکساید را در ماکروفاژ مهار می کند. بنابراین می تواند در درمان اریتم و ادم مؤثر باشد (۱۶۴). کتوکونازول تولید IL-4 و IL-5 را مهار می کند. بنابراین می تواند مانع تولید سیتوکاین ها توسط Th₂ شود (۱۶۵). بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک نیاز به درمان طولانی مدت دارند ولی از کتوکونازول به علت سمیت کبدی نمی توان بیشتر از ۱۴ روز استفاده کرد و در طول درمان لازم است که هر ۱۴ روز یک بار آنزیم های کبدی بیمار چک شود. داروهای ضد قارچی مانند فلوکونازول و ایتراکونازول علی رغم قیمت بالای آن ها

به علت اثرات جانبی کمتر آن ها می توانند جایگزین مناسبی برای کتوکونازول باشند (۴۷). چندین مطالعه بهبودی بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک را که تست پوستی مثبت نسبت به کاندیدا آلیکنس و مالاسزیا داشته اند، با تجویز ایتراکونازول گزارش کرده اند (۱۶۸). در مطالعه Kolmer و همکاران ۵ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک به طور موفقیت آمیزی با مصرف طولانی مدت ایتراکونازول خوراکی بهبود پیدا کردند. در حالی که فلوکونازول اثر کمتری داشت (۱۶۹). ایتراکونازول با ممانعت از سنتز ارگوسترول اثر ضد قارچی خود را اعمال می کند. این دارو علیه درماتوفیت ها، مخمرها، قارچ های سیاه و دیگر کپک ها مؤثر است و شبیه کتوکونازول اثرات ضد التهابی آن از طریق مهار مسیر ۵- لپوآکسیژناز اعمال می شود (۱۷۰). ایتراکونازول نیز با مهار تولید IL-4 و IL-5 از تولید سیتوکاین توسط Th₂ ممانعت می کند. این دارو علاوه بر اثرات ضد قارچی اثر ضد خارش نیز دارد که مستقل از اثر ضد قارچی آن می باشد (۱۶۵). با این تفصیل به نظر می رسد که ایتراکونازول به عنوان یک داروی ضد قارچی، درمان کمکی مناسبی برای مدیریت بهتر بیماری درماتیت آتوپیک باشد. با این وجود تعداد مطالعاتی که به نقش داروهای ضد قارچی در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک پرداخته است، بسیار محدود می باشد و نیاز است مطالعات بیشتری به بررسی آن پردازند و بهترین نوع داروی ضد قارچی، اپتیمم دوز و مدت درمان لازم برای کنترل این بیماری ارائه شود.

چشم انداز بیماری درماتیت آتوپیک:

پوست ارگان مهمی است که به پاسخ های آلرژیک سیستمیک کمک می کند. بنابراین درمان های مؤثری لازم است تا باعث کاهش التهاب پوست در این بیماری شود. پیشرفت هایی لازم است تا ژن هایی که باعث ایجاد بیماری درماتیت آتوپیک می شوند، شناسایی شوند. و

همین طور اختلالات تنظیم سیستم ایمنی شناسایی شود و الگوی جدیدی برای جلوگیری از عود بیماری ارائه شود. چنین پیشرفت‌هایی قطعاً به کشف درمان‌های مناسب برای اشکال کلینیکی مختلف بیماری درماتیت آتوپیک کمک خواهد کرد. MnSOD انسانی (منگنز سوپر اکسید دیسموتاز) به عنوان یک اتو آلرژن قادر به تحریک سلول‌های T در Invitro و ایجاد ضایعات اگزوماتوس در Patch Test می‌باشد و آنتی بادی علیه آن با فعالیت بیماری مرتبط می‌باشد. از طرف دیگر واکنش متقاطع بین MnSOD انسانی و MnSOD مالاسزیا سیمودیالیس مشاهده شده است (۱۷۱). بنابراین مطالعاتی لازم است که به بررسی نقش MnSOD قارچی در بیماری درماتیت آتوپیک بپردازند. از آنجایی که خارش مهم‌ترین علت شکایت بیماران است و خارانیدن پوست آسیب اپیدرم، خشکی پوست و کلونیزاسیون میکروارگانیسم‌ها را در سطح پوست افزایش می‌دهد (۱۷۲)، بنابراین لازم است علاوه بر درمان دارویی به بیماران آموزش داده شود که چگونه از خارش جلوگیری کنند. این آموزش‌ها می‌تواند شامل انتخاب لباس مناسب، آرایش مو و شناسایی تحریک کننده‌های عصبی باشد. با توجه به این که قارچ‌های بیماری‌زای زیادی شناخته شده است، ولی مطالعات به بررسی نقش تعداد معدودی از آنان در ایجاد یا پیشرفت بیماری درماتیت آتوپیک پرداختند. بنابراین مطالعاتی لازم است که نقش سایر قارچ‌ها را در این بیماران بررسی کنند و همین‌طور آلرژن‌های مهم آنان و غلظتی از اسپورها یا پروپاگول‌های قارچی که باعث تحریک این بیماری می‌شوند را تعیین کنند. علاوه بر این مطالعاتی لازم است که داروهای مناسب برای جلوگیری از رشد انواع قارچ‌ها را در این بیماران معرفی کنند. اصلاح پاسخ‌های ایمنی نسبت به قارچ‌ها برای درمان درماتیت آتوپیک ضروری به نظر می‌رسد (۱۷۳). بنابراین استفاده از آنتی ژن‌های نو ترکیب جهت اصلاح پاسخ‌های ایمنی و درمان این بیماری باید مورد بررسی قرار گیرد.

