

# Atopik Dermatit'li Olgularda Oral Gama-Linolenik Asit Tedavisi: Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma

ORAL GAMMA-LINOLENIC ACID TREATMENT IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS:  
A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Ahmet AKAR\*, Halis Bülent TAŞTA\*\*, Zafer KURUML\*\*, Nüzhet ARAZ\*\*\*, Ali Rıza GÜR\*\*\*\*

\* Uz.Dr., GATA Dermatoloji ABD.,  
\*\* Yard.Doç.Dr, GATA Dermatoloji ABD.,  
\*\*\* Prof.Dr., GATA Dermatoloji ABD.,  
\*\*\*\* Doç.Dr., GATA Dermatoloji ABD., ANKARA

## ÖZET

Bu çalışmada esansiyel bir yağ asidi olan gama-linolenik asit'in etkinliği, 25 atopik dermatit'li olguda klinik olarak skorlama yöntemi, istatistiksel olarak da Wilcoxon denk çiftler işaretli sıra testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Sekiz hafta boyunca 15 olguya gama-linolenik asit, 10 olguya da plasebo verildi. Gama-linolenik asit verilen grup ile plasebo grubu arasında 8 haftalık tedavi sonrasındaki eritem, kaşıntı/ekskoriasyon, kuruluk/kepeklenme ve toplam skorlar açısından elde edilen farklar, hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ).

Gama-linolenik asit'in, atopik dermatit'li olguların genel durumunda iyileşme sağlayarak oral Steroid, antihistamin, antibiyotik ile güçlü topikal Steroid kullanımını azaltabileceği ve böylece de atopik dermatit tedavi spektrumu içinde yararlı bir ajan olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, gama-linolenik asit

T Klin Dermatol 1996, 6: 69-74

## SUMMARY

In this study, the efficacy of an essential fatty acid, gamma-linolenic acid, was assessed in 25 patients with atopic dermatitis clinically by scoring and statistically by performing with Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test and Mann-Whitney U test.

Fifteen patients were treated with gamma-linolenic acid, and 10 were received placebo for eight weeks. After an 8-week treatment period, the differences of scores of erythema, pruritus/excoriations, xerosis/scaling and overall severity between the gamma-linolenic acid and placebo group were found statistically and clinically significant ( $p < 0.01$ ).

It was concluded that gamma-linolenic acid may decrease the use of oral steroid, antihistamine, antibiotic and potent topical steroid, improving in overall conditions of patients with atopic dermatitis, and therefore, it may be a useful agent in the treatment spectrum of atopic dermatitis.

Key Words: Atopic dermatitis, gamma-linolenic acid

T Klin J Dermatol 1996, 6: 69-74

Atopik dermatit, sıklıkla çocukları etkileyen, kronik, kaşıntılı ve inflamatuvar bir dermatozdur (1).

Atopik dermatit'in etyolojisi kesin olarak bilinmemekte olup, immünojenetik, genetik, fizyolojik ve farmakolojik faktörler arasındaki kompleks bir ilişkiye bağlı olabileceği düşünülmektedir (2).

Atopik dermatit için bugüne kadar kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Koruyucu ve semptomatik tedavi yaklaşımı ile olgulara geçici bir süre için yararlı

olanabilmektedir. En etkili tedavi ajanı olarak kortikosteroidler kullanılmakta, ancak bu preparatların uzun süreli kullanımı sonunda yerel veya sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (3).

Spesifik bir tedavisi olmayan bu hastalıkta amaç; kolay uygulanabilen, yan etkileri olmayan, etkili bir tedavi şeklini seçmek ve uzun süren remisyonlar elde etmektir.

1930'lu yıllarda atopik dermatit'li olguların kanlarında esansiyel yağ asit düzeylerinin düşük olduğu ve diyetle yağ asitlerinin eklenmesiyle klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (4). Daha sonraları kortikosteroidlerin keşfi bu tedavi yaklaşımını unuttursa da, bunların yan etkilerinin ortaya çıkması yağ asitlerini tekrar gündelleştirmiştir (5).

