

Reakcije preosjetljivosti na medicinske uređaje

Kamenečki, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:955027>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Kamenečki

Reakcije preosjetljivosti na medicinske uređaje

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

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 2022./2023.

Popis kratica:

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

EU – Europska Unija

CT – Computed tomography ili kompjuterizirana tomografija

MR – Magnetska rezonanca

NACD – North American contact dermatitis group

MHC – Major histocompatibility complex

DNK – Deoksiribonukleinska kiselina

PVC – Polivinil klorid

EKG – Elektrokardiograf

ICDRG - International Contact Dermatitis Research Group

Sadržaj

Sažetak

Summary

UVOD	1
KLASIFIKACIJA MEDICINSKIH UREĐAJA.....	2
PATOGENEZA KONTAKTNE PREOSJETLJIVOSTI	5
KLINIČKA PREZENTACIJA REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI	7
Očni kapci.....	8
Glava i vrat	8
Trup	10
Ruke	11
Amputirani ekstremiteti.....	12
Unutar tijela	13
POSEBNOSTI POJEDINIH ALERGENA	15
Nikal.....	15
Kobalt	15
Epoksidne smole	16
Akrilati	16
DIJAGNOSTIČKA OBRADA	17
Biopsija	18
In vitro testiranje	19
Patch ili epikutani test.....	19
TERAPIJSKI PRISTUP	23
ZAKLJUČAK	25
ZAHVALA	27
REFERENCE.....	28
ŽIVOTOPIS	38

Sažetak

Reakcije preosjetljivosti na medicinske uređaje

Luka Kamenečki

Pojam medicinski uređaji pokriva širok spektar stvari i aparata koji dolaze u kontakt s tijelom pacijenta i medicinskog osoblja. Materijali od kojih su izrađeni uređaji izazivaju kontaktne reakcije u predisponiranih osoba. Reakcija je imunološki posredovana te odgovara tipu IV reakcije po Coombsu i Gellu. Najčešći alergeni su ioni metala (nikal, kobalt, krom), plastični materijali (akrilati i epoksidne smole) i prirodni lateks. Reakcija se pojavljuje u akutnom i kroničnom obliku. Znakovi akutne reakcije su pruritus, crvenilo i vezikule. Znakovi kronične reakcije su zadebljanje kože i lihenifikacije na mjestu kontakta kože s uređajima. Najčešće mjesto reakcije su ruke koje čine pola svih incidencija. U slučaju prisutnosti ovih znakova i osnovane kliničke sumnje preporučeno je napraviti epikutani (patch) test. Epikutani test je zlatni standard u dijagnostici kontaktne reakcije. Test se provodi na leđima pacijenta te se koriste standardizirane serije alergena. U slučaju pozitivne reakcije, prva linija liječenja je izbjegavanje kontakta s izvorom alergena. Za uređaje koji su implantirani unutar tijela pacijenta to znači dodatne operacije i stres za organizam. Ovisno o težini kliničke slike, potrebna je lokalna ili sistemska terapija kortikosteroidima. Dodatno je preporučena terapija ublažavanja simptoma pomoću

neutralnih krema ili losiona te, ako je moguće, uvođenje barijere između izvora alergena i tijela pacijenta.

Ključne riječi: medicinski uređaji, kontaktna reakcija, epikutani test

Summary

Hypersensitivity reactions to medical devices

Luka Kamenečki

The term medical device covers a wide spectrum of things and devices that come into contact with the bodies of patients and medical personnel. Materials from which the devices are made out of cause contact reactions in predisposed people. The reaction is immunologically mediated and corresponds to the type IV reaction by Coombs and Gell. The most common allergens are metal ions (nickel, cobalt, chromium), plastic materials (acrylates and epoxy resins) and natural latex. The reaction comes in an acute and chronic form. The signs of an acute reaction are pruritus, redness and vesicles. The signs of a chronic reaction are skin thickening and lichenification on the site of the skins contact with the device. The most common site of the reaction are hands which make up half of all incidences. In the case of presence of these signs and a founded clinical doubt an epicutaneous (patch) test is recommended. The epicutaneous test is the golden standard in diagnosing contact reactions. The test is conducted on the backs of patients and a standardized series of allergens are used. In the case of a positive reaction, the first course of treatment is avoiding contact with the source of allergen. For devices which are implanted within the body of the patient it means additional surgeries and stress for the

organism. Depending on the severity of the clinical picture, a local or systematic therapy of corticosteroids is needed. Additional therapy of symptom mitigation by means of neutral creams or lotions and, if possible, introducing a barrier between the source of allergens and the body of the patient is recommended.

Key words: medical devices, contact reaction, epicutaneous test

Reakcije preosjetljivost na medicinske uređaje

UVOD

Pojam „medicinski uređaj“ označava nevjerojatno širok spektar stvari koje izbjegavaju čvrstoj definiciji. Svjetska zdravstvena organizacija ih definira kao instrumente, aparate, strojeve, implantate, reagense, materijale, software i bilo koje druge slične stvari koje proizvođač stvara s ciljem korištenja u medicinske svrhe. (1) Vidimo da je ova definicija jako nespecifična, no to je nužna posljedica činjenice da u svijetu postoji preko 2 milijuna uređaja registriranih u preko 7.000 kategorija, svaka od koje spada pod krov medicinskog uređaja. (1) Što se tiče same veličine industrije medicinskih uređaja, istraživač tržišta „Fortune Buisness Insights“ procjenjuje da je globalno tržište medicinskih uređaja u 2022. vrijedilo oko 495,46 milijarda dolara te projicira kako bi do 2029. godine ono vrijedilo 718,92 milijarde, što znači godišnji rast od 5,5%. (2) Ovaj veliki rast prati i veliki problem, a to je da su medicinski uređaji puno manje regulirani od farmaceutskih proizvoda i to predstavlja veliki izazov u praćenju njihove učinkovitosti i potencijalnih nuspojava. (3) U Europskoj uniji svaka zemlja članica je dužna uspostaviti regulatorna tijela koja prate usklađenost uređaja s relevantnim regulativama, u Hrvatskoj je to hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Medicinski uređaji imaju potencijal za razvoj nuspojava, no za razliku od farmakoloških lijekova, nuspojave koje se javljaju kao posljedica medicinskih uređaja su najčešće slabo prijavljene i proučene. (4,5) Nekoliko

studija su napravljene s ciljem procjene frekvencije nuspojava medicinskih produkata – studija u Americi je procijenila da se godišnje 454.383 posjeta hitnom prijemu može pripisati ozljedama prouzročenim medicinskim uređajima. (6) Analizom medicinskih kodova korištenih u otpusnim pismima, Samore *et al.* su pronašli da se godišnje preko milijun dijagnoza pripiše nuspojavama medicinskih uređaja po stopi od 6,3/1000 pacijent-dana. (7) Alergije, a time i kontaktna preosjetljivost, na materijale medicinskih uređaja se rijetko navode kao nuspojava i postoji vrlo malo studija koje se bave ovim problemom, a one koje postoje su najčešće na razini incidentnih izvještaja. (8) Najčešći prepoznati materijali koji uzrokuju reakcije preosjetljivosti su metali poput nikla, kobalta, željeza te ljepljiva, plastike i koštani cementi koji sadrže razne oblike akrilata i latekse. (8) Mehanizam nastanka kontaktne preosjetljivosti je klasičan primjer stanicama posredovane reakcije preosjetljivosti – tip IV po Coombsu i Gellu. (9) Molekule antigena ili haptena prodiru od izvora te dolaze u kontakt s lokalnim makrofagima i monocitima koji taj alergen prezentiraju prethodno senzibiliziranim T stanicama koje onda otpuštaju citokine i kemokine koji uzrokuju oštećenje tkiva. (9)

S pojavom mnogobrojnih novih uređaja koji koriste sve kompleksnije legure i plastike, od iznimne je važnosti da mogućnosti za testiranje na te nove alergene ih prate u stopu. Reakcija na alergene nije uvijek neposredna, nego ponekad ima odgodu i do 72 sata od izlaganja što čini znatnu poteškoću u identificiranju potencijalnih izvora reakcije. Jedini objektivni i praktični način za potvrdu dijagnoze je epikutani test. (10)

KLASIFIKACIJA MEDICINSKIH UREĐAJA

Kako bi se sistematiziralo i olakšalo regulatorima praćenje ogromnog broja različitih uređaja različite zemlje svijeta su uvele dodatne klasifikacije medicinskih uređaja. (3) Europska Unija je direktivom 1993. godine dodatno razlučila medicinske uređaje na kategorije: (11)

1. Uređaji napravljeni za dijagnozu, prevenciju, praćenje, liječenje ili olakšanje bolesti
2. Uređaji napravljeni za dijagnozu, praćenje, liječenje, olakšanje ili kompenzaciju ozlijeđe ili hendikepa
3. Uređaji napravljeni za istraživanje, zamjenu ili modifikaciju anatomije ili fiziološkog procesa
4. Uređaji napravljeni za kontrolu koncepcije
5. Uređaji napravljeni za dostavu informacija putem *in vitro* istraživanja primjeraka deriviranih od ljudskog tijela

Europska Unija je 2017. godine dodatno proširila ovu definiciju zbog potreba raščlanjivanja potencijalnih opasnosti koje su asocirane s medicinskim uređajima. (12) Od svih navedenih proširenih regulacija i definicija u ovoj EU regulativi, relevantni su nam: (3,12)

1. Trajanje uporabe
 - 1.1. „Prolazno” znači uobičajeno namijenjeno neprekidnoj uporabi u trajanju kraćem od 60 minuta.
 - 1.2. „Kratkotrajno” znači uobičajeno namijenjeno neprekidnoj uporabi u trajanju od između 60 minuta i 30 dana.
 - 1.3. „Dugotrajno” znači uobičajeno namijenjeno neprekidnoj uporabi u trajanju od više od 30 dana.

