

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE

Proje Türü : Lisansüstü Tez Projesi (Doktora)
Proje No : 19L0230006
Proje Yürütücüsü : Prof. Dr. Ayşe Boyvat
Proje Başlığı : Allerjik Kontakt Dermatit Tanısıyla Başvuran Hastalarda Koruyuculara Karşı Kontakt Duyarlılık Sıklığının Belirlenmesi

Yukarıda bilgileri yazılı olan projemin sonuç raporunun e-kütüphanede yayınlanmasını;

İSTİYORUM

İSTEMİYORUM GEREKÇESİ

..... / / 20
Prof. Dr. Ayşe Boyvat
İmza

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU**

Allerjik Kontakt Dermatit Tanısıyla Başvuran Hastalarda Koruyuculara Karşı Kontakt Duyarlılık Sıklığının Belirlenmesi

Prof. Dr. Ayşe Boyvat

Arş. Gör. Dr. Ece SÜRGÜN

19L0230006

17.06.2019 - 17.08.2020

02.09.2020

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - 2020

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri

Türkçe Adı : Allerjik Kontakt Dermatit Tanısıyla Başvuran Hastalarda Koruyuculara Karşı Kontakt Duyarlılık Sıklığının Belirlenmesi

İngilizce Adı : Evaluation of contact sensitivity to preservatives in patients with contact dermatitis in Turkey

Amaç: Allerjik kontakt dermatitin (AKD) en sık sebeplerinden biri olan koruyucular dönem dönem kontakt dermatit sıklığında ciddi bir artış ile seyreden epidemilere yol açmıştır. Her geçen yıl piyasaya yeni bir koruyucu antijen sürülmektedir. Çalışmamızdaki amacımız üniversite hastanemizin Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve AKD düşünülerek yama testi yapılan hastalarda koruyucu duyarlılığının sıklığını belirlemek, aradan geçen zamanda koruyucu duyarlılığının sıklığındaki değişimi saptamak, duyarlılık oranında belirgin bir artış gözlenen yeni koruyucuların ortaya çıkıp çıkmadığını göstermek ve literatürdeki çalışmalar ile kıyaslayıp ülkemizdeki durumu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda AKD tanısıyla izlenen ve çalışmaya onay veren 201 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara Avrupa Standart Yama Testi Serisi antijenlerine ek olarak bu seride bulunmayan, daha az duyarlandırıcı oldukları bilinen ve günümüzde kişisel bakım ürünleri ve kozmetiklerde sıklıkla yer alan 7 koruyucu antijen: imidazolidinil üre (IMID), diazolidinil üre (DIAZ), benzalkonyum klorür (BAK), 2-fenoksietanol (2-FE), iyodopropinil bütikarbamat (IPBC), dimetil dimetilol hidantoin (DMDM hidantoin) ve 2-bromo-2 nitropropan-1,3-diol (bronopol) ile de yama testi uygulandı. Testin değerlendirmeleri 48 ve 96. saatlerde yapıldı. Koruyucu duyarlılığı ile yaş, cinsiyet ve atopi öyküsü ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca koruyucu duyarlılıklarının birlikteliği, koruyucu duyarlılığına eşlik eden koruyucu dışı standart seri antijenlerine karşı duyarlılık ve klinik korelasyon araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 201 hastanın %58,2'si kadın (n=117), %41,8'i (n=84) erkekti. Hastaların %52,2 si (n=105) kırk yaş ve altındaydı. Hastaların %22,9'unda (n=46) atopi öyküsü tespit edildi. Hastalık süreleri bir hafta ila 30 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 30,11 ay olarak tespit edildi. Hastaların %17,4'ünde (n=35) yama testinde koruyucu antijenlere karşı pozitiflik saptandı. Uygulanan 13 koruyucu antijenden en sık duyarlılık saptanan antijenler sırasıyla %9,5 prevalansla metildibromoglutaronitril (MDBGN), %6,5 prevalansla metilkloroizotiyazolinon/metilizotiyazolinon (MCI/MI), %5 prevalansla metilizotiyazolinon (MI), son olarak %1 prevalansla bronopol ve BAK'tı. Diğer beş antijenle ile duyarlanma %1'in altında olarak saptandı. Kuarterniyum-15 (Q-15), 2-FE ve DMDM hidantoin ile herhangi bir duyarlanma saptanmadı. Koruyucu duyarlılığı ile yaş, cinsiyet ve atopi öyküsü arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Koruyucu pozitifliği ve standart seride yer alan koruyucu dışı antijen pozitifliği ilişkisi incelendiğinde sadece MDBGN ve Peru balsamı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (p=0,001). Koruyucu duyarlılıklarının birlikteliği de araştırıldığında MCI/MI ile MI ve MCI/MI ile MDBGN test sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p<0,001, p=0,024). Koruyucu pozitifliği olan 35 hastanın 14'ünde koruyucular ile klinik korelasyon saptandı. Koruyuculara olan duyarlanmanın prevalansındaki değişim kliniğimizin 2000-2004 yıllarındaki çalışma baz alınarak değerlendirildi. 2000-2004 yılları arasında koruyucularla duyarlanma prevalansı %7,47 iken, çalışmamızda bu oran %17,4 olarak tespit edildi. Arada geçen zamanda koruyucularla duyarlanma sıklığında ciddi bir artış olduğu görüldü. Duyarlanma sıklığında artış görülen koruyucular MDBGN, MCI/MI ve MI olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde en dikkat çeken bulgu genel olarak son yıllarda ülkemizde de gözlenen koruyucu duyarlılığındaki belirgin artıştır. MDBGN'nin kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklanmış olmakla birlikte MCI/MI ve MI günümüzde kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular koruyucularla ilgili ek önlemler

alınmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Aim: Preservatives, which are one of the most frequent causes of allergic contact dermatitis (ACD), have caused several epidemics over the years, presenting with an increase in contact dermatitis incidence. New preservatives are being introduced to the market almost every year. In this study, we aimed to determine the prevalence of preservative sensitivity, to assess the change in the frequency of preservative sensitivity over the years, to show whether there are new preservatives with an increase in sensitivity rates and to evaluate the situation in our country by comparing our findings with the current literature.