Geliş Tarihi: 08.03.1996

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Ahmet AKAR  
GATA Dermatoloji A.B.D.  
B-binası Etlik ANKARA

T Klin J Dermatol 1996, 6

(19

Son yıllarda yapılan çalışmalarda atopik dermatitli olguların kanlarında linoleik asit düzeyi normal veya biraz artmış, fakat bunun metabolitleri olan gama-linolenik asit (GLA), dihomogama-linolenik asit ve araşidonik asit düzeyleri azalmıştır. Linoleik asit'in, gama-linolenik asit'e dönüşümünde rol alan delta-6- desaturaz enziminde bir defekt saptanmıştır. Bu defektin sebep olduğu gama-linolenik asit eksikliği, GLA verilmesiyle geçici olarak giderilebilmektedir (6,7).

## MATERYEL VE METOD

Araştırmamıza Kasım 1993 ile Mayıs 1995 tarihleri arasında Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve tanısı Hanitın-Rajka kriterlerine göre konulmuş 25 atopik dermatitli olgu alındı.

Olgu seçiminde aşağıdaki noktalar göz önüne alındı.

1. Atopik dermatit dışında başka nedenlere bağlı kaşıntının olmaması
2. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinin bulunmaması
3. Gebeliğin olmaması
4. Epilepsinin bulunmaması ve olguların fenotiyazin kullanıyor olmaması

Olguların 8'i erkek (%32), 17'si kadın (%68) olup, yaşları 3-35 arasında değişmekte idi.

Çalışmaya alınan olgulara antihistamin ve kortikosteroid kullanmamaları, ancak topikal olarak sat vaselin kullanabilecekleri söylendi. Ayrıntılı bir anamnez ve klinik muayeneden sonra, tam kan, tam idrar, sedimantasyon, formül lökosit, glisemi, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri ve trigliserit-kolesterol düzeyleri incelendi. Ayrıca olgulara hastalıkları ve tedavinin niteliği konusunda bilgi verildi.

Olguların lezyonları eritem, kaşıntı/ekskoriyasyon, kuruluk/kepeklenme, likenifikasyon, indurasyon (papül oluşumu), erezyon/sulanti ve etkilenen alan kriterleri ile ayrı ayrı değerlendirilerek 0-3 arasında skorlandı. Bulgunun şiddetli olması halinde "3", orta olması halinde "2", hafif olması durumunda "1", hiç olmaması durumunda "0" skoru verildi.

Kaşıntı kriteri gece uykusunu sürekli bozan "3", uykuyu arasından daha fazla bozan fakat sürekli olmayan "2" ve uykuyu arasına bozan "1" olarak değerlendirildi.

Etkilenen alan kriteri yanıklarda kullanılan yüzde ile değerlendirildi. Vücut alanının %9'undan az ise "1", vücut alanının %9-36 arası ise "2", vücut alanının %36'sından daha fazla ise "3" puan verildi.

Çift kör olarak yapılan bu çalışmada, rastgele seçilen 15 olguya gama-linolenik asit, 10 olguya da plasebo verildi. Gama-linolenik asit 12 yaş ve daha büyüklere günde toplam 480 mg (Epogam kapsül 40 mg, 2x6), 12 yaşından küçüklere ise 320 mg (Epogam kapsül 40 mg, 2x4) 8 hafta boyunca verildi. Plasebo olarak da dış görünüşü epogam kapsüllere benzeyen ve içinde 500 mg hindistan cevizi yağı bulunan kapsüller verildi. Plasebo kapsüller 12 yaş ve yukarisına sabah-akşam 12 kapsül, 12 yaşından küçüklere ise 8 kapsül olmak üzere 8 hafta süreyle verildi.

Grupların kendi içlerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak non-parametrik bir yöntem olan Wilcoxon denk çiftler işaretli sıra testi, grupların birbiriyle kıyaslanmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Klinik olarak atopik dermatit tanısı konulan 25 olgu çalışmaya alındı. 15 olguya GLA, 10 olguya da plasebo verildi. GLA ve plasebo verilen olguların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

GLA ve plasebo verilen olgu gruplarının, tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorları Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

GLA ve plasebo verilen grupların, tedavi öncesi toplam skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

GLA ve plasebo verilen gruplar kendi içlerinde tedavi öncesi ve sonrası skorlar açısından karşılaştırıldı. GLA verilen grupta fark eritem, kaşıntı/ekskoriyasyon, kuruluk/kepeklenme, likenifikasyon yönünden çok anlamlı ( $p<0.01$ ), indurasyon ve erozyon/sulanti açısından anlamlı ( $p<0.05$ ) ve tutulan alanın azalması açısından da anlamsız bulundu.