2. Mjesto aplikacije

2.1. Ne diraju površinu tijela

2.1.1. Dodatci – software, gestacijski kalkulatori, uređaji za pripremu farmaceutskih proizvoda

2.1.2. Uređaji povezani s biološkim uzorcima – glukometri, laboratorijska oprema

2.1.3. Uređaji koji djeluju na pacijenta – dermatoskopi, oftalmoskopi, radiološki uređaji (CT, MR)

2.2. Aplicirani na površinu

2.2.1. Samostalni – zavoji, ortoze, proteze

2.2.2. Povezani s drugim uređajem – elektrode, monitori kisika, vanjski defibrilatori, vanjske sonde ultrazvuka

2.3. Ulaze u tijelo

2.3.1. Kroz tjelesni otvor – endoskopi, laringoskopi, kolonoskopi,

2.3.2. Kroz površinu tijela – skalpeli, igle, infuzije

2.3.3. Implantirani – pacemaker, zamjenske leće, umjetni zalisci, ortopedski uređaji poput pločica, vijaka i zamjenskih zglobova.

Kroz ovu klasifikaciju, nacionalna regulatorna tijela, poput u Hrvatskoj HALMED imaju povećane mogućnosti u praćenju izvora nuspojava koje nastaju kao direktna posljedica medicinskih uređaja. Svaki od ovih nabrojenih stavaka su potencijalno direktni izvor alergena koji mogu uzrokovati reakciju preosjetljivosti. Najčešći materijali koji se nalaze u medicinskim uređajima, a koji uzrokuju reakcije po najnovijem NACD izvještaju (10,13) su nikal sulfat (17.5%), kobalt (6.2%), mješavina karba spojeva (4.6%), tiuram (3.4%), metakrilati (3.3%), etilakrilati (1.6%), metilakrilati (1.4%).

PATOGENEZA KONTAKTNE PREOSJETLJIVOSTI

Kontaktna preosjetljivost na medicinske uređaje je posredovana reakcijama T limfocita; ili pokretanjem upale preko $CD4^+$ limfocita ili izravnim ubijanjem ciljnih stanica preko $CD8^+$ limfocita. Molekule materijala iz medicinskih uređaja, poput soli metala, akrilata ili tiurama iz rukavica od lateksa se vežu na naše bjelančevine te ih time mijenjaju čime proizvode neoantigene koji su početna točka reakcije. (14,15) U prvom stadiju, stadiju senzibilizacije, osoba stupa u kontakt s antigenom kojega stanice prirođene imunosti, a najčešće su to dendritične stanice, apsorbiraju i prerade te prezentiraju preko MHC II molekula naivnim T stanicama. (16) U slučaju postojanja kompatibilnosti između prezentiranog antigena i receptora na T stanici te dovoljne aktivacije T stanice pomoću akcesornih molekula, doći će do aktivacije unutarstanične signalne kaskade s krajnjim ciljem povećanja genske ekspresije i maturacije T stanice. (17,18) Ovako aktivirane T stanice sazrijevaju specifične funkcije, proliferiraju te počnu migrirati van sekundarnih limfnih tkiva u potrazi za antigenom. $CD4^+$ limfociti su tada generalno okarakterizirani kao T helper ili T_H jer produciraju citokine i eksprimiraju površinske molekule s ciljem utjecanja na druge limfocite ili stanice imunskog sustava. (19) Klasificiraju se u tri različite kategorije s obzirom na koje citokine proizvode. T_H1 stanice predominantno proizvode interferon γ i tumorski faktor nekroze α (TNF- α) i time aktiviraju makrofage, T_H2 stanice proizvode interleukine 4, 5 i 13 koji promoviraju akumulaciju i ekspanziju eozinofila u ciljnom tkivu te T_H17 stanice proizvode interleukin 17 kritičan za funkciju i ekspanziju neutrofila. (20) $CD8^+$ limfociti sazrijevanjem dobivaju citotoksičnu funkciju te emigriraju u potrazi za odgovarajućim antigenima u MHC I kompleksu koji se eksprimira na tjelesnim

stanicama. (20) Pri reakcijama preosjetljivosti na neoantigene medicinskih uređaja najčešća oštećenja se događaju preko T_H1 stanica i posljedično aktiviranih makrofaga. (21) Kod ponovnog kontakta s antigenom ove senzibilizirane stanice su stimulirane te oslobađaju svoje kemokine koji regrutiraju makrofage u tkivo. Interferon γ aktivira makrofage i pospješuje njihovo otpuštanje posrednika inflamatornog oštećenja tkiva, (22) dok $TNF-\alpha$ pospješuje permeabilnost endotelnih stanica koji čine zid kapilara te direktno oštećuje stanice tkiva. (23) Makrofazi, ali i potencijalno aktivirani neutrofili preko T_H17 limfocita, produciraju reaktivne kisikove i dušikove spojeve koji oštećuju stanice tkiva preko oštećenja molekula DNK, oksidacije lipidnih membrana i lize proteina. Osim ovih spojeva, produciraju se i enzimi tipa metaloproteaza koji razgrađuju proteina stanica i endomatriksa. (24) $CD8^+$ limfociti uzrokuju apoptozu ciljane stanice tako da otpuste specijalizirane litičke granule koje sadrže perforin koji u ciljnim stanicama napravi poru u staničnoj membrani kroz koju tada limfocit ubaci proteaze koji započnu apoptotičku kaskadu. (20,25)

Ove sve reakcije nastaju 48 do 72 sata nakon kontakta s antigenom jer zapravo postoji jako niski broj cirkulirajućih limfocita te im time treba vremena da prođu kroz sve navedene korake. (10) Nakon aktivacije i oslobađanja citokina, T limfociti podilaze programiranoj apoptozu koja ima svrhu vremenskog limitiranja trajanja upalnog procesa te uspostave homeostaze. (18) Osim programirane stanične smrti, homeostaza se uspostavlja pomoću protuupalnih citokina poput interleukina 10 te prostaglandina, deaktivacije unutarstaničnih signalnih puteva i početka postupalnog popravka tkiva. (26–28)

KLINIČKA PREZENTACIJA REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI NA MEDICINSKE UREĐAJE

Izvori reakcija preosjetljivosti su mnogobrojni te najčešće dolaze iz profesionalnog okruženja kao štetnosti pri radu. No, sami antigeni, poput iona metala ili plastika, ne razlikuju se od izvora do izvora, bilo da dolaze u obliku medicinskih uređaja, nakita ili kao čestica u industriji. (29) Pri uzimanju anamneze, okruženje u kojem je nastala reakcija nam može pomoći pri sužavanju izbora mogućih antigena. No, bez obzira na sam antigen, uniformni simptom kontaktnih dermatitisa je pruritus. (29) Od velike važnosti je i mjesto kontakta na tijelu te podatak nalazi li se uređaj na koži ili unutar tijela. Daljnja podjela je na akutni i kronični oblik. Za akutni oblik se smatra da se razvije unutar 24 do 48 sati (30) nakon kontakta s alergenom te da traje od 1 do 4 tjedna te se dalje dijeli na eritematoznu fazu, vezikuloznu fazu i madidirajući stadij. Specifičnosti eritematoznog stadija su oštro ograničeni eritem i edem, vezikuloznog stadija su vezikule i ponekad bule te madidirajućeg stadija su erozije i vlaženje kože. (31) Edem je najizraženiji u područjima tijela s rahlim tkivom, poput kapaka ili genitalnog područja. (29) Vezikule su ispunjene bistrim, transudativnom tekućinom te se znaju ili spajati u bule ili rupturirati. Ruptura vezikula na koži ostavlja erodirani izgled, no ta tekućina ne sadrži veliku količinu antigena te se time reakcija ne širi na dijelove tijela u kontaktu s tekućinom. (29) Kronični oblik može nastati kao evolucija akutnog oblika zbog stalne izloženosti antigenima, no može nastati i bez ikakvih znakova akutne faze. Karakteristični znakovi kroničnog oblika su neoštri rubovi, hiperkeratoza, lihenifikacija, stvaranje fisura i tendencija širenja reakcije. Nokti postaju distrofični. (32). Za razliku od akutnog oblika koji prolazi kroz stadije, u kroničnom obliku se sve vrste lezija pojavljuju u isto vrijeme. (30) Povezano stanje koje

je se pojavljuje kod bolesnika sa suhom i iritiranom kožom je numularni dermatitis. U bolesnika s ovom vrstom dermatitisa nerijetko se nalazi preosjetljivost na nikal, kobalt, krom i akrilate. (33,34) Može se pojaviti bilo gdje na tijelu osim na licu i vlasištu. Imaju okrugli oblik nalik na kovanicu, odakle mu i ime, te se znaju zadržati više tjedana. (35) Što se tiče anatomske podjele pojave reakcija, različiti dijelovi tijela imaju svoje specifičnosti i uređaje koji najčešće uzrokuju reakcije:

Očni kapci

Oni su jedni od najosjetljivijih dijelova tijela, primarno jer im je dermis tanji od ostatka tijela. Izrazito su osjetljivi na antigene iz zraka poput peludi ili čestica metala nastalih u industrijskoj proizvodnji. (36) Edem je najizraženiji znak te uz njega se jako često pojavljuje i konjunktivitis. (37) Od medicinskih uređaja i preparata, kontaktnu reakciju najčešće uzrokuju adhezivne trake i lijepila na njima rađeni od terpena, smola i akrilata, kontaktne leće rađene od plastike i akrilata i konzervansi u tekućinama za kontaktne leće poput timerosala te utezi za kapke koji su najčešće rađeni od metala poput zlata. (37–43)