استفاده از مهارکننده پروتئازها ممکن است یک درمان مناسب در بیماری درماتیت آتوپیک باشد. اگرچه نتایج مایوس کننده‌ای از آن ذکر شده است (۱۷۴)، ولی مطالعاتی بیشتری نیاز است تا به بررسی نقش این مهار کننده‌ها در درمان بیماری درماتیت آتوپیک بپردازد.

درماتیت آتوپیک بیماری است که علائم کلینیکی آن در اثر تماس با میکروارگانیسم‌ها تغییر می‌کند. در افرادی که از لحاظ ژنتیکی مستعد به این بیماری هستند، تماس طولانی مدت با آنتی ژن‌های میکروبی باعث افزایش خطر بیماری می‌شود. در این مطالعه مروری به وجود ازدیاد حساسیت تیپ I نسبت به قارچ‌ها و افزایش کلونیزاسیون فلور قارچی در درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک اشاره شد. بنابراین می‌توان استنباط کرد که قارچ‌ها به عنوان یک منبع آلرژن می‌توانند در کنار عواملی مانند عوامل ژنتیکی، تغییر ساختمان پوست و اختلالات سیستم ایمنی، نقش مهمی در پاتوژنز و افزایش علائم بالینی در این بیماران ایفا کنند. از آنجایی که قارچ‌ها به فراوانی در محیط زندگی و همین‌طور به عنوان فلور طبیعی در بدن وجود دارند، اجتناب از تماس با آن‌ها غیر ممکن است. اما می‌توان با بهبود شرایط زندگی و کاهش عوامل مستعدکننده رشد قارچ‌ها در محیط و همین‌طور تجویز داروهای ضد قارچی، تماس با این عوامل میکروبی را به حداقل رساند. کنترل رطوبت و دمای محیط و همین‌طور استفاده از فیلترهای HEPA نیز در کاهش تماس با قارچ‌ها بسیار مؤثر است. کاهش تماس با قارچ‌ها در کودکان به علت حساسیت بیشتر آنان ضروری‌تر به نظر می‌رسد. بنابراین توصیه می‌شود که پزشکان کلونیزاسیون قارچی و آنتی‌بادی‌های ضد قارچ‌های آلرژیک را در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک خصوصاً در کودکان و بیماران که به درمان‌های رایج جواب نمی‌دهند، مورد توجه قرار دهند.

References

1. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2001; 242(1): 233-246.
2. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1): 125-138.
3. Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepietowski JC. Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(4): 379-383.
4. Turner JD, Schwartz RA. Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2006; 15(2): 59-68.
5. Beltrani VS. The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3): 87-98.
6. Eigenmann PA. Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis in relation to age. *Pediatric Allergy and Immunology* 2001; 12(14): 69-74.
7. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: A systematic review. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(1): 1-6.
8. Thestrup-Pedersen K. The incidence and pathophysiology of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7(1): 3-7.
9. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 373-378.
10. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *Am Acad Dermatol* 2003; 49(6): 1088-1095.
11. Fauler J, Neumann C, Tsikas D, Frölich J. Enhanced synthesis of cysteinyl leukotrienes in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993; 128(6): 627-630.
12. James JM, Kagey-Sobotka A, Sampson HA. Patients with severe atopic dermatitis have activated circulating basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(6): 1155-1162.
13. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *Pediatric* 1998; 132(1): 132-136.
14. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *Am Acad Dermatol* 2004; 51(5): 785-98.
15. Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, Haberal M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 187-92.
16. Hay RJ. Fungal skin infections. *Arch Dis Child* 1992; 67(9): 1065-1067.
17. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(2): 240-259.
18. Medeiros EA, Lott TJ, Colombo AL, Godoy P, Coutinho AP, Braga MS, et al. Evidence for a pseudo-outbreak of *Candida guilliermondii* fungemia in a university hospital in Brazil. *Clin Microbiol* 2007; 45(3): 942-947.
19. Khan ZK, Gyanchandani A. Candidiasis-a review. *Primary Immunodeficiency Network of South Africa* 1998; 64(1): 1-34.
20. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses

- worldwide. *Mycoses* 2008; 51(4): 2-15.
21. López-Martínez R. Candidosis, a new challenge. *Clin Dermatol* 2010; 28(2): 178-184.
 22. Marcon MJ, Powell DA. Human infections due to *Malassezia* spp. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5(2): 101-119.
 23. Crespo-Erchiga V, Gómez-Moyano E, Crespo M. Pityriasis versicolor and the yeasts of genus *Malassezia*. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99(10): 764-771.
 24. Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician* 2006; 74(1): 125-130.
 25. Garber G. An Overview of Fungal Infections. *Drugs* 2001; 61(1): 1-12.
 26. Hay RJ. Fungal infections. *Clin Dermatol* 2006; 24(3): 201-212.
 27. Hitchcock TF, Amadio PC. Fungal infections. *Hand Clinics* 1989; 5(4): 599-611.
 28. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DY. Clinical Pearls: Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 40-43.
 29. Salt BH, Boguniewicz M, Leung DY. Severe refractory atopic dermatitis in adults is highly atopic. *Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2): 508-509.
 30. Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, Viander M. *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(4): 332-339.
 31. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol* 2011; 55(9): 625-632.
 32. Hiruma M, Maeng DJ, Kobayashi M, Suto H, Ogawa H. Fungi and atopic dermatitis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 1999; 40(2): 79-83.
 33. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tabata N, Sekita Y, et al. IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130(11): 1393-1401.
 34. Brehler RBS, Luger TA. Atopic dermatitis: the role of *Pityrosporum ovale*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(1): 5-6.
 35. Savolainen J, Lintu P, Kosonen J, Kortekangas-Savolainen O, Viander M, Pène J, et al. *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(1): 125-134.
 36. Buentke E, Scheynius A. Dendritic cells and fungi. *APMIS* 2003; 111: 789-796.
 37. Tengvall Linder M, Johansson C, Zargari A, Bengtsson A, van der Ploeg I, et al. Detection of *Pityrosporum orbiculare* reactive T cells from skin and blood in atopic dermatitis and characterisation of their cytokine profiles. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(11): 1286-1297.
 38. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(1): 1-9.
 39. Yasueda H, Mita H, Akiyama K, Shida T, Ando T, Sugiyama S, et al. Allergens from *Dermatophagoides* mites with chymotryptic activity. *Clin Expl Allergy* 1993; 23(5): 384-390.
 40. Miedzobrodzki J, Kaszycki P, Bialecka A, Kasprowicz A. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(4): 269-276.
 41. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 178-189.

