

Reakcije preosjetljivosti na mirise

Bukvić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:164718>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Bukvić

Reakcije preosjetljivosti na mirise

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

ACD – alergijski kontaktni dermatitis (engl. *allergic contact dermatitis*)

CXCL8 – engl. *chemokine (C-X-C motif) ligand 8*

FM I – smjesa mirisa I (engl. *fragrance mix I*)

FM II – smjesa mirisa II (engl. *fragrance mix II*)

HICC - hidrosimetilpentil-cikloheksenkarboksaldehid

ICD - iritativni kontaktni dermatitis (engl. *irritant contact dermatitis*)

IFRA – Međunarodno udruženje za mirise (engl. *International Fragrance Association*)

IL – interleukin

MHC - glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*)

MP - miroksilon pereirae (peruanski balzam)

NACDG – Sjevernoamerička grupa za kontaktni dermatitis (engl. *North American*

Contact Dermatitis Group)

PUVA - psoralen + UV-A zračenje

RIFM – Institut za istraživanje mirisnih materijala (engl. *Research Institute for Fragrance*

Materials)

SSO - sorbitan seskvioleat

Sadržaj:

Sažetak

Summary

1. UVOD	1
1.1. Definicija mirisa	1
1.2. Putovi ekspozicije mirisima	2
2. EPIDEMIOLOGIJA	3
3. PATOGENEZA KONTAKTNE PREOSJETLJIVOSTI	4
4. SASTAV NAJČEŠĆIH MIRISA	5
5. KLINIČKE PREZENTACIJE KONTAKTNE PREOSJETLJIVOSTI NA MIRISE	10
5.1. Lokalizacija	10
5.1.1. Glava i vrat	10
5.1.2. Aksila	11
5.1.3. Ruke	11
5.1.4. Anogenitalna regija	12
5.1.5. Cijelo tijelo	12
5.2. KLINIČKI OBLICI	13
5.2.1. Kontaktni dermatitis	13
5.2.1.1. Alergijski kontaktni dermatitis	13
5.2.1.2. Iritativni kontaktni dermatitis	14
5.2.1.3. Fotoalergijski kontaktni dermatitis	14
5.2.2. Kontaktna urtikarija	15

6. DIJAGNOZA SUSPEKTNE PREOSJETLJIVOSTI NA MIRISE	16
6.1. Epikutani test	16
6.2. Biopsija	18
7. LIJEČENJE	19
8. OSTALI ŠTETNI UČINCI MIRISA	21
9. ZAKLJUČAK	22
Zahvale	23
Literatura	24
Životopis	31

Sažetak

Reakcije preosjetljivosti na mirise

Marija Bukvić

Mirisi su važan uzrok alergijskog i iritativnog kontaktnog dermatitisa, a alergija na mirise utvrđena je kod 12% pojedinaca koji se zbog dermatitisa jave dermatologu. Većina kozmetičkih proizvoda i proizvoda za kućanstvo sadrži mirise, a čak i oni označeni kao „bez mirisa“ mogu sadržavati miris koji nije „prijavljen“ u sastavu proizvoda. Senzibilizacija je moguća zbog svojstva mirisa da prodiru kroz *stratum corneum* i izazovu imunološku reakciju. Linalol i feniletil alkohol su najčešće korišteni mirisi općenito. S obzirom na učestalost alergijskih reakcija na mirise, Europska unija zahtijeva da se određeni mirisi navedu na deklaracijama proizvoda. Preosjetljivost na mirise najčešće se manifestira kao kontaktni dermatitis, ali moguća je i kontaktna urtikarija. Reakcija je obično ograničena na mjesto kontakta mirisa s kožom, a simptomi eritema, edema, vezikula, papula i ljuskica praćeni su osjećajem svrbeža i peckanja. U slučaju kroničnog oblika može se vidjeti lihenificirana koža s ragadama. Epikutani test pomaže u razlikovanju alergijskog od iritativnog kontaktnog dermatitisa i zlatni je standard za dijagnozu kontaktnih alergija, a prilikom izvođenja procjenjuje se kožna reakcija prema standardnim kriterijima. U Europi, osnovna serija alergena za testiranje pri sumnji na alergijski kontaktni dermatitis uključuje hidrosimetilpentil-cikloheksenkarboksaldehid, smjesu mirisa I i II i miroksilon pereirae. Biopsija kožnih promjena može biti potrebna kako bi se isključila druga stanja koja se klinički mogu zamijeniti za

kontaktni dermatitis. Osjetljivi pacijenti trebaju izbjegavati proizvode s mirisima. Oni s blažom alergijom možda mogu podnositi neke proizvode s mirisima, dok oni osjetljiviji ne mogu koristiti nikakve proizvode s mirisima. Ovisno o težini simptoma i područjima tijela koja su zahvaćena, može biti potrebna farmakološka terapija.

Ključne riječi: mirisi, parfemi, senzibilizacija, epikutani test

Summary

Hypersensitivity reactions to fragrances

Marija Bukvić

Fragrances are a significant cause of allergic and irritant contact dermatitis, with fragrance allergy diagnosed in 12% of individuals presenting to dermatologists due to dermatitis. Most cosmetic and household products contain fragrances, even those labeled "fragrance-free" may contain masking agents. Sensitization can occur as fragrances penetrate the *stratum corneum* and trigger an immune response. Linalool and phenylethyl alcohol are commonly used fragrances. Due to the frequency of allergic reactions to fragrances, the European Union mandates certain fragrances to be listed on product labels. Sensitivity to fragrances typically manifests as contact dermatitis but contact urticaria is also possible. Reactions usually localize to the site of fragrance contact on the skin, with symptoms including erythema, edema, vesicles, papules, and scales accompanied by itching and burning sensations. Chronic cases may exhibit lichenified skin with fissures. Patch testing aids in distinguishing allergic from irritative contact dermatitis and is the gold standard for diagnosing contact allergies, assessing skin reactions against standardized criteria. In Europe, the baseline allergen series for suspected allergic contact dermatitis includes hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, fragrance mix I and II, and myroxylon pereirae. Biopsy of skin lesion may be necessary to rule out other conditions clinically resembling contact dermatitis. Fragrance-sensitive patients should avoid scented products. Those with milder allergies may tolerate some fragranced products, whereas more sensitive individuals cannot use

any fragranced products. Depending on symptom severity and affected areas, pharmacological therapy may be necessary.