Glava i vrat

Debljina kože glave jako varira od područja do područja tako da je područje tjemena izrazito debelo te time manje podložno reakcijama preosjetljivosti, dok je koža u periorbitalnom i periaurikularnom području tanja te time osjetljivija. Od specifičnih reakcija od posebnog su interesa reakcije na naočale, nazalne kanile, slušne aparate te stetoskope. Kontakt naočala s kožom se odvija u dva područja, periaurikularno i nazalno te se tamo reakcija i događa. Najčešći materijali za izradu okvira naočala su plastika na

bazi celuloze poput acetilceluloze i celuloze propionata, no smatra se kako su glavni alergeni u takvim naočalama primjese za stabilizaciju materijala. (44) Nikal, kobalt, krom, zlato, titan i njihove legure su najčešći metali korišteni pri izradi naočala te svi potencijalno uzrokuju kontaktne reakcije, no nikal je najreaktivniji od navedenih metala. (45,46) Skoro sve moderne naočale imaju nosne kontakte napravljene od plastike koji sadrže primjese akrilata. Ti akrilati poput metilakrilata, etilakrilata i butilakrilata su potencijalni izvori reakcije koja je anatomski limitirana na dio nosa u doticaju s jastučićima naočala. (47) Nazalne kanile su najčešće rađene od PVC-a s primjesama poput stabilizatora i epoksidne smola. U osoba koje razviju reakciju, promjene će se najčešće javiti na gornjoj usni, filtrumu nosa i obrazima. Osobe najčešće razviju reakciju na epoksidnu smolu te zamjenom kanule izrađenu od čiste PVC plastike reakcija prestaje. (46,48,49) Slušni aparati su česti izvor alergijskih kontaktnih reakcija jer su rađeni od plastika s visokim senzibilizacijskim potencijalom poput akrilata, polivinila i polietilena. U dvije različite studije iz Skandinavije, metakrilati su pronađeni kao najčešći senzibilizatori. (50,51) Isto tako su pronašli da su slušni aparati napravljeni od silikona dobro tolerirana alternativa aparatima na bazi akrilata. (50,51) Posebno se treba naglasiti i kontaktna reakcija u medicinskih djelatnika na stetoskope. Ona se može manifestirati na dva načina, kroz dio koji se stavlja u uho – olive te preko metalnog i gumenog dijela kojeg medicinsko osoblje često stavlja oko vrata. Olive su često rađene od PVC-a koji ima stabilizacijske primjese te mogu uzrokovati kontaktnu reakciju u ušima te na stražnjoj strani vrata. Metalni dijelovi stetoskopa su najčešće rađeni od legura s primjesama nikla koja proizvodi tanku, bilateralnu reakciju na vratu pojedinca. Gumeni dijelovi su najčešće rađeni od PVC-a ili lateksa koji su oba potentni senzibilizatori. Preporuka za medicinsko osoblje koje ima

preosjetljivost na komponente stetoskopa je da stetoskop nosi u džepu, a ne oko vrata.
(46,52,53)

Trup

Nalazimo kontaktne reakcije povezane s stomama gastrointestinalnog i urinarnog trakta te reakcije povezane s materijalima elektroda EKG-a. Stome su umjetni otvori koji povezuju unutrašnjost gastrointestinalnog ili urinarnog trakta s površinom tijela. Peristomalna koža je posebno osjetljiva za razvoj kontaktne preosjetljivosti zbog izloženosti tekućinama iz navedenih traktova te zbog okluzije stomalnim vrećicama. Tipična pojava oko stomalnog područja je izražen pruritus te kružno širenje dermatitisa. Najčešće prijavljeni uzrok je stomalna vrećica, točnije epoksidna smola koja se koristi kao adheziv na kožu. (54). Često je prijavljena preosjetljivost na metakrilatne polimere s viskom sposobnošću adhezije na vlažna područja. (55) Zbog velikog broja raznolikih potencijalnih alergena u stomalnim vrećicama i adhezivima, od velike je važnosti provođenje epikutanog testiranja koje uključuje testiranje na gumene alergene, smole, epoksidnu smolu, konzervanse, akrilate, antibiotike i parfeme koji bi se mogli nalaziti u adhezivnoj traci stomalne vrećice. Reakcije oko ureostomalne vreće su specifične po tome što stvaraju kruste koje sadrže kristale amonijeva fosfata na stomalnoj mukozii. Zbog svoje teksture, mogu raditi ekskrijacije na koži te stvoriti pseudoepiteliomatoznu hiperplaziju. (56) Elektrode EKG-a mogu biti u kontaktu s kožom na više načina; preko gela, adhezivnih traka ili metalnih elektroda.. Postoji veliki broj gelova na tržištu s različitim sastojcima od kojih su prijavljene reakcije na parabene (57) i propilen glikol

(58,59). Adhezivne trake su najčešće rađene na bazi akrilatnih ljepila i formaldehidnih smola koji su i izvori reakcija preosjetljivosti (60–63). Metalne elektrode mogu proizvesti reakciju ako su rađene od legure koja sadrži senzibilizirajuće metale poput nikla, kobalta i kroma. Medicinsko osoblje i pacijenti su podložni nastanku reakcija preosjetljivosti jer oboje dolazi u direktni kontakt s elektrodama. (46)

Ruke

Više od polovice svih kontaktnih dermatitisa se događaju na rukama. (29) Dorzalna strana ruku je češće pogođena zbog tanje kože i veće koncentracije dendritičnih Langerhansovih stanica. (64,65) Reakcije na rukama predstavljaju veliki dijagnostički problem zbog velikog broja potencijalno senzibilizirajućih tvari s kojima ljudi svakodnevno rukuju. Velika većina medicinskih uređaja, a to uključuje i rukavice, pogotovo oni koji se ne trebaju rukovati u sterilnim uvjetima, dolazi u kontakt s kožom ruke te može prouzrokovati reakciju. Alati poput škara, kliješta, pinceta i slično, napravljeni od nikla predstavljaju najveći problem jer mogu prouzročiti reakciju i na pacijentu i na medicinskom osoblju te postoje dokazi da, čak i ako se nose rukavice, soli nikla ih penetriraju te mogu uzrokovati kontaktnu reakciju. (66) Da bi se zaštitilo osoblje senzibilizirano na nikal, potrebno je učestalo mijenjanje rukavica. (66) Jedna od najčešćih kontaktnih reakcija na medicinske uređaje je reakcija na rukavice. Alergijske reakcije na gumene rukavice koje sadrže tvari poput merkaptobenzotijazola, tiurama i prirodnog lateksa predstavljaju najčešće kontaktne reakcije u kirurga. Prevalencija alergija na lateks u nekim zemljama doseže i do 17%. (67) Reakcije na aditive u gumenim rukavicama poput merkaptomiksa i tiurama dosežu i do 14,7%. (68) Najčešća prezentacija je u obliku reakcije koja prekriva cijelu ruku te naglo prestaje s rubom rukavice. (69) U medicinskom okruženju reakcije na

rukavice postavlja ogroman financijski problem jer do 21% prijavljenih profesionalnih bolesti alergijskih kontaktnih reakcija je na rukavice. (70) Cijena prelaska na hipoalergene rukavice je prilično visoka, no procjenjuje se da bi cijena potpune nesposobnosti za rad od samo 1% djelatnika i parcijalne nesposobnosti za rad 2% radnika bila puno veća. (67) Propusnost rukavica nije samo problem pri prolazu metala poput nikla, ona je veliki problem pri ortopedskim operacijama gdje akrilatni koštani cement propušta kroz rukavice te uzrokuje reakcije na rukama ortopeda. Akrilatni koštani cement je mješavina polimetilnog metakrilata i akrilnog monomera. Ono je snažno otapalo te proizvođači navode da ne bi smio doći u kontakt s gumenim rukavicama, no to je gotovo nemoguće zbog raširenosti korištenja gumenih rukavica po operacijskim salama. Preporučeno je nositi dva para rukavica te njihovo zamjenjivanje čim se završi s radom s akrilatima. (71) Simptomi alergijskih reakcija ruku na akrilate su osjećaj suhoće, stvaranjem ragada te parestezija vrhova prstiju u obliku trnjenja, osjećaja gorenja i gubitka taktilnog osjeta. Parestezija može trajati tjednima nakon kontakta. Razlog ovome je najvjerojatnije u snažnoj liposolubilnosti akrilatnih monomera koji penetriraju kožu te direktno utječu na živce vrhova prstiju. (72,73)

Amputirani ekstremiteti

Koža amputiranih ekstremiteta podnosi veliki stres zbog proteza koje se svakodnevno spajaju na njih. Postoje dvije vrste spajanja proteza s tijelom, u konvencionalne proteze amputirana okrajna sjeda u udubinu te se proteza spaja remenima i poveznicama s ostatkom tijela, dok modernije, sukcijske proteze funkcioniraju na principu vakuma gdje pacijent stavi amputiranu okrajnu i pomoću ventila istisne zrak i stvori negativni pritisak naspram atmosfere koji drži protezu na mjestu. Sukcijske proteze se bolje drže, no

stvaraju više stresa i trenja na kožu te su česti problemi stvaranja cista, dermatitisa i edema na amputiranim okrajinama. (46) Udubine proteza su najčešće rađene od plastika i tvrdih smola koje su završene s slojem laka. Epoksidne smole se koriste za formiranje izgleda udubine u kojeg se stavlja amputirana okrajina. Ako smole nisu formirane do kraja, one mogu biti potentni izvor reakcija. (74–76) U novijim protezama akrilatni spojevi se koriste umjesto smola te oni isto mogu proizvesti kontaktnu reakciju na nositeljima. (77,78) Alergija na tiuram ili merkaptobenzotijazole u gumama može uzrokovati kontaktnu reakciju ako proteza ima gumeni dio. Tioureja je vrlo česti uzrok kontaktnih reakcija u neoprenskim gumama. (79) Metalne proteze su u moderno doba iznimno rijetke jer se teži smanjenju sveukupne težine te se time prelazi na plastike i sintetske materijale. (46,80) Ako se nalaze metalni dijelovi, reakciju najčešće uzrokuju nikal i kobalt. (81) Higijena proteza i pravilno nošenje su imperativni za osobe koje ih koriste jer nečiste proteze se lako lijepe na kožu osoba te nepravilni spoj iznimno iritira kožu koja time ima veće mogućnosti za razvoj reakcija jer senzibilizirajući agensi lakše prolaze u dermis gdje ih prepoznaju stanice imunosnog sustava. (82)