42. Ou LS, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Chang Gung Med J* 2005; 28(1): 1-8.
43. Incorvaia C, Frati F, Verna N, D'Alò S, Motolese A, Pucci S. Allergy and the skin. *Clin Exp Immunol* 2008; 153(1): 27-29.
44. Ong PY, Leung DY. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(3): 309-321.
45. Hedayati MT, Kaboli S, Hajheydari Z, Shokohi T, Mohamadpor RA. Investigation into allergenic components of *Cladosporium herbarum* by immunoblotting technique. *J Mazand Univ Med Sci* 2007; 15(59): 55-64 (Persian).
46. Hedayati MT, Arabzadehmoghadam A, Hajheydari Z. Specific IgE against *Alternaria alternata* in atopic dermatitis and asthma patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13(3): 187-191.
47. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4): 545-563.
48. Allam JP, Bieber T. Review of recent journal highlights focusing on atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 28(5): 577-578.
49. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 373-378.
50. Bayrou O, Pecquet C, Flahault A, Artigou C, Abuaf N, Leynadier F. Head and neck atopic dermatitis and *Malassezia-furfur*-specific IgE antibodies. *Dermatol* 2005; 211(2): 107-113.
51. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *Invest Dermatol* 2002; 119(2): 433-439.
52. Elias PM. Skin Barrier Function. *Curr Allergy Asthm R* 2008; 8(4): 299-305.
53. Soll RF, Edwards WH. Emollient ointment for preventing infection in preterm infants. *Ochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001150.
54. Borkowski AW, Gallo RL. The coordinated Response of the Physical and Antimicrobial Peptide Barriers of the Skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131(2): 285-287.
55. Fazakerley J, Crossley J, McEwan N, Carter S, Nuttall T. In vitro antimicrobial efficacy of β -defensin 3 against *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy and atopic canine skin. *Vet Dermatol* 2010; 21(5): 463-468.
56. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1151-1160.
57. De Luca C, Valacchi G. Surface Lipids as Multifunctional Mediators of Skin Responses to Environmental Stimuli. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 321-494.
58. Shokohi T, Hajheidari Z, Barzgar A, Hashemi Sooteh MB, Hedayati MT, Aghili R, et al. Identification of *Malassezia* Species isolated from patients with pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis by PCR-RFLP. *J Mazand Univ Med Sci* 2008; 18(66): 51-62 (Persian).
59. Faergemann J, Aly R, Maibach HI. Quantitative variations in distribution of *Pityrosporum orbiculare* on clinically normal skin. *Acta Derm-Venereol* 1983; 63(4): 346-348.
60. Gaitanis G, Velegraki A, Alexopoulos EC, Kapsanaki-Gotsi E, Zisova L, Ran Y, et al. *Malassezia furfur* fingerprints as possible

- markers for human phylogeography. *ISME J* 2009; 3(4): 498-502.
61. Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol* 2001; 39(2): 199-206.
 62. Leeming JP, Notman FH, Holland KT. The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol* 1989; 67: 47-52.
 63. Bergbrant IM, Faergemann J. Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Derm-Venereol* 1988; 68(6): 537-540.
 64. Bergbrant IM, Broberg A. *Pityrosporum ovale* culture from the forehead of healthy children. *Acta Derm Venereol* 1994; 74(4): 260-261.
 65. Faergemann J, Fredriksson T. Tinea Versicolor: Some New Aspects on Etiology, Pathogenesis, and Treatment. *Int J Dermatol* 1982; 21(1): 8-12.
 66. Hedayati MT, Moazeni SM, Khosravi AR, Mansouri P. Identification of allergen components of *Pityrosporum ovale* by immunoblotting technique. *J Mazand Univ Med Sci* 1999; 8(19): 18-23 (Persian).
 67. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000; 38(5): 337-41.
 68. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001; 39(3): 243-251.
 69. Rincon S, Celis A, Sopo L, Motta A, Cepero de Garcia MC. *Malassezia* yeast species isolated from patients with dermatologic lesions. *Biomed* 2005; 25(4): 189-195.
 70. Sandstrom Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, Bartosik J, Back O, Sarnhult T, et al. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm-Venereol* 2005; 85(1): 17-23.
 71. Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, Tsuboi R, Nishikawa A. Quantitative analysis of cutaneous *Malassezia* in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiol Immunol* 2006; 50(7): 549-52.
 72. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *Am Acad Dermatol* 2009; 60(1): 125-136.
 73. Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Cramer R. The role of sensitization to *Malassezia sympodialis* in atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91: 98-109.
 74. Johansson S, Karlstrom K. IgE-binding components in *Pityrosporum orbiculare* identified by an immunoblotting technique. *Acta Derm-Venereol* 1991; 71(1): 11-16.
 75. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SGO, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol* 1995; 75(4): 300-304.
 76. Kim TY, Jang IG, Park YM, Kim HO, Kim CW. Head and neck dermatitis: the role of *Malassezia furfur*, topical steroid use and environmental factor in its causation. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(3): 226-231.
 77. Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, Jemec GB, Ottevanger V, Skov PS, et al. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic dermatitis and