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri

	n	%
GLA verilen olguların toplam sayısı	15	100
Erkek	3	20
Kadın	12	80
Plasebo verilen olguların toplam sayısı	10	100
Erkek	5	50
Kadın	5	50
Çalışmaya alınan olguların toplamı	25	100
GLA verilen olguların yaş ortalaması (yıl): AOıSS	13.2	8.4
Plasebo verilen olguların yaş ortalaması (yıl): AOıSS	17.9	-9.6

AO: Aritmetik ortalama

SS: Standart sapma

Tablo 2. GLA verilen olguların semptom skorlaması

İsim	Yaş	Eritem		Kaşıntı/ Ekskoriasyon		Kuruluk/ Kepekleme		Likenifi- kasyon		indu- rasyon		Erozyon/ Sulanma		Etkilenen Alan		Toplam	
		TÖ	TS	TO	TS	TÖ	TS	TO	TS	TO	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
İK	3	1	0	3	0	2	0	2	0	1	0	3	0	3	0	15	0
EU	9	2	1	2	1	2	1	2	2	1	1	1	0	2	2	12	8
SF	20	2	1	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	13	10
TS	18	3	1	3	1	2	1	2	1	2	1	0	0	3	3	15	8
SK	13	1		2	0	2	0	3	1	2	1	1	0	1	1	12	3
NŞ	17	1	1	3	0	1	0	3	1	2	1	0	0	1	1	11	4
FA	6	1		2	1	2	1	2	2	2	2	1	0	1	1	11	7
ÖC	3	2	1	2	1	3	1	1	1	2	1	2	1	2	1	13	7
BY	10	1	1	3	1	2	1	2	1	2	1	3	2	3	3	16	10
HÖ	30	2		3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	2	2	16	16
HB	29	3	1	2	1	3	1	3	2	3	2	0	0	2	2	16	9
DÖ	8	2	1	3	2	2	1	2	1	1	1	0	0	1	1	11	6
ÖY	17	1	1	2	1	2	1	2	1	1	1	0	0	1	1	9	6
FG	6	1	1	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	12	10
AÖ	10	2	1	3	1	3	2	3	2	2	1	1	0	1	1	15	8

TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

Tablo 3. Plasebo verilen olguların semptom skorlaması.

İsim	Yaş	Eritem		Kaşıntı/ Ekskoriasyon		Kuruluk/ Kepekleme		Likenifi- kasyon		indu- rasyon		Erozyon/ Sulanma		Etkilenen Alan		Toplam	
		TÖ	TS	TO	TS	TÖ	TS	TO	TS	TO	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
BK	22	3	2	3	3	3	2	1	1	1	1	3	3	2	2	16	14
İG	24	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	13	13
SG	6	2	2	2	1	3	2	3	3	2	2	0	0	3	3	15	13
BK	7	2	2	2	3	2	3	2	2	2	2	3	3	3	3	16	18
ZB	35	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	0	0	3	3	14	14
TA	25	2	2	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	13	13
İÇ	23	2	2	3	2	3	3	2	2	1	1	0	0	2	2	13	13
HY	9	2	3	1	3	2	2	2	2	1	2	0	0	1	1	9	13
İK	20	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	0	0	2	2	14	14
ZD	9	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	9	9

TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

( $p>0.05$ ). Toplam skorlar açısından ise çok anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Plasebo verilen grupta eritem, kaşıntı/ekskoriasyon, kuruluk/kepekleme, likenifikasyon, indurasyon, sulantı/erozyon, etkilenen alanın azalması ve toplam skorlar açısından anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ).

Tedavi sonrası eritem, kaşıntı/ekskoriasyon, kuruluk/kepekleme ve toplam skorlar açısından GLA ile plasebo arasındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı idi ( $p<0.01$ ).