Keywords: fragrances, perfumes, sensitization, patch test

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA MIRISA

Međunarodno udruženje za mirise definira miris kao bilo koju osnovnu tvar koja se koristi u proizvodnji mirisnih materijala zbog svojih mirisnih, mirisno-pojačavajućih ili miješajućih svojstava. (1) Mirisi po svojem sastavu mogu biti kemikalije, eterična ulja, prirodni ekstrakti, destilati i slično, a dodaju se proizvodima s ciljem pružanja ugodnog mirisa i danas se nalaze posvuda. (2–4) Dobro je poznata uporaba mirisa u kozmetici i proizvodima za osobnu njegu, kao što su dezodoransi, šamponi, losioni, kreme i brojni drugi, ali i u proizvodima za kućanstvo, poput deterdženata i omekšivača. (3, 5, 6) Osim toga, dodaju se proizvodima s ciljem prikrivanja neugodnih mirisa, što je uobičajeno u proizvodima za čišćenje i industrijskim kemikalijama. (3) Važan su i čest uzrok iritativnog (ICD) i alergijskog kontaktnog dermatitisa (ACD), posebice zbog njihove široke uporabe. (6) Većina je ljudi izložena proizvodima s mirisima u svakodnevnom životu. (4) Stoga, nije iznenađujuće da su mirisi najčešći uzrok ACD-a iz kozmetičkih proizvoda, ali su i drugi najčešći pozitivan alergen u epikutanom testu, odmah nakon nikla. (4,7)

Mirisi se mogu podijeliti na prirodne i sintetske. Prirodni se mirisi dobivaju iz organskih izvora, kao što su biljke i cvijeće, a primjer su eterična ulja i biljni ekstrakti. (3) Sintetski mirisi stvaraju se u laboratoriju od umjetnih spojeva i mogu imitirati prirodni miris dok troše manje organskih resursa. (3)

Mirisi su relativno bezopasni. (5) Većina ima dugu povijest korištenja, a biraju se pažljivo i podvrgavaju strogoj provjeri prije uvođenja u uporabu. (5) Industrija mirisa uspostavila je sustav kontrole temeljen na 2 važne organizacije: Međunarodno udruženje za mirise

(engl. *International Fragrance Association* (IFRA)) i Institut za istraživanje mirisnih materijala (engl. *Research Institute for Fragrance Materials* (RIFM)). (5)

1.2. PUTOVI EKSPLOZICIJE MIRISIMA

Kozmetički proizvodi koji se primarno koriste zbog svog mirisa, poput parfema, toaletne vode, dezodoransa i losiona poslije brijanja imaju najveće koncentracije mirisnih sastojaka i najčešći su izvori izloženosti mirisima. (6) Većina kozmetičkih proizvoda i proizvoda za kućanstvo vjerojatno sadrže mirise, osim ako nije drugačije navedeno. (6) Međutim, čak i proizvodi opisani kao "bez mirisa" ponekad mogu sadržavati maskirajući miris ili eterično ulje kako bi prikrili neugodan miris proizvoda ili određenih sastojaka. (5) Izloženost mirisima može biti direktnom primjenom proizvoda na kožu ili sluznice, povremenim kontaktom s proizvodom poput ručnika ili jastuka te zračnom i sistemskom izloženošću inhalacijom i gutanjem. (5) Stoga, bilo koji dio tijela može doći u kontakt s mirisima.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Alergijski kontaktni dermatitis uzrokovan mirisima je čest. (3) Rezultati presječnog istraživanja provedenog u 5 europskih zemalja pokazali su prevalenciju alergije na mirise od 1,9% do 2,6% u općoj populaciji. (8) Alergija na mirise dijagnosticira se kod 10–12% pacijenata s dermatitisom koji se javljaju dermatolozima. (9–11) Alergija na mirise kod žena manifestira se ranije u odnosu na muškarce (u žena u šestom desetljeću života, a kod muškaraca u sedmom), vjerojatno zbog češće uporabe proizvoda s mirisima među ženama. (12) Senzibilizacija doseže vrhunac u starijoj dobi zbog lošije funkcije kožne barijere kao posljedice korištenja lokalnih medikamenata, emolijentnih krema s mirisima i/ili njihovim kumulativnim učinkom s godinama. (12,13) Dosadašnje epidemiološke studije nisu uzimale u obzir važan čimbenik rizika povezan s određenim mutacijama koje utječu na integritet kožne barijere. (14) Prema procjenama, do 10% europske populacije nosi takve mutacije, koje mogu povećati rizik od alergije na mirise jer ometaju funkciju kožne barijere. (14)

3. PATOGENEZA KONTAKTNE PREOSJETLJIVOSTI

Kontaktni dermatitis upalna je bolest kože, a može se podijeliti na alergijski (ACD) i iritativni (ICD) kontaktni dermatitis. ICD predstavlja urođeni upalni odgovor kože na izravnu ozljedu. (15) Važan aspekt senzibilizacije je sposobnost tvari da prodiru kroz *stratum corneum* i dosegnu dublje slojeve epidermisa. (16) Za akutni ICD karakteristično je da je reakcija često prouzrokovana jednokratnom izloženošću iritansu, a promjene na koži obično nestaju unutar par dana ili tjedana. (15) Imunološka podloga ICD-a uključuje oslobađanje prethodno pohranjenih citokina i drugih upalnih medijatora kao odgovor na fizičku ili kemijsku iritaciju kože. (15) Oni se još nazivaju i „signali opasnosti“, a potiču oslobađanje proinflammatory kemokina iz epidermalnih i dermalnih stanica. (15) Jedan od glavnih citokina u ovom procesu je CXCL8 (ranije poznat kao IL-8) koji ima snažan kemotaktičan učinak na neutrofile i limfocite. (15,17) To rezultira vazodilatacijom i infiltracijom upalnih stanica na mjesto iritacije u epidermisu i dermisu. One otpuštaju dodatne upalne medijatore, a to se klinički očituje slikom akutnog ICD-a. (15)

Kronični ICD jedan je od najčešćih oblika kontaktnog dermatitisa, a javlja se kao rezultat ponovljene izloženosti kože iritansima, pri čemu svaki novi kontakt s iritansom nastupi prije nego što prethodna iritacija u potpunosti regredira. (15,18,19)

Slični se imunološki mehanizmi odvijaju i u akutnom ACD-u, a ključna je razlika uključenost specifičnih T-stanica. (15) Iako humoralne reakcije posredovane protutijelima mogu biti jedan od faktora nastanka, smatra se da je ACD primarno uzrokovan aktivacijom T-stanica specifičnih za alergen i predstavlja prototip reakcije odgođene preosjetljivosti (tip IV po Coombsu i Gellu). (20,21) Alergeni u mirisima obično su tvari

niske molekularne težine koje djeluju kao hapteni, a imunološku reakciju izazivaju samo kada su vezani na protein nosač. (22) ACD se obično javlja nakon izloženosti netoksičnoj dozi alergena, što sugerira da se može raditi o neželjenoj nuspojavi dobro funkcionirajućeg imunološkog sustava. (15) U ACD-u, važno je razlikovati primarnu fazu senzibilizacije od sekundarne efektorske faze. (23) Senzibilizacija se događa nakon prvog kontakta s alergenom i završava kada osoba postane senzibilizirana i sposobna za pozitivnu alergijsku reakciju. (15) Efektorska faza započinje nakon ponovne izloženosti alergenu, a dovodi do kliničkih manifestacija ACD-a. (15) Prilikom kontakta alergena s kožom, dolazi do njegove interakcije s molekulama glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) na Langerhansovim stanicama. Te su stanice specijalizirane za predočavanje antigena, a nalaze se u epidermisu i djeluju kao čuvari imunološkog sustava. (24) One se potom aktiviraju, sazrijevaju i putuju do regionalnih limfnih čvorova, gdje se smještaju u parakortikalnim T-staničnim područjima. (25) Tu su optimalni uvjeti za interakciju antigen prezentirajućih stanica s naivnim T-stanicama koje specifično prepoznaju komplekse MHC molekula i antigena. (15,25) Dendriška morfologija antigen prezentirajućih stanica olakšava višestruke kontakte s drugim stanicama, što dovodi do aktivacije specifičnih T-stanica. (15) U tom smislu, Langerhansove stanice imaju ključnu ulogu u indukciji kožnih imunoloških odgovora. (26,27) Pod utjecajem IL-1 kojeg otpuštaju antigen prezentirajuće stanice, aktivirane T stanice počinju proizvoditi nekoliko faktora rasta, uključujući IL-2. (28,29) Slijedi njihova snažna proliferacija djelomično autokrinim procesom jer je na istim tim stanicama povećan izražaj receptora za IL-2. (30) Potom se eferentnim limfnim žilama oslobađaju u krvotok i počinju kružiti. (15) U odsutnosti daljnjeg kontakata s alergenom, njihov se udio postupno smanjuje tijekom idućih tjedana ili