- seborrhoeic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1990; 22(5): 739-742.
78. Wessels MW, Doekes G, van Leperen-van Dijk AG, Koers WJ, Young E. IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. Brit J Dermatol 1991; 125(3): 227-232.
 79. Devos SA, van der Valk PGM. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum orbiculare* in patients with head and neck dermatitis. Allergy 2000; 55(11): 1056-1058.
 80. Khosravi AR, Hedayati MT, Mansouri P, Shokri H, Moazzeni M. Immediate hypersensitivity to *Malassezia furfur* in patients with atopic dermatitis. Mycoses 2007; 50(4): 297-301.
 81. Rokugo M, Tagami H, Usuba Y, Tomota Y. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol 1990; 126(5): 627-632.
 82. Clemmensen OJ, Hjorth N. Treatment of atopic dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. Semin Dermatol 1983; 2: 26-29.
 83. Svejgaard E. The role of microorganisms in atopic dermatitis. Semin Dermatol 1990; 9(4): 255-261.
 84. Selander C, Zargari A, Mollby R, Rasool O, Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. Allergy 2006; 61(8): 1002-1008.
 85. Stern UM, Hornstein OP, Salzer B. Do training-dependent differences in perspiration exist between healthy and atopic subjects? Dermatol 2000; 27(8): 491-499.
 86. Baroni A, Perfetto B, Paoletti I, Ruocco E, Canozo N, Orlando M, et al. *Malassezia furfur* invasiveness in a keratinocyte cell line(HaCat): effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. Arch Dermatol Res 2001; 293(8): 414-419.
 87. Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. Curr Opin Pediatr 2007; 19(1): 89-93.
 88. Aspres N, Anderson C. *Malassezia* yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. Aust J Dermatol 2004; 45(4): 199-207.
 89. Moretta A. The dialogue between human natural killer cells and dendritic cells. Curr Opin Immunol 2005; 17(3): 306-311.
 90. Buentke E, Heffler LC, Wilson JL, Wallin RP, Lofman C, Chambers BJ, et al. Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin *Malassezia*-influenced cell interaction. Invest Dermatol 2002; 119(4): 850-857.
 91. Johansson A, Karlstrom K. IgE- binding component in *P. Orbicular* identified by an immunoblotting technique. Acta Derm-Venereol 1991; 71(10): 11-16.
 92. Jensen-Jarolim E, Poulsen LK, With H, Kieffer M, Ottevanger V, Stahl Skov P. Atopic dermatitis of the face scalp and neck: type I reaction to the yeast *Pityrosporum Ovale*. J Allergy Clin Immunol 1992; 89(1): 44-51.
 93. Zargari A, Harfast AB, Johansson S, Johansson SGO, Scheynius A. Identification of allergen components of the opportunistic yeast *Pityrosporum*. Allergy 1994; 49(1): 50-60.
 94. Hedayati MT, Badali H, Vasheghani F, Aghili SR, Mohammadpour RA. Immunoblotting analysis of sera from patients with acute and chronic vaginitis for IgE and IgG antibodies against *Candida Albicans*. J Mazand Univ Med Sci 2004; 14(43): 24-17 (Persian).
 95. Odds FC. Pathogenesis of *Candida* infections. Am Acad Dermatol 1994; 31(3): 2-5.

96. Koivikko A, Kalimo K, Nieminen E, Viander M. Relationship of immediate and delayed hypersensitivity to nasopharyngeal and intestinal growth of *Candida albicans* in allergic subjects. *Allergy* 1988; 43: 201-205.
97. Yildirim M, Ozaydin I, Sahin I, Yasar M. Acute Calculous Cholecystitis Caused by *Candida lusitanae*: an Unusual Causative Organism in a Patient without Underlying Malignancy. *Infect Dis* 2008; 61(2): 138-139.
98. Buslau M, Menzel I, Holzmann H. Fungal flora of human faeces in psoriasis and atopic dermatitis. *Mycoses* 1988; 33(2): 90-94.
99. Caffarelli C, Cavagni G, Deriu FM, Zanotti P, Atherton DJ. Gastrointestinal symptoms in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1998; 78(3): 230-234.
100. Samuilova TL, Mokronosova MA, Krasnoprosin LI, Sdokhova SA, Sergeeva AS. *Candida albicans* sensitization in patients with atopic bronchial asthma and atopic dermatitis. *Ter Arkh* 1997; 69(11): 41-44.
101. Wilson WH. Eczema responsive to treatment for *Helicobacter pylori*. *Ann Allergy Asthm Immunol* 1995; 75(3):290.
102. Henseler T, Tausch I. Mycoses in patients with psoriasis or atopic dermatitis. *Mycoses* 1997; 40(1):22-8.
103. Yamaguchi N, Sugita R, Miki A, Takemura N, Kawabata J, Watanabe J, et al. Gastrointestinal *Candida* colonization promotes sensitization against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice. *Gut* 2006; 55(7): 954-960.
104. Savolainen J, Koivikko A, Kalimo K, Nieminen E, Viander M. IgE, IgA, and IgG antibodies and delayed skin response towards *Candida albicans* antigens in atopic with and without saprophytic growth. *Clin Exp Allergy* 1990; 20(5): 549-554.
105. Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Nermes M, Viander M, Koivikko A, Kalimo K, et al. IgE, IgA, and IgG responses to common yeasts in atopic patients. *Allergy* 1998; 53(50): 506-512.
106. Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K, Lamintausta K, Savolainen J. IgE-binding components of baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) recognized by immunoblotting analysis. Simultaneous IgE binding to mannan and 46-48 kD allergens of *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(3): 179-184.
107. Nissen D, Petersen LJ, Esch R et al. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthm Immunol* 1998; 81(3): 247-255.
108. Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis. Therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995; 287(5): 448-451.
109. Hedayati MT, Hajhaydari ZZ, Bromand S. A Study on Specific IgE Against *Candida Albicans* in Atopic Dermatitis Patients Referred to Boali Hospital, Sari-Iran. *J Mazand Univ Med Sci* 2007; 17(60): 14-22.
110. Matsumura N, Aiba S, Tanaka M, Aoyama H, Tabata N, Tamura G, et al. Comparison of immune reactivity profiles against various environmental allergens between adult patients with atopic dermatitis and patients with allergic respiratory diseases. *Acta Derm-Venereol* 1997; 77(5): 388-391.
111. Ishiguro A, Homma M, Torii S, Tanaka K. Identification of *Candida albicans* antigens reactive with immunoglobulin E antibody of human sera. *Infect Immun* 1992; 60(4): 1550-1557.