Bu çalışmada GLA, eritemi %48, kaşıntı/ekskoriasyonu %56.41, kuruluk/kepekleme %54.54 ora-

nında azaltmış ve toplam skorlar üzerine etkisi %43,14 olmuştur. Plasebo ise eritemi %4.76 oranında arttırmış, kaşıntı/ekskoriasyon parametresinde değişiklik yapmamış, kuruluk/kepekleme kriteri üzerinde ise %4.16 oranında pozitif etkili olmuştur. Toplam skorlar açısından %1.51 oranında negatif etkili olmuştur. GLA ve plasebonun atopik dermatit semptomları üzerindeki bu etkinliği aşağıdaki grafikte özetlenmiştir (Şekil 1).

GLA ve plasebo verilen olguların tedavi öncesi-sonrası laboratuvar bulguları arasında fark saptanmadı.

GLA verilen bir olgunun tedavi öncesi ve sonrası görünümü Şekil 2.A ve Şekil 2.B'de gösterilmiştir.

Kaşını-  
Ekskonasyon

Kuruluk/  
Kıpık'ine

TepUm

HOLA

**Şekil 1. GLA ve plasebonun atopik dermatit semptomları üzerine etkinliği**

### TARTIŞMA

1930'lu yıllarda Hansen, infantil ekzema'lı olgularda serum esansiyel yağ asit düzeylerinin düşük olduğunu ve yağ asitlerinin diyetle eklenmesiyle atopik dermatit semptomlarının düzeldiğini bildirmiştir (4).

1982 yılında Manku ve arkadaşları, atopik dermatit'li olguların plazma linoleik asit düzeylerinin normal veya artmış, fakat linoleik asit metabolitleri olan gama-linolenik asit ve araşidonik asit düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır. Onlar bu bulguları delta-6- desaturaz fonksiyonundaki bir defektle açıklamışlar ve atopik dermatit semptom ve bulgularının bunun sonucu geliştiğini düşündürmüşlerdir. Bu durumun diyetle delta-6- desaturaz son ürünü olan GLA'nın eklenmesiyle düzeleceğini söylemişlerdir (6).

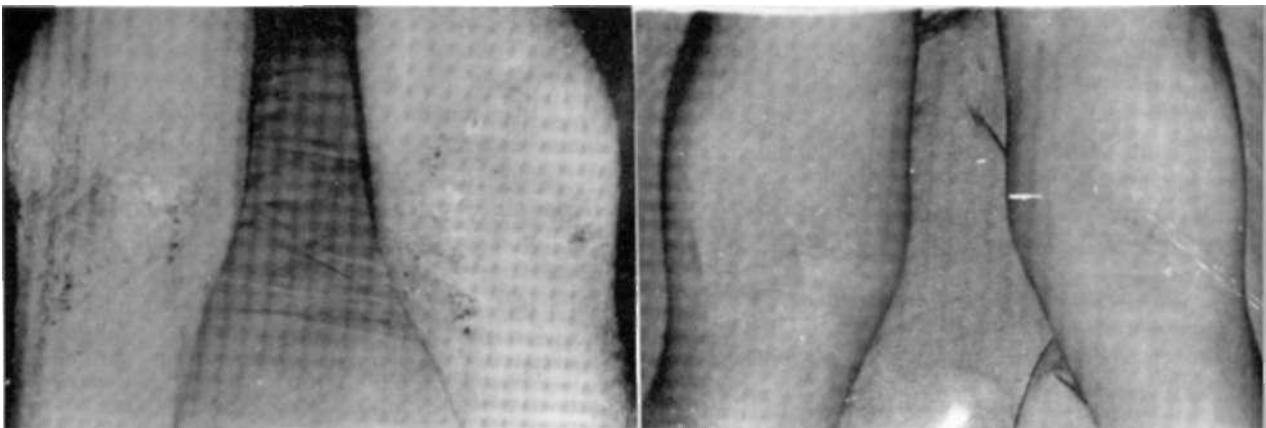
1982 yılında Wright ve Burton, 99 atopik dermatitli olgu üzerinde yaptıkları çiftkör, çapraz bir ça-