mjeseci, ali ne pada na niske razine kao kod neosjetljivih pojedinaca. (15) Ponovni kontakt s alergenom inicira efektorsku fazu koja ovisi o povećanju udjela specifičnih T-stanica, njihovoj sposobnosti širenja po tijelu i niskom pragu aktivacije. (31–33) Unutar kože, kada antigen prezentirajuće stanice dođu u kontakt sa specifičnim T-stanicama, dolazi do oslobađanja velike količine upalnih medijatora, što potiče dolazak još više upalnih stanica na mjesto reakcije i pojačava lokalnu upalu. (34) To dovodi do postupnog razvoja eritematozne reakcije koja doseže vrhunac za 18-72 sata, a zatim se postupno smanjuje. (15). Cijeli proces indukcijske faze traje najmanje 4 dana, do nekoliko tjedana, dok se reakcija efektorske faze potpuno razvija unutar 1–4 dana. (15)

4. SASTAV NAJČEŠĆIH MIRISA

Dvije su studije istraživale mirisne sastojke koji se koriste u parfemima, kozmetici, sapunima i kućanstvu. Fenn je u svojem članku istraživao 25 najčešće korištenih sastojaka u kozmetičkim proizvodima iz ove tri kategorije: engl. „*fine fragrances*“ (parfemi, toaletne vode i neke kreme), proizvodi za kućanstvo (omekšivači za rublje i sredstva za čišćenje) i sapuni. (35) Svi su proizvodi bili prodavani na američkom tržištu. Najčešće identificirani mirisi bili su linalol, prisutan u 90% proizvoda, feniletil alkohol (82%), linalil acetat (78%), benzil acetat (74%) i benzil salicilat (74%). (35) Weyland je analizirao 300 kozmetičkih proizvoda prodavanih na nizozemskom tržištu i također otkrio da su linalola i feniletil alkohol najčešće korišteni. (36) 17 od 25 mirisa iz Fennove studije također su bili na Weylandovu popisu, i obrnuto. (5) 6 sastojaka (linalol, feniletil alkohol, linalil acetat,

benzil acetat, terpineol i γ -metilionon) bilo je u oba istraživanja u 10 najviše korištenih mirisnih tvari (tablica 1). (5)

CosIng baza podataka je indikativna, ali ne potpuna lista kozmetičkih tvari, a sadrži više od 2500 tvari koji se koriste za parfimiranje ili kao "maskirajući" agensi za miris. (37)

Tablica 1. Najčešće pronađene mirisne tvari u kozmetičkim proizvodima i toaletnim proizvodima

poredak	Mirisni pronađeni u proizvodima iz SAD-a (35)	* (%)	poredak	Mirisni pronađeni u nizozemskim proizvodima (36)	* (%)
1	linalola	90	1	linalola	91
2	feniletil alkohol	82	2	feniletil alkohol	79
3	linalil acetat	78	3	benzil acetat	78
4	benzil acetat	74	4	limonena	71
5	benzil salicilat	74	5	citronelola	71
6	kumarin	68	6	linalil acetat	67
7	terpineol	66	7	γ -metilionon	63
8	hedion	56	8	terpineol	52
9	heksilcinamski aldehid	51	9	β -pinen	51
10	γ -metilionon	51	10	geraniol	50
* Postotak proizvoda koji sadrže navedene mirise					

*Modificirano prema referenci (5)

S obzirom da je alergija na mirise rastući problem, Europska unija je 2003. godine donijela 7. amandman Kozmetičke direktive koji nalaže da svi proizvodi koji imaju mirise u svojem sastavu, u deklaraciji trebaju imati navedeno da sadrže miris („parfem)“. (38) Određeno je 26 mirisa koji se moraju navesti ako su prisutni u koncentraciji većoj od 10 ppm (0,001%) u proizvodima koji se ne ispiru i većoj od 100 ppm (0,01%) u proizvodima koji se ispiru (tablica 2.). (4) Ta su pravila proširena na deterdžente 2005. godine. (4) Linalola i limonena su najčešće korišteni mirisi, nakon kojih slijede citronelola, geraniol, heksil cinamal, butilfenil metilpropional i benzil salicilat. (6) Najmanje korišteni mirisi su cinamal, ekstrakt E. prunastri, ekstrakt E. furfuracea, benzil cinamat, anizil alkohol, metil heptin karbonat i amilcinamil alkohol. (6) Većina proizvoda sadrži barem 3 od 26 mirisa koji moraju biti navedeni u deklaraciji, a često i više od 3, ali u nižim koncentracijama koje ne zahtijevaju da ih se navede u deklaraciji.

Tablica 2. Mirisi određeni kozmetičkom direktivom

1. Amil cinamal
2. Amilcinamil alkohol
3. Anizil alkohol
4. Benzilni alkohol
5. Benzil benzoat
6. Benzil cinamat
7. Benzil salicilat
8. Butilfenil metilpropional (lilial)
9. Cinamal (cinamaldehyd)
10. Cinamilni alkohol
11. Citral
12. Citronelol
13. Kumarin
14. Eugenol
15. E. Furfuracea (ekstrakt drvene mahovine)
16. E. Prunastri (ekstrakt hrastove mahovine)
17. Farnezol
18. Geraniol
19. Heksil cinamaldehyd
20. Hidroksicitronelol
21. Hidroksimetilpentil-cikloheksenkarboksaldehid (hicc, liral)
22. Izoegenol
23. Alfa-izometil ionon
24. D-limonena
25. Linalol
26. Metil heptin karbonat

*Modificirano prema referenci (4)

5. KLINIČKE PREZENTACIJE KONTAKTNE PREOSJETLJIVOSTI NA MIRISE

5.1. LOKALIZACIJA

5.1.1. Glava i vrat

Lice je dio tijela najčešće zahvaćen ACD-om, a kozmetika mu je čest uzrok. (39,40) Zbog svoje stalne izloženosti, alergeni dolaze u kontakt s licem izravnom primjenom kozmetike, ali i posredno preko zraka i ruku. (4,41) Dermatitis na lateralnom dijelu lica, čelu, kapcima, ušima, vratu i povremeno po prsima, može biti uzrokovan alergenom nanesenim na vlasište koji se ispiranjem širi (npr. šampon ili regeneratorski). (41,42)

Kapci su iznimno osjetljivo područje lica zbog tanke kože, a ACD se smatra najčešćim stanjem koje ih zahvaća. (42) Usne, posebice nekeratinizirani epitel, također su podložne alergijskim reakcijama, pri čemu su česti uzročnici različite arome. (43) Slično kao kapci, vrat je često mjesto ACD-a uzrokovanog kozmetikom zbog tanke kože i stalne izloženosti okolišu. (42) Kod muškaraca, proizvodi za njegu poslije brijanja mogu uzrokovati dermatitis na koži brade i vrata. (38) Brijanje na mokro nosi veći rizik od alergije na mirisne tvari u usporedbi sa suhim brijanjem, vjerojatno zbog mikrotraume i alergeni tvari u pjenu za brijanje. (38)