112. Ito K, Ishiguro A, Kanbe T, Tanaka K, Torii S. Detection of IgE antibody against *Candida albicans* enolase and its crossreactivity to *Saccharomyces cerevisiae* enolase. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(6): 522-528.
113. Ito K, Ishiguro A, Kanbe T, Tanaka K, Torii S. Characterization of IgE-binding epitopes on *Candida albicans* enolase. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(6): 529-535.
114. Nermes M, Savolainen J, Kalimo K, Lammintausta K, Viander M. Determination of IgE antibodies to *Candida albicans* mannan with nitrocellulose- RAST in patients with atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(4): 318-323.
115. Savolainen J, Viander M, Koivikko A. IgE- IgA- and IgG antibody responses to carbohydrate and protein antigens of *Candida albicans* in asthmatic children. *Allergy* 1990; 45(1): 54-63.
116. Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The allergens of *Cladosporium herbarum* and *Alternaria alternata*. *Chem Immunol* 2002; 81: 48-72.
117. Hedayati MT, Maiahi S, Aghili SR, Gohari Moghadam K, Soltani A, Shokoohi T, et al. A survey on the incidence of IgE to common allergenic mold in Asthmatic patients from Sari, 2003. *J Mazand Univ Med Sci* 2006; 16(51): 87-81.
118. Hollins PD, Kettlewell PS, Atkinson MD, Stephenson DB, Corden JM, Millington WM, et al. Relationships between airborne fungal spore concentration of *Cladosporium* and the summer climate at two sites in Britain. *Int J Biometeorol* 2004; 48(3): 137-141.
119. Bogacka E, Jahnz-Rozyk K. Allergy to fungal antigens. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2003; 14(83): 381-384.
120. Bisht V, Kukreja N, Singh BP, Arora N, Sridhara S. Current Status of Fungal Allergens. *Indian J Allergy Asthm Immunol* 2003; 17(1): 9-19.
121. Aukrust L. Crossed radioimmuno-electrophoretic studies of distinct allergens in two extracts of *Cladosporium herbarum*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979; 58(4): 375-90.
122. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 615-626.
123. Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008; 21: 141-160.
124. Achatz G, Oberkofler H, Lechenauer E, Simon B, Unger A, Kandler D, et al. Molecular cloning of major and minor allergens of *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Mol Immunol* 1995; 32(3): 213-227.
125. Sward-Nordmo M, Paulsen BS, Wold JK. The glycoprotein allergen Ag-54 (Cla h II) from *Cladosporium herbarum*. Structural studies of the carbohydrate moiety. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 85(3): 288-294.
126. Aukrust L, Borch SM. Partial purification and characterization of two *Cladosporium herbarum* allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979; 60(1): 68-79.
127. Breitenbach M, Simon B, Probst G, Oberkofler H, Ferreira F, Briza P, et al. Enolases are highly conserved fungal allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1997; 113(1-3): 114-117.
128. Swärd-Nordmo M, Paulsen BS, Wold JK, Wehler T, Jansson PE. Further structural studies of the carbohydrate moiety of the allergen Ag-54 (Cla h II) from the mould *Cladosporium herbarum*. *Carbohydrate Res* 1991; 214(2): 267-279.

129. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, Susani M, Krebitz M, Niggemann B, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 2000; 267(24): 7006-7014.
130. Simon-Nobbe B, Denk U, Schneider PB, Radauer C, Teige M, Cramer R, et al. NADP-dependent mannitol dehydrogenase, a major allergen of *Cladosporium herbarum*. *Biol Chem* 2006; 281(24): 16354-16360.
131. Pöll V, Denk U, Shen HD, Panzani RC, Dissertori O, Lackner P, et al. The vacuolar serine protease, a cross-reactive allergen from *Cladosporium herbarum*. *Mol Immunol* 2009; 46(7): 1360-1373.
132. Rid R, Onder K, Hawranek T, Laimer M, Bauer JW, Holler C, et al. Isolation and immunological characterization of a novel *Cladosporium herbarum* allergen structurally homologous to the alpha/beta hydrolase fold superfamily. *Mol Immunol* 2010; 47(6): 1366-1377.
133. Falsone SF, Weichel M, Cramer R, Breitenbach M, Kungl AJ. Unfolding and double-stranded DNA binding of the cold shock protein homologue Cla h 8 from *Cladosporium herbarum*. *Biol Chem* 2002; 277(19): 16512-16516.
134. Shankar J, Gupta PD, Sridhara S, Singh BP, Gaur SN, Arora N. Immunobiochemical analysis of cross-reactive glutathione-S-transferase allergen from different fungal sources. *Immunol Invest* 2005; 34(1): 37-51.
135. Weichel M, Schmid-Grendelmeier P, Rhyner C, Achatz G, Blaser K, Cramer R. Immunoglobulin E-binding and skin test reactivity to hydrophobin HCh-1 from *Cladosporium herbarum*, the first allergenic cell wall component of fungi. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(1): 72-77.
136. Zhang L, Muradia G, De Vouge MW, Rode H, Vijay HM. An allergenic polypeptide representing a variable region of hsp 70 cloned from a cDNA library of *Cladosporium herbarum*. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(1): 88-95.
137. Rid R, Simon-Nobbe B, Langdon J, Holler C, Wally V, Pöll V, et al. *Cladosporium herbarum* translationally controlled tumor protein (TCTP) is an IgE-binding antigen and is associated with disease severity. *Mol Immunol* 2008; 45(2): 406-418.
138. Peternel R, Culig J, Hrga I. Atmospheric concentrations of *Cladosporium* spp. and *Alternaria* spp. spores in Zagreb (Croatia) and effects of some meteorological factors. *Ann Agric Environ Med* 2004; 11(2): 303-307.
139. Bagni B, Davies RR, Mallea M, Nolard N, Spieksma FT, Stix E. Sporenkonzentrationen in Städten der Europäischen Gemeinschaft (EG). II *Cladosporium* und *Alternaria* Sporen. *Acta Allergol* 1977; 32(2): 118-138.
140. Khazaei HA, Hashemi SR, Aghamohammadi A, Farhoudi F, Rezaei N. The study of type 1 allergy prevalence among people of south-east of Iran by skin prick test using common allergens. *Iran J Allergy Asthm Immunol* 2003; 2(3): 165-168.
141. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland special reference to *Alternaria alternate* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthm Immunol* 2003; 91(3): 280-287.
142. Nolles G, Heekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children.