Materials and Methods: The study included 201 patients who were followed-up with the diagnosis of ACD at the Department of Skin and Venereal Diseases, Ankara University between November 2018 and March 2020. Patch testing with European Baseline Series and additional seven more preservative antigens which are frequently found in personal care products and cosmetics; imidazolidinyl urea (IMID), diazolidinyl urea (DIAZ), benzalkonium chloride (BAC), 2-phenoxyethanol (2-PE), iodopropynyl butylcarbamate (IPBC), dimethyl dimethylol hydantoin (DMDM hydantoin) and 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bronopol) was performed in all patients. Patch test results were evaluated at 48th and 96th hours. The relationship between preservative sensitivity and age, sex and personal atopy history were evaluated. Co-sensitivity to different preservatives and concomitant reactions of preservative antigens and non-preservative standart series antigens were investigated. Clinical relevance of positive patch test reactions to preservatives was evaluated.

Results: 58.2% of the 201 patients included in the study were female (n = 117) and 41.8% (n = 84) were male. 52.2% (n = 105) of the patients were under or equal to forty years old. Atopy history was present in 22.9% (n = 46) of the patients. The disease duration of the study group ranged from 1 week to 30 years. The average disease duration was calculated as 30.11 months. In 17.4% (n = 35) of the patients, patch test positivity was found against preservative antigens. The positivity rates with the 13 preservative antigens were as follows; methylidibromoglutaronitrile (MDBGN) with a prevalence of 9.5%, methylchloroisothiazolinone / methylisothiazolinone (MCI / MI) with a prevalence of 6.5%, methylisothiazolinone (MI) with a prevalence of 5%, bronopol and BAC both with a prevalence of 1%. Sensitization rates of other antigens was found to be below 1%. No sensitization was detected to quaternium-15, 2-FE and DMDM hydantoin. Relationships between preservative sensitivity and age, sex and personal atopy history were not statistically significant. Evaluation of the relationship between positive patch test reactions to preservatives and non-preservative standard series antigens revealed a statistically significant relationship between MDBGN and Peru balm (p = 0.001). Co-sensitivities to different preservative antigens were investigated. The concomitant positivity rate of MCI / MI and MI, MCI / MI and MDBGN were calculated as statistically significant (p <0.001 and p=0.024 respectively). Among the 35 patients who had positive patch test results to preservative antigens, a clinical relevance was detected in 14 patients. While the prevalence of sensitization to preservatives in the previous study conducted at our department between 2000-2004 was 7.47%, in our current study, this rate was found to be 17.4%. Comparison of our results with the previous study indicates a significant increase in the frequency of sensitization to preservatives over the years. The most frequent preservative antigens were MDBGN, MCI / MI and MI. **Conclusion:** The most striking finding of our study is the significant increase in preservative sensitivity in our country in recent years. Although MDBGN is

prohibited in cosmetic products, MCI / MI and MI are still widely used in cosmetic and personal care products. Our findings indicate that additional precautions should be taken regarding the use of preservatives.

II. Amaç ve Kapsam

Allerjik kontakt dermatitin (AKD) en sık sebeplerinden biri olan koruyucular dönem dönem kontakt dermatit sıklığında ciddi bir artış ile seyreden epidemilere yol açmıştır. Her geçen yıl piyasaya yeni bir koruyucu antijen sürülmektedir. Çalışmamızdaki amacımız üniversite hastanemizin Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve AKD düşünülerek yama testi yapılan hastalarda koruyucu duyarlılığının sıklığını belirlemek, aradan geçen zamanda koruyucu duyarlılığının sıklığındaki değişimi saptamak, duyarlılık oranında belirgin bir artış gözlenen yeni koruyucuların ortaya çıkıp çıkmadığını göstermek ve literatürdeki çalışmalar ile kıyaslayıp ülkemizdeki durumu değerlendirmektir.

III. Materyal ve Yöntem

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kasım 2018-Mart 2020 tarihleri arasında AKD tanısıyla izlenen ve çalışmaya onay veren 201 hasta dahil edildi. Test bölgesinde değerlendirmeyi etkileyebilecek dermatolojik hastalığı olanlar, son 3 ayda test bölgesine ultraviyole tedavisi alanlar, sistemik steroid ve immunsupresif tedavi alan hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın yapılabilmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (Karar No: 09-590-18, bkz. Ek.1).

Hastaların cinsiyet, yaş, meslek, atopi öyküsü, lezyonların süresi ve lokalizasyonu, günlük kullanmakta oldukları kozmetik ürünler ve kişisel bakım ürünleri ve mesleki temasları sorgulandı. Lokalizasyonlar el, yüz-boyun, kol, bacak, gövde ve jeneralize olarak kategorize edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hastaların mevcut durumlarını açıklayacak sorumlu allerjeni bulmak üzere deri yama testi uygulandı, 48 ve 96. saatlerde değerlendirilmesi yapılarak her bir hasta için tespit edilen allerjen maddeler kaydedildi. Yama testinin değerlendirilmesi Uluslararası Allerjik Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun belirlediği kriterlere göre yapıldı. Yama testi reaksiyonlarının 96. saatteki değerlendirilmesinde kreşendo ve plato özelliği gösteren 1+ ve daha yüksek pozitif reaksiyonlar allerjik reaksiyon olarak değerlendirildi. İrritan, şüpheli ve negatif reaksiyonlar ise negatif olarak kaydedildi.