5.1.2. Aksila

Obostrani dermatitis pazuha može biti uzrokovan mirisima prisutnima u dezodoransu, a u slučaju diseminiranih reakcija, može se proširiti niz ruke i na druge dijelove tijela. (44) Dezodoransi su čest uzrok ACD-a izazvanog mirisima kod osoba oba spola zbog prirodne sklonosti pazuha vlazi, trenju i okluziji, čime se smanjuje zaštitna barijera kože. (4)

Brijanjem se dodatno oštećuje zaštitna barijera, što povećava prodiranje alergena. (45) Dodatno, dezodoransi često sadrže iritanse koji olakšavaju senzibilizacijski odgovor na alergen. (45) Prema danskoj studiji, alergija na dezodorans često je povezana s pozitivnim reakcijama na epikutanom testu za smjesu mirisa II (engl. *fragrance mix II* (FM II)) i hidroksimetilpentil-cikloheksenkarboksaldehid (HICC), pri čemu je u prošlosti 50% dezodoransa na europskom tržištu sadržavalo HICC. (46) Korištenje HICC-a u dezodoransima značajno se smanjilo zbog regulatornih promjena. Od kolovoza 2021. godine, Europska unija zabranila je upotrebu HICC-a u kozmetičkim proizvodima, uključujući dezodoranse, zbog visokog potencijala za izazivanje alergijskih reakcija. Sada je rijetko moguće pronaći HICC u dezodoransima na tržištu. Dezodoransi u spreju češće uzrokuju alergijske reakcije u usporedbi s formulacijama u stiku, čak i pri jednakim koncentracijama alergena. (45)

5.1.3. Ruke

Zahvaćenost ruku može biti posljedica alergijske kontaktne senzibilizacije ili se javiti u sklopu iritativnog ili atopijskog dermatitisa. (38) Kod žena koje su alergične na mirise, ruke su najčešće zahvaćeno područje, vjerojatno zbog redovite izloženosti mirisima u proizvodima za kućanstvo i kozmetici, poput losiona, krema, parfema i lokalno primijenjenih lijekova. (47) Iako ruke nisu najčešće zahvaćeno područje kod muškaraca, dermatitis na rukama najčešće je uzrokovan alergenima povezanim s njihovim zanimanjem. (47)

5.1.4. Anogenitalna regija

Alergijski kontaktni dermatitis anogenitalne regije je rijedak. Među 37 ispitanika s dermatitisom na genitalnom području, najčešći alergeni bili su FM I i miroksilon pereirae (MP, peruanski balzam). (48) Mirisi se često dodaju u lokalne proizvode za njegu genitalnog područja, stoga je potrebno naglasiti važnost izbjegavanja proizvoda s mirisima kod osjetljivih pojedinaca. (48) Klinička prezentacija varira od edema, eritema i vezikula u akutnoj reakciji, do hiperpigmentiranih, lihenificiranih plakova u kroničnoj fazi. (49)

5.1.5. Cijelo tijelo

Alergija na mirise može uzrokovati diseminirani dermatitis. (50) Prema presječnoj studiji Sjevernoameričke grupe za kontaktni dermatitis (engl. *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG)), MP i FM I bili su među 5 najčešće pozitivnih alergena kod pacijenata s diseminiranim dermatitisom. (11) Muškarci i osobe s poviješću atopijskog dermatitisa posebno su skloni razvijanju generaliziranog dermatitisa. (50)

5.2. KLINIČKI OBLICI

5.2.1. Kontaktni dermatitis

Kontaktni dermatitis je upala kože koja nastaje kao posljedica izravnog kontakta tvari s površinom kože. (51) Glavne vrste su ICD i ACD, pri čemu je ICD češći oblik. (51)

5.2.1.1. Alergijski kontaktni dermatitis

ACD je klasičan primjer tipa IV imunološkog odgovora (odgođena ili kasna preosjetljivost, posredovana T stanicama). (52) Nakon kontakta s alergenom, osjetljive osobe razvijaju osip praćen svrbežom, eritemom i edemom. (52) Postupno se pojavljuju vezikule, papule i skvame. (52) Lezije se dalje razvijaju s krastama i iscjetkom, što povećava rizik od infekcije. (52) Kronični ACD predominantno se manifestira kao lihenificirana koža, često s ragadama. (52) Početne lezije ACD-a jasno su ograničene na mjestu kontakta s alergenom, ali se s vremenom mogu generalizirati. (52) Nakon jednokratne izloženosti alergenu, lezije se obično povuku za 7 do 21 dan, dok kronični ACD nastao zbog stalne izloženosti alergenu može trajati tjednima ili mjesecima i nakon uklanjanja antigena. (52) Ruke su najčešće zahvaćene (41%), a prate ih lice (25%), cijelo tijelo (17%), pazusi (9%) i noge (4%). (5) Mnogi su mirisi prepoznati kao okidači ACD-a, pri čemu su najčešći oni koji su dio osnovne serije alergena u epikutanom testu kao sastojci FM I i II te oni navedeni u tablici 2. HICC je u prošlosti bio najčešće prijavljeni kemijski spoj koji uzrokuje alergiju na mirise. (14)

5.2.1.2. Iritativni kontaktni dermatitis

ICD je upalna reakcija kože na tvari koje uzrokuju fizičku, mehaničku ili kemijsku iritaciju. (53) Klinička slika ICD-a slična je drugim akutnim i kroničnim dermatitisima, koji istovremeno mogu biti prisutni kod pacijenta. (54) Akutni ICD nastaje kao rezultat jednokratne izloženosti snažnom iritansu, a prezentira se eritemom, edemom, vezikulama, bulama i vlaženjem. (54) Reakcija je obično ograničena na mjesto kontakta iritansa s kožom i praćena osjećajem peckanja, žarenja i boli. (54) Kronični ICD obično nastaje nakon ponavljane izloženosti blažim iritansima ili malim dozama snažnog iritansa.

(54) Prezentira se eritemom, suhoćom i hiperkeratozom s ragadama, na manje ograničenom području kože od akutnog. (53) Svrbež može biti prisutan, ali često je manje izražen simptom u usporedbi s peckanjem i bolom. (54) Iritativne reakcije često se javljaju, pogotovo korištenjem proizvoda s visokim koncentracijama mirisa, kao što su dezodoransi i antiperspiranti. (55) Međutim, te reakcije mogle bi biti uzrokovane alkoholom ili nekim drugi sastojkom, a ne samo mirisom. (5)

5.2.1.3. Fotoalergijski kontaktni dermatitis

U usporedbi s alergijskim kontaktnim reakcijama, fotoalergijski kontaktni dermatitis izazvan mirisima nije tako čest. (5) Mošusna ambreta uzrokovala je značajan broj reakcija, posebice u muškaraca zbog njene prisutnosti u losionima za poslije brijanja. (56) 70-ih godina prošlog stoljeća, krema za sunčanje s povećanom razinom 6-metil kumarina rezultirala je epidemijom fotoalergijskog kontaktnog dermatitisa. (57) Reakcije su se uglavnom pojavljivale kod žena i bile su teške, često zahtijevajući hospitalizaciju. (57) IFRA je zabranila korištenje tih mirisa i više se ne upotrebljavaju. (6) Primjeri drugih tvari koje su mogu, iako rijetko izazvati fotoalergijski kontaktni dermatitis su cinamal, cinamilni alkohol, kumarin, eugenol, i hidroksicitronelal. (6) Mošusni keton, mošusni mosken, mošusni tibeten i mošusni ksilen imaju križnu foto reakciju na mošusnu ambretu. (6)