- Clin Exp Allergy 2001; 31(10): 1564-1570.
143. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann H-E. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(6): 1280-1284.
 144. Lowenstein H, Aukrust L, Gravesen S. Cladosporium herbarum extract characterized by means of quantitative immunoelectrophoretic methods with special attention to immediate type allergy. Int Arch Allergy Appl Immunol 1977; 55(1-6): 1-12.
 145. Zhang L, Curran I, Muradia G, Rode H, Vijay HM. Two-dimensional immunoblot analysis of allergens of Cladosporium herbarum. Clin Exp Allergy 1994; 24(3): 263-269.
 146. Maria A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simonnobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. Clin Exp Allergy 2003; 33(10): 1429-1438.
 147. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal Allergens. Clinical Microbiol 1995; 8(2): 161-179.
 148. Yunginger JW, Jones RT, Nesheim ME, Geller M. Studies on Alternaria allergen, III. Isolation of a major allergenic fraction (ALT-I). J Allergy Clin Immunol 1980; 66(2): 138-147.
 149. De Vougue MW, Thaker AJ, Zhang L, Muradia G, Rode H, Vijay HN. Molecular cloning of IgE-binding fragments of Alternaria alternata allergens. Int Arch Allergy Appl Immunol 1998; 116(4): 261-268.
 150. Bush RK, Sanchez H, Geisler D. Molecular cloning of a major Alternaria allergen, rAlt a 2. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(3): 665-671.
 151. Breitenbach M, Achatz G, Oberkofler H, Simon B, Unger A, Lechenauer E, et al. Molecular characterization of allergen of Cladosporium herbarum and Alternaria alternata. Int Arch Allergy Appl Immunol 1995; 107(1-3): 458-459.
 152. Unger A, Stöger P, Simon-Nobbe B, Susani M, Cramer R, Ebner C, et al. Clinical testing of recombinant allergens of the mold Alternaria alternata. Int Arch Allergy Appl Immunol 1999; 118(2-4): 220-221.
 153. Leino M, Reijula K, Mkinen-Kiljunen S, Haahtela T, Mkel MJ, Alenius H. Cladosporium herbarum and Pityrosporum ovale Allergen Extracts Share Cross-Reacting Glycoproteins. Int Arch Allergy Appl Immunol 2006; 140(1): 30-35.
 154. Hedayati MT, Shokohi T, Mayah S, Bahoosh M, Haghani I, Saltanatpori Z, Hajjar F. A survey on myco-flora of air, book and cabinet of Mazandaran University of Medical Sciences Libraries. J Mazand Univ Med Sci 2008; 18(67): 107-110.
 155. Cantani A, Ciaschi V. Epidemiology of alternaria alternata allergy: a prospective study in 6840 Italian asthmatic children. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8(60): 289-294.
 156. Wang IJ, Lin YT, Yang YH, Chen CL, Tsai YH, Chiang BL, et al. Correlation between age and allergens in pediatric atopic dermatitis. Ann Allergy Asthm Immunol 2004; 93(4): 334-338.
 157. Broberg A. Pityrosporum ovale in healthy children, infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1995; 191: 1-47.
 158. Broberg A, Faergemann J, Johansson S, Johansson SG, Strannegard IL, Svejgaard E. Pityrosporum ovale and atopic dermatitis in children and young adults. Acta Derm-Venereol 1992; 72(3): 187-192.

159. Wang IJ, Guo YL, Weng HJ, Hsieh WS, Chuang YL, Lin SJ, Chen PC. Environmental risk factors for early infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5): 441-447.
160. Terui T, Makino Y, Hashimoto A, Tagami H. Learning from fungus allergy in atopic dermatitis patients. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2000; 41(3): 157-160.
161. Adachi A, Horikawa T, Ichihashi M, Takashima T, Komura A. Role of Candida allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents. *Arerugi* 1999; 48(7): 719-725.
162. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56(6): 512-517.
163. Heel RC, Brogden RN, Carmine A, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Ketoconazole: A review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 1982; 23(1-2): 1-36.
164. Van Cutsem J, Van Gerven F, Cauwenbergh G, Odds F, Janssen PAJ. The anti-inflammatory effects of ketoconazole. *American Academy of Dermatology*. 1991; 25(2): 257-261.
165. Kanda N, Enomoto U, Watanabe S. Antimycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. *Investigative Dermatology* 2001; 117(6): 1635-1646.
166. Kitamura K. Application of antifungal drugs to refractory cases of atopic dermatitis and problems. *Jpn J Dermatol* 1997; 107: 226-236.
167. Sugai T. Treatment with oral antimycotic drugs in patients strongly positive to intradermal injections of *C. albicans* antigen. *Australasian Journal of Dermatology* 1997; 38(242): 1-14.
168. Ikezawa Y, Ohsuna H, Ohnuma S, Ohsawa J, Kitamura K. Evaluation of oral therapy with antifungal drugs on refractory atopic dermatitis. *Japanese Journal of Pediatric Dermatology* 1998; 17: 121-130.
169. Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC, Hughs E, Wilson BB, Platts-Mills TA. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(3): 702-707.
170. Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole: A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs* 1996; 51(4): 585-620.
171. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, Trautmann A, Wüthrich B, Blaser K, Scheynius A, Cramer R. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 1068-1075.
172. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122(4): 812-824.
173. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2004; 4(5): 373-378.
174. Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, Leung DY. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2008; 27(2): 115-127.