Tüm hastalarda Avrupa Standart Yama Testi Serisi uygulandı. Gerekli görülen durumlarda bacak ülseri serisi gibi diğer özel serilerle veya hastanın kendi kullandığı topikal ürünlerle de test yapıldı. Tüm hastalarda Avrupa Standart Yama Testi Serisi'ne ek olarak bu seride bulunmayan, daha az duyarlandırıcı oldukları bilinen ve günümüzde kişisel bakım ürünleri ve kozmetiklerde sıklıkla yer alan 7 koruyucu antijen: IMID, DIAZ, BAK, 2-FE, IPBC, DMDM hidantoin, bronopol ile de test yapıldı. Bu ek 7 koruyucu antijen için Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne (BAP) başvuruldu ve antijenler proje desteği ile temin edildi.

Avrupa Standart Yama Testi Serisi'nde 30 adet antijen bulunmakta olup, bu seride yer alan benzokain, kliokinol ve 2-metoksi-6-n-pentil-4 benzokinon; 2019 Avrupa Standart Yama Testi Serisi'nde yerini propolis, metakrilat ve kain-mikse bırakmıştır. Çalışmaya dahil edilen 201 hastanın son 68'ine 2019 Avrupa Standart Yama Testi Serisi uygulandı. Hastaların yama testi sonucunda pozitiflik saptanan antijenler ile klinik korelasyon araştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) 11.5 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi veya Fisher'ın Exact Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

IV. Analiz ve Bulgular

YAMA TESTİ POZİTİFLİK ORANLARI

Çalışmamıza dahil edilen 201 hastada yama testi pozitiflik oranı %61,69 (n= 124) olarak saptandı. 201 hastanın %60,2'sinde (n=121) standart seri yama testi antijenlerden bir veya birden fazlasına pozitiflik saptandı. Standart seride en sık pozitiflik saptanan ilk 5 antijen sırasıyla %27,4 oranıyla nikel, %13,4 oranıyla kobalt, %9,5 oranıyla MDBGN, %7,5 oranıyla Peru balsamı ve %6,5 oranıyla MCI/MI'ydı. Çalışmamızdaki 201 hastanın %17,4'ünde (n=35) yama testinde koruyucu pozitifliği saptandı. 32 hastada standart seri koruyucularına, 6 kişide ise standart seride yer almayan ek 7 koruyucu antijenden bir veya daha fazlasına karşı pozitiflik saptandı. Toplamda uygulanan 13 koruyucu antijenden en sık duyarlanma sırasıyla %9,5 prevalansla MDBGN, %6,5 prevalansla MCI/MI ve %5 prevalansla MI'ydı. Bronopol ve BAK ile %1 oranında duyarlanma saptandı. Diğer beş antijenle ile duyarlanma %1'in altında olarak saptandı. Q-15, 2-FE ve DMDM hidantoin ile herhangi bir duyarlanma saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen 201 hastanın %58,2'si kadın (n=117), %41,8'i (n=84) erkekti. Hastaların %52,2 si (n=105) kırk yaş ve altındaydı. Hastaların %22,9'unda (n=46) atopi öyküsü tespit edildi. Atopi öyküsü olan hastaların 12'sinde atopik dermatit, 12'sinde astım, 33'ünde rinit mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 201 hastanın hastalık süreleri 1 hafta ila 30 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 30,11 ay olarak saptandı. Koruyucu pozitif olarak saptanan 35 hastada ise hastalık süresi 1 hafta ila 27 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 41,85 ay olarak tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda koruyucu pozitifliği ile cinsiyet, yaş grupları (40 yaş ve altı, >40 yaş üzeri), kişisel atopi öyküsü ve atopik dermatit tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda 117 kadın hastanın 19'unda, 84 erkek hastanın 16'sında koruyucu duyarlılığı saptandı. Çalışmamızda koruyucu duyarlılığı ve cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,605 Bkz. Şekil 1). Hastalar 40 yaş ve altı, 40 yaş üstü olarak kategorize edildi. Çalışmamızda 40 yaş ve altı olan 105 hastanın 16'sında, >40 yaş 96 hastanın 19'unda koruyucu duyarlılığı saptandı. Koruyucu duyarlılığı ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,395 Bkz. Şekil 2). Atopi öyküsü olan 46 hastanın 9'unda, atopi öyküsü olmayan 155 hastanın 26'sında koruyucu duyarlılığı tespit edildi. Atopi öyküsü ve koruyucu duyarlılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,661 Bkz. Şekil 3). Atopik dermatit ve koruyucu duyarlılığı birlikteliği hastaların %1,9'unda (n=4) mevcuttu.

HASTALARDA LEZYONLARIN LOKALİZASYONU

Çalışmaya dahil edilen 201 hastanın lezyonlarının yerleşim bölgeleri baş-boyun, kol, el, gövde, bacak ve jeneralize olarak gruplandırıldı. Tüm hastalarda ve koruyucu pozitifliği olan 35 hastada da en sık tutulan bölge sırasıyla %58,2 ve %57,1 oranıyla ellerdi (Tablo 3).