5.2.2 Kontaktna urtikarija

Nekoliko mirisa (MP, cinamal i cinamatna kiselina) mogu izazvati kontaktnu urtikariju. (6,58,59) U odgovarajućim koncentracijama i formulama, ovi sastojci mogu uzrokovati neposredne kontaktne reakcije kod zdravih osoba, najčešće manifestirane kao eritem i

papule. (6) Ostali mirisi koji rjeđe izazivaju neposredne kožne reakcije uključuju kumarin, eugenol, benzaldehid, geraniol, limonen, amil cinamal, terpinil acetat, mirise u FM I i II, ekstrakt hrastove mahovine, mentol i mnoge druge. (6,58,60–62) Trenutno se čini da mirisi ne uzrokuju kliničke probleme zbog neposrednih tipova reakcija, ali moguće je da pridonose blagim simptomima netolerancije nakon nanošenja mirisa ili proizvoda s mirisima kod osjetljivih osoba. (6)

6. DIJAGNOZA SUSPEKTNE PREOSJETLJIVOSTI NA MIRISE

Klinički nalaz kontaktnog dermatitisa kod pacijenta koji je bio izložen proizvodima s mirisima potaknut će sumnju na preosjetljivost na te mirise. Epikutani test koristi se za razlikovanje ICD-a od ACD-a, iako oba oblika mogu biti prisutna istovremeno. U nekim slučajevima, biopsija može biti potrebna kako bi se isključile druge kožne bolesti. (54)

6.1. EPIKUTANI TEST

Epikutani test je test zlatnog standarda za dijagnozu kontaktnih alergija. (63) Provodi se lijepljenjem flastera s alergenima na kožu leđa (ili prema potrebi na vanjsku površinu nadlaktice ili bedra). (64) Preporučeno vrijeme okluzije je 2 dana, a rezultati testa se očitavaju drugog, trećeg ili četvrtog, te sedmog dana. (64) Procjenjuje se jačina kožne reakcije inspekcijom i palpacijom prema standardnim kriterijima za epikutani test, uključujući eritem i pojavu edema, papula i vezikula. (64) Prilikom testiranja, preporučuje se korištenje najviše moguće koncentracije senzibilizatora, uzimajući u obzir moguće nuspojave. (63) U Europi, osnovna serija alergena, koja se rutinski testira svim pacijentima sa sumnjom na ACD uzrokovan mirisima obuhvaća: HICC, FM I i II i MP. (6)

Kolofonij se tradicionalno smatrao pokazateljem alergije na mirise, ali otkriva vrlo malo slučajeva koji nisu otkriveni drugim markerima i rijetko se, ako uopće, više smatra pokazateljem alergije na mirise. (65) FM I sadrži osam mirisa, svaki u koncentraciji od 1%: amil cinamal, cinamal, cinamilni alkohol, eugenol, ekstrakt hrastove mahovine, geraniol, izoeugenol i hidroksicitronelal. (6) Ako se ustanovi pozitivna reakcija na smjesu, potrebno je testiranje na pojedinačne sastojke. (6) Vazelin kao podloga smjese sadrži 5% sorbitan seskvioleata (SSO) kao emulgator. (6) Iako je široko korištena, ima svojih nedostataka: može izazvati iritativne reakcije koje se mogu protumačiti kao lažno pozitivne, kao i lažno negativne reakcije (gdje smjesa daje negativan odgovor, unatoč pozitivnim reakcijama na pojedine sastojke). (6) Osim toga, ne otkriva do 65% osjetljivosti na mirise. (6) Moguća je i alergijska reakcija na SSO, što može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata kao alergije na miris. (6) Zbog toga SSO također treba zasebno testirati u daljnjoj dijagnostici. (66) Od sastojaka FM I, hrastova mahovina je najčešći senzibilizator, zatim slijedi izoeugenol, dok geraniol i amil cinamal rijetko uzrokuju pozitivne reakcije. (67) Nepoznata ili pozitivna reakcija na FM I bez bilo kakve reakcije na druge indikatore mirisa ili pacijentove proizvode može predstavljati iritativnu reakciju, a ne pravu alergiju. (4)

FM II je dodan europskoj osnovnoj seriji 2008. godine. Sastoji se od 6 mirisa ukupne koncentracije 14% u vazelinu: citral (1%), citronelol (0,5%), kumarin (2,5%), farnezol (2,5%), heksil cinnamal (5%) i HICC (2,5%). (6) Važan je jer 35% do 50% pacijenata s pozitivnom reakcijom na FM II ne reagira na FM I. (68) Najčešći senzibilizator u mješavini je HICC. (6)

Osim osnovnim serijama alergena, pacijenti sa sumnjom na kontaktnu alergiju trebali bi biti testirani i vlastitim proizvodima. (4) Proizvodi namijenjeni za ostajanje na koži, uključujući dekorativnu kozmetiku, dezodoranse, kreme i losione, testiraju se u takvom obliku bez dodatnog razrijeđenja. (4) S druge strane, proizvodi koji se ispiru, poput tekućeg sapuna, šampona, pjene za brijanje ili paste za zube, moraju se razrijediti u 2% vodenu otopinu kako bi se izbjegla iritacija. (4,69) Parfemi se mogu testirati u koncentracijama od 10% do 30% u vazelinu ili alkoholu. (4) Ako postoji sumnja na alergiju na esencijalna ulja, pacijenti se mogu testirati s esencijalnim uljima razrijeđenima u 1% otopinu s alkoholom ili 2% otopinu u vazelinu. (70) Pri sumnji na kontaktnu urtikariju, reakcija se očitava 15 do 60 minuta nakon nanošenja. (71)

6.2. BIOPSIJA

Histološka evaluacija korisna je za isključivanje drugih stanja koja se klinički mogu zamijeniti za kontaktni dermatitis, poput psorijaze, reakcije na lijekove i razne druge dermatoze. (41) Histološke promjene u koži ovise o jačini odgovora na alergen i vremenu koje je prošlo od ekspozicije alergenu do biopsije. (41) U eksperimentalno provedenim uvjetima, najranije promjene nastaju 4 do 8 sati nakon primjene alergena, a očituju se kao perivaskularna infiltracija limfocita u dermisu. (41) Kako se broj limfocita u dermisu s vremenom povećava, neki migriraju u epidermis. (41) Tijekom ovog procesa, može se primijetiti fokalna spongioza, tj. intracelularni edem bazalnog sloja koji je važan za razlikovanje alergijskog od iritativnog kontaktnog dermatitisa, jer je čest kod alergijskog, a rijetko se pojavljuje kod iritativnog. (41) Ove promjene dosežu vrhunac 24 do 48 sati

nakon početka reakcije. (41) Prisutnost eozinofila u epidermisu i dermisu sugerira ACD. (41) Nakon 24 sata, na mjesto reakcije dolaze bazofili iz krvi. (41) Nasuprot tome, mastociti se stvaraju na mjestu reakcije i to objašnjava njihovu odgođenu pojavu oko 3. dana. (41) Povećana vaskularna permeabilnost može rezultirati ekstravazacijom eritrocita, fibrinskim depozitima u retikularnom dermisu i edemom dermalnih papila. (41) Upalna reakcija obično se smiruje za 48 do 72 sata. (41)