Unutar tijela

Implantati unutar tijela se dijele na statičke poput vijaka, pločica i pacemakera, te na dinamičke poput umjetnih koljena i kukova. Većina modernih ortopedskih proteza se rade od plastike i metala. Najčešći metali koji se koriste danas su vitalij, koji je legura kobalta, kroma i molibdena, nitinol koji je legura nikla i titana nehrđajući čelik i titanij, vrlo često u kombinaciji s molibdenom i paladijem. (46,83) Reakcije na ortopedske implantate se dijele na tri vrste: lokalizirani dermatitisi, generalizirani dermatitisi i ekstrakutane reakcije. (83) Lokalna reakcija je najčešća i obično se pojavljuje iznad mjesta implantacije i oko

ožiljka. Znakovi su najčešće pruritus, edem i crvenilo. Ona se povlači s uklanjanjem implantata. (83,84) Vrlo rijetko može nastati generalizirani oblik dermatitisa. On je puno rjeđe opisan, te se najčešće opisuje generalizirani oblik ekcematoznog dermatitisa koji se povlači ubrzo nakon uklanjanja metalnih pločica. (85,86) Ekstrakutane reakcije se obično pojavljuju kao labavljenje implantata, bol, sporo zarastanje i edem lokalnog tkiva. (86,87) Iako je upitna temporalna veza labavljenja implantata jer neki autori smatraju da zapravo labavljenje implantata je to koje prouzrokuje senzibilizaciju i reakciju, a ne obratno. (88,89) Trenutna saznanja predlažu da su reakcije na metale u implantatima izrazito rijetke te da bi se predoperativno trebale testirati jedino one osobe koje od prije imaju poznate reakcije na metale, a nikako sve osobe kojima se ugrađuje implantati ili bolesnici s atopijom. (90,91) Puno se češće javlja reakcija na koštani cement. Jedna serija od ukupno 239 osoba je pokazala da je čak do 24,8% njih razvilo reakciju. (92) Najčešći sastojci koštanih cementa koji su se pokazali kao izvori reakcija su polimetil akrilati, benzoil peroksidi i N,N-dimetil-p-toulidini. Jedna kohorta je pokazala da 6 mjeseci nakon implantacije, čak 25% ljudi je imalo pozitivnu reakciju na akrilate. (93) Reakcije na sastojke koštanih cementa puno češće uzrokuju labavljenje i neuspjeh implantacije. (86) Implantabilni uređaji poput pacemakera se sastoje od mnogo različitih komponenti, no ono što dolazi u kontakt s tkivom osobe je najčešće kućište građeno od metala poput titana ili umjetnih materijala poput epoksidne smole ili silikona. Reakcija je najčešće lokalizirana iznad mjesta implantacije te prati generalni oblik uređaja. (94) Ova vrsta reakcije na medicinske uređaje je iznimno rijetka te se u literaturi većinom spominje kroz sporadične prikaze slučajeva. (95–97) Andersen (95) je opisao da mijenjanje pacemakera u kućištu od epoksidne smole s pacemakerom u titanijskom kućištu može riješiti tegobe pacijenta.

POSEBNOSTI POJEDINIH ALERGENA

Nikal

Nikal je najčešći kontaktni alergen u industrijaliziranim zemljama. Smatra se da je oko 8% do 19% ljudi alergično na njega te da je prevalencija u ženama četiri do deset puta veća nego u muškaraca. (98,99) No, implementacijom Europskih direktiva o niklu, prevalencija se postupno smanjuje. (100,101) U prošlosti, on je bio jedan od glavnih razloga trajne nesposobnosti za rad među dermatološkim uzrocima (102), no sada se reakcije na njega uglavnom javljaju u industrijskom i zdravstvenom sektoru. (103,104) Kiruški klipsevi su najčešći izvor senzibilizacije na nikal u medicinskom okruženju. (105) Elicitacijska doza je bolje istražena te se pokazalo da čak 5 p.p.m može uzrokovati reakciju. (106) Reaktivnost na nikal je doživotna, ali osobe mogu pokazati veliki raspon reaktivnosti na dozu tokom svog života. Jedna studija je pokazala da se tijekom godine u istoj osobi, koncentracije otopina nikla mogla razlikovati čak 250 puta pri izazivanju reakcije. Vrlo često se reakcija javlja popratno s drugim metalima, najčešće s kobaltom i kromom. (107–109) Akutna klinička slika prezentira edematoznu i eritematoznu kožu s papulama i vezikulama, dok je u kroničnoj slici suha koža s fisurama i koja se ljušti. (98)

Kobalt

Kobalt je deseti najčešći senzibilizator u Sjedinjenim Američkim državama s prevalencijom od 6,2% u testiranih. (13) Najčešće dolazi u obliku kobaltovih oksida koji se dodaju u legure da se poboljšaju mehanička svojstva. Iako se reakcija na kobalt često javlja zajedno s niklom, netočno je tvrditi da se javlja isključivo uz nikal. Edaman je našao da oko 32% pacijenata u grupi nema popratnu alergiju na nikal. (110)

Epoksidne smole

Pokrivaju široki spektar materijala koji se koristi i kao adhezivi, ali kao i osnovni materijal. Epoksidne smole su mješavine raznih tvari, a ono što najčešće stvara reakciju su fileri, pigmenti, plastifikatori i otapala. Većina epoksidnih smola koja se koriste se baziraju na diglicidnom eteru bisfenola A. Osoba može reagirati sa svakim od navedenih tvari. Pri izradi medicinskih uređaja najčešće se koristi u svom tvrdom obliku kao kućište ili kao adheziv koji spaja plastiku s kožom. (111)

Akrilati

Akrilati su plastični materijali nastali polimerizacijom monomera akrilne i metakrilne kiseline, njihovih estera akrilata i metakrilata, cijanoakrilata, akrilonitrila i akriloamida. (112) U medicinskim uređajima se mogu naći kod očnih, dentalnih i vaskularnih proteza, umjetnih srčanih zalistaka, umjetnih zglobova, kontaktnih leća, naočala, infuzijskih sistema, adheziva na trakama, dijabetičkih pumpi i sl. (111) Važno je naglasiti da kontaktne reakcije uzrokuju monomeri akrilata, jer se u polimeriziranom obliku smatraju inertnima i stabilnima, no pri polimerizaciji uvijek ostane monomernih rezidua koje mogu biti uzrok reakcije. (113,114) Polimeri metakrilata, etilakrilata i butil akrilata se koriste pri izradi akrilatnih guma. One su prisutne u okvirima naočala, slušnim i dentalnim pomagalicama. (113) Cijanoakrilati se koriste kao lijepila i poznata su pod imenom *super ljepilo*. Jako brzo polimeriziraju te nemaju poznatih otapala. U medicinske svrhe se koriste kao lijepilo za proteze te lijepilo za tkivo. Mogu rijetko izazvati reakciju, a ona se događa na oktilcijanoakrilat, poznatiji kao dermabond. (115,116) Medicinske adhezivne trake najčešće koriste akrilne estere u svom ljeplju. Pokazano je da se reaktivnost akrilatnih

estera smanjuje s povećanjem esterne grupe. (117) Gumene rukavice ne pružaju dobru dugotrajnu zaštitu jer akrilati spremno prolaze kroz njih. (71) Za dugotrajniji rad s akrilatima, preporuča se nošenje dviju rukavica, polietilenska rukavica koja bi trebala biti nošena ispod nitrilne rukavice. (118) Akrilati mogu senzibilizirati pri jako niskim koncentracijama te su javljeni slučajevi aktivne senzibilizacije pri epikutanim testiranju. (119,120) Pri provođenju samog testa, vazelin je poželjna podloga jer su alkohol i aceton pospešivači polimerizacije. (121)

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Zbog vrlo često nespecifičnih simptoma, kliničaru je vrlo važno detaljno uzimanje povijesti bolesti i opisivanja promjena na koži. Povijest bolesti bi trebalo uključivati vrijeme nastanka simptoma te mogući kontakt s alergenima, raspoznavanje potencijalnih uzroka pomoću oblika lezije, evoluciju lezija, opis radnog okruženja s opisom izloženosti antigenima, njihovoj dozi, frekvenciji i trajanju kontakta, zaštitnim čimbenicima poput rukavica i maska te agraviirajućih čimbenika poput vlage, temperature i trenja na kožu, epidemiološko stanje i eventualna postojanost sličnih simptoma kod bližnjih i suradnika te prijašnje incidencije sličnih simptoma. (32) Kod medicinskih uređaja, proizvođač bi trebao navesti sve potencijalne alergene i iritanse kako bi, ako dođe do reakcije, testiranje moglo biti ciljano provedeno te uzrok bio uklonjen. Alergijski i iritativni kontaktni dermatitis se često pojavljuju udruženo te ponekad iritativni dermatitis producira alergijski zbog oštećenja kože i povećane penetracije alergena. (32)

Biopsija kožnih i sluzničkih promjena

Biopsija kože može pomoći pri diferencijaciji kontaktnog dermatitisa s stanjima koja imaju sličnu sliku poput psorijaze, svraba, lichen planusa i brojnih drugih dermatoza. (122)