KORUYUCU POZİTİFLİKLERİNE EŞLİK EDEN STANDART SERİDEKİ KORUYUCU DIŞI ANTİJEN POZİTİFLİKLERİ

Çalışmamızda koruyucu pozitifliği saptanan 35 hastanın %51,4'ünde (n=18) standart serideki koruyucu dışı antijenlerden bir veya daha fazlasıyla pozitiflik saptandı. Koruyuculara eşlik eden standart serideki koruyucu dışı antijen pozitiflikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. 201 kişilik hasta grubunda yama testinde koruyucu pozitifliği ve standart serideki koruyucu dışı antijen pozitifliği ilişkisi incelendiğinde sadece MDBGN ve Peru balsamı pozitifliği 6 hastada saptandı ve bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Diğer koruyucu antijenler ve koruyucu dışı standart seri antijenleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KORUYUCULARIN DİĞER KORUYUCULARLA BİRLİKTELİĞİ

Çalışmamızda koruyucu duyarlılıklarının birlikteliği araştırıldığında 201 kişilik hasta grubunda MCI/MI ile MI duyarlılığı birlikte 7 hastada (p<0,001) ve MCI/MI ile MDBGN duyarlılığı 4 hastada

(p=0,024) saptanmış olup bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5). Diğer koruyucu antijenlerin yama testi pozitifliklerinin birliktelikleri ile ilgili hasta sayısı sınırlı olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

KORUYUCU POZİTİFLİĞİ SAPTANAN HASTALARDA KLİNİK KORELASYON

Koruyucu pozitifliği olan 35 hastanın 14'ünde koruyucular ile klinik korelasyon saptandı. Kalan hastalardan 14'ünde koruyucu dışında saptanan antijenlerle klinik korelasyon tespit edildi. Dört hastanın kullandığı tüm ürünler incelenmesine rağmen klinik korelasyon saptanmadı. Üç hasta kullandığı ürünleri incelemek için gelmediğinden klinik korelasyon araştırılmadı. Çalışmamızda MDBGN duyarlılığı 19 hastada saptandı ve %9,5 oranıyla en sık pozitiflik saptadığımız koruyucuydu. On hastanın kullandığı tüm ürünler incelendiğinde hiçbirinin içerisinde MDBGN saptanmadı. Bu sebeple saptanan yama testi pozitiflikleri, irritan reaksiyon veya eski duyarlanma olarak kabul edildi. Klinik korelasyon yapılamadı. İkinci en sık saptadığımız koruyucu %6,5 prevalansla MCI/MI'ydı. Lezyonların dağılımına baktığımızda daha sıklıkla kol ve bacadaki olmakla birlikte gövde, el veya yüz boyun bölgesinde lezyonları olan hastalar da mevcuttu. Hastaların gündelik yaşamda temas ettikleri maddeler incelendiğinde MCI/MI hastaların kullanmakta oldukları şampuan, deterjan, saç kremleri, sıvı sabun ve ahşap boyaların içerisinde saptandı. Üçüncü en sık saptadığımız koruyucu %5 prevalansla MI'ydı. Hastaların lezyonları en sık olarak ellerde tespit edilmekle beraber kol, bacak, yüz boyun ve gövdede lezyonları olan hastalar da mevcuttu. Hastaların kullandığı topikal ürünler ve gündelik yaşamda temas ettiği diğer maddeler incelendiğinde MI sıklıkla saç kremleri, şampuanlar, sıvı sabun, ıslak mendil ve deterjanlar içerisinde saptandı. Hastalar bu antijeni içermeyen ürünler açısından bilgilendirildi ve kullanımı kesildikten sonra hastaların lezyonlarında iyileşme görüldü.

FA ile duyarlanma saptadığımız bir hastanın lezyonları sol kolundaydı. Hastamız bu bölgeden opere olup daha sonra pansumanları esnasında batikon kullanılmıştı. Batikon ile şiddetli pozitif duyarlanma tespit edildiğinden ve kullandığı diğer ürünler incelendiğinde içerisinde FA saptanmadığından FA ile klinik korelasyon saptanmadı.

Paraben miks ile pozitiflik saptadığımız hastanın lezyonu kolostomi bölgesinin çevresindeydi. Hastanın kullandığı ürünler incelendiğinde paraben, kolostomi torbasını yapıştırmak için kullandığı yapıştırıcıda tespit edildi. Hastanın öyküsünde ise daha önce bacak ülseri nedeniyle çeşitli topikal tedaviler kullanma mevcuttu. Parabensiz yapıştırıcı kullanımı önerildikten sonra hastanın kolostomi bölgesindeki lezyonlarında tamamen iyileşme görüldü.

IMID ve DIAZ bir hastada yama testinde pozitif ve bu hastanın tekrarlayan selülit nedeniyle birden fazla topikal ürün kullanımı mevcuttu. Kullandığı topikal ürünler incelendiğinde içerisinde bu maddelere rastlanmadı ve klinik korelasyon yapılamadı.

IPBC sadece bir hastada pozitif ve hastanın lezyonları ayaklarındaydı. Kullandığı topikal ürünler incelendiğinde ve bu ürünlerle de test yapıldığında eritromisin içeren jel ile şiddetli pozitif reaksiyon saptandı. IPBC ise hiçbir ürünün içerisinde saptanmadı.

Bronopol ile iki hastada duyarlanma saptandı. İki hastanın da lezyonları yoğun olarak ellerdeydi ve hastalardan biri ahşap boyama, diğeri ise bahçe işleri ile uğraşıyordu. Bu iki hastada aynı zamanda MCI/MI ve MI ile de yama testi pozitifliği mevcuttu. Kullandıkları günlük bakım ürünleri, ahşap boyaları, temizlik ürünleri incelendiğinde içerilerinde MCI/MI ve MI saptandı, fakat bronopole rastlanmadı. Hastalara MCI/MI ve MI içermeyen ürünler açısından bilgi verilip, ürünlerin kullanımı kesildiğinde klinik olarak her iki hastada da düzelme görüldü.

BAK yama testinde iki hastada pozitif. Hastaların birinin bacağına staz dermatiti üzerinde ekzematizasyon mevcuttu ve hasta emekli inşaat işçisiydi. Bu hastada aynı zamanda MDBGN, Peru balsamı ve kolofoni ile de yama testi pozitifliği saptandı. Kullandığı tüm topikal ürünler incelendiğinde MDBGN veya BAK ile klinik korelasyon yapılamadı. Hastaya kokusuz ürünler kullanımı tavsiye edilip topikal steroid tedavisi başladıktan sonra lezyonları geriledi. BAK ile duyarlılığı olan diğeri hastanın ise 6 yıldır ellerde ekzema şikâyeti mevcuttu. Kullandığı tüm ürünler incelendiğinde BAK sadece bir yıl önce kullandığı tobramisinli göz damlası içerisinde tespit edildi ve bu dönemde gelişen bir duyarlanma olarak değerlendirildi.

