

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Antonia Gaurina

ALERGENI U KOZMETIČKIM PRIPRAVCIMA

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof.dr.sc. Jelena Filipović-Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana 22. svibnja 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred Povjerenstvom za obranu završnog specijalističkog rada u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
2. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
3. dr. sc. Ivana Čepelak, professor emerita

Rad ima 52 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović-Grčić.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Jeleni Filipović-Grčić na podršci i savjetima tijekom izrade specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Cilj ovog rada je upoznavanje sa alergijskim kontaktnim dermatitisom kao jednom od mogućih nuspojava kozmetičkih pripravaka te sastavnicama kozmetičkih pripravaka koje ga najčešće uzrokuju. Ljekarnik je često prvi zdravstveni radnik kojemu se pacijent obrati za savjet. Stoga su znanja o mogućim alergenima u kozmetičkim pripravcima nužna pri skrbi i savjetovanju bolesnika i korisnika, bilo da se radi o prepoznavanju alergijskog kontaktnog dermatitisa ili izboru prikladnih pripravaka za prevenciju ili liječenje.

Materijali i metode:

Literatura se pretraživala prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživala se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su se odabrali članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Relevantni članci proučavali su se na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Rezultati:

Jedna od mogućih nuspojava kozmetičkih pripravaka je alergijski kontaktni dermatitis koji je tema ovog specijalističkog rada. Kontaktni alergijski dermatitis (*dermatitis allergica e contactu*) upalna je dermatoza koja nastaje kao posljedica kasne alergijske reakcije preosjetljivosti tipa IV po Coombsu i Gellu. Na pojavu kontaktnog alergijskog dermatitisa utječu različiti čimbenici

kao što je senzibilizirajući potencijal kontaktnog alergena, oštećena zaštitna barijera kože, učestalost izloženosti alergenu, koncentracija alergena, stanje imunskog sustava. Alergijski kontaktni dermatitis na kozmetičke pripravke čini 2-4% svih posjeta dermatologu.

Najčešći alergeni u kozmetičkim pripravcima su mirisi i konzervansi, ali potencijalni alergen može biti bilo koja sastavnica kozmetičkog pripravka. U radu su obrađene sastavnice kozmetičkih pripravaka koji su prepoznati kao najčešći alergeni i koji su dio standardne europske serije kontaktnih alergena prilikom epikutanog testiranja: mirisi, konzervansi, peruvijanski balzam, lanolin, *p*-fenilendiamin.

Zaključak:

Unatoč kontroli proizvodnje kozmetičkih pripravaka i ograničenjima primjene određenih sastojaka, alergijski kontaktni dermatitis uzrokovan sastavnicama kozmetičkih pripravaka čest je i rastući problem u općoj populaciji koji može značajno narušiti kvalitetu života pacijenta.

Najbolja prevencija je izbjegavanje ponovnog kontakta sa alergenom. Bolesnike alergične na određene sastavnice kozmetičkih pripravaka treba upozoriti na potrebu pažljivog čitanja deklaracije o sastavu pojedinoga pripravka, te informirati o dostupnosti baza podataka sastojaka i potencijalnih alergena u kozmetičkim pripravcima. S obzirom na postojanje križne reaktivnosti, osobi preosjetljivoj na određeni alergen savjetovati koje su i druge tvari na koje potencijalno može biti alergična, i koje bi bilo najbolje izbjegavati.

SUMMARY

Objectives:

The objective of this paper is to introduce allergic contact dermatitis as one of the possible side effects of cosmetic products and ingredients of cosmetic products that commonly cause allergic contact dermatitis. A pharmacist is often the first health worker whom patients ask for advice. Therefore, knowledge of possible allergens in cosmetic products is necessary for the care and counseling of patients and users, whether it is recognition of allergic contact dermatitis or the choice of suitable preparations for prevention or treatment.

Materials and methods:

The literature search was performed by topic of research, case studies, the authors and the journal. The search was conducted from general to more specialized articles and articles relevant for this work were selected.

Relevant articles were studied analytically and critically with regard to the definition of a scientific and /or technical problem, the research of existing knowledge on a defined problem (literary citations), the formulation of a work hypothesis, the selection of hypothesis testing methods, the presentation and analysis of the results and the derived conclusions.

Results:

One of the possible side effects of cosmetics is allergic contact dermatitis which is the subject of this work. Contact allergic dermatitis (*dermatitis allergica e contactu*) is an inflammatory dermatosis resulting from the late allergic type IV hypersensitivity classified by Coombs and Gell. The appearance of contact allergic dermatitis depends on various factors such as

sensitizing potential of contact allergen, damaged skin barrier, allergen exposure frequency, allergen concentration, and immune system status. Allergic contact dermatitis caused by cosmetics accounts for 2% to 4% of all visits to the dermatologist.

Fragrances and preservatives are the most common cause of allergy to cosmetics, but all ingredients should be considered as potential sensitizers. This paper deals with ingredients of cosmetic products that are recognized as the most common allergens and are a part of the European standard patch test series: fragrances, preservatives, *balsamum peruvianum*, lanolin, *p*-phenylenediamine.

Conclusion:

Despite strict and regulated production of cosmetics and restrictions on the use of certain ingredients, allergic contact dermatitis caused by components of cosmetics is a common and growing problem in the general population that can significantly impair the quality of life of the patient.

The best prevention is avoidance of contact with an allergen. Patients who are allergic to certain components of cosmetics should be warned about the need for carefully reading the cosmetic label of the ingredients and be given information on databases of cosmetic ingredients and potential allergens. Considering the existence of cross reactivity, a person who is sensitive to a particular allergen should be advised about other substances they may be potentially allergic to and which they should avoid.

SADRŽAJ

1	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1	Epidemiologija i etiopatogeneza kontaktnog alergijskog dermatitisa	2
1.2	Klinička slika alergijskog kontaktnog dermatitisa	5
1.3	Dijagnoza alergijskog kontaktnog dermatitisa	6
1.4	Histološki nalaz alergijskog kontaktnog dermatitisa.....	8
1.5	Liječenje alergijskog kontaktnog dermatitisa	8
1.6	Prevenција alergijskog kontaktnog dermatitisa	9
2	CILJ ISTRAŽIVANJA	11
3	MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	12
3.1	Mirisi	14
3.2	Konzervansi	18
3.2.1	Izotiazolini	19
3.2.2	Formaldehid i konzervansi koji otpuštaju formaldehid	23
3.2.3	Parabeni	31
3.2.4	Jodopropinilbutilkarbamat (3-iodo-2-propynil-butylcarbamate, IPBC)	33
3.2.5	Metildibromoglutaronitril (1,2-dibromo-2,4-dicianobutan, MDBGN).....	34
3.3	Peruvijanski balzam (<i>Balsamperuvianum, Myroxylonpereirae</i>)	35
3.4	Lanolin (<i>Adepslanæ, Cera lanæ, vunení vosak</i>)	37
3.5	Propolis.....	38
3.6	Boje za kosu.....	41
4	RASPRAVA.....	45
5	ZAKLJUČAK.....	46
6	LITERATURA	47
7	ŽIVOTOPIS	Error! Bookmark not defined.

1 UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Dermatitis je upalno stanje kože izazvano multifaktorijalnim uzročnicima. Razlikujemo sljedeće tipove dermatitisa: kontaktni alergijski dermatitis (akutni i kronični), kontaktni nealergijski dermatitis (akutni i kronični), fotoalergijski kontaktni dermatitis, fototoksični kontaktni dermatitis i sindrom kontaktne urtikarije. Kožne promjene mogu biti u rasponu od eritema do stvaranja plikova i ulceracija [1].

Kontaktni nealergijski dermatitis (sinonimi: toksični, iritativni dermatitis, *dermatitis e contactu non allergica*) nastaje kao posljedica izlaganja kože vanjskim tvarima koje narušavaju funkciju kože i oštećuju zaštitnu barijeru, ponajprije enzimski sustav keratinocita, pri čemu ne sudjeluju nikakvi imunosni mehanizmi, i češći je od kontaktnog alergijskog dermatitisa. Akutni nealergijski dermatitis je najčešće uzrokovan izlaganjem jakim iritansima kao što su kiseline, lužine, benzin, a promjene su lokalizirane na kožnim predjelima koji su bili u doticaju sa štetnim tvarima i oštro su ograničene. Promjene se kreću od početnog eritematoznog stadija do erozivnog stadija s jakom eksudacijom. U najtežim slučajevima može doći do nekroze epidermisa. Kronični nealergijski dermatitis uzrokuju učestali kontakti s blagim iritansima, kao što su deterđenti, i koji tek nakon ponavljajućih izlaganja uzrokuju štetne učinke. Promjene su neoštro ograničene, te je na najizloženijim područjima koža suha, crvena, pojavljuje se ljuštenje i regade [1].

Kontaktni alergijski dermatitis (*dermatitis allergica e contactu*) upalna je dermatoza koja nastaje kao posljedica kasne alergijske reakcije preosjetljivosti tipa IV po Coombsu i Gellu. U akutnoj fazi često ga je teško razlikovati od nealergijskog, te se dijagnoza postavlja na temelju anamneze te nalaza epikutanog testa. Najčešće su senzibilizirani izloženi dijelovi tijela, kao što su koža lica, vrata te okrajina (šake, podlaktice, dorzumi stopala) [3].

Kozmetički pripravci jedni su od uzročnika alergijskog kontaktnog dermatitisa. Ljekarnik je često prvi zdravstveni radnik kojemu se pacijent obrati za savjet. Stoga su znanja o mogućim alergenima u kozmetičkim pripravcima nužna pri skrbi i savjetovanju bolesnika i korisnika, bilo da se radi o prepoznavanju alergijskog kontaktnog dermatitisa ili izboru prikladnih pripravaka za prevenciju ili pri liječenju.