Promjene na bioptatu kože ovise o težini i vremenu od nastanka reakcije. U eksperimentalno induciranoj reakciji, promjene nastaju 4 do 8 sati nakon kontakta. Prva promjena koja se vidi je pojava limfocita perivaskularno u dermisu koji nakon nekoliko sati migriraju u epidermis. Tijekom tog vremena se isto vidi i fokalna spongioza, tj. intracelularni edem u bazalnom sloju, koji je i snažan diferencirajući faktor između alergijskog i iritativnog dermatitisa jer se često pojavljuje pri alergijskom, a vrlo rijetko pri iritativnom dermatitisu. Ove promjene su na vrhuncu 24 do 48 sati nakon početka reakcije. (123) Eozinofili su prisutni i u dermisu i u epidermisu te 24 sata nakon reakcije, bazofili se počinju pojavljivati. Oko 3. dana, javljaju se i mastociti, koji svoj broj povećavaju lokalnom replikacijom, što objašnjava kasniju pojavu. (122) Zbog povećane vaskularne permeabilnosti može se naći i pokoji eritrocit intracelularno te se vide papilarni edemi i depoziti fibrina u dermisu. Nakon 48 do 72 sata, upala staje te počinje čišćenje s pomoću makrofaga. (124) U akutnom stadiju biopsija se vrlo rijetko radi, najčešće se radi danima ili mjesecima nakon reakcije. U ovom slučaju se vidi subakutna ili kronična upala koju je skoro nemoguće razlikovati od numularnog dermatitisa ili kroničnog lihen simpleksa. (125) Može se uočiti akantoza s hiperkeratozom i malo parakeratoze te prividni intracelularni edemi koji su zapravo distribuirani glikogen. (122)

In vitro testiranje

Jedan od dijagnostičkih alata je test transformacije limfocita koji se temelji na proliferaciji pacijentovih memorijskih T limfocita deriviranih iz njegove periferne krvi. (126) U kontaktu s specifičnim dozama pročišćenog alergena, limfocitne stanice proliferiraju i ovaj rast se mjeri minutnom potrošnjom dodanog radiooznačenog timidina gdje povećanje potrošnje označava proliferaciju specifičnih T limfocita. (32,126) Ovaj test ima nekoliko nedostataka te se time više koristi u akademske, a ne kliničke svrhe. Prvo, alergeni moraju biti u svom čistom obliku, što van laboratorijskog okruženja nikad nije slučaj. Drugo, *in vitro* proliferacija limfocita ne označava klinički manifestnu reakciju. Treće, nove studije pokazuju da je većina alergen specifičnih T limfocita u koži, a ne u krvi. (127) Time senzitivnost krvnih limfocita nije nužno visoka. I četvrto, ovaj test je težak i dugotrajan za izvođenje te ima limitiranu osjetljivost i specifičnost. (32)

Epikutani ili patch test

Epikutani test je zlatni standard u dijagnozi alergijskih kontaktnih reakcija. (29,32) Prvi rudimentarni test su osmislili Jadassohn i Bloch 1895. godine testiranjem zbog sumnje da je osip njihovog pacijenta nastao zbog osjetljivosti na živu. (128) U modernom testu, poznata količina antigena je primijenjena na površinu kože s pomoću podloge poput filter papira ili impregniranog gela. (30) Test obično traje par dana jer je toliko potrebno za razvoj reakcije. (29) Zbog već opisanog rizika sezibilizacije pojedinaca na ispitivane alergene, preporučeno je raditi test samo onda kada ima klinička sumnja na alergijsku reakciju. (119,120) Test se mora izvoditi na čistoj koži bez drugih lezija, pacijentov dermatitis mora biti dobro kontroliran te se obično čeka oko 3 tjedna od rezolucije

prijašnjih lezija. Normalno se koriste leđa, ali ako je broj testiranih alergena dovoljno malen, obično se onda koriste vanjske strane nadlaktica. Testiranim osobama se savjetuje da se tijekom testnog razdoblja ne tuširaju te da izbjegavaju vježbanje i rad zbog kojeg bi znojili. (29) Zbog velikog broja opisanih kontaktnih alergena (10) proizvođači setova za testiranje obično odabiru najčešće izvore alergena kako bi pokrili što veći mogući broj slučajeva. U svijetu postoji par najčešćih korištenih setova alergena, a to su Europska osnovna serija, čiji se modificirani oblik koristi u Hrvatskoj, Sjevernoamerička standardna serija te T.R.U.E. testna serija. Kako izlaze novi epidemiološki podatci te kako se mijenjaju materijali s kojima dolazimo svakodnevno u kontakt, tako se mijenjaju paneli gdje se novi alergeni nadodaju, a stari izbacuju. (129) U slučaju sumnje na nestandardni alergen, postoji mogućnost korištenja specijalnih testova, no reakcija se može smatrati valjanom jedino ako uz testiranu osobu, deset zdravih volontera bude testirano. Ako nema mogućnost testiranja volontera, provođenje testa na nestandardne alergene se ne bi smjelo provoditi. (30) Posebnu pozornost proizvođači setova trebaju obratiti na koncentraciju alergena jer premala doza neće izazvati reakciju, a prevelika doza izaziva iritativnu reakciju. Time, pri provociranju reakcije koristimo dozu po jediničnom području te svaki od par načina administracije testova koristi vlastite, unaprijed određene koncentracije. (130) Najčešći način administracije epikutanog testa je preko takozvanih Finnovih komora. To su plosnati aluminijski diskovi, 8 mm u dijimetru, spojeni na adhezivnu traku s udubinom u sebi u koju se stavlja antigen. (30,129) Za vodene podloge, oni se prenose na filter papir na jedan od tri načina: mikropipetom, kapanjem iz plastične bočice ili saturacijom filter papira s velikom količinom otopine čiji se višak prije primjene na kožu obriše. (129) Prijenos mikropipetom je preporučen jer se

točno može izmjeriti preporučenih 15 mikrolitara vodene suspenzije alergena. (131) Za alergene suspendirane u vazelinu, preporuča se stavljanje 20 miligrama. Ova doza se postiže tako da pri aplikaciji suspenzija ispunjava udubinu diska, ali ne izlazi van njihove granice. (132) Nakon aplikacije antigena na testne trake, one se lijepe na leđa te time okludiraju površinu kože što pomaže pri penetraciji antigena u kožu. (129) Okluzija alergenima traje dva dana. Trenutno nema dokaza koji bi podržali skraćivanje trajanja okluzije. (133,134) Dan na kojem se aplicira test se zove nulti dan, ili D0. Testne trake se skidaju nakon drugog dana, D2 kada će se onda nakon 15 minuta do sat vremena napraviti prvo čitanje rezultata. Drugo čitanje se obavezno događa na D3 ili D4. Za neke alergene, najčešće farmakološki, je potrebno i treće čitanje između D5 do D10, najčešće je to D7. (135–138) Za očitavanje reakcije koriste se kriteriji ICDRG-a (135,139) koji se mogu vidjeti u tablici 1. Pozitivnom reakcijom se smatra svaka koja zadovoljava kriterij koji ima + za simbol. Ako su na D3 one pozitivne, to se smatra alergijskom reakcijom. Pri upitnoj reakciji je potrebna daljnja provjera, pacijentu će možda biti potrebno ponoviti test s više različitih koncentracija suspektog alergena. (129)

Tablica 1 – kriteriji očitavanja reakcija u epikutanom testu prema ICDRG kriterijima (135)

Simbol	Izgled	Očitanje
–	Bez reakcije	Nema reakcije
?+	Samo blagi eritem	Upitna reakcija
+	Eritem, infiltracija, moguće papule	Slaba pozitivna reakcija
++	Eritem, edem, papule, vezikule	Snažna pozitivna reakcija

Simbol	Izgled	Očitanje
+++	Intenzivni eritem, edem, bule	Ekstremna pozitivna reakcija
IR	Nekroza, pustule	Iritacijska reakcija

Crescendo tip reakcije, gdje se reakcija pojačava i do 96 sati nakon micanja okluzije je tipično za alergijsku reakciju. (30) Važno je korelirati rezultate testa s drugim kliničkim očitanim podacima. Svaka pozitivna reakcija na neki alergen ne predstavlja klinički relevantan podatak jer je moguće da pacijent nema kontakt s navedenim alergenom ili je imao kontakt u prošlosti pa je zaostala senzibilizacija (30) Ovisno o broju pozitivnih reakcija imamo monovalentnu, kada je samo jedan testirani alergen pozitivan, oligovalentnu, kada je pozitivna reakcija na 2 do 4 alergena koji su obično kemijski slični ili dolaze iz sličnih ekspozicijskih izvora, polivalentni, kada je pozitivna reakcija na više od 5 alergena. (30) Pri polivalentnoj reakciji moguće je testirana osoba ima polivalentnu senzibilizaciju ali je moguće i da se dogodio sindrom ljutih leđa gdje je od prije postojeći dermatitis reagirao na test te time proizveo lažno pozitivne reakcije. (30,140) U ovom slučaju je potrebno pričekati 3 do 4 tjedana te ponovno testirati samo pozitivne alergene. Važno je svaku pozitivnu reakciju diskutirati s pacijentom kako bi se identificirali svi mogući izvori alergena, načini kako ih se može izbjeći te potencijalne dodatne pretrage koje bi se mogle provesti.