ÇALIŞMA SONUÇLARININ 2000-2004 YILI VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Koruyuculara olan duyarlanmanın prevalansındaki değişim kliniğimizin 2000-2004 yıllarındaki çalışma baz alınarak değerlendirildi. 2000-2004 yılları arasındaki koruyucularla duyarlanma prevalansı %7,47 iken, çalışmamızda bu oran %17,4 olarak tespit edildi [1]. Aradan geçen 15 yıl içerisinde koruyucularla duyarlanma sıklığında ciddi bir artış olduğu görüldü (Tablo 6).

2000-2004 yılları arasında MCI/MI yama testinde %0,01 konsantrasyonda kullanılmasıyla duyarlanma prevalansı %0,3 iken çalışmamızda bu antijen ile duyarlanma prevalansı %0,02 konsantrasyonda kullanıldığında %6,5 olarak saptandı.

MCI/MI ile epideminin ardından MDBGN kullanımı tercih edilmeye başlandığından Amerika ve Avrupa ülkelerinde duyarlanmanın prevalansında artış görülmüştür. Kliniğimizin 2000-2004 yılları arasındaki çalışmasında MDBGN, 2 fenoksietanol ile karışım halinde Avrupa Standart Yama Testi Serisi içerisinde test edilmiş olup, duyarlanma prevalansı %0,9 olarak tespit edilmiştir [1].

Çalışmamızda ise MDBGN ve 2-FE ayrı ayrı uygulanmış olup, MDBGN ile duyarlanmanın prevalansı %9,5 olarak saptanmıştır. Geçen 15 yıldaki MDBGN ile duyarlanmada artış oluşan epidemiyi ve sonrasında kozmetikler içerisindeki kullanımında getirilen kısıtlamaları destekler niteliktedir.

MI ile duyarlanma prevalansı çalışmamızda %5 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu MDBGN ile epidemi sonrası MI'nın tek başına yüksek konsantrasyonlarda kullanımına bağlı Avrupa ve Amerika'da ortaya çıkan MI epidemisi ile paralel olarak çok dikkat çekicidir.

FA ile duyarlanma prevalansında geçen 15 yılda FA kullanımının kısıtlanması ve günümüzde FA serbestleştiricilerin daha az kullanılmasına bağlı olarak düşüş görülmüştür ve çalışmamızda prevalansı %1'in altında saptanmıştır. IMID ve DIAZ formaldehit serbestleştiricilerden olup bu antijenlerle duyarlanma prevalansları %1'in altındadır.

V. Sonuç ve Öneriler

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kasım 2018-Mart 2020 tarihleri arasında AKD tanısıyla izlenen 201 hasta dahil edilmiş olup, bu hastalara Avrupa Standart Yama Testi Serisi ve ek 7 koruyucu antijenle yama testi uygulanmıştır. Çalışmamızın sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

1. Çalışmaya dahil edilen 201 hastanın %58,2'si kadın (n=117), %41,8'i (n=84) erkekti. Hastaların %52,2'si (n=105) kırk yaş ve altındaydı. Hastaların %22,9'unda (n=46) atopi öyküsü tespit edildi. Atopi öyküsü olan hastaların 12'sinde atopik dermatit, 12'sinde astım, 33'ünde rinit mevcuttu. 201 hastanın hastalık süreleri 1 hafta ila 30 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 30,11 ay olarak tespit edildi.
2. 201 hastada yama testi pozitiflik oranı %61,69 (n= 124) olarak saptandı.
3. Çalışmamızdaki 201 hastanın %17,4'ünde (n=35) yama testinde koruyucu antijenlere karşı pozitiflik saptandı. 32 hastada standart seri koruyucularına, 6 hastada ise standart seride yer almayan ek 7 koruyucu antijenden bir veya daha fazlasına karşı pozitiflik saptandı.
4. Uygulanan 13 koruyucu antijenden en sık duyarlanmaya neden olan antijenler sırasıyla % 9,5 prevalansla MDBGN, %6,5 prevalansla MCI/MI, %5 prevalansla MI ve son olarak %1 prevalansla bronopol ve BAK'tı. Diğer beş antijenle duyarlanma %1'in altında olarak saptandı. Q-15, 2-FE ve DMDM hidantoin ile herhangi bir duyarlanma saptanmadı.
5. Çalışmamızda 117 kadın hastanın 19'unda, 84 erkek hastanın 16'sında koruyucu duyarlılığı saptandı. Koruyucu duyarlılığı ve cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,605).
6. Çalışmamızda 40 yaş ve altı olan 105 hastanın 16'sında, 40 yaş üzeri 96 hastanın, 19'unda koruyucu duyarlılığı tespit edildi. Koruyucu duyarlılığı ile yaş grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,395).
7. Atopi öyküsü olan 46 hastanın 9'unda, atopi öyküsü olmayan 155 hastanın 26'sında koruyucularla duyarlanma saptandı. Atopi öyküsü ve koruyucu duyarlılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,661).
8. Atopik dermatit ve koruyucu duyarlılığı birlikteliği hastaların %1,9'unda (n=4) mevcuttu.
9. 201 hastada ve koruyucu pozitifliği olan 35 hastada da en sık tutulan bölge sırasıyla %58,2 ve %57,1 oranla ellerdi.
10. Çalışmamızda koruyucularla yama testi pozitifliği saptanan 35 hastanın %51,4'ünde (n=18) standart serideki koruyucu dışı antijenlerden bir veya daha fazlasıyla pozitiflik saptandı. Koruyucu pozitifliği ve standart serideki koruyucu dışı antijen pozitifliği ilişkisi incelendiğinde sadece MDBGN ve Peru balsamı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (p=0,001). Diğer koruyucu antijenler ve koruyucu dışı antijenlerin arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Koruyucu duyarlılıklarının birlikteliği araştırıldığında MCI/MI ile MI duyarlanmasının birlikteliği 7 kişide tespit edilmiş olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). MCI/MI ile beraber MDBGN duyarlılığı 4 kişide saptanmış olup istatistiksel olarak bu ilişki de anlamlı bulundu (p=0,024).
12. Koruyucu pozitifliği olan 35 hastanın 14'ünde koruyucular ile klinik korelasyon saptandı. 14 hastada ise koruyucu dışında saptanan antijenlerle klinik korelasyon tespit edildi. 7 hastada klinik korelasyon saptanmadı.
13. Koruyuculara olan duyarlanmanın prevalansındaki değişim kliniğimizin 2000-2004 yıllarındaki çalışması baz alınarak değerlendirildi. 2000-2004 yılları arasındaki koruyucularla duyarlanma prevalansı %7,47 iken, çalışmamızda bu oran %17,4 olarak tespit edildi. Arada geçen zamanda koruyucularla duyarlanma sıklığında ciddi bir artış olduğu görüldü.
14. 2000-2004 yılları arasında MCI/MI %0,01'lik konsantrasyonda uygulandığında duyarlanma prevalansı %0,3 iken çalışmamızda MCI/MI %0,02'lik konsantrasyonda uygulandığında duyarlanma prevalansı %6,5 olarak tespit edildi.
15. Kliniğimizin 2000-2004 yılları arasındaki çalışmasında MDBGN/2-FE ile karışım halinde test edilmiş olup, duyarlanma prevalansı %0,9 olarak tespit edildi. Çalışmamızda ise MDBGN ve 2-FE ayrı ayrı uygulanmış olup, MDBGN ile duyarlanmanın prevalansı %9,5 olarak saptandı. Geçen 15 yıldaki MDBGN ile duyarlanmada artış, oluşan epidemiyi ve sonrasında kozmetikler içerisindeki