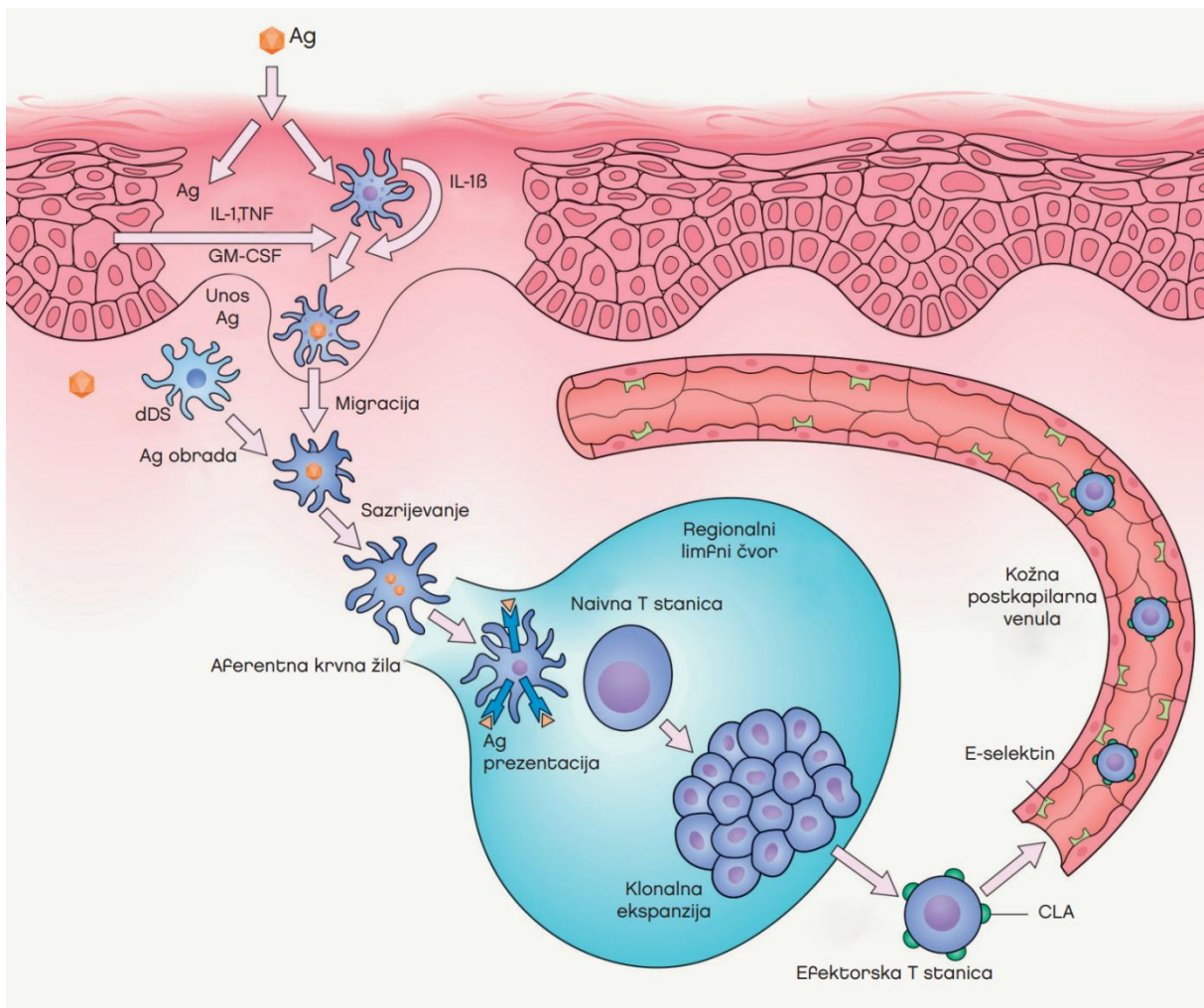
1.1 Epidemiologija i etiopatogeneza kontaktnog alergijskog dermatitisa

Kontaktne alergijske dermatitise čini 5-15% svih upalnih dermatoza, a u općoj populaciji broj je oboljelih 1-10%. Najčešće su kontaktne alergije na metale (nikal, kromati, kobalt), živu, sastojke plastike, epoksidne smole, smjesu mirisa, katrane drvenog ugljena, peruvijanski balzam i dr. [2].

Alergijski kontaktni dermatitis nastaje zbog kasne alergijske reakcije preosjetljivosti (tip IV po Coombsu i Gellu) i difundiranja antigena do malih krvnih žila dermisa u kojima dolazi do kontakta s prethodno senzibiliziranim T-limfocitima. Kožne promjene obično nastaju 24 do 48 sati nakon ponovnog kontakta s alergenom na koji je organizam prethodno senzibiliziran [1].

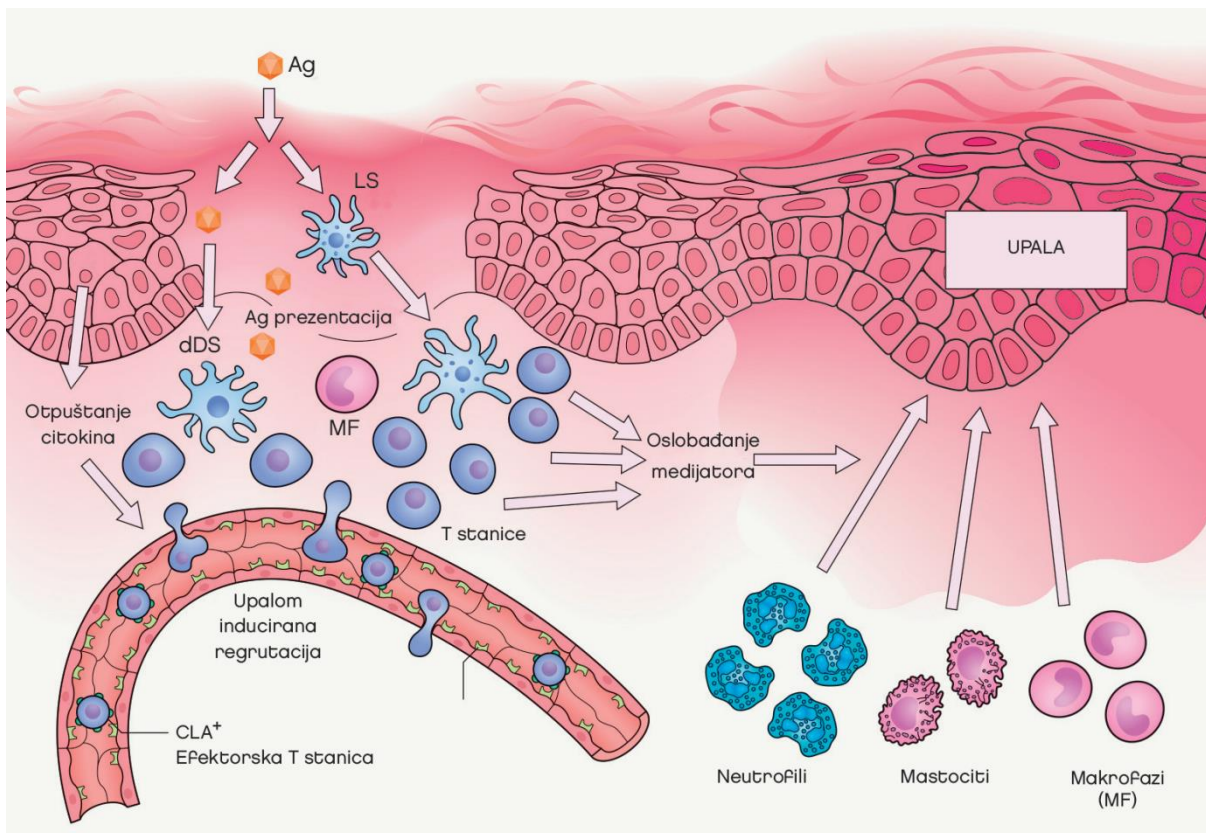
Prva je faza senzibilizacije ili aferentna faza u kojoj pacijent prvo dolazi u kontakt sa određenom supstancom, koja difundira u kožu i pokreće kaskadu reakcija koje dovode do senzibilizacije (Slika 1). Antigen koji izaziva kožne promjene male je molekularne mase (haptenu). Kovalentno se veže na bjelančevine epidermisa nakon čega nastaje kompletni antigen, koji ulazi u Langerhansove stanice (LS), koje su glavne stanice u epidermisu za predočavanje antigena. Primjena kontaktnih antigena (Ag) inducira oslobađanje citokina od keratinocita (KC), LS i drugih stanica unutar kože. Citokini aktiviraju LS i / ili dermalne dendričke stanice (dDS), koje preuzimaju antigene. Dolazi do sazrijevanja u zrele dendričke stanice koje aferentnim krvnim

žilama dolaze do regionalnih limfnih čvorova gdje LS sa svojim antigenima klase II glavnoga kompleksa tkivne podudarnosti (MHCII) prezentiraju antigenske peptide CD4+ limfocitima i potiču stvaranje specifičnih senzibiliziranih CD4+ limfocita. Kad LS napuste endotel kapilara, postaju interdigitalne dendritičke stanice i imaju mogućnost prezentiranja antigena velikom broju T-limfocita. Dolazi do klonalne ekspanzije senzibiliziranih T-limfocita koji postaju efektorske stanice.



Slika 1. Senzibilizacijska faza kontaktne preosjetljivosti [prilagođeno prema literaturnom navodu 4]

Dolazi do izražavanja mnogih drugih površinskih molekula na T-limfocitima. Jedan od ključnih površinskih molekula jest kožni limfocitni antigen (engl.cutaneous lymphocyte antigen, CLA) koji je oligosaharidni ligand za E-selektin endotelnih stanica. Senzibilizirane stanice krvnim putem dospiju u tkivo i nastaje senzibilizirano stanje organizma. Dio aktiviranih limfocita ostaje u koži kao memorijske stanice odgovorne ponekad i za doživotnu senzibilizaciju, a drugi dio podliježe kontroli supresorskih T-limfocita [2-4].



Slika 2. Elicitacijska faza kontaktne preosjetljivosti [prilagođeno prema literaturnom navodu 4]

Elicitacijska ili eferentna faza nastaje nakon ponovnog dodira s istim antigenom kojeg LS i KC predočuju memorijskim limfocitima CD4⁺ u dermisu i tako ih aktiviraju (Slika 2). CD4⁺ aktivirani limfociti otpuštaju različite citokine (IL-2, IL-4, IL-6, interferon γ). INF γ uzrokuje ekspresiju međustaničnih adhezijskih molekula (ICAM-1), a kasnije i MHCII na epidermalnim

keratinocitima i endotelnim stanicama kapilara te potiče keratinocite na daljnje lučenje citokina (IL-1, IL-6, GM-CSF) koji su odgovorni za nastanak karakterističnih egzemskih promjena u kontaktnom alergijskom dermatitisu. Pri tome se luče citokini koji privlače i nespecifične CD4+ limfocite, koji dolaze do keratinocita putem ICAM-1 ili MCHII molekula. Reakcija je najizraženija nakon 48-72 sata. Kasnije, djelovanjem limfocitnih citokina, u kožu dolaze i aktivirani makrofazi, nakon čega reakcija slabi jer se otpuštaju medijatori upale - prostaglandini. Dolazi do upalne reakcije i izravne keratinolize te nastanka spongioze [2-3].

1.2 Klinička slika alergijskog kontaktnog dermatitisa

Čimbenici važni za pojavu promjena su naglašen potencijal kontaktnog alergena da izazove alergijsku reakciju, zaštitna barijera kože (kiseli pH kože, površinski lipidni film i integritet rožnatog sloja), učestalost izloženosti, koncentracija alergena i stanje imunskog sustava osobe [2].