TERAPIJSKI PRISTUP

Liječenje akutnog i kroničnog kontaktnog dermatitisa izazovan je problem. U obzir trebamo uzeti fazu dermatitisa, zahvaćeno područje i pacijentovu vrstu kože. Prvi korak pri liječenju svih kontaktnih dermatitisa, uključujući i reakcija uzrokovanim medicinskim uređajima, je izbjegavanje alergena. Pacijente je potrebno educirati o svim mogućim izvorima alergena te načinima kako da ih izbjegnu. U slučaju da se ne može izbjeći kontakt s alergenom, a najčešće je to u profesionalnim okruženjima, potrebno je uvesti barijere između kože i alergena. (29) To može biti u obliku rukavica izrađenih od materijala za koje znamo da ne izazivaju reakciju, stavljanje nealergijskih krema te modifikacija stvari izvora alergena tako da više nisu izvor, npr. stavljanje drške na alat koji ima nikal u sebi. (29) Veliki je problem kada je izvor alergena proteza ili aparat ugrađen u tijelo pacijenta što znači dodatne operacije kako bi se oni uklonili te zamijenili s nealergenim alternativama. Eritematozna faza obično prolazi spontano. Ublažujuće kreme i losioni su preporučeni, dok bi se paste trebale izbjegavati. Vezikule u vezikuloznoj fazi je najbolje prekriti s losionom. U slučaju većih i konfluirajućih vezikula, hladne komprese su preporučene jer hlade kožu i upijaju tekućinu iz rupturiranih vezikula. Kompresama se može pridodati astringens poput aluminijevog sulfata i kalcijevog acetata. (141) Ako su vezikule na velikoj površini tijela, preporučena je kupka. Za madidirajući stadij su isto preporučene kupke i hladne komprese, no one se ne bi smjele primjenjivati više od 2 do 3 dana. Nakon njih, preporuča se uporaba hidrofilne kreme. Pri kroničnom stadiju gdje je koža hiperkeratotična i lihenificirana preporučuju se lipofilne kreme jer hidrofilne kreme previše isušuju kožu te brzo hlape. Isto je preporučeno da se ta lipofilna krema i okludira. (30) Nalazi li se dermatitis u intertriginoznoj regiji, okluzivne

materijale i pudere treba izbjegavati. Losioni, kreme i vodene otopine su preporučljive. Za dlanove, kada su oni hiperkeratotični, mogu se koristiti masti ili paste. Prije primjene samog lijeka dlanovi se mogu namakati te ih se onda može mehanički očistiti od hiperkeratoza. Dodavanje salicilne kiseline uz mast moglo bi poboljšati keratolitički učinak. (30) Za vlasište je važno da sve što bi se potencijalno moglo aplicirati, mora biti lako isperivo. Time su hidrofilne kreme i losioni preporučeni. Otopine se lakše nanose, ali često previše isušuju i iritiraju, osobito ako sadrže alkohol. (30) Skrotum i očni kapci su najtanje kože ljudskog tijela. Skrotum se lako isušuje i pokazuje maksimalnu apsorpciju. U genitalnom području masti se često koriste kod kroničnih dermatoza poput lichen simplex chronicusa, dok ih kod akutnih dermatitisa treba izbjegavati. Pacijenti sa suhom kožom svakako trebaju masnije preparate od onih s prirodno masnijom kožom. Također u obzir treba uzeti i da masna područja poput čela mogu tolerirati više sušenja nego suhe regije poput potkoljenica. (30)

Sistematska terapija kortikosteroidima se treba provesti u težih oblika kontaktnog dermatitisa. Za odrasle osobe to je pola miligrama po kilogramu tjelesne težine prednizona na dan. Ovu dozu treba smanjivati postepeno tijekom perioda od 10 do 14 dana. (141) Važno je da se doze ne smanje prebrzo jer postoji opasnost nastanka sindroma sustezanja (rebounda učinka) inicijalnog dermatitisa. U slučajevima lokaliziranog dermatitisa ili u pacijenata u kojih je sistematska terapija kortikosteroidima kontraindicirana, treba se koristiti potentna lokalna kortikosteroidna krema. Krema kao podloga je preferirana jer može blago sušiti kožu, dok bi se masti trebale izbjegavati zbog svojeg okluzivnog svojstva. Primjena snažnih krema s fluoriranim kortikosteroidima bi se trebale izbjegavati na licu i intertriginoznim područjima u periodima dužim od jednog do

dva tjedna. (141) Pri liječenju kroničnog kontaktnog dermatitisa, moramo biti vrlo oprezni s primjenom sistemskih kortikosteroida jer stanje potencijalno iziskuje mjesec ili čak godine terapije. Prvi korak nakon izbjegavanja izvora alergena je korištenje emolijensa koji smanjuju pruritus i suhoću kože. Losioni koji sadrže alfa-hidroksidne kiseline, poput glikolne kiseline ili laktične kiseline su posebno pogodni za zadebljanu kožu kroničnog dermatitisa. Koriste se slabi do srednje jaki lokalni steroidi poput hidrokortizona ili budezonida. (141) Prevencija reakcije u epikutanom testu na nikal, kobalt i bakar je bila postignuta primjenom kreme s 10% dietilenetriaminopentaacetičnom kiselinom (DTPA) te ona može potencijalno biti korisna u prevenciji nastanka reakcije na ove metale. (142) Studije su pokazale da je 0,1% suspenzija imunomodulatora takrolimusa puno uspješnija od placeba u rješavanju simptoma dermatitisa uzrokovanog niklom. (143,144)

ZAKLJUČAK

Kontaktne reakcije na medicinske uređaje su relativno česta pojava zbog velikog broja medicinskih uređaja u uporabi koji su vrlo često rađeni s materijalima izvorima alergena. One pogađaju pacijente i medicinsko osoblje te mogu biti veliki problem jer pogoršavaju ishode liječenja u pacijenata ili uzrokuju djelomičnu ili radnu nesposobnost u medicinskom osoblju. Pri prvom pristupu osobi sa sumnjom na kontaktnu reakciju važno je detaljno uzimanje anamneze i opisivanje promjena na koži kako bi se ciljno mogli provoditi dijagnostički postupci da se pacijent ne izlaže nepotrebnim testovima. Ako postoji sumnja da je kontaktna reakcija uzrokovana medicinskim uređajem, trebalo bi se od proizvođača dobiti lista materijala korištenih u izradi s posebnim naglaskom na one koji su dokazani alergeni. U slučaju da postoje valjani klinički znakovi kontaktnog dermatitisa i osnovana sumnja na neki alergen, trebalo bi se pristupiti epikutanom testiranju. Prva linija terapije

je izbjegavanje kontakta s alergenom što, ako je izvor alergena proteza ili aparat ugrađen u tijelo pacijenta znači ponovnu operaciju vađenja neprikladnih materijala i zamjena s toleriranim alternativama. Prva linija medikamente terapije je primjena lokalnih ili sistemnih kortikosteroida, ovisno o kliničkoj slici. Iako se podiže svijest na problem kontaktnih reakcija i mogućnosti njihovog izbjegavanja, zbog nevjerojatno velikog broja mogućih izvora alergena, potrebno je uložiti dodatne napore primarno u pronalasku alternativa za najčešće alergeni pri izradi medicinskih uređaja.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na strpljenju koje je imala za mene tokom pisanja ovog rada.

REFERENCE

1. Medical devices - WHO [Internet]. [zadnje pristupljeno 09. ožujka 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/medical-devices>
2. Medical Devices Market Size, Share & Growth | Forecast Report [Internet]. [zadnje pristupljeno 09. ožujka 2023.]. Dostupno na: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/medical-devices-market-100085>
3. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Medical Devices: Definition, Classification, and Regulatory Implications. *Drug Saf. veljača 2020.*;43(2):83–93.
4. Small SD. Medical device-associated safety and risk: surveillance and stratagems. *JAMA. 21. siječanj 2004.*;291(3):367–70.
5. O'Shea JC, Kramer JM, Califf RM, Peterson ED. Part I: Identifying holes in the safety net. *Am Heart J. lipanj 2004.*;147(6):977–84.
6. Hefflin BJ, Gross TP, Schroeder TJ. Estimates of medical device--associated adverse events from emergency departments. *Am J Prev Med. listopad 2004.*;27(3):246–53.
7. Samore MH, Evans RS, Lassen A, Gould P, Lloyd J, Gardner RM, i sur. Surveillance of medical device-related hazards and adverse events in hospitalized patients. *JAMA. 21. siječanj 2004.*;291(3):325–34.
8. Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *Clin Rev Allergy Immunol. veljača 2019.*;56(1):72–85.
9. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 30. ožujak 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/>
10. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am. siječanj 2020.*;104(1):61–76.
11. COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices, p. 5-6 [Internet]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:en:PDF>
12. REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC [Internet]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

13. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D, i sur. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2018.;29(6):297–309.
14. Fontenot AP, Falta MT, Kappler JW, Dai S, McKee AS. Beryllium-Induced Hypersensitivity: Genetic Susceptibility and Neoantigen Generation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 01. siječanj 2016.;196(1):22–7.
15. Divkovic M, Pease CK, Gerberick GF, Basketter DA. Hapten-protein binding: from theory to practical application in the in vitro prediction of skin sensitization. *Contact Dermatitis*. listopad 2005.;53(4):189–200.
16. Théry C, Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol*. veljača 2001.;13(1):45–51.
17. Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, Bordron A, Brooks WH, Cesbron JY, i sur. The Innate Part of the Adaptive Immune System. *Clin Rev Allergy Immunol*. travanj 2020.;58(2):151–4.
18. Wang R, Green DR. Metabolic reprogramming and metabolic dependency in T cells. *Immunol Rev*. rujun 2012.;249(1):14–26.
19. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol*. kolovoz 2015.;136(2):219–34; quiz 235.
20. Kobayashi K, Kaneda K, Kasama T. Immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity. *Microsc Res Tech*. 15. svibanj 2001.;53(4):241–5.
21. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyppoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, i sur. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017.;8:603.
22. Goldberg M, Belkowsky LS, Bloom BR. Regulation of macrophage growth and antiviral activity by interferon-gamma. *J Cell Biol*. rujun 1989.;109(3):1331–40.
23. Mencoboni M, Lerza R, Bogliolo G. [Tumor necrosis factor: a cytokine with multiple actions]. *Recenti Prog Med*. siječanj 1992.;83(1):15–7.
24. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 10. veljača 2017.;79:541–66.
25. Gulzar N, Copeland KFT. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection. *Curr HIV Res*. siječanj 2004.;2(1):23–37.
26. Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019.;59(1):89–101.
27. Guma M, Tiziani S, Firestein GS. Metabolomics in rheumatic diseases: desperately seeking biomarkers. *Nat Rev Rheumatol*. svibanj 2016.;12(5):269–81.

28. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* svibanj 2011.;31(5):986–1000.
29. Mark BJ, Slavin RG. Allergic contact dermatitis. *Med Clin North Am.* siječanj 2006.;90(1):169–85.
30. Braun-Falco O, Plewig G, French LE, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, urednici. *Dermatitis. U: Braun-Falco's Dermatology Volume 2. Fourth edition.* Berlin [Heidelberg]: Springer; 2022. str. 457–520.
31. Lipozenčić J. Alergijske i imunosne bolesti. U: Raič A, urednik. *Alergijske i imunosne bolesti.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 256,257.
32. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* veljača 2017.;37(1):141–52.
33. Krupa Shankar DS, Shrestha S. Relevance of patch testing in patients with nummular dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005.;71(6):406–8.
34. Khurana S, Jain VK, Aggarwal K, Gupta S. Patch testing in discoid eczema. *J Dermatol.* prosinac 2002.;29(12):763–7.
35. Lipozenčić J. Alergijske i imunosne bolesti. U: Raič A, urednik. *Alergijske i imunosne bolesti.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 283–8.
36. Regional contact dermatitis. U: Fisher's contact dermatitis. 7th edition. Phoenix, AZ: Contact Dermatitis Institute; 2019. str. 66–88.
37. van Ketel WG, Melzer-van Riemsdijk FA. Conjunctivitis due to soft lens solutions. *Contact Dermatitis.* kolovoz 1980.;6(5):321–4.
38. Herbst RA, Maibach HI. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact Dermatitis.* studeni 1991.;25(5):305–12.
39. Tosti A, Tosti G. Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis.* svibanj 1988.;18(5):268–73.
40. Peters K, Andersen KE. Allergic hand dermatitis from 2-hydroxyethyl-acrylate in contact lenses. *Contact Dermatitis.* rujan 1986.;15(3):188–9.
41. Dwyer P, Freeman S. Allergic contact dermatitis to adhesive tape and contrived disease. *Australas J Dermatol.* kolovoz 1997.;38(3):141–4.
42. Kilduff CLS, Casswell EJ, Imonikhe R, Marjanovic B. Type IV Hypersensitivity to Gold Weight Upper-Eyelid Implant: Case Report and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018.;26(6):910–4.
43. Fisher AA, Fowler JF, Zirwas MJ, Fisher AA. *Fisher's contact dermatitis.* 7th edition. Phoenix, AZ: Contact Dermatitis Institute; 2019.

44. Jordon WP, Dahl MV. Contact dermatitis from cellulose ester plastics. *Arch Dermatol.* lipanj 1972.;105(6):880–5.
45. Jiřasek L, Kobíková M, Jiřásková M. Retroauricular eczema caused by the nickel of celluloid-rimmed spectacles. *Cesk Dermatol.* prosinac 1976.;51(6):369–71.
46. Medical devices, implants, and equipment. U: Fisher's contact dermatitis. 7th edition. Phoenix, AZ: Contact Dermatitis Institute; 2019. str. 370–92.
47. Hambly EM, Wilkinson DS. Contact dermatitis to butyl acrylate in spectacle frames. *Contact Dermatitis.* travanj 1978.;4(2):115.
48. Wright RC, Fregert S. Allergic contact dermatitis from epoxy resin in nasal canulae. *Contact Dermatitis.* rujun 1983.;9(5):387–9.
49. Toome BK. Allergic contact dermatitis to a nasal cannula. *Arch Dermatol.* travanj 1989.;125(4):571.
50. Koefoed-Nielsen B, Pedersen B. Allergy caused by light-cured ear-moulds. *Scand Audiol.* 1993.;22(3):193–4.
51. Meding B, Ringdahl A. Allergic contact dermatitis from the earmolds of hearing aids. *Ear Hear.* travanj 1992.;13(2):122–4.
52. Srinivas CR, Mukhi SV. Stethoscope earpiece-induced chemical depigmentation. *Contact Dermatitis.* kolovoz 2003.;49(2):110–1.
53. Yokokura H, Umemoto N, Ohsawa M, Kakurai M, Inoue T, Demitsu T. Stethoscope dermatitis: an occupational dermatitis of medical personnel. *J Dermatol.* listopad 2004.;31(10):852–3.
54. Martin JA, Hughes TM, Stone NM. Peristomal allergic contact dermatitis--case report and review of the literature. *Contact Dermatitis.* svibanj 2005.;52(5):273–5.
55. Scalf LA, Fowler JF. Peristomal allergic contact dermatitis due to Gantrez in Stomahesive paste. *J Am Acad Dermatol.* veljača 2000.;42(2 Pt 2):355–6.
56. Pappas M. Urostomy skin care. *Ostomy Q.* 1979.;Fall:50.
57. Fisher AA. Dermatologic hazards of electrocardiography. *Cutis.* prosinac 1977.;20(6):686–95.
58. Uter W, Schwanitz HJ. Contact dermatitis from propylene glycol in ECG electrode gel. *Contact Dermatitis.* ožujak 1996.;34(3):230–1.
59. Hannuksela M, Pirilä V, Salo OP. Skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermatitis.* 1975.;1(2):112–6.
60. Avenel-Audran M, Goossens A, Zimerson E, Bruze M. Contact dermatitis from electrocardiograph-monitoring electrodes: role of p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis.* veljača 2003.;48(2):108–11.

61. Lyons G, Nixon R. Allergic contact dermatitis to methacrylates in ECG electrode dots. *Australas J Dermatol.* veljača 2013.;54(1):39–40.
62. Núñez-Acevedo B, González-Fernández MT, Juangorena MM, Vidal C. Multifunctional acrylates as possible sensitizers in electrocardiogram electrode allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* srpanj 2013.;111(1):77–8.
63. Foti C, Lopalco A, Stingeni L, Hansel K, Lopodota A, Denora N, i sur. Contact allergy to electrocardiogram electrodes caused by acrylic acid without sensitivity to methacrylates and ethyl cyanoacrylate. *Contact Dermatitis.* kolovoz 2018.;79(2):118–21.
64. Berman B, Chen VL, France DS, Dotz WI, Petroni G. Anatomical mapping of epidermal Langerhans cell densities in adults. *Br J Dermatol.* studeni 1983.;109(5):553–8.
65. Belsito DV. The diagnostic evaluation, treatment, and prevention of allergic contact dermatitis in the new millennium. *J Allergy Clin Immunol.* ožujak 2000.;105(3):409–20.
66. Moursiden HT, Faber O. Penetration of protective gloves by allergens and irritants. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1973.;59(2):230–4.
67. Phillips VL, Goodrich MA, Sullivan TJ. Health care worker disability due to latex allergy and asthma: a cost analysis. *Am J Public Health.* srpanj 1999.;89(7):1024–8.
68. Conde-Salazar L, del-Río E, Guimaraens D, González Domingo A. Type IV allergy to rubber additives: a 10-year study of 686 cases. *J Am Acad Dermatol.* kolovoz 1993.;29(2 Pt 1):176–80.
69. Fisher AA. Contact dermatitis in surgeons. *J Dermatol Surg.* listopad 1975.;1(3):63–7.
70. Geier J, Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Occupational rubber glove allergy: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1995-2001. *Contact Dermatitis.* siječanj 2003.;48(1):39–44.
71. Pegum JS, Medhurst FA. Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *Br Med J.* 17. travanj 1971.;2(5754):141–3.
72. Fries IB, Fisher AA, Salvati EA. Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am.* lipanj 1975.;57(4):547–9.
73. Böhlring HG, Borchard U, Drouin H. Monomeric methylmethacrylate (MMA) acts on the desheathed myelinated nerve and on the node of Ranvier. *Arch Toxicol.* 21. studeni 1977.;38(4):307–14.
74. Requena L, Vázquez F, Requena C, Aguilar A, Guerra P. Epoxy dermatitis of an amputation stump. *Contact Dermatitis.* svibanj 1986.;14(5):320.
75. Freeman S. Contact dermatitis of a limb stump caused by p-tertiary butyl catechol in the artificial limb. *Contact Dermatitis.* siječanj 1986.;14(1):68–9.
76. Romaguera C, Grimalt F, Vilaplana J. Paratertiary butylphenol formaldehyde resin in prosthesis. *Contact Dermatitis.* ožujak 1985.;12(3):174.

77. Foussereau J, Cavelier C, Protois JP, Deviller J. Contact dermatitis from methyl methacrylate in an above-knee prosthesis. *Contact Dermatitis*. siječanj 1989.;20(1):69–70.
78. Romaguera C, Vilaplana J, Grimalt F, Ferrando J. Contact sensitivity to meth(acrylates) in a limb prosthesis. *Contact Dermatitis*. kolovoz 1989.;21(2):125.
79. Baptista A, Barros MA, Azenha A. Allergic contact dermatitis on an amputation stump. *Contact Dermatitis*. veljača 1992.;26(2):140–1.
80. Levy SW. Disabling skin reactions associated with stump edema. *Int J Dermatol*. ožujak 1977.;16(2):122–5.
81. Manneschi V, Palmerio B, Pauluzzi P, Patrone P. Contact dermatitis from myoelectric prostheses. *Contact Dermatitis*. kolovoz 1989.;21(2):116–7.
82. van Ketel WG. Allergic contact dermatitis of amputation stumps. *Contact Dermatitis*. veljača 1977.;3(1):50.
83. Innes MB, Atwater AR. Orthopedic Implant Hypersensitivity Reactions: Concepts and Controversies. *Dermatol Clin*. srpanj 2020.;38(3):361–9.
84. Thomas P, Gollwitzer H, Maier S, Rueff F. Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity in a nickel allergic patient. *Contact Dermatitis*. travanj 2006.;54(4):222–5.
85. Barranco VP, Soloman H. Eczematous dermatitis from nickel. *JAMA*. 29. svibanj 1972.;220(9):1244.
86. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2011.;22(2):65–79.
87. Schalock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, i sur. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis*. siječanj 2012.;66(1):4–19.
88. Can metal sensitivity loosen joint replacements? *Lancet Lond Engl*. 13. prosinac 1980.;2(8207):1284–5.
89. Metal allergy: a false alarm? *Br Med J*. 15. studeni 1980.;281(6251):1303–4.
90. Gawkrödger DJ. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. *Br J Dermatol*. lipanj 2003.;148(6):1089–93.
91. Carlsson AS, Magnusson B, Möller H. Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand*. veljača 1980.;51(1):57–62.
92. Thomas P, Schuh A, Eben R, Thomsen M. [Allergy to bone cement components]. *Orthopade*. veljača 2008.;37(2):117–20.