kullanımında getirilen kısıtlamaları destekler niteliktedir.

16. Çalışmamızda MI ile duyarlanma prevalansı %5 olarak tespit edildi. Bu bulgu MDBGN ile epidemiyoloji sonrası MI'nın tek başına yüksek konsantrasyonlarda kullanımına bağlı ortaya çıkan MI epidemiyolojisini destekler niteliktedir.

17. FA ile duyarlanmanın prevalansında, günümüzde FA serbestleştiricilerin tercih edilmesine bağlı olarak düşüş görülüp ve FA ile duyarlanma prevalansı %1'in altında saptandı.

18. IMID ve DIAZ formaldehit serbestleştiricilerden olup, duyarlanma prevalansları %1'in altında tespit edildi.

19. MDBGN'nin kozmetik ürünlerde kullanımı yasaklanmış olmakla birlikte MCI/MI ve MI günümüzde kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular koruyucularla ilgili ek önlemler alınmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

VI. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkıları

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde en dikkat çeken bulgu genel olarak son yıllarda ülkemizde koruyucu duyarlılığındaki belirgin artıştır. Koruyucularla en sık yama testi pozitifliği sırasıyla %9,5 oranla MDBGN, %6,5 oranla MCI/MI ve %5 oranla MI ile tespit edilmiştir. MDBGN kullanımını yasaklanmış olmakla birlikte MCI/MI ve MI günümüzde kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular koruyucularla ilgili ek önlemler alınmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

VII. Sağlanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekleştirilen Projeler

Yok.

VIII. Sağlanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve Eğitim Alanlarındaki Katkıları

Yok.

IX. Kaynaklar

KAYNAKLAR

1. Boyvat, A., A. Akyol, and E. Gurgey, Contact sensitivity to preservatives in Turkey. *Contact Dermatitis*, 2005. 52(6): p. 329-32.
2. Salman, A., Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A retrospective cohort study from a tertiary dermatology clinic in Turkey. *Contact Dermatitis*, 2019. 80(3): p. 193-194.
3. Akasya-Hillenbrand, E. and E. Ozkaya-Bayazit, Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis*, 2002. 46(1): p. 17-23.
4. Bains, S.N., P. Nash, and L. Fonacier, Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019. 56(1): p. 99-109.
5. Kutlubay, Z., et al., Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol*, 2014. 32(1): p. 73-9.
6. Snyder, M., J.E. Turrentine, and P.D. Cruz, Jr., Photocontact Dermatitis and Its Clinical Mimics: an Overview for the Allergist. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019. 56(1): p. 32-40.
7. Coffin, S.L., J.E. Turrentine, and P.D. Cruz, Jr., Photodermatitis for the Allergist. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017. 17(6): p. 36.
8. Ibbotson, S.H., Shedding light on drug photosensitivity reactions. *Br J Dermatol*, 2017. 176(4): p. 850-851.
9. Kerr, A. and J. Ferguson, Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2010. 26(2): p. 56-65.
10. Greenspoon, J., et al., Allergic and photoallergic contact dermatitis: a 10-year experience. *Dermatitis*, 2013. 24(1): p. 29-32.
11. Lockett-Chastain, L.R., et al., Transcriptional profiling of irritant contact dermatitis (ICD) in a mouse model identifies specific patterns of gene expression and immune-regulation. *Toxicology*, 2018. 410: p. 1-9.
12. Alinaghi, F., et al., Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*, 2019. 80(2): p. 77-85.
13. Diepgen, T.L., et al., Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*, 2016. 174(2): p. 319-29.
14. Mowad, C.M., et al., Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*, 2016. 74(6): p. 1029-40.
15. Kaplan, D.H., B.Z. Igyarto, and A.A. Gaspari, Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol*, 2012. 12(2): p. 114-24.
16. Honda, T., et al., Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2013. 133(2): p. 303-15.
17. Silvestre, M.C., M.N. Sato, and V. Reis, Innate immunity and effector and regulatory mechanisms involved in allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol*, 2018. 93(2): p. 242-250.
18. Vocanson, M., et al., Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy*, 2009. 64(12): p. 1699-714.
19. Albanesi, C. and S. Pastore, Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases: interplay between keratinocytes and immune cells as a target for anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*, 2010. 11(3): p. 210-27.
20. Zhai, H., et al., Allergic contact dermatitis: effect of age. *Cutan Ocul Toxicol*, 2012. 31(1): p. 20-5.
21. Wohrl, S., et al., Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol*, 2003. 20(2): p. 119-23.
22. de Waard-van der Spek, F.B., et al., Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(4): p. 321-9.
23. Buckley, D.A., et al., The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol*, 2003. 149(5): p. 986-9.
24. Onder, M. and E. Adisen, Patch test results in a Turkish paediatric population. *Contact Dermatitis*, 2008. 58(1): p. 63-5.