alışmada, değişik dozlarda oral eşekotu yağı (evening primrose oil: *Oenothera biennis*) kullanmışlar ve yüksek dozda eşekotu yağı (EY) alanlarda anlamlı klinik düzelme sağlamışlar, ancak bu yüksek dozlara rağmen hiç bir yan etkiye rastlamamışlardır. Düşük doz GLA (2x45-90 mg) alanlarda plaseboya göre sadece kaşıntı semptomunda iyileşme sağlamışlardır ( $p<0.05$ ). Yüksek doz GLA (2x180-270 mg) alanlarda kaşıntı ( $p<0.003$ ), skuam ( $p<0.002$ ) ve genel düzelmeyi plaseboya göre anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca EY'nin semptomları düzeltmedeki etkinliğini yüksek dozda %43 ve düşük dozda %30 bulmuşlardır (8).

Mao Schalin-Karrila ve arkadaşları, 12 hafta boyunca 14 olguya EY ve 11 olguya plasebo verdikleri bir çalışmada; EY verilen grupta inflamasyon ( $p<0.001$ ), kaşıntı, kuşluk, tutulan vücut alanında ( $p<0.01$ ) ve genel şiddette ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlardır. Plasebo alan grupta ise inflamasyonda azalma olmuştur ( $p<0.05$ ). Ancak inflamasyonda, EY alanlarda plaseboya göre daha fazla azalma olmuştur. Ayrıca EY alanlarda tedavi sonrası plazma dihomogama-linolenik asit düzeyi artmıştır (9).

Bordoni ve arkadaşları, atopik dermatit'li 12 çocuğa 4 hafta boyunca 3g EY (270 mg GLA) ve 12 çocuğa da plasebo vererek, bu çocukların tedavi öncesi-sonrası klinik durumu ile plazma yağ asit düzeylerini değerlendirmişlerdir. GLA alan olguların klinik semptomlarında plasebo alanlara göre belirgin bir düzelme sağlanmış ( $p<0.01$ ) ve ayrıca GLA alan olguların plazma yağ asit düzeylerinde tedavi sonrasında belirli bir artış saptamışlardır. Bu çalışma sırasında herhangi bir yan etkiyle karşılaşmamışlardır (10).

Biagi ve arkadaşları, atopik dermatit'li 12 çocuğa 4 hafta boyunca 3g EY vermişler ve klinik semptomlarda anlamlı bir düzelme sağlamışlardır



**Şekil 2.A, GLA uygulanan olgunun tedavi öncesi B, tedavi sonrası görünümüleri**

( $p<0.005$ ). Bu tedaviyi 20 hafta devam ettirip klinik durumu tedavi öncesi değerlerle kıyaslamışlar ve anlamlı düzelme sağlamışlardır ( $p<0.005$ ). Ancak tedavinin 4'ncü haftası ile 20'nci haftası arasında anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Uzun süreli ve yüksek doz EY vermelerine karşın önemli bir yan etki görmemişlerdir. Ayrıca tedavinin 4'ncü haftasında araşidonik asit düzeyinde yükselme ve 20'nci haftasında ise bu yükselmenin daha da arttığını göstermişlerdir (11).

Steavvard ve arkadaşları, çok merkezli bir çalışmada EY verilen 179 olgudan 111 inde iyileşme ve bir çok olgunun oral steroid, antibiyotik, antihistamin ve potent topikal steroid kullanımında azalma olduğunu göstermişlerdir (12).

Bamford ve arkadaşları, 123 atopik dermatit'li olguda yaptıkları çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz çalışmada EY'nin eritem, skuam, ekzoriyasyon, likenifikasyon ve genel düzelmede anlamlı bir etkisini saptayamamışlardır (13).

Onsun ve arkadaşları, klasik tedavilere cevap vermeyen şiddetli atopik dermatit'li 10 olguya 16 hafta süre ile günde 6g EY vermişler ve tedaviden sonra kaşıntı, kızarıklık, kuruluk ve kepeklenme kriterlerinde belirgin derecede azalma saptamışlardır.

Tedaviden sonra kaşıntı %59.2, eritem %66.5, kuruluk %64.2, kepeklenme %65.9 oranında gerilemiş ve genel düzelme %63.9 olmuştur (3).