93. Clementi D, Surace A, Celestini M, Pietrogrande V. Clinical investigations of tolerance to materials and acrylic cement in patients with hip prostheses. *Ital J Orthop Traumatol.* travanj 1980.;6(1):97–104.
94. Raque C, Goldschmidt H. Dermatitis associated with an implanted cardiac pacemaker. *Arch Dermatol.* prosinac 1970.;102(6):646–9.
95. Andersen KE. Cutaneous reaction to an epoxy-coated pacemaker. *Arch Dermatol.* siječanj 1979.;115(1):97–8.
96. Romaguera C, Grimalt F. Pacemaker dermatitis. *Contact Dermatitis.* studeni 1981.;7(6):333.
97. Brun R, Hunziker N. Pacemaker dermatitis. *Contact Dermatitis.* travanj 1980.;6(3):212–3.
98. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis.* listopad 2019.;81(4):227–41.
99. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, i sur. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* veljača 2016.;174(2):319–29.
100. Schnuch A, Uter W. Decrease in nickel allergy in Germany and regulatory interventions. *Contact Dermatitis.* kolovoz 2003.;49(2):107–8.
101. Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive - a review. *Contact Dermatitis.* listopad 2017.;77(4):193–200.
102. Menné T, Bachmann E. Permanent disability from skin diseases. A study of 564 patients registered over a six year period. *Dermatosen Beruf Umw Occup Environ.* 1979.;27(2):37–42.
103. Shum KW, Meyer JD, Chen Y, Cherry N, Gawkrödger DJ. Occupational contact dermatitis to nickel: experience of the British dermatologists (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) surveillance schemes. *Occup Environ Med.* prosinac 2003.;60(12):954–7.
104. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Nickel as an occupational allergen. A survey of 368 nickel-sensitive subjects. *Arch Dermatol.* listopad 1998.;134(10):1231–6.
105. Sandhu A, Jacob SE, Vassantachart J. Dermatologic Surgical Implications of Nickel Allergy. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* studeni 2015.;41(11):1335–7.
106. Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis.* srpanj 2003.;49(1):1–7.
107. Lepoittevin JP, Midander K, Thyssen JP, Lidén C. Nomenclature of metal allergens in contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* srpanj 2011.;65(1):1–2.
108. Lidén C, Wahlberg JE. Cross-reactivity to metal compounds studied in guinea pigs induced with chromate or cobalt. *Acta Derm Venereol.* rujan 1994.;74(5):341–3.

109. Hindsén M, Bruze M, Christensen OB. Individual variation in nickel patch test reactivity. *Am J Contact Dermat Off J Am Contact Dermat Soc.* lipanj 1999.;10(2):62–7.
110. Edman B. Sites of contact dermatitis in relationship to particular allergens. *Contact Dermatitis.* rujan 1985.;13(3):129–35.
111. Plastics, adhesives and synthetic resins. U: Fisher's contact dermatitis. 7th edition. Phoenix, AZ: Contact Dermatitis Institute; 2019. str. 542–65.
112. Björkner B, Frick-Engfeldt M, Pontén A, Zimerson E. Plastic Materials. U: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, urednici. *Contact Dermatitis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [citirano 26. lipanj 2023.]. str. 695–728. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-03827-3_37
113. Sasseville D. Acrylates in contact dermatitis. *Dermat Contact Atopic Occup Drug.* 2012.;23(1):6–16.
114. Horner KL, Anderson B. Acrylates. *Dermat Contact Atopic Occup Drug.* 2009.;20(4):218–9.
115. Hivnor CM, Hudkins ML. Allergic contact dermatitis after postsurgical repair with 2-octylcyanoacrylate. *Arch Dermatol.* lipanj 2008.;144(6):814–5.
116. El-Dars LD, Chaudhury W, Hughes TM, Stone NM. Allergic contact dermatitis to Dermabond after orthopaedic joint replacement. *Contact Dermatitis.* svibanj 2010.;62(5):315–7.
117. Jordan WP. Cross-sensitization patterns in acrylate allergies. *Contact Dermatitis.* 1975.;1(1):13–5.
118. Mäkelä E, Jolanki R. Chemical Permeation through Disposable Gloves. U: Boman A, Estlander T, Wahlberg J, Maibach H, urednici. *Protective Gloves for Occupational Use, Second Edition* [Internet]. CRC Press; 2004 [citirano 27. lipanj 2023.]. str. 299–314. Dostupno na: <http://www.crcnetbase.com/doi/10.3109/9780203506813-21>
119. Cavelier C, Jelen G, Hervé-Bazin B, Foussereau J. [Irritation and allergy to acrylates and methacrylates. - Part I: Common monoacrylates and monomethacrylates (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol.* 1981.;108(6–7):549–56.
120. Cavelier C, Jelen G, Hervé-Bazin B, Foussereau J. [Irritation and allergy to acrylates and methacrylates. - Part II: Polyfunctional acrylic monomers (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol.* 1981.;108(6–7):559–66.
121. Björkner B, Niklasson B. Influence of the vehicle on elicitation of contact allergic reactions to acrylic compounds in the guinea pig. *Contact Dermatitis.* studeni 1984.;11(5):268–78.
122. Histology of contact dermatitis. U: Fisher's contact dermatitis. 7th edition. Phoenix, AZ: Contact Dermatitis Institute; 2019. str. 35–7.
123. Vestergaard L, Clemmensen OJ, Sørensen FB, Andersen KE. Histological distinction between early allergic and irritant patch test reactions: follicular spongiosis may be characteristic of early allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* listopad 1999.;41(4):207–10.

124. Dvorak HF, Mihm MC, Dvorak AM. Morphology of delayed-type hypersensitivity reactions in man. *J Invest Dermatol.* rujan 1976.;67(3):391–401.
125. Elder DE. *Lever's histopathology of the skin.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer health - Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 106–110 str.
126. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods.* lipanj 2021.;493:113036.
127. Gaide O, Emerson RO, Jiang X, Gulati N, Nizza S, Desmarais C, i sur. Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization. *Nat Med.* lipanj 2015.;21(6):647–53.
128. Adams RM. Patch testing--a recapitulation. *J Am Acad Dermatol.* prosinac 1981.;5(6):629–46.
129. 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.* listopad 2015.;73(4):195–221.
130. Friedmann PS. Contact sensitisation and allergic contact dermatitis: immunobiological mechanisms. *Toxicol Lett.* 15. ožujak 2006.;162(1):49–54.
131. Frick-Engfeldt M, Gruvberger B, Isaksson M, Hauksson I, Pontén A, Bruze M. Comparison of three different techniques for application of water solutions to Finn Chambers®. *Contact Dermatitis.* studeni 2010.;63(5):284–8.
132. Bruze M, Isaksson M, Gruvberger B, Frick-Engfeldt M. Recommendation of appropriate amounts of petrolatum preparation to be applied at patch testing. *Contact Dermatitis.* svibanj 2007.;56(5):281–5.
133. Manuskiatti W, Maibach HI. 1- versus 2- and 3-day diagnostic patch testing. *Contact Dermatitis.* listopad 1996.;35(4):197–200.
134. Brasch J, Geier J, Henseler T. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis.* prosinac 1995.;33(6):375–80.
135. Magnusson B, Blohm SG, Fregert S, Hjorth N, Hovding G, Pirilä V, i sur. Routine patch testing. II. Proposed basic series of test substances for Scandinavian countries and general remarks on testing technique. *Acta Derm Venereol.* 1966.;46(2):153–8.
136. 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.* svibanj 2009.;160(5):946–54.
137. Macfarlane AW, Curley RK, Graham RM, Lewis-Jones MS, King CM. Delayed patch test reactions at days 7 and 9. *Contact Dermatitis.* veljača 1989.;20(2):127–32.
138. Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis.* lipanj 2000.;42(6):330–5.

139. Fregert S. Manual of contact dermatitis. U: Manual of contact dermatitis. 1974. str. 107–107.
140. Memon AA, Friedmann PS. „Angry back syndrome“: a non-reproducible phenomenon. Br J Dermatol. prosinac 1996.;135(6):924–30.
141. Treatment of contact dermatitis. U: Fisher’s contact dermatitis. 7th edition. Phoenix, AZ: Contact Dermatitis Institute; 2019. str. 722–30.
142. Wöhrl S, Kriechbaumer N, Hemmer W, Focke M, Brannath W, Götz M, i sur. A cream containing the chelator DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid) can prevent contact allergic reactions to metals. Contact Dermatitis. travanj 2001.;44(4):224–8.
143. Belsito D, Wilson DC, Warshaw E, Fowler J, Ehrlich A, Anderson B, i sur. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol. srpanj 2006.;55(1):40–6.
144. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Friso S, Pellitteri ME, i sur. Tacrolimus ointment in nickel sulphate-induced steroid-resistant allergic contact dermatitis. Allergy Asthma Proc. 2006.;27(6):527–31.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 1999. gdje sam pohađao Osnovnu školu Augusta Šenoje. Od 2013. Upisujem XV. Gimnaziju koju završavam 2017. te tada upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

2021. godine na lokalnim izborima u Zagrebu sam izabran za podpredsjednika mjesnog odbora „Nikola Tesla“.

Tokom svoje 6. godine studija sam bio predsjednik studentske sekcije za javno zdravstvo „Andrija Štampar“.