Akutni alergijski dermatitis obično nastaje naglo i manifestira se promjenama kože koje nastaju u većini slučajeva 24 do 48 sati nakon ponovljenog dodira s alergenom na koji je organizam prethodno senzibiliziran. Razlikuju se početni eritematozni/edematozni stadij (oštro ograničeni eritem i edem kože), vezikulozni/bulozni stadij te madidirajući stadij (erozija, vlaženje). Nakon toga započinju reparacijski procesi karakterizirani pojavom krusta (krustozni stadij) i proces ponovnog stvaranja rožnatog sloja (skvamozni stadij). U većini slučajeva izražen je svrbež kože. Ako se isključi uzročni alergen, akutni kontaktni dermatitis prolazi unutar tri do četiri tjedna [2].

Kronični oblik alergijskog kontaktnog dermatitisa karakterizira suha koža, pojačan kožni crtež, ragade s lihenoidnim i plosnatim papulama unutar žarišta, stadij s krastama, skvamozni stadij.

Kod kroničnog oblika promjene su kroničnog tijeka, prethodi mu akutni oblik ili se od početka manifestira slikom kronične dermatoze. Smatra se da taj oblik najčešće nastaje kao posljedica stalnog utjecaja neprepoznatih alergena, uz izraženu sklonost prema pojavi ekzema. Važna značajka je reakcija epidermisa, koji je zadebljan uz povećan broj ljuski . Kronična faza može trajati mjesecima ili godinama s razdobljima egzacerbacije i remisije, a ovisi o učestalosti kontakta sa alergenom. [2-3].

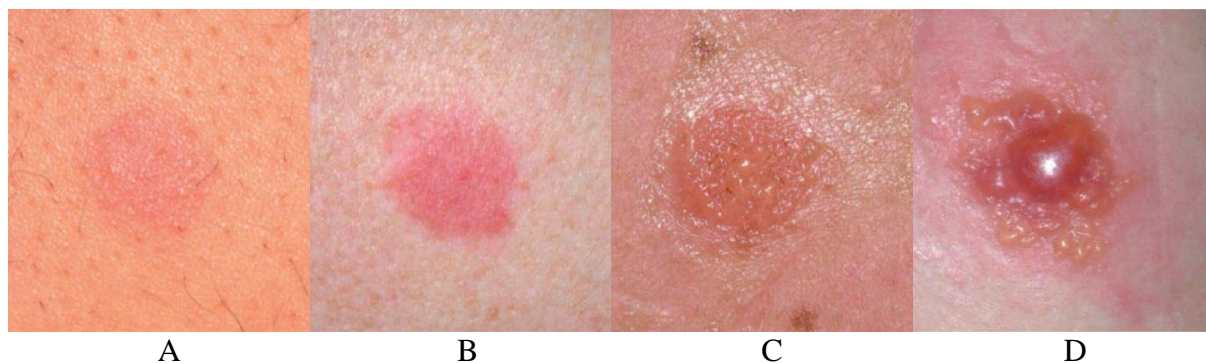
1.3 Dijagnoza alergijskog kontaktnog dermatitisa

Dijagnoza alergijskog kontaktnog dermatitisa se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, a referentan test za dokazivanje je epikutani (patch) test na standardnu seriju alergena i ciljane alergene. Tablica 1 prikazuje kriterije za očitavanje epikutanog testa [7].

Anamnezom se utvrđuje vrijeme nastanka promjena, tijek bolesti, utjecaj vanjskih čimbenika, uvjeti rada te tvari s kojima se dolazilo u kontakt na radnom mjestu ili izvan njega.

Epikutani test se izvodi na prethodno očišćenoj koži leđa uz primjenu alergena u netoksičnoj i propisanoj (prema europskim standardima određenoj) koncentraciji . Na filter-papir dimenzija 1/1 cm stavi se 1 do 2 kapi ili 0,2-0,3 g alergena u vazelinu ili drugoj podlozi u slučaju ciljanih alergena. Krpica se prekrije celofanskom oblogom 2x2cm te sve prekrije leukoplastom 5x5cm. Reakcija se očitava 24, 48 i 72 sata nakon kontakta kože s alergenom. Mogu se koristiti i gotove, komercijalne testne trake [2].

Pozitivne reakcije u epikutanom testiranju na mjestu aplikacije (Slika 3) se očituju od blagog eritema i edema kože, do jačeg eritema, edema, pojave papula i vezikula, infiltrata, brojnih papula i vezikula, do jakog vlaženja, erozija te brojnih papula i vezikula [1].



Slika 3. Reakcije epikutanog testa: A) +/- do + reakcija; B) + reakcija; C) ++ reakcija; D) +++ reakcija [prilagođeno prema literaturnom navodu 5]

Tablica 1. Kriteriji za očitavanje epikutanog testa [7]

Tip kožne reakcije	Očitavanje testa
Iritativna	IR (crvenilo unutar 30 minuta)
Negativna	0 (nema reakcije na mjestu alergena)
Pozitivna	+ (neznatni eritem i edem uz crvenilo)
	++ (eritem, edem, pojedinačne papule i pokoja vezikula)
	+++ (jača infiltracija, brojne papule i vezikule, vlaženje te reakcija izvan mjesta testiranja)
	++++ (brojne papule i vezikule, pokoja bula, erodirana površina i jako vlaženje)

1.4 Histološki nalaz alergijskog kontaktnog dermatitisa

Histološki nalaz alergijskog kontaktnog dermatitisa ponekad može biti koristan, pogotovo ako se žele isključiti neke druge dijagnoze.

Histološki nalaz alergijskog kontaktnog dermatitisa je vrlo koristan kod akutnog alergijskog kontaktnog dermatitisa . Opažaju se limfocitni perivaskularni infiltrat, edem dermisa te spongioza i egzocitoza u epidermis [2]. Spongioza je histopatološka promjena koju karakterizira intercelularni edem što za posljedicu ima povećanje intercelularnih prostora. Međustanične veze pucaju i dolazi do stvaranja vezikula i bula. U akutnoj fazi postoji različit broj spongioza, s mješovitim dermalnim upalnim infiltratom koji sadrži limfocite, histiocite i eozinofile [5].

Histološki nalaz kod kroničnog oblika alergijskog kontaktnog dermatitisa je nekarakterističan. Opažaju se iregularna akantoza (zadebljanje spinoznoga sloja epiderme), hiperkeratoza i subepidermalni infiltrat limfocita i fibrohistiocita [2]. Značajno je manji broj spongioza.

1.5 Liječenje alergijskog kontaktnog dermatitisa

Čišćenjem najprije treba ukloniti toksičnu tvar, primjenom sindeta i kupki u fiziološkoj otopini. Lokalno se primjenjuju kortikosteroidni pripravci u obliku emulzija U/V, prema obliku kontaktnog alergijskog dermatitisa i lokalizaciji. U početku se često primjenjuju srednje jaki i jaki kortikosteroidi, a zatim manje potentni steroidi, a masne indiferentne kreme prijeko su potrebne višestruko na dan u kroničnoj fazi. U madidirajućem stadiju koriste se oblozi (npr. vlažni oblozi i emolijentna sredstva). U krustoznom stadiju indicirana je primjena antibiotskih masti, a u skvamoznom stadiju daju se masti koje sadržavaju kortikosteroide i keratolitike (npr.

betametazon s salicilnom kiselinom). Sekundarne infekcije liječe se lokalnim antibioticima ili u kombinaciji sa kortikosteroidima. Peroralni histaminici se daju u slučaju jačeg svrbeža. Osobe osjetljive na mirise morale bi rabiti proizvode bez mirisa, ne samo lokalne pripravke, nego i toaletni papir, osvježavajuće rupčice, proizvode za intimnu higijenu. [2-3].

1.6 Prevencija alergijskog kontaktnog dermatitisa

Nakon utvrđivanja epikutanim testom o kojem alergenu se radi, najvažnije je izbjegavati ponovni kontakt s uzročnim alergenom, upotrebljavati zaštitna sredstva te kreme za zaštitu kože. Bolesnike alergične na određene alergene prisutne u kozmetičkim pripravcima treba upozoriti na potrebu pažljivog čitanja deklaracije o sastavu pojedinoga pripravka. Na internetu im je dostupna baza podataka o sastojcima u kozmetičkim pripravcima i lokalnim pripravcima koji se izdaju na liječnički recept - SkinSAFE (prije zvana Contact Allergen Replacement Database, <http://allergyfreeskin.com/>). Napravljena u suradnji s klinikom Mayo, SkinSAFE je najpotpunija baza podataka kontaktnih alergena na svijetu koja pomaže osobama koje pate od kontaktnog dermatitisa da izbjegnu potencijalne alergene i spriječe alergijske pojave. Izbjegavanje određenog alergena bolesnicima je ponekad teško iz razloga što su im imena često složena i postoje brojni sinonimi, a neki pripravci ponekad i nemaju označene sve sastojke, što ih dovodi do pogrešne pretpostavke da je pripravak siguran za upotrebu. Zato je ovakva baza jako korisna.

Bolesnici koji su preosjetljivi na određen alergen moraju biti svjesni činjenice da se taj isti alergen često koristi i u drugim proizvodima osim u kozmetičkim pripravcima i da mu je naziv često promijenjen kad se upotrebljava u drugoj kategoriji proizvoda. Neki alergeni mogu biti nepotpuno označeni, što se često odnosi na sastojke mirisa. Savjet osobama preosjetljivima na

mirise je da koriste tvari bez mirisa, ne samo kozmetičke pripravke, nego i papirnu konfekciju (toaletni papir, pelene, papirnate maramice i sl.) [8].

Treba voditi računa o postojanju križne reaktivnosti između nekih alergena. Osobi preosjetljivoj na određeni alergen savjetovati koje su i druge tvari na koje potencijalno može biti alergična, i koje bi bilo najbolje izbjegavati. Primjer je konzervans formadehid koji često pokazuje križnu reaktivnost s konzervansima koji ga oslobađaju (npr. quaternium-15).

Nema dostupne hiposenzibilizacije ili indukcije tolerancije u liječenju alergijskoga kontaktnog dermatitisa.

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Istraživanje će se baviti alergijskim kontaktnim dermatitisom kao jednom od mogućih nuspojava kozmetičkih pripravaka te sastavnicama kozmetičkih pripravaka koje ga najčešće uzrokuju. Posljednjih godina, povećanjem broja i sastavnica kozmetičkih pripravaka, pojava alergijskog kontaktnog dermatitisa je u porastu.

Ljekarnik je često prvi zdravstveni radnik kojemu se pacijent obrati za savjet. Stoga su znanja o mogućim alergenima u kozmetičkim pripravcima nužna pri skrbi i savjetovanju bolesnika i korisnika, bilo da se radi o prepoznavanju alergijskog kontaktnog dermatitisa ili izboru prikladnih pripravaka za prevenciju ili pri liječenju.

3 MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Literatura se pretraživala prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživala se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su se odabrali članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Ciljana pretraga provedena je na bazama PubMed, Science Direct, Google Scholar te su se koristila izvješća i uredbe vodećih regulatornih tijela Europske unije.

Relevantni članci proučavali su se na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji će biti prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja će biti sastavni dio ovog specijalističkog rada.