Postoje mnoge histološke razlike između ACD-a i ICD-a, poput epidermalne nekroze, prisutnosti rijetkih limfocita i upalnog infiltrata pretežno sastavljenog od neutrofila, što je karakteristično za ICD. (41) Međutim, ove promjene najčešće nisu klinički značajne jer se biopsije rijetko izvode tijekom akutne faze reakcije. (41) Biopsija se obično radi danima ili mjesecima nakon akutne reakcije. (41) U tom slučaju, vidljive promjene karakteristične su za subakutni ili kronični dermatitis, što jako otežava razlikovanje od numularnog dermatitisa ili kroničnog lihen simplexsa. (72)

7. LIJEČENJE

Osnovni savjet za pacijente koji su osjetljivi na mirise je izbjegavanje proizvoda koji u svojem sastavu imaju mirise. (4) Oni koji imaju blaži oblik alergije možda mogu tolerirati neke proizvode s mirisima na koži, dok oni osjetljiviji vjerojatno uopće ne mogu koristiti nikakve proizvode s mirisima, uključujući i one koji se ispiru. (2) Pacijenti s jakim reakcijama na epikutanom testu češće će reagirati i na niske koncentracije alergena i imati nepoželjne reakcije na mirise. (73,74) Strogi, konzervativni pristup za pacijente s pozitivnim nalazom epikutanog testa je izbjegavanje svih proizvoda koji imaju miris u

deklaraciji i korištenje samo onih proizvoda koji su označeni kao „bez mirisa“. (4) Ovaj pristup opravdan je kod pacijenata s kroničnim dermatitisom koji se teško kontrolira i koji je otporan na terapiju. (4) Nakon 3 mjeseca strogog izbjegavanja, ako pacijent želi ponovno koristiti neki proizvod s mirisom, preporuča se da ga prvo nanese na ograničeno područje kože. (4) Potpuno izbjegavanje mirisa je teško jer su široko upotrebljavani u proizvodima koji se svakodnevno koriste. (4) Oznaka "bez mirisa" na proizvodu može biti zavaravajuća jer se unutar takvih proizvoda mogu nalaziti biljni sastojci koji se koriste za prikrivanje mirisa, konzerviranje ili sprječavanje infekcija (npr. hidroksicitronelal ili propolis). (75) Također, miris se može nalaziti u količinama nižim od minimalnog praga potrebnog za deklaraciju. (4) Na primjer, izoeugenol u dezodoransima može izazvati alergijske reakcije čak i kada je prisutan u koncentraciji ispod 0,001%, što je donja granica za deklaraciju. (76)

Ako pacijent ipak odluči koristiti proizvod s mirisom, treba ga upozoriti da ga ne nanosi na kožu koja je potencijalno traumatizirana ili okludirana (npr. područje ispod pazuha). (78) Također, potrebno je izbjegavati područja kože s visokom apsorpcijom, kao što su kapci, genitalije i pazusi, te s kroničnim dermatitisom. (78) Za geraniol, limonenu i linalol poznato je da se oksidiraju u alergene, pa se preporučuje korištenje proizvoda s tim mirisima unutar godine dana nakon otvaranja kako bi se smanjila izloženost oksidiranim spojevima. (4) Uz izbjegavanje alergena, općenite mjere uključuju korištenje zaštitnih rukavica izrađenih od prigodnog, neiritirajućeg materijala i primjenu emolijentnih krema. (54,79) Emolijenti i hidratantne kreme korisni su jer omekšavaju *stratum corneum* epidermisa, smanjuju transepidermalni gubitak vode i privlače vodu u *stratum corneum* te na taj način smanjuju iritaciju i obnavljaju zaštitnu funkciju kožne barijere. (54,79)

Farmakološka terapija kontaktnog dermatitisa varira ovisno o težini simptoma i područjima tijela koja su zahvaćena. (54,79) Za liječenje kontaktnog dermatitisa koji ne zahvaća lice i intertriginozne regije, preporučuje se primjena visokopotentnih lokalnih kortikosteroida tijekom 2 do 4 tjedna. (54,79) U slučaju da dermatitis zahvaća lice i intertriginozne regije, preporučuju se srednje ili niskopotentni topikalni kortikosteroidi do maksimalno 2 tjedna, a u nastavku se preporučuje aplikacija inhibitora kalcineurina. (54,79) Kod izraženog ACD-a koji zahvaća više od 20% površine tijela, preporučuje se započeti kratkotrajnu terapiju sustavnim kortikosteroidima poput prednizona. (79) Za dugotrajno kontroliranje simptoma ACD-a savjetuje se povremena primjena lokalnih kortikosteroida ili lokalnih inhibitora kalcineurina (takrolimus, pimekrolimus) ukoliko je zahvaćeno lice ili intertriginozne regije. (79) PUVA (psoralen + UV-A zračenje), nbUVB (fototerapija uskospektralnim UVB zrakama) ili sustavni imunosupresivi su terapijske opcije za pacijente s kroničnim ACD-om koji ne reagira na terapiju lokalnim ili sustavnim kortikosteroidima. (79)

8. OSTALI ŠTETNI UČINCI MIRISA

Limonena, eugenol, mentol i vanilin mogu izazvati iritaciju dišnih puteva i astmu ili rinitis. (80–82) Također, opisana je pojava psorijaze na licu zbog kontaktne alergije na linalol i hidroksicitronelal u losionu za poslije brijanja. (83) Zabilježena je i reverzibilna alopecija povezana s peruanskim balzomom i bulozni pemfigoid uzrokovan cinamaldehydom. (84,85) Nadalje, cinamal je opisan kao uzrok oralnog lihen planusa. (86) Unatoč tome, ovi štetni učinci mirisa su rijetki i trenutno ne predstavljaju značajne kliničke probleme. (6)

9. ZAKLJUČAK

Mirisi su neizostavan dio mnogih proizvoda za kućanstvo i osobnu njegu. Većina mirisa prolazi kroz opsežna testiranja prije stavljanja na tržište i ima dugu povijest korištenja. Unatoč nastojanjima industrije mirisa da kontrolira upotrebu potencijalno alergenijskih tvari i zakonskim regulativama koje zahtijevaju navođenje mirisa u deklaracijama proizvoda, reakcije preosjetljivosti na mirise i dalje su česte zbog njihove široke uporabe. Ako se nakon detaljno uzete anamneze i kliničkog pregleda posumnja na preosjetljivost na mirise, potrebno je provesti dijagnostičku obradu kako bi se potvrdila ili isključila preosjetljivost. Osjetljivim pojedincima važno je izbjegavanje svih proizvoda koji u svojem sastavu imaju neku od tvari za koju je utvrđena preosjetljivost. U slučaju nemogućnosti izbjegavanja kontakta s mirisima, potrebno je provoditi zaštitne mjere kao što su nošenje zaštitnih rukavica, maski ili korištenje emolijentnih krema koje smanjuju iritaciju. Ako se na ovaj način ne uspije uspostaviti kontrola bolesti, dostupna je sistemska i lokalna farmakološka terapija. Kod blažih oblika preosjetljivosti, moguće je da će neke osobe moći tolerirati manje količine mirisa. Iako mirisi pridonose atraktivnosti proizvoda, ne smije se zanemariti njihova potencijalna uloga u razvoju kontaktnog dermatitisa. Potrebna su dodatna istraživanja o ovoj temi, ali i edukacije namijenjene osobama preosjetljivim na mirise kako bi se poboljšala kvaliteta njihova života.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić, na prijedlogu teme za diplomski rad i na svojoj pomoći i trudu tijekom pisanja ovog rada.