25. Garg, S., A.J. McDonagh, and D.J. Gawkrödger, Age- and sex-related variations in allergic contact dermatitis to common allergens. *Contact Dermatitis*, 2009. 61(1): p. 46-7.
26. Masjedi, K., et al., Methylisothiazolinones elicit increased production of both T helper (Th)1 - and Th2-like cytokines by peripheral blood mononuclear cells from contact allergic individuals. *Br J Dermatol*, 2003. 149(6): p. 1172-82.
27. Warshaw, E.M., et al., Contact dermatitis associated with food: retrospective cross-sectional analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001-2004. *Dermatitis*, 2008. 19(5): p. 252-60.
28. Thyssen, J.P. and S. Kezic, Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 134(4): p. 792-9.
29. Halling-Overgaard, A.S., et al., Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2017. 177(1): p. 84-106.
30. Hamann, C.R., et al., Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States? *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 135(4): p. 1070-1.
31. Nijhawan, R.I., C. Matiz, and S.E. Jacob, Contact dermatitis: from basics to allergodromes. *Pediatr Ann*, 2009. 38(2): p. 99-108.
32. Militello, G., S.E. Jacob, and G.H. Crawford, Allergic contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr*, 2006. 18(4): p. 385-90.
33. Morioka, Y., et al., Cathelicidin antimicrobial peptides inhibit hyaluronan-induced cytokine release and modulate chronic allergic dermatitis. *J Immunol*, 2008. 181(6): p. 3915-22.
34. Hamann, C.R., et al., Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 77(1): p. 70-78.
35. Yim, E., K.L. Baquerizo Nole, and A. Tosti, Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis*, 2014. 25(5): p. 215-31.
36. DeKoven, J.G., et al., North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis*, 2018. 29(6): p. 297-309.
37. Sasseville, D., Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther*, 2004. 17(3): p. 251-63.
38. de Groot, A.C. and M. Veenstra, Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. *Contact Dermatitis*, 2010. 62(4): p. 221-4.
39. Gimenez-Arnau, A.M., et al., Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017. 31(4): p. 664-671.
40. Fasth, I.M., N.H. Ulrich, and J.D. Johansen, Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis*, 2018. 79(5): p. 263-269.
41. Schnuch, A., et al., Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis*, 2011. 65(3): p. 167-74.
42. Maier, L.E., et al., Hand dermatitis: a focus on allergic contact dermatitis to biocides. *Dermatol Clin*, 2009. 27(3): p. 251-64, v-vi.
43. Schnuch, A., et al., Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol*, 2011. 164(6): p. 1316-25.
44. Milam, E.C. and D.E. Cohen, Contact Dermatitis: Emerging Trends. *Dermatol Clin*, 2019. 37(1): p. 21-28.
45. Van Steenkiste, E., et al., Airborne-induced lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2015. 72(4): p. 237-40.
46. Deza, G. and A.M. Gimenez-Arnau, Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017. 17(4): p. 263-268.
47. Senff, H., et al., Allergic contact dermatitis from Euxyl K 400. *Contact Dermatitis*, 1989. 20(5): p. 381-2.
48. Bruze, M., et al., Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG in the guinea pig. *Acta Derm Venereol*, 1987. 67(4): p. 315-20.
49. Alexander, B.R., An assessment of the comparative sensitization potential of some common isothiazolinones. *Contact Dermatitis*, 2002. 46(4): p. 191-6.
50. Schwensen, J.F., et al., The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis*, 2017. 76(5): p. 272-279.