Kozmetički proizvod je svaka tvar ili pripravak koja je namijenjena dodiru s vanjskim dijelovima ljudskog tijela (koža, kosa i vlasište, nokti, usnice i vanjski spolni organi) ili sa zubima i sluznicom usne šupljine isključivo ili prvenstveno radi njihova čišćenja, parfimiranja, i/ili zaštite i održavanja u dobrom stanju, mijenjanja njihova izgleda i/ili korekcije tjelesnih mirisa. Kozmetički proizvodi mogu uključivati kreme, emulzije, losione, gelove i ulja za kožu, maske za lice, obojene podloge (tekućine, paste, prah), pudere za šminkanje, pudere za poslije kupanja, higijenske pudere, toaletne sapune, sapune za dezodoriranje, parfeme, toaletne vodice i kolonjske vode, pripravke za kupanje i tuširanje (soli, pjene, ulja, gelove), depilatore, dezodoranse i sredstva protiv znojenja, bojila za kosu, proizvode za kovrčanje, ravnanje i fiksiranje kose, proizvode za učvršćivanje kose, proizvode za pranje kose (losione, suhe šampone, šampone), regeneratore (losione, kreme, ulja), proizvode za oblikovanje frizure (losione, lakove, briljantine), proizvode za brijanje (kreme, pjene, losione), šminku i proizvode za skidanje šminke, proizvode namijenjene za nanošenje na usne, proizvode za njegu zuba i usta, proizvode za njegu i bojenje noktiju, proizvode za vanjsku intimnu higijenu, proizvode za sunčanje, proizvode za samotamnjenje, proizvode za izbjeljivanje kože i proizvode protiv bora [9].

Temeljem Uredbe 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima, proizvođač s poslovnim nastanom u Europskoj uniji se smatra odgovornom osobom za kozmetičke proizvode.

Odgovorna osoba prije stavljanja na tržište kozmetičkog proizvoda mora osigurati da je kozmetički proizvod podvrgnut procjeni sigurnosti i da je Izvješće o sigurnosti kozmetičkog proizvoda sastavljeno u skladu s Prilogom 1. Uredbe 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima.

Međutim, unatoč tome, često izazivaju nuspojave, a jedna od njih je alergijski kontaktni dermatitis koji je tema ovog rada. S obzirom na jako veliki broj kozmetičkih pripravaka na

tržištu, malo je dostupnih informacija o njihovim nuspojavama. Istraživanje koje je napravio Thyssen i sur.. u Danskoj pokazalo je da je 56,7% žena i 33,6% muškaraca imalo nuspojavu nakon upotrebe kozmetičkog pripravka bar jednom u životu [10]. Kontaktni dermatitis na kozmetičke pripravke čini 2-4% svih posjeta dermatologu [11].

Kozmetički pripravci podijeljeni su u dvije grupe: koji ostaju na koži i koji se ispiru. Većina alergijskih reakcija uzrokovana je kozmetičkim pripravcima koji se ne ispiru s kože. Oni koji se ispiru, kao što su sapuni, šamponi, kupke rjeđe uzrokuju alergijske reakcije jer se prilikom primjene razrjeđuju s vodom i vrlo kratko su u kontaktu s kožom.

Najpotentniji alergeni u kozmetičkim pripravcima su mirisi i konzervansi. Uz njih će biti obrađeni i drugi sastojci kozmetičkih pripravaka (peruvijanski balzam, lanolin, propolis, sastojci boja za kosu), koji su uz mirise i konzervanse, zbog svoje učestalosti izazivanja alergijskih reakcija sastavni dio europske standardne serije kontaktnih alergena.

3.1 Mirisi

Mirisne komponente kozmetičkih pripravaka najčešći su uzročnici kontaktnog alergijskog dermatitisa, ne samo u proizvodima kao što su parfemi, dezodoransi, losioni nakon brijanja, nego i u drugim kozmetičkim pripravcima koji nisu primarno namijenjeni za mirisanje. Najčešće se manifestira na licu, pazusima i /ili na rukama.

Smatra se da je 16% pacijenata s razvijenim ekcemima u Europi oni koji su osjetljivi na mirisne komponente. Procjenjuje se da je prevalencija kontaktne alergije na mirisne komponente 1-3% u europskoj populaciji [12]. Za razliku od nekih parfema i aromatskih spojeva te njihovih sirovina koje se prilikom označavanja sastojaka na kozmetičkom pripravku označavaju s

izrazom parfem ili aroma, prisutnost 26 mirisnih komponenti mora biti pojedinačno označena na popisu sastojaka uz izraze parfem ili aroma (Tablica 2). Njihova prisutnost mora biti naznačena ako njihova koncentracija prelazi 0,001% u pripravcima koji ostaju na koži i ako prelazi 0,01% u pripravcima koji se ispiru. Tih 26 komponenti su prepoznate kao najčešći uzročnici kožnih alergija, i boljim informiranjem potrošača želi se smanjiti rizik od istih. Na temelju mišljenja Europske komisije za zaštitu potrošača da se dodatna 62 mirisna kontaktna alergena obavezno označavaju na kozmetičkim pripravcima, Europska komisija je pokrenula inicijativu i trenutno je početna procjena učinka u tijeku [12].

Uredba Komisije (EU) 2017/1410 donosi zabranu korištenja hidroksiizoheksil 3-cikloheksen karboksaldehid-a (HICC) poznatijeg kao Lyril (jednog od prethodno navedenih 26 alergena u kozmetičkim proizvodima koji se nalazi u velikom broju postojećih mirisa), te atranola i kloroatranola koji su prirodni sastojci ekstrakata *Evernia prunasti* (lišaj na kori hrasta) i *Evernia furfuracea* (lišaj na kori bora i jele). Smatra se da su mirisni alergeni koji su u proteklih godina uzrokovali najviše kontaktnih alergija, te su stoga opasnost za zdravlje ljudi.

Tablica 2. Lista 26 sastojaka koji moraju biti pojedinačno navedeni u listi sastojaka u zavisnosti o koncentraciji [13]

Cinnamal	Farnesol
Geraniol	Benzyl alcohol
<i>Evernia prunastri</i>	Benzyl salicylate
Cinnamylalcohol	Linalool
Eugenol	Limonene
Hydroxycitronellal	Butylphenyl methylpropional
Isoeugenol	Anisylalcohol
α -Amyl cinnamal	Benzylcinnamate
Citral	Benzylbenzoate
Coumarin	Methyl-2-octynoate
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexane carboaldehyde	α -Isomethyl ionone
Citronellol	<i>Evernia furfuracea</i>
α -Hexylcinnamal	Amylcinnamal

Brisanje s popisa prethodno spomenutih 26 alergena je odgođeno dok se na tržištu ne zabrani dostupnost proizvoda koji sadržavaju tu tvar. Od 23. kolovoza 2019. na tržište Europske Unije ne smiju se stavljati kozmetički proizvodi koji sadržavaju jednu tvar ili više tvari zabranjenih ovom Uredbom. Od 23. kolovoza 2021. na tržištu Unije ne smiju biti dostupni kozmetički proizvodi koji sadržavaju jednu tvar ili više tvari zabranjenih ovom Uredbom [14].

Miris može sadržavati 300 i više pojedinačnih sastojaka, što čini postavljanje dijagnoze kontaktne alergije na mirise kompliciranom. Najveći broj se koristi u parfemima gdje mogu

dostići i do 60% sastojaka. Parfemska industrija koristi oko 3000 mirisnih komponenti koji su dobiveni iz prirodnih izvora ili su sintetizirani [15].

Smjesa mirisa I, koja sadrži 8 komponenti, i dalje je zlatni standard za otkrivanje alergija na mirise jer može detektirati 70-80 % svih alergija na mirise (Tablica 3). Testiranje na pojedinačne sastojke je potrebno ako se ustanovi pozitivna reakcija na smjesu.

Tablica 3. Smjesa mirisa I (FM I - Fragrance Mix I; 8% alergeni u vazelinu) [prilagođeno prema literaturnom navodu 16]

Sastojak: INCI ime (Internacionalna nomenklatura kozmetičkih sastojaka)	Konc. (%)
Amyl cinnamal (alpha-amylcinnamal)	1,0
Cinnamyl alcohol (cinnamicalcohol)	1,0
Cinnamal (cinnamicaldehyde)	1,0
Eugenol	1,0
Geraniol	1,0
Hydroxycitronellal	1,0
Isoeugenol	1,0
<i>Evernia prunastri</i> (oakmossabsolute - ekstrakt mahovine hrasta)	1,0
Sorbitansesquioleate (dodan kao emulgator)	5,0

U istraživanju u Hrvatskoj [17] tijekom perioda od pet godina, 3065 pacijenata s kontaktnim dermatitisom bilo je podvrgnuto testiranju na mješavinu mirisa od kojih je 509 (16,6%) pacijenata bilo alergično. Među njima, 157 pacijenata je testirano na pojedine komponente mirisa koje uključuju: cimetni aldehid, cimetni alkohol, eugenol, izoeugenol, geraniol, hidroksicitronelal, alfa-amil cimetni aldehid te ekstrakt hrastove mahovine. Najčešći alergeni

bili su izoeugenol 57,9% (91/157), eugenol 55,4% (87/157), cimetni alkohol 34,4% (54/157) te ekstrakt hrastove mahovine 24,2% (38/157).

Ipak, da bi se povećala osjetljivost testiranja dodaju se dodatni mirisni alergeni, pa se danas koristi i smjesa mirisa II (Tablica 4) te testiranje na peruvijanski balzam.

Tablica 4. Smjesa mirisa II (FM II - Fragrance Mix II, 14% alergeni u vazelinu) [prilagođeno prema literaturnom navodu 16]

Sastojak: INCI ime	Konc. (%)
Citronellol	0,5
Citral	1,0
Coumarin	2,5
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC)	2,5
Farnesol	2,5
Alpha-hexyl-cinnamal	5,0

3.2 Konzervansi

Konzervansi su supstancije koje se mogu dodavati različitim kozmetičkim pripravcima s namjerom sprječavanja rasta i razmnožavanja mikroorganizama. Zadaća je konzervansa da osigura trajnost kozmetičkog proizvoda (izgled, boju, miris i ostale pozitivne osobine) i da zaštiti potrošača od štetnog djelovanja zagađenih proizvoda. Idealan konzervans trebao bi imati širok spektar djelovanja, što manju štetnost te nisku cijenu. On mora djelovati bez obzira na promjene pH vrijednosti, mora biti kemijski stabilan, a to znači da ne smije reagirati s ostalim sastojcima, što bi moglo dovesti do promjene boje, mirisa ili čak sastava proizvoda. Takav idealan konzervans ne smije se vezati na pribor za izradu te na ambalažu proizvoda. Važno je

da je konzervans topljiv u lipidima i u vodi te da je koeficijent raspodjele U/V što manji, jer djelovanje konzervansa u kozmetičkim pripravku ovisi o koncentraciji biološki aktivne molekule u vodenoj fazi pripravka. S druge strane lipofilne tvari znatno lakše prodiru kroz membrane stanica mikroorganizama. S obzirom na sve te zahtjeve, ne postoji idealan konzervans, zato se mora za svaki pripravak odabrati onaj konzervans koji se svojim osobinama najviše približava idealnom [18].