Također zahvaljujem svojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj podršci i ljubavi za vrijeme mog studija.

Literatura

1. IFRA. Appendix 7 to the IFRA code of practice: Definitions. 2006; Dostupno na: <http://www.ifraorg.org/>. Zadnje pristupljeno. 17. siječnja, 2024.
2. Johansen JD. Fragrance contact allergy: a clinical review. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):789–98.
3. Reeder MJ. Allergic Contact Dermatitis to Fragrances. *Dermatol Clin* 2020;38(3):371-7.
4. Cheng J, Zug KA. Fragrance allergic contact dermatitis. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2014;25(5):232–45.
5. de Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis*. 1997 Feb;36(2):57–86.
6. de Groot AC. Fragrances: Contact Allergy and Other Adverse Effects. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2020;31(1):13–35.
7. Hagvall L, Karlberg AT, Christensson JB. Finding the optimal patch test material and test concentration to detect contact allergy to geraniol. *Contact Dermatitis*. 2013;68(4):224–31.
8. Diepgen TL, Ofenloch R, Bruze M, Cazzaniga S, Coenraads PJ, Elsner P, i sur. Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1411–9.
9. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, i sur. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis*. 1997;37(5):200–9.
10. Frosch PJ, Pilz B, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, i sur.. Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. *Contact Dermatitis*. 1995;33(5):333–42.
11. Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, i sur. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001-2002 study period. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2004;15(4):176–83.
12. Buckley DA, Rycroft RJG, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):986–9.

13. Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis*. 2007;56(4):229–31.
14. Uter W, Johansen JD, Börje A, Karlberg AT, Lidén C, Rastogi S, sr. Categorization of fragrance contact allergens for prioritization of preventive measures: clinical and experimental data and consideration of structure-activity relationships. *Contact Dermatitis*. 2013;69(4):196–230.
15. Rustemeyer T, Hoogstraten IMWV, Blomberg BMEV, Gibbs S, Scheper RJ. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. In: *Contact Dermatitis (Fifth Edition)* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2011 p. 43–90. Dostupno na: <https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/publications/mechanisms-of-irritant-and-allergic-contact-dermatitis>. Zadnje pristupljeno: 30. travnja 2024.
16. Roberts DW, Aptula AO. Determinants of skin sensitisation potential. *J Appl Toxicol JAT*. 2008;28(3):377–87.
17. Welss T, Basketter DA, Schröder KR. In vitro skin irritation: facts and future. State of the art review of mechanisms and models. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2004;18(3):231–43.
18. Chew AL, Maibach HI. Occupational issues of irritant contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(5):339–46.
19. English J. Current concepts of irritant contact dermatitis. *Occup Environ Med*. 2004;61(8):722–6.
20. Bergstresser PR. Sensitization and elicitation of inflammation in contact dermatitis. *Immunol Ser*. 1989;46:219–45.
21. Gell PDH, Coombs RRA, Lachman R. (1975) *Clinical aspects of immunology*, 3rd edn. Blackwell, London.
22. Allergies: 3. How can fragrance substance become skin allergens? - European Commission. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/en/l-2/3-becoming-allergens.htm. Zadnje pristupljeno: 6. svibanj 2024.
23. Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C, Bosset S, Akiba H, Kehren J, i surl. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol*. 2003;120(4):641–7.
24. Jakob T, Ring J, Udey MC. Multistep navigation of Langerhans/dendritic cells in and out of the skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):688–96.

25. Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Setting the stage: an anatomist's view of the immune system. *Trends Immunol.* 2004;25(4):210–7.
26. Kimber I, Dearman RJ. What makes a chemical an allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2003 May;90(5 Suppl 2):28–31.
27. Inaba K, Schuler G, Witmer MD, Valinsky J, Atassi B, Steinman RM. Immunologic properties of purified epidermal Langerhans cells. Distinct requirements for stimulation of unprimed and sensitized T lymphocytes. *J Exp Med.* 1986 Aug 1;164(2):605–13.
28. Crispín JC, Tsokos GC. Human TCR-alpha beta+ CD4- CD8- T cells can derive from CD8+ T cells and display an inflammatory effector phenotype. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2009 Oct 1;183(7):4675–81.
29. Malek TR, Yu A, Zhu L, Matsutani T, Adeegbe D, Bayer AL. IL-2 family of cytokines in T regulatory cell development and homeostasis. *J Clin Immunol.* 2008 Nov;28(6):635–9.
30. Lan RY, Selmi C, Gershwin ME. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2). *J Autoimmun.* 2008 Aug;31(1):7–12.
31. Bangert C, Friedl J, Stary G, Stingl G, Kopp T. Immunopathologic features of allergic contact dermatitis in humans: participation of plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of the disease? *J Invest Dermatol.* 2003 Dec;121(6):1409–18.
32. Meller S, Lauerma AI, Kopp FM, Winterberg F, Anthoni M, Muller A, et al. Chemokine responses distinguish chemical-induced allergic from irritant skin inflammation: memory T cells make the difference. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1470–80.
33. Rambukkana A, Bos JD, Irik D, Menko WJ, Kapsenberg ML, Das PK. In situ behavior of human Langerhans cells in skin organ culture. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1995;73(4):521–31.
34. Ward SG, Marelli-Berg FM. Mechanisms of chemokine and antigen-dependent T-lymphocyte navigation. *Biochem J.* 2009;418(1):13–27.
35. Fenn RS. *Aroma Chemical Usage Trends In Modern Perfumery.* 1989;14.
Dostupno na:
<https://img.perfumerflavorist.com/files/base/allured/all/document/2016/03/pf.8909.pdf>.
Zadnje pristupljeno: 6. svibanj 2024.
36. Groot AC de, Weyland JW, Nater JP. *Unwanted Effects of Cosmetics and Drugs Used in Dermatology.* Elsevier; 1994. 788 p.

37. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>. Zadnje pristupljeno: 30. travanj, 2024.
38. European Commission. Directorate General for Health and Consumers. Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. LU: Publications Office; 2012. Dostupno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/77628>. Zadnje pristupljeno: 30. travanj 2024.
39. Adams RM, Maibach HI, Adams RM, Maibach HI, Clendenning WE, Fisher AA, i sur. A five-year study of cosmetic reactions. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(6):1062–9.
40. Schnuch A, Szliska C, Uter W. Allergisches Gesichtsekzem. *Hautarzt*. 2009 1;60(1):13–21.
41. Rietschel RL, Fisher AA, Fowler JF. Fisher's Contact Dermatitis. PMPH-USA; 2008. 892 p.
42. Park ME, Zippin JH. Allergic contact dermatitis to cosmetics. *Dermatol Clin*. 2014;32(1):1–11.
43. Zug KA, Kornik R, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Maibach HI, i sur. Patch-testing North American lip dermatitis patients: data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001 to 2004. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2008;19(4):202–8.
44. Biblio.com Contact Dermatitis by Cronin, E. Dostupno na: <https://www.biblio.com/book/contact-dermatitis-cronin-e/d/744880674>. Zadnje pristupljeno: 15. travanj 2024.
45. Heisterberg M, Menné T, Andersen K, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, i sur. Deodorants are the leading cause of allergic contact dermatitis to fragrance ingredients. *Contact Dermatitis*. 2011;64:258–64.
46. Rastogi SC, Johansen JD, Frosch P, Menné T, Bruze M, Lepoittevin JP, i sur. Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis*. 1998;38(1):29–35.
47. Nardelli A, Carbonez A, Ottoy W, Drieghe J, Goossens A. Frequency of and trends in fragrance allergy over a 15-year period. *Contact Dermatitis*. 2008;58(3):134–41.
48. Bhate K, Landeck L, Gonzalez E, Neumann K, Schalock PC. Genital contact dermatitis: a retrospective analysis. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2010;21(6):317–20.
49. Pincus SH. Vulvar dermatoses and pruritus vulvae. *Dermatol Clin*. 1992;10(2):297–308.