51. Sasseville, D., M. Alfalah, and J.P. Lacroix, "Parabenoia" Debunked, or "Who's Afraid of Parabens?". *Dermatitis*, 2015. 26(6): p. 254-9.
52. Mirick, D.K., S. Davis, and D.B. Thomas, Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(20): p. 1578-80.
53. Isaac, J. and P.L. Scheinman, Benzalkonium Chloride: An Irritant and Sensitizer. *Dermatitis*, 2017. 28(6): p. 346-352.
54. Nassau, S. and L. Fonacier, Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*, 2020. 104(1): p. 61-76.
55. Novak-Bilic, G., et al., Irritant and Allergic Contact Dermatitis - Skin Lesion Characteristics. *Acta Clin Croat*, 2018. 57(4): p. 713-720.
56. Kostner, L., et al., Allergic Contact Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2017. 37(1): p. 141-152.
57. Anveden, I., et al., Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis*, 2004. 50(5): p. 298-303.
58. Tan, C.H., S. Rasool, and G.A. Johnston, Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol*, 2014. 32(1): p. 116-24.
59. Ruzicka, T., et al., Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*, 2008. 158(4): p. 808-17.
60. Castelain, F. and M. Castelain, Parabens: a real hazard or a scare story? *Eur J Dermatol*, 2012. 22(6): p. 723-7.
61. Thyssen, J.P., et al., Temporal trends of preservative allergy in Denmark (1985-2008). *Contact Dermatitis*, 2010. 62(2): p. 102-8.
62. Wilkinson, J.D., et al., Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*, 2002. 46(4): p. 207-10.
63. Thyssen, J.P., et al., Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br J Dermatol*, 2012. 166(6): p. 1255-61.
64. Thyssen, J.P., J.P. McFadden, and I. Kimber, The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy*, 2014. 69(1): p. 28-36.
65. Sauder, D.N., Effect of age on epidermal immune function. *Dermatol Clin*, 1986. 4(3): p. 447-54.
66. Roupe, G., Some immunomodulating factors in allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1978. 58(79): p. 65-71.
67. Green, C.M., C.R. Holden, and D.J. Gawkrödger, Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis*, 2007. 56(4): p. 229-31.
68. Landeck, L., et al., Contact sensitization by age group in adults: patch-test data from the Massachusetts General Hospital, 1996 to 2006. *Dermatitis*, 2009. 20(5): p. 287-91.
69. Mathias, C.G., Contact dermatitis to a new biocide (Tektamer 38) used in a paste glue formulation. *Contact Dermatitis*, 1983. 9(5): p. 418.
70. Communities, C.o.t.E., Commission directive 2003/83/EC of 24 September 2003. *Official J Eur Union*, 2003. 238: p. 23-27.
71. European Commision, S.C.o.C.P., Opinion on Methyl dibromo Glutaronitrile (sensitisation only). 2005.
72. Tosti, A., et al., Euxyl K 400: incidence of sensitization, patch test concentration and vehicle. *Contact Dermatitis*, 1995. 33(3): p. 193-5.
73. Geier, J., et al., Patch testing with methyl dibromoglutaronitrile. *Am J Contact Dermat*, 2000. 11(4): p. 207-12.
74. Fousereau, J., I. Brandle, and A. Boujnah-Khouadja, [Allergic contact eczema caused by isothiazolin-3-one derivatives]. *Derm Beruf Umwelt*, 1984. 32(6): p. 208-11.
75. Fewings, J. and T. Menne, An update of the risk assessment for methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) with focus on rinse-off products. *Contact Dermatitis*, 1999. 41(1): p. 1-13.
76. Uter, W., et al., European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with

- the European baseline series, 2013/14. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. 31(9): p. 1516-1525.
77. Castanedo-Tardana, M.P. and K.A. Zug, Methylisothiazolinone. Dermatitis, 2013. 24(1): p. 2-6.
78. Burnett, C.L., et al., Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. Int J Toxicol, 2010. 29(4 Suppl): p. 187S-213S.
79. Reeder, M. and A.R. Atwater, Methylisothiazolinone and isothiazolinone allergy. Cutis, 2019. 104(2): p. 94-96.
80. de Groot, A.C., et al., Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. Contact Dermatitis, 2009. 61(2): p. 63-85.
81. Reich, H.C. and E.M. Warshaw, Allergic contact dermatitis from formaldehyde textile resins. Dermatitis, 2010. 21(2): p. 65-76.
82. Zirwas, M.J. and S.A. Stechschulte, Moisturizer allergy: diagnosis and management. J Clin Aesthet Dermatol, 2008. 1(4): p. 38-44.
83. Cronin, E., Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. Contact Dermatitis, 1991. 25(5): p. 276-82.
84. Agner, T., M.A. Flyvholm, and T. Menne, Formaldehyde allergy: A follow-up study. Am J Contact Dermat, 1999. 10(1): p. 12-7.
85. Ponten, A., et al., Patch testing with 2.0% (0.60 mg/cm²) formaldehyde instead of 1.0% (0.30 mg/cm²) detects significantly more contact allergy. Contact Dermatitis, 2013. 68(1): p. 50-3.
86. Isaksson, M., et al., Patch Testing With Formaldehyde 2.0% (0.60 mg/cm²) Detects More Contact Allergy to Formaldehyde Than 1.0. Dermatitis, 2019. 30(6): p. 342-346.
87. Chiang, A., E. Tudela, and H.I. Maibach, Percutaneous absorption in diseased skin: an overview. J Appl Toxicol, 2012. 32(8): p. 537-63.
88. Uter, W., et al., Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. Contact Dermatitis, 2008. 58(6): p. 359-63.
89. Dreno, B., et al., Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. 33 Suppl 7: p. 15-24.
90. Aranzabal, M.A., et al., Contact urticaria caused by phenoxyethanol in ultrasound gel. Contact Dermatitis, 2019. 81(2): p. 132-133.
91. Hernandez, B., et al., Contact urticaria from 2-phenoxyethanol. Contact Dermatitis, 2002. 47(1): p. 54.
92. Lundov, M.D., et al., Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. Contact Dermatitis, 2010. 63(3): p. 164-7.

X. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları:

Çalışmamızın başlangıç ödeneği 7.764,40 tl dir. Çalışmamızda 7.700 tl harcanmıştır. Kalan miktar 64,40 tl dir.

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar:

Çalışmamızda proje kapsamında temin edilen 7 adet koruyucu antijen sarf malzeme olarak kullanılmıştır.

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar:

.

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar) (Altyapı ve Yönlendirilmiş Projeler için uygulanmaz):

Bu proje tez destek projesi olduğundan tez savunması olarak Ankara Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sunulmuştur.

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler (**Altyapı ve Yönlendirilmiş Projeler için uygulanmaz**):
Yok.