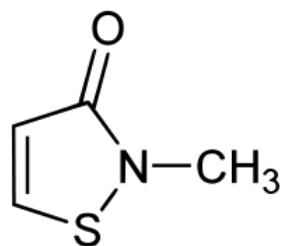
Nažalost, mnogi konzervansi već su dugo prepoznati kao važni kožni alergeni i predstavljaju jedan od glavnih uzročnika kontaktnog alergijskog dermatitisa.

Izotiazolini su trenutno konzervansi koji najčešće izazivaju alergijski kontaktni dermatitis u Europi i SAD-u, i iako su donesena neka zakonska ograničenja i zabrane, i dalje je visoka prevalencija istog. Unatoč zabrani korištenja metildibromoglutaronitrila u kozmetičkim pripravcima u Europi, i dalje se dijagnosticira alergijska reakcija na njega, što upućuje na druge neregulirane izvore. Stopa senzibilizacije na formaldehid i konzervanse koji ga otpuštaju je znatno niža u Europi nego u SAD-u, što se može pripisati strožem zakonodavstvu koje se tiče njihovog korištenja u kozmetičkim pripravcima. Prevalencija kontaktnog alergijskog rasteuom prevalencijom [19].

3.2.1 Izotiazolini

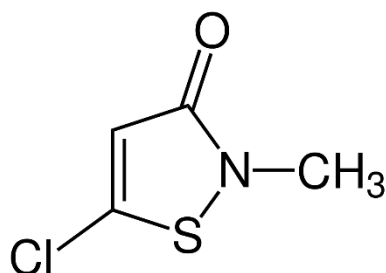
Derivati izotiazolinametilizotiazolin (MI) i metilkloroizotiazolin (MCI) su sintetski konzervansi koji se koriste više od 30 godina u velikom broju proizvoda, kao što su kozmetički preparati, deterdženti za kućanstvo, boje na bazi vode i ljepila, industrijski biocidi (Slika 3 i Slika 4).

Klorirana komponenta MCI uvijek je povezana s MI u fiksnoj 3:1 kombinaciji, poznata kao komercijalno dostupna mješavina MCI / MI (npr. Kathon® CG u kozmetičkim pripravcima). Za razliku od MCI, koji se nikada ne koristi sam, MI je postupno uveden kao samostalan konzervans u brojne ne-kozmetičke i kozmetičke pripravke [20].



Slika 3. Metilizotiazolin

[izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Methylisothiazolinone>]



Slika 4. Metilkloroizotiazolin

[izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Methylchloroisothiazolinone>]

Uz iznimku MI, svi izotiazolinoni pokazuju snažnu učinkovitost protiv različitih mikroorganizama u vrlo niskim koncentracijama. Osim visoke antimikrobne aktivnosti u širokom rasponu pH, prednost im je mala opasnost od izazivanja otpornosti.

Nažalost, svi derivati izotiazolinona su sposobni inducirati alergijsku reakciju tip IV (kasne preosjetljivosti) što može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa. Općenito, klorirani derivati se smatraju najjačim senzibilizatorima. Kozmetički pripravci su glavni izvor

senzibilizacije na MCI / MI i MI, i to su jedina dva derivata izotiazolina koji su dopušteni za upotrebu u kozmetičkim proizvodima u Europi. Zbog rasta prevalencije alergijskog kontaktnog dermatitisa, EU zakonodavstvo o njihovoj primjeni se mijenjalo tijekom godina.

Kombinacija MCI/ MI je 1980-ih je bila uzrok epidemije alergijskog kontaktnog dermatitisa diljem svijeta, gdje je približno 5 % pacijenata nakon epikutanog testiranja reagiralo na taj konzervans [20]. Promjenom europske regulative, koja je ograničila koncentraciju upotrebe u kozmetičkim proizvodima na najviše 15 ppm (0,0015%) umjesto prethodnih 30 ppm (0,0030%), broj slučajeva kontaktne alergije je značajno pao. Europska uredba (1223/2009) je ponovno ažurirana u 2014., i kombinacija MCI / MI je zabranjena u kozmetičkim proizvodima koji ostaju na koži, ali i dalje je dopuštena u kozmetičkim proizvodima za ispiranje u maksimalnoj koncentraciji od 15 ppm.

U 2005. godini, EU dopušta samostalno korištenje MI u kozmetičkim pripravcima. Smatralo se da MI ima daleko manje senzibilizirajuće djelovanje nego klorirani derivat i da ne predstavlja opasnost za zdravlje potrošača ako se koristi u koncentraciji do maksimalno 100 ppm (tj. više od 25 puta više nego ranije dopušteno u smjesi) i u pripravcima koji ostaju na koži i u onima koji se ispiru [21]. Međutim, prvi slučajevi kontaktne alergije pojavili su se u 2010. godini, i od tada se bilježe dramatične stope senzibilizacije u cijeloj Europi i ostatku svijeta. U Americi je MI proglašen “alergenom 2013. godine”.

Tablica 5. Prevalencija kontaktnog alergijskog dermatitisa uzrokovanog MI u 2012./2013. u 8 europskih zemalja [prilagođeno prema literaturnom navodu 20]

Zemlja	Francuska	Belgija	Njemačka	Švedska	Danska	Portugal	Britanski otoci	Finska
Prevalencija u % (godina)								
	5,6%	7,2 %	6,0 %	6,5 %	6,5 %	10,9 %	11,1 %	13,2 %
	(2012)	(2012)	(2012)	(2012)	(2013)	(2013)	(2013)	(2013)
Povećanje stope senzibilizacije (period)								
	+4,8	+4,1	+4,1	+3,6	+1,7	+5,8	+9,4	+2,3
	(2010-2012)	(2010-2012)	(2009-2012)	(2010-2012)	(2011-2013)	(2012-2013)	(2010-2013)	(2012-2013)
MI-test koncentracija (ppm)								
	200-500	200-1000	500	2000	2000	500	200-2000	500

Studije u europskim zemljama su pokazale da se udio pozitivnih epikutanih testova na MI značajno povećao u razdoblju 2010. - 2013. (Tablica 5). Prema istraživanju, Finska je imala europski rekord s 13,2% senzibiliziranih s MI u odnosu na 10,3% u 2012 [22].

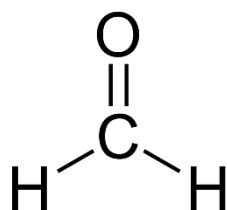
U Hrvatskoj se epikutano testiranje na MI provodi od ožujka 2015. Prva studija u Hrvatskoj koja je ispitivala prevalenciju kontaktne alergije na MI je rađena na Klinici za dermatologiju KBC-a Zagreb u razdoblju od studenog 2015. do studenog 2016. Utvrđena je izuzetno visoka učestalost kontaktne alergije na MI -13,2% . Alergijski kontaktni dermatitis se najčešće manifestirao na rukama (76%) i na licu (61%). Studija je rađena na 798 pacijenata (198 muškaraca i 600 žena) i epikutano testiranje se izvodilo primjenom alergena standardne serije (Imunološki Zavod Zagreb). Od toga je 51 (6,4%) pozitivno reagiralo na MCI / MI (11 muškaraca i 50 žena), a 105 (13,2%) na MI (17 muškaraca i 88 žena). Prema ovoj studiji, ako

se broj pacijenata s pozitivnim epikutanim test reakcijama na MCI / MI dodao onima s pozitivnim reakcijama na MI, 1 od 5 pacijenata u Hrvatskoj je bio alergičan na izotiazolinone, koji su se koristili u kozmetičkim pripravcima u tada dopuštenim koncentracijama [23].

Iako je bilo mnogo slučajeva kontaktne alergije na MI koji su rezultirali svjetskom epidemijom 2013. godine, tek nedavno je Europska komisija zabranila upotrebu MI u pripravcima koji ostaju na koži, uključujući vlažne maramice. Zabrana je na snazi od veljače 2017. [24], dok je od 27. travnja 2018. ograničena njegova koncentracija do maksimalno 15 ppm u pripravcima koji se ispiru [25].

3.2.2 Formaldehid i konzervansi koji otpuštaju formaldehid

Formaldehid je bezbojni plin vrlo oštrog, karakterističnog mirisa (Slika 5). Dobro se otapa u vodi i mnogim organskim tvarima. Često se koristi kao konzervans u kozmetičkim pripravcima na bazi vode. Postao je popularan još 1950-ih jer je bio učinkovit i jeftin, međutim to je dovelo do povećane stope kontaktne alergije na formaldehid. Nedavne studije pokazuju da je prevalencija alergijskog kontaktnog dermatitisa na formaldehid 2-3% među pacijentima testiranim epikutanim testom u Europi, dok je u SAD-u prevalencija 8-9%, gdje je proglašen “kontaktnim alergenom godine” za 2015. godinu. Preporučena koncentracija formaldehida za epikutano testiranje postupno se smanjivala sa 4% na 1%. Mnoge studije su pokazale da koncentracija od 2% umjesto 1% otkriva značajno veći broj alergija na formaldehid, pa je prema preporuci Europskog društva za kontaktni dermatitis povećana na 2% [26].



Slika 5. Formaldehid [izvor:<https://en.wikipedia.org/wiki/Formaldehyde>]

U Europskoj Uniji dopuštena maksimalna koncentracija slobodnog formaldehida kao konzervansa je 0,2%. Svi gotovi proizvodi koji sadrže formaldehid ili konzervanse koji otpuštaju formaldehid moraju biti označeni s upozorenjem "sadrži formaldehid" gdje koncentracija formaldehida u gotovom proizvodu prelazi 0,05%.

Međutim, prema Uredbi Komisije (EU) br. 605/20149 od 01.siječnja 2016. godine formaldehid je razvrstan kao kancerogena, mutagena ili reproduktivno toksična tvar kategorije 1.B. Tvari razvrstane kao kancerogene, mutagene ili reproduktivno toksične tvari kategorije 1.A ili 1.B iznimno se mogu upotrebljavati u kozmetičkim proizvodima ako su, nastavno na njihovo razvrstavanje kao kancerogene, mutagene ili reproduktivno toksične tvari, ispunjeni određeni uvjeti, uključujući uvjete da nisu dostupne prikladne alternativne tvari, da je podnesen zahtjev za određenu upotrebu kategorije proizvoda s poznatom izloženosti te da je SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety - Znanstveni odbor za sigurnost potrošača) ocijenio te tvari i utvrdio da su sigurne. Pošto nije podnesen zahtjev za druge upotrebe formaldehida, u siječnju 2019. Europska komisija je poslala Vijeću o kozmetičkim proizvodima prijedlog Uredbe kojom bi se formaldehid trebalo izbrisati s popisa konzervansa koje kozmetički proizvodi mogu sadržavati, i staviti na popis tvari zabranjenih u kozmetičkim proizvodima [27].

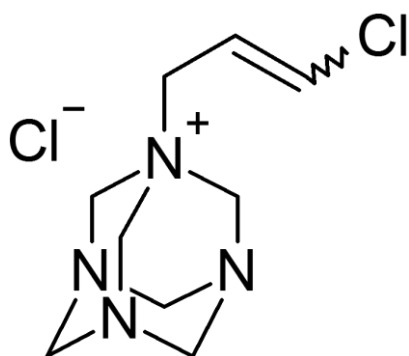
Još ranije, nakon porasta prevalencije kontaktnog alergijskog dermatitisa i sumnje na karcinogenost, počeo se zamjenjivati sa konzervansima koji otpuštaju formaldehid i koji su slabiji, ali ipak značajni alergeni.

Kemijski, konzervansi koji oslobađaju formaldehid su linearni ili ciklički reverzibilni polimeri formaldehida koji u prisutnosti vode oslobađaju formaldehid. Alergijska reakcija može biti uzrokovana cijelom molekulom tvari koja oslobađa formaldehid ili oslobođenim formaldehidom. Količina slobodnog formaldehida ovisi o specifičnosti tvari koja oslobađa formaldehid, njegovoj koncentraciji i pH, količini vode te drugim komponentama proizvoda.

Najčešće korišteni konzervansi koji otpuštaju formaldehid u kozmetičkim pripravcima su (redoslijedom povećanja količine oslobođenog formaldehida):

- bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol)
- imidazolidinil urea
- dimetilol-dimetilhidantoin (DMDM hidantoin)
- diazolidinil urea
- quaternium-15 (metenamin-3-kloraliloklorid)

Približno 34% pacijenata alergičnih na formaldehid je ujedno alergično na konzervanse koji oslobađaju formaldehid, najviše na quaternium-15, i u manjoj mjeri na bronopol [28]. Procijenjeno je da je 15% pozitivnih reakcija na bronopol i 40-60% pozitivnih reakcija na druge konzervanse koji oslobađaju formaldehid posljedica oslobađanja formaldehida [29].

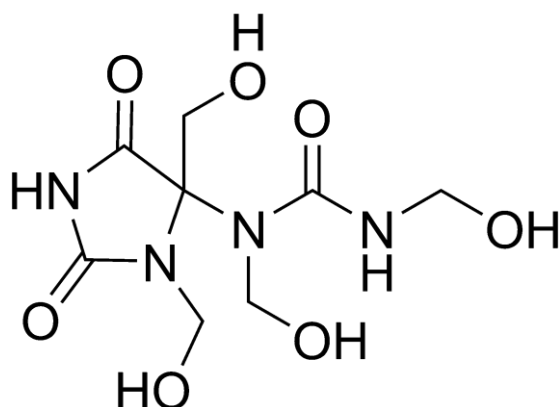


Slika 6. Quaternium-15

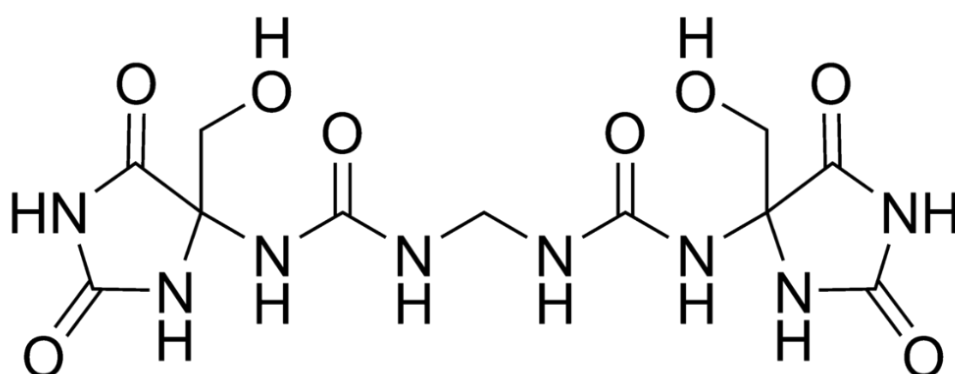
[izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Quaternium-15>]

Quaternium-15 je vrlo aktivan konzervans, sa širokim spektrom djelovanja i osigurava učinkovitu antimikrobnu aktivnost protiv bakterija (osobito vrsta *Pseudomonas*), kvasaca i plijesni (Slika 6). Često se koristi u kozmetičkim pripravcima i, od konzervansa koji otpuštaju formaldehid, otpušta najviše formaldehida i ima najveći alergeni potencijal. Maksimalna dopuštena koncentracija u kozmetičkim pripravcima u Europi je 0,2%. Uključen je u standardnu seriju alergena za epikutano testiranje u Europi.

Tvar quaternium-15mjesa je *cis*- i *trans*-izomera od kojih je *cis*-izomer od 01.prosinca 2010. razvrstan kao kancerogena, mutagena ili reproduktivno toksična tvar kategorije 2. prema Uredbi Komisije (EU) br. 790/2009 [30]. Tvari te kategorije se mogu upotrebljavati u kozmetičkim proizvodima ako ju je ocijenio SCCS i utvrdio da je sigurna za upotrebu u kozmetičkim proizvodima. Odbor je objavio mišljenje da na temelju raspoloživih podataka nije moguće utvrditi sigurnost njezine upotrebe u kozmetičkim proizvodima. Stoga je Europska komisija, isto kao i za formaldehid, u siječnju 2019. poslala Vijeću o kozmetičkim proizvodima prijedlog Uredbe kojom bi se quaternium-15 trebalo izbrisati s popisa konzervansa koje kozmetički proizvodi mogu sadržavati, i staviti na popis tvari zabranjenih u kozmetičkim proizvodima [27]. U vrijeme pisanja ovog specijalističkog rada Uredba nije bila donesena.



Slika 7. Diazolidinil urea [izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Diazolidinyl_urea]



Slika 8. Imidazolidinil urea [izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Imidazolidinyl_urea]

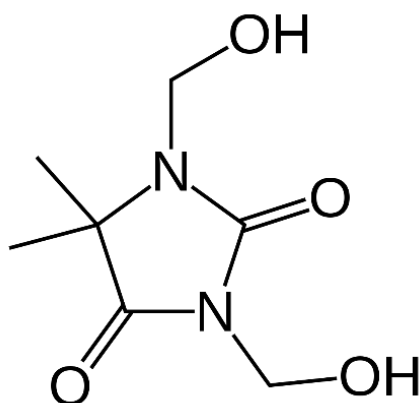
Maksimalno dopuštena koncentracija diazolidinil uree u kozmetičkim pripravcima u EU je 0,5% (Slika 7). Sadržaj slobodnog formaldehida odgovara 0,215% u proizvodu koji sadrži 0,5% diazolidinil uree [31].

Diazolidinil urea oslobađa više formaldehida od imidazolidinil uree, ima širi antimikrobni spektar i ima jaču sposobnost senzitivacije, ali je i bolji konzervans. U Europi, prevalencija senzitivacije varirala je između 0,5-1,4%, gdje se 24 do 74 pozitivnih reakcija smatralo važnim. Raspadom molekule nastaju barem 4 produkta od kojih (4-hidroksimetil-2,5-dioksoimidazolidin-4-il)-urea (HU) i (3,4-bis-hidroksimetil-2,5-dioksoimidazolidin-4-il)-urea

(3,4-BHU) su odgovorni za veliki broj slučajeva kontaktne alergije koje nije uzrokovao formaldehid [6].

Maksimalna dopuštena koncentracija imidazolidinil uree u kozmetičkim pripravcima u EU je 0,6% (Slika 8). Količina oslobođenog formaldehida iz imidazolidinil uree u vodenoj otopini povećava se s povećanjem pH i temperature otopine, kao i povećanjem razdoblja skladištenja. Ukupni sadržaj slobodnog formaldehida je 0,186% u proizvodu koji sadrži 0,6% imidazolidinil uree [31].

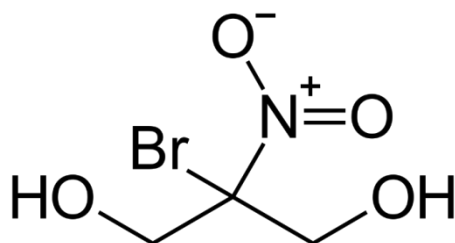
U procesu degradacije imidazolidinil uree također nastaju HU i 3,4-BHU. Ona otpušta otprilike osminu količine formaldehida koju otpušta quaternium-15. U Europi, prevalencija senzitivacije varirala je 0,3-1,4% gdje se 21-90% pozitivnih reakcija smatralo važnim. Pacijenti alergični na diazolidinil ureu i imidazolidinil uree pokazuju križnu reaktivnost na formaldehid i druge konzervanse koji ga oslobađaju. Kad npr. pokažu križnu reaktivnost na quaternium-15, odgovornom molekulom za senzitivaciju se smatra formaldehid, jer molekule nisu strukturno povezane [6].



Slika 9. Dimetilol-dimetilhidantoin

[izvor: https://sh.wikipedia.org/wiki/DMDM_hidantoin]

Dimetilol-dimetilhidantoin (DMDM hidantoin) je konzervans koji se uglavnom koristi u kozmetičkim pripravcima (Slika 9). Dopuštena maksimalna koncentracija u kozmetičkim pripravcima u EU je 0,6%. U preporučenim koncentracijama, aktivan je konzervans protiv gljivica, kvasaca, Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Pripada grupi hidantoina, kao i diazolidinil urea i imidazolidinil urea, što bi moglo objasniti slučajeve kontaktnih alergija koje nisu uzrokovane formaldehidom. Otprilike 1 od 5 pacijenata alergičnih na formaldehid pokazuje alergiju i na DMDMH [6].



Slika 10. Bronopol

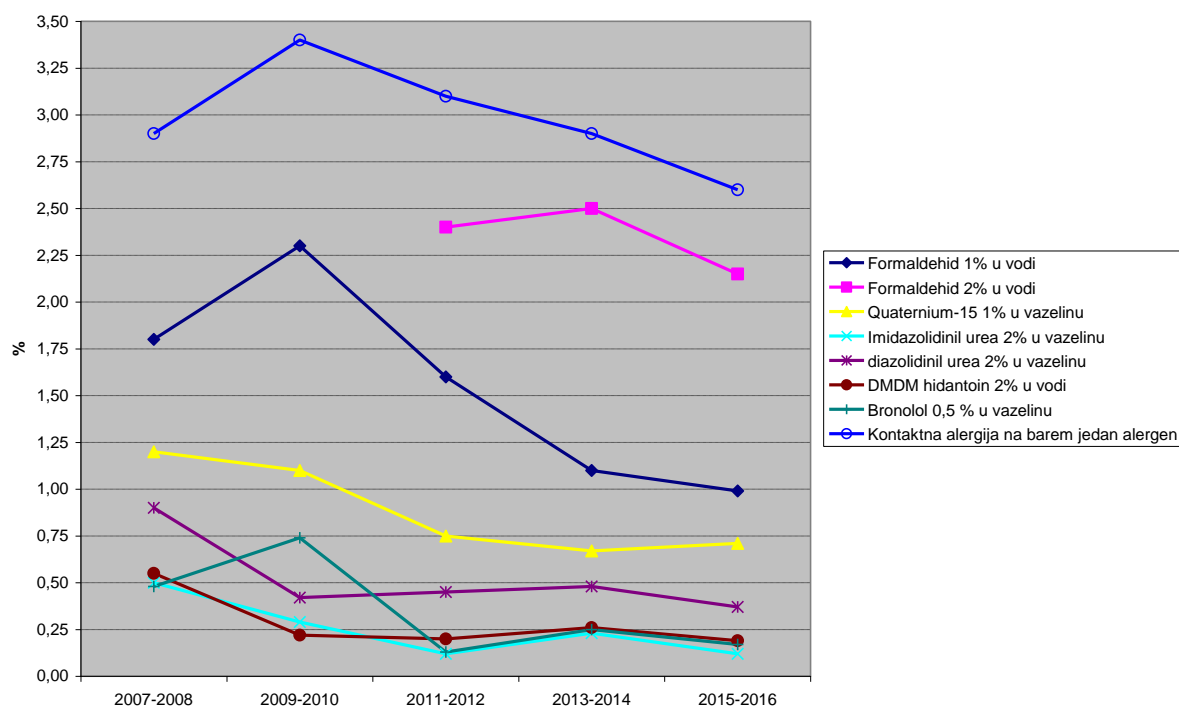
[izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Bronopol>]

U kozmetičkim pripravcima u EU maksimalna dopuštena koncentracija bronopola (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol) je 0,1%, uz upozorenje da se treba izbjeći stvaranje nitrozamina u pripravcima jer su kancerogeni i toksični, tako da nije prikladan za one koji sadrže amine i dietanolamide (Slika 10). Aktivan je konzervans protiv gljivica, kvasaca, Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija (posebno protiv *Pseudomonas aeruginosa*). Može se razgraditi na formaldehid, bromonitroetanol i 2-(hidroksimetil)-2nitropropan-1,3-diol. Toplina i alkalni uvjeti ubrzavaju taj proces [32]. Prevalencija senzitivizacije na bronopol u Europi je niža nego kod ostalih konzervansa koji oslobađaju formaldehid. Varirala je između 0,4-1,2% gdje se 7-80% pozitivnih reakcija smatralo važnim. Oslobađa najmanje formaldehida od prethodno

spomenutih konzervansa, pa tako manje od 25% onih alergičnih na bronopol razvijaju alergiju na formaldehid, dok manje od 10% alergičnih na formaldehid razvijaju alergiju na bronopol [6].

Desetogodišnjom studijom u Danskoj [33], u razdoblju 2007.-2016. istraživala se prevalencija alergijskog kontaktnog dermatitisa na formaldehid i konzervanse koji otpuštaju formaldehid (Slika 11). Prevalencija kontaktne alergije na 1%-tni formaldehid varirala je između 0,97-2,3% tijekom cijelog razdoblja. Prevalenciju kontaktne alergije na 1%-tni formaldehid u Danskoj su prethodno istraživali Thyssen i sur. [34] u razdoblju između 1985.-2008., koji su utvrdili da se prevalencija kretala između 2-4 % u razdoblju 1985. -2008. Za razliku od prevalencije na 1%-tni formaldehid koja se smanjila, kod 2%-tnog formaldehida je ostala stabilna (između 2,3-2,7%), što ukupnu prevalenciju alergijskog kontaktnog dermatitisa čini iznad 2% u Danskoj.

Prevalencija alergijskog kontaktnog dermatitisa na konzervanse koji oslobađaju formaldehid se smanjila u usporedbi na početak studije. Ipak, zaključak je bio da je formaldehid i dalje alergen koji izaziva veliku zabrinutost i da se moraju poduzeti dodatne mjere za zaštitu. Pacijenti alergični na formaldehid svakako moraju izbjegavati i konzervanse koji ga oslobađaju, posebno quaternium-15 [33].



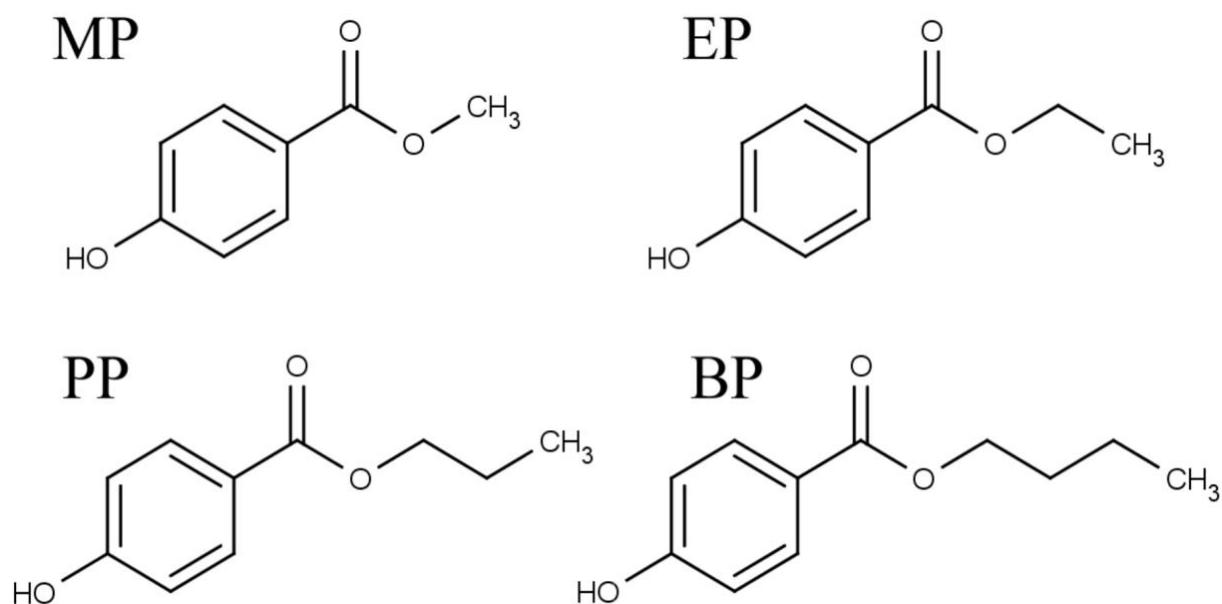
Slika 11. Prevalencija alergijskog kontaktnog dermatitisa u Danskoj tijekom razdoblja 2007. – 2016. [prilagođeno prema literaturnom navodu 33]

3.2.3 Parabeni

Parabeni su alkini, esteri *p*-hidroksibenzojeve kiseline koji se koriste kao konzervansi u kozmetičkim pripravcima, u hrani i u proizvodnji lijekova. U upotrebi je velik broj parabena koji se često i kombiniraju kako bi se postigla povećana učinkovitost pri nižim koncentracijama. Osim što imaju širok spektar antimikrobne aktivnosti, bezbojni su, bez mirisa, stabilni i jeftini.

Europska Komisija je 2014. zabranila korištenje isopropilparabena, isobutilparabena, fenilparabena, benzilparabena i pentilparabena u kozmetičkim pripravcima [35].

Najčešće korišteni parabeni u kozmetičkim pripravcima su metilparaben (MP), etilparaben (EP), propilparaben (PB) te butilparaben (BP) (Slika 12).



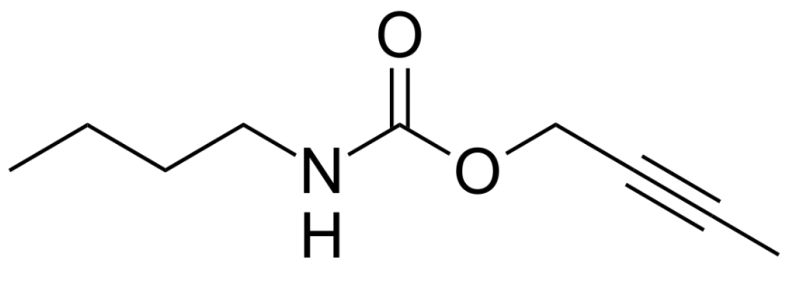
Slika 12. Prikaz struktura metilparabena, etilparabena, propilparabena i butilparabena [prilagođeno prema literaturnom navodu 36]

Kada se koristi jedan ester u formulaciji, dopuštena maksimalna koncentracija je 0,4%, dok je za smjesu estera najviša dopuštena vrijednost 0,8%. To se ne odnosi više na PB i BP. Europska komisija za zaštitu potrošača usvojila je mjeru koja je na snazi od 16. travnja 2015. i kojom se ograničava maksimalna koncentraciju dvaju konzervansa, PB i BP, te se dotad dopuštena granica od 0,4 % kada se upotrebljavaju pojedinačno i 0,8 % kada se miješaju s drugim esterima promijenila na 0,14 %, bilo da se upotrebljavaju pojedinačno ili u kombinaciji. Zabranila se upotreba navedenih konzervansa u proizvodima namijenjenima području pelena djece mlađe od tri godine, što se mora napisati i na samom proizvodu [37].

Sa stajališta alergijskog kontaktnog dermatitisa, parabeni su daleko manji senzibilizatori od većine novih konzervansa. Njihova prevalencija kontaktne senzibilizacije ostala je stabilna od 1990-ih godina, s rasponom 0,5-1% u Europi i 0,6-1,4% u SAD-u [38].

3.2.4 Jodopropinilbutilkarbamat (3-iodo-2-propynil-butylcarbamate, IPBC)

IPBC je “noviji” konzervans sa širokim fungicidnim i baktericidnim spektrom djelovanja (Slika 13). Razvijen je 1970-ih za uporabu u drvnjoj industriji kao konzervans za boje i premaze, a 1996. godine odobren je kao konzervans u kozmetičkim pripravcima.



Slika 13. Jodopropinilbutilkarbamat

[izvor: https://sh.wikipedia.org/wiki/Jodopropinil_butilkarbamat]

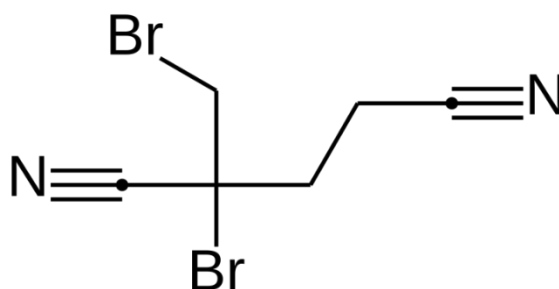
Maksimalna dopuštena koncentracija u EU u pripravcima koji se ispiru je 0,02%, u pripravcima koji ostaju na koži 0,01%, dok je u dezodoransima i antiperspirantima 0,0075%. Ne smiju se koristiti u pripravcima za oralnu higijenu niti u ruževima za usne. Zabranjena je upotreba takvih pripravaka koji se ispiru za djecu ispod 3 godine, osim pripravaka za kupanje (gelovi za tuširanje i šamponi), dok su pripravci koji ostaju na koži, dezodoransi i antiperspiranti koji sadrže IPBC zabranjeni za upotrebu kod djece ispod 3 godine. U losionima i kremama za tijelo ne smije se upotrebljavati s obzirom na njegov sadržaj joda i moguću sistemsku apsorpciju nakon primjene na većoj površini [39].

U početku se smatralo da je slab alergen, ali s godinama korištenja došlo je do spoznaje da IPBC, kao mala lipofilna molekula koja lako može prodrijeti u kožu, može predstavljati visok rizik od senzibilizacije (pogotovo u pripravcima koji se ne ispiru). Došlo je do kontinuiranog povećanja prevalencije IPBC-a, pogotovo u SAD-u, gdje je između 1998-2006 bila 0,3-0,5%,

da bi u razdoblju 2011. – 2012. bila 4,2%. I u Europi se povećala stopa senzibilizacije, iako u manjoj mjeri, s 0,2-0,3% u 1990-ima na 1,2% u razdoblju 2009. -2012. Razlika bi se mogla objasniti strožim zakonskim propisima i nižom testnom koncentracijom prilikom epikutanog testiranja u Europi (0,2% u Europi, dok je u SAD-u 0,5%) [38].

3.2.5 Metildibromoglutaronitril (1,2-dibromo-2,4-dicianobutan, MDBGN)

Metildibromoglutaronitril (MDBGN) je konzervans koji se koristi u kozmetičkim pripravcima od 1980-ih (Slika 14). Koristi se samostalno ili u kombinaciji s fenoksietanolom (1:4, smjesa poznata pod nazivom Euxyl K400), gdje je MDBGN glavni izvor kontaktne senzibilizacije [49]. Smatralo ga se pogodnom alternativom za smjesu MCI/MI, ali to je dovelo do epidemije kontaktne alergije.



Slika 14. Metildibromoglutaronitril

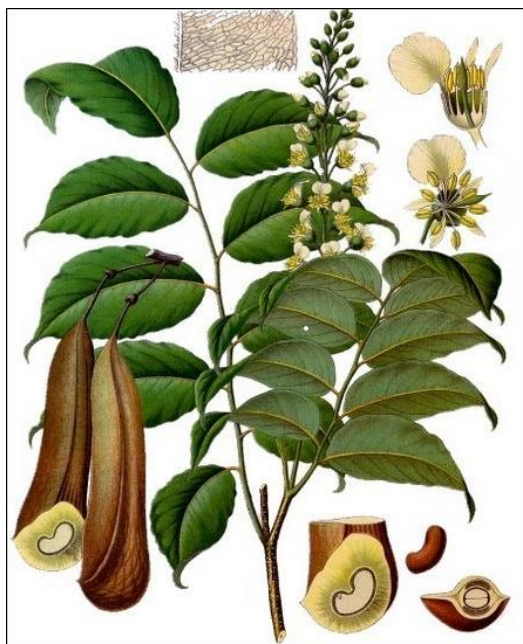
[izvor: [https://sh.wikipedia.org/wiki/Metildibromo glutaronitril](https://sh.wikipedia.org/wiki/Metildibromo_glutaronitril)]

Prevalencija kontaktnog alergijskog dermatitisa rasla je od 0,7% u 1990. godini do 3,5% u 2000. [41], dok je u SAD-u bila čak 11,7% [42]. To je dovelo do strožih zakonskih regulativa u Europskoj Uniji. Upotreba MDBGN je od 2004. godine bila dopuštena samo u pripravcima koji se ispiru u maksimalnoj koncentraciji 0,1% [43]. Međutim, nakupljanjem dokaza o jakom alergenom potencijalu i proizvoda koji se ispiru, EU 2007. godine zabranjuje upotrebu

MDBGN u svim kozmetičkim pripravcima [44]. To je rezultiralo značajnim smanjenjem pozitivnih rezultata epikutanog testiranja na MDBGN . Međutim, potrošači mogu biti izloženi alergijskom djelovanju MDBGN u kozmetičkim pripravcima koji su kupljeni izvan EU, gdje njegova upotreba nije zabranjena, što pokazuju i rezultati nekih studija [45].

3.3 Peruvijanski balzam (Balsam peruvianum, Myroxylon pereirae)

Peruvijanski balzam se dobiva iz biljke *Myroxylon balsamum*, visokog stabla podrijetlom iz uskog obalnog područja republike San Salvador (Slika 15). Naziv su mu dali Španjolci koji su ga uvozili iz Perua kao vrlo skupo ljekovito sredstvo. Dobiva se iz ozlijeđene kore drveta koja oblaže ranu povećanom sekrecijom balzama. Zarezuje se kora i rane pale bakljama, a na kraju se cijeli dio ozlijeđene kore skine, samelje i iskuha u vodi. Dobije se jako gust balzam, koji se dalje pročišćava i postaje bistra, tamnosmeđa, u tankom sloju viskozna tekućina, koja nije ljepljiva, ne suši se na zraku i ne izlučuje nikakve kristale. Karakteristična je i ugodna mirisa koji podsjeća na vaniliju i benzoe. Sadrži do 75% cinameina, tekuće smjese koja se sastoji od 25-40% benzil-benzoata i 10-25% benzil-cinamata. To je smjesa estera benzilnog alkohola s benzojevom i cimetnom kiselinom (hlapivi dio balzama). Smola sadrži ester perurezinotandola sa cimetnom kiselinom. Od drugih tvari u balzamu ima 3-5% nerolidola, male količine vanilina, do 10% slobodne cimetne kiseline, malo benzojeve kiseline, kao i malo kumarina. Primjenjuje se kao antiparazitik, protiv svraba, protiv seboreje (pospješuje rast kose) te kao izraziti antiseptik i antiflogistik. Poboljšava granulaciju kod otvorenih rana [46].



Slika 15. Peruvijanski balzam [izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Balsam_of_Peru]

Peruvijanski balzam je poznati kontaktni alergen i dio je standardne europske serije kontaktnih alergena prilikom epikutanog testiranja. Sadrži mnoge potencijalne alergene i dugo vremena se smatrao najvažnijim indikatorom epikutanog testiranja za alergiju na mirise. Pet sastojaka mirisne smjese I su pronađeni u peruvijanskom balzamu: cimetni alkohol, cinamil, alfa-amilcinamil, eugenol i izoeugenol. U istraživanju u Hrvatskoj [17] tijekom perioda od pet godina 3065 pacijenata s kontaktnim dermatitisom, osim na mješavinu mirisa, bilo je podvrgnuto i testiranju na peruvijanski balzam. Postotak pacijenata koji su bili alergični na peruvijanski balzam je bio 8,4% (258), a u manjoj skupini pacijenata (157) čak je 39,5% bilo alergično na oba alergena (mješavina mirisa, peruvijanski balzam).

Znanstvena literatura epikutanih testiranja kod pacijenata kod kojih se sumnjalo na alergijski kontaktni dermatitis uzrokovan peruvijanskim balzomom, bilježi prevalenciju pozitivnih reakcija do 19,6%. Istraživanja u općoj populaciji bilježe prevalenciju do 2,6%. Prema bazi

podataka Europske komisije 'CosIng', koja sadrži informacije o kozmetičkim tvarima i sastojcima, peruvijanski balzam je uključen u Prilog II., tj. Popis tvari zabranjenih u kozmetičkim proizvodima i ne bi se trebao koristiti kao miris. Zabrana se odnosi samo na sirove eksudate. Ekstrakti i destilati peruvijanskog balzama mogu se koristiti kao mirisni sastojak kozmetičkih pripravaka do maksimalne koncentracije od 0,4% u gotovom kozmetičkom pripravku. Preporuka se temelji na širokom rasponu rezultata ispitivanja potencijala senzibiliziranja peruvijanskog balzama [47].

3.4 Lanolin (*Adeps lanae*, *Cera lanae*, vuneni vosak)

Lanolin je vuneni vosak dobiven iz izlučevina ovčjih žlijezda lojnica. To je žućkasta, žilava, ljepljiva masa, slična masti, slaboga, ali karakterističnog mirisa [48].

Lanolin se sastoji od vrlo kompleksne smjese estera zasićenih masnih kiselina i viših masnih i cikličkih alkohola. Od masnih kiselina najzastupljenije su palmitinska, stearinska, miristinska i manje laurinska. Od oksimasnih kiselina najčešća je lanocerinska. U lanolinu su zastupljeni sljedeći alkoholi [48]:

- alifatski alkoholi (oko 20%)
- kolestani (oko 30%): s oko 30% kolesterola, 7-ketokolesterol i kolestan-3, 5, 6-triol
- lanostani (oko 27%): lanosterol (=izokolesterol), dihidrolanosterol, agnosterol i dihidroagnosterol

Upotrebljava se od davnina u ljekovite svrhe. Zbog svojstva vezanja velike količine vode služi kao emulgator za masne podloge, za izradu mnogih ljekovitih masti. Dodaje se masi za supozitorije, flastere i paste [48].

Procjenjuje se da je u lanolinu prisutno oko 8.000 do 20.000 različitih tipova lanolinskih estera, što proizlazi iz kombinacije između 200 ili više različitih lanolinskih kiselina i 100 ili više različitih lanolinskih alkohola identificiranih do sada.

Složeni lanolinski esteri, hidroksiesteri, diesteri, lanolinski alkoholi i lanolinske kiseline, osim što su sami po sebi vrijedan proizvod, također su polazna točka za proizvodnju cijelog spektra derivata lanolina, koji posjeduju široka kemijska i fizikalna svojstva.

U kozmetičkim pripravcima lanolin djeluje tako da učinkovito hidratizira, čini kožu mekanom i zacjeljuje ispucale dijelove te njeguje suhu i ljuskavu kožu. Prodire duboko u kožu i tako održava vlažnost.

Alergija na lanolin već je desetljećima prepoznata od strane dermatologa, i iz tog razloga lanolin je dio standardne serije alergena prilikom epikutanog testiranja od 1969. godine. Testira se kao lanolinski alkoholi (30% u vazelinu). Alkoholna frakcija lanolina smatra se glavnim krivcem za izazivanje alergijskog kontaktnog dermatitisa.

3.5 Propolis

Propolis je vrlo složen produkt pčela radilica nastao skupljanjem ljepljive i guste maste s lisnih pupoljaka i kore drveća (Slika 21). Ljepljiv je, tamnosmeđe do smeđezelenkaste boje, specifična mirisa koji se zagrijavanjem omekšava, a nakon hlađenja postaje krhak. Netopljiv je u vodi, a otapa se u etanolu (zagrijavanjem u vodenoj kupelji), metanolu, amonijaku i octenoj kiselini. Zbog niza bioloških svojstava, među kojima su antibakterijsko, antiviralno, antifungalno i protuupalno djelovanje, našao je primjenu u liječenju mnogih bolesti [49].



Slika 21. Propolis [izvor: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Propolis>]