50. Zug KA, Rietschel RL, Warshaw EM, Belsito DV, Taylor JS, Maibach HI, i sur The value of patch testing patients with a scattered generalized distribution of dermatitis: retrospective cross-sectional analyses of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2004. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):426–31.
51. Fonacier LS, Sher JM. Allergic contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(1):9–12.
52. Clark SC, Zirwas MJ. Management of occupational dermatitis. *Dermatol Clin*. 2009;27(3):365–83.
53. Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. *Rev Environ Health*. 2014;29(3):195–206.
54. Margo J Reeder, MD AFF MD. Irritant contact dermatitis in adults – UpToDate. Dostupno na://www.uptodate.com/contents/irritant-contact-dermatitis-in-adults. Zadnje pristupljeno: 16. svibanj 2024.
55. Meynadier JM, Meynadier J, Peyron JL, Peyron L. [Clinical forms of skin manifestations in allergy to perfume]. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113(1):31–41.
56. Wojnarowska F, Calnan C. Contact and photocontact allergy to musk ambrette. *Br J Dermatol*. 1986;114(6):667–75.
57. Jackson RT, Nesbitt LT, DeLeo VA. 6-Methylcoumarin photocontact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1980;2(2):124–7.
58. Seite-Bellezza D, el Sayed F, Bazex J. Contact urticaria from cinnamic aldehyde and benzaldehyde in a confectioner. *Contact Dermatitis*. 1994;31(4):272–3.
59. Contact Urticaria From Cinnamic Aldehyde | JAMA Dermatology | JAMA Network. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/540722>. Zadnje pristupljeno: 17. svibanj 2024.
60. Tammannavar P, C P, Jain S, SV S. An unexpected positive hypersensitive reaction to eugenol. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009464. doi: 10.1136/bcr-2013-009464.
61. Yamamoto A, Morita A, Tsuji T, Suzuki K, Matsunaga K. Contact urticaria from geraniol. *Contact Dermatitis*. 2002;46(1):52. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460112.x.
62. Papa CM, Shelley WB. Menthol Hypersensitivity: Diagnostic Basophil Response in a Patient With Chronic Urticaria, Flushing, and Headaches. *JAMA*. 1964;189(7):546–8.
63. Bruze M, Mowitz M, Ofenloch R, Coenraads PJ, Diepgen TL, Elsner P, i sur. The significance of batch and patch test method in establishing contact allergy to

- fragrance mix I—EDEN Fragrance Study Group. *Contact Dermatitis*. 2019;81(2):104–9.
64. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, i sur. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195–221.
65. Ung CY, White JML, White IR, Banerjee P, McFadden JP. Patch testing with the European baseline series fragrance markers: a 2016 update. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):776–80.
66. Geier J, Schnuch A, Lessmann H, Uter W. Reactivity to sorbitan sesquioleate affects reactivity to fragrance mix I. *Contact Dermatitis*. 2015;73(5):296–304.
67. Groot AC de. *Monographs in contact allergy, volume 2.: Fragrances and essential oils* CRC Press Taylor and Francis; 2019. Dostupno na: <https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/publications/monographs-in-contact-allergy-volume-2-fragrances-and-essential-o>. Zadnje pristupljeno 20. svibanj 2024.
68. Mowitz M, Svedman C, Zimerson E, Isaksson M, Pontén A, Bruze M. Simultaneous patch testing with fragrance mix I, fragrance mix II and their ingredients in southern Sweden between 2009 and 2015. *Contact Dermatitis*. 2017;77(5):280–7.
69. Bourke J, Coulson I, English J, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):946–54.
70. Fisher AA. Patch testing with perfume ingredients. *Contact Dermatitis*. 1975;1(3):166–8.
71. Nijhawan RI, Matiz C, Jacob SE. Contact dermatitis: from basics to allergodromes. *Pediatr Ann*. 2009;38(2):99–108.
72. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1279 p.
73. Andersen KE, Johansen JD, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lepoittevin JP, i sur. The time-dose-response relationship for elicitation of contact dermatitis in isoeugenol allergic individuals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001 Feb 1;170(3):166–71.
74. Johansen JD, Andersen KE, Rastogi SC, Menne T. Threshold responses in cinnamic-aldehyde-sensitive subjects: results and methodological aspects. *Contact Dermatitis*. 1996 Mar;34(3):165–71.
75. Klaschka U. Contact allergens for armpits--allergenic fragrances specified on deodorants. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(6):584–91.

76. Bruze M, Johansen JD, Andersen KE, Frosch P, Goossens A, Lepoittevin JP, i sur. Deodorants: an experimental provocation study with isoeugenol. *Contact Dermatitis*. 2005;52(5):260–7.
77. Salam TN, Fowler JF. Balsam-related systemic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):377–81.
78. Fisher AA. Perfume dermatitis. Part I. General considerations and testing procedures. *Cutis*. 1980;26(5):458–63, 477.
79. Bruce A Brod, MD. Management of allergic contact dermatitis in adults – UpToDate- Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-allergic-contact-dermatitis-in-adults>. Zadnje pristupljeno: 21. svibanj 2024.
80. Guarneri F, Barbuzza O, Vaccaro M, Galtieri G. Allergic contact dermatitis and asthma caused by limonene in a labourer handling citrus fruits. *Contact Dermatitis*. 2008;58(5):315–6.
81. Andersson M, Hindsén M. Rhinitis because of toothpaste and other menthol-containing products. *Allergy*. 2007;62(3):336–7.
82. van Assendelft AH. Bronchospasm induced by vanillin and lactose. *Eur J Respir Dis*. 1984;65(6):468–72.
83. de Groot AC, Liem DH. Facial psoriasis caused by contact allergy to linalool and hydroxycitronellal in an after-shave. *Contact Dermatitis*. 1983;9(3):230–2.
84. Admani S, Goldenberg A, Jacob SE. Contact Alopecia: Improvement of Alopecia with Discontinuation of Fluocinolone Oil in Individuals Allergic to Balsam Fragrance. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):e57–60.
85. Goh CL, Ng SK. Bullous contact allergy from cinnamon. *Dermatosen Beruf Umw Occup Environ*. 1988;36(6):186–7.
86. Hoskyn J, Guin JD. Contact allergy to cinnamal in a patient with oral lichen planus. *Contact Dermatitis*. 2005;52(3):160–1.

Životopis

Rođena sam 26.2.2000. godine u Dubrovniku. Osnovnu školu Lapad i Osnovnu glazbenu i baletnu školu Luke Sorkočevića završila sam 2014. godine. Iste sam godine upisala Biskupijsku klasičnu gimnaziju Ruđera Boškovića u Dubrovniku. Maturirala sam 2018. godine i nastavila svoje obrazovanje na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh na trećoj godini studija. Tijekom studiranja aktivno sam sudjelovala na brojnim hrvatskim i međunarodnim studentskim kongresima. Također, članica sam Studentske sekcije za neuroznanost i dio organizacijskog tima za projekt "Sjeti me se". Tečno govorim engleski jezik, a francuskim se služim na početnoj razini.