Bizim çalışmamızda ise eritem %48, kaşıntı/ekzoriyasyon %56.41, kuruluk/kepeklenme %54.54 oranında gerilemiş ve genel düzelme %43.14 bulunmuştur.

Onsun ve arkadaşları, atopik dermatit semptomları üzerine GLA'nın etkinliğini bizim çalışmaya göre daha üstün bulmuşlardır (3). Bizce bu farkın nedeni onların kullandıkları parametrelerin sayısının ve çalışmaya alınan olgu sayısının az olması, ayrıca skorlanmanın farklı yapılmasındandır.

Bizim çalışmamızda saptanan GLA'nın toplam skorlar üzerine etkinliği (%43.14), VVrigh ve Burton'un yüksek doz GLA verdiği atopik dermatit grubuna (%43) denktir (8).

Yaptığımız çalışmada ilaç grubu, plasebo grubuna; eritem, kaşıntı/ekzoriyasyon, kuruluk/kepeklenme ve genel parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sağladı ( $p<0.01$ ). GLA verilen grupta eritem, kaşıntı/ekzoriyasyon, kuruluk/kepeklenme, likenifikasyon açısından çok anlamlı ( $p<0.01$ ), indurasyon ve erozyon/sulanti açısından anlamlı ( $p<0.05$ ), ancak tutulan alanın azalması yö-

nünden anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ). Toplam skorlar açısından ise çok anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Plasebo verilen grupta ise eritem, kaşıntı/ekzoriyasyon, kuruluk/kepeklenme, sulanti/erozyon, likenifikasyon, indurasyon, etkilenen alanın azalması ve toplam skorlar açısından anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ).

Bu elde ettiğimiz sonuçlar diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyumludur. Ayrıca yaptığımız çalışmada hiç bir yan etki saptayamamız diğer çalışmalarla uyumlu bulundu. Çalışmamızda, diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak topikal kortikosteroid ve antihistamin kullanılmamış olmasına rağmen GLA'nın etkinliği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, ağır ve orta şiddetli atopik dermatit nedeniyle sürekli kortikosteroid kullanma ihtiyacı duyan olgularda GLA'nın etkili olması ve yan etkisinin olmamasından dolayı tedavide tercih edilmesi gereken bir ajan olabileceği görüşündeyiz.

Teşekkür: Bu çalışma için gerekli olan ilaç ve plaseboların temininde yardımlarını esirgemeyen Abdibrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. ne teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Hanilin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 763-89.
2. Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS, Schneider L, Ring J. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wollt K, Freedberg İM, Auslen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw Hill. 1993: 1543-63.
3. Onsun N, Tüzün Y, Kural Y, Tüzün B. Şiddetli atopik dermatit olgularında epogam'ın (n-6 esansiyel yağ asidi) etkinliğinin değerlendirilmesi. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Erzurum, 1992: 225-30.
4. Hansen AE. Serum lipid changes and therapeutic effect of various oil in infantile eczema. *Proc Soc Exp Biol Med* 1933. 31: 160-1.
5. Horrobin DF. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6- desaturase. *Am J Clin Nutr* 19S '.; 57: 732-6.
6. Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S, et al. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6- desaturase function as biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukotr Med* 1982; 9: 615-28.
7. Marku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. Essential fatty acids in the plasma phospholipids o: patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1984; 110: 643-48.

8. Wright S, Burton JL. Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. *Lancet* 1982; 20: 1120-2.
9. Schalin-Karrila M, Manila L, Jansen CT, Votila P. Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. *Br J Dermatol* 1987; 117: 11-19.
10. Bordoni A, Biagi PL, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, et al. Evening primrose oil (efamol) in the treatment of children with atopic eczema. *Drugs Exptly Clin Res* 1987; 14: 291-7.
11. Biagi PL, Bordoni A, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, et al. A long-term study on the use of evening primrose oil (efamol) in atopic children. *Drugs Exptly Clin Res* 1988; 14: 285-90.
12. Stewart JCM, Morse PF, Moss M, Horrobm DF, Burton JL, Douglas WS, et al. Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (epogam): a multi-centre study. *J Nutr Med* 1991, 2: 9-15.
13. Bamford JTM, Gibson RW, Renier CM. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acids). *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 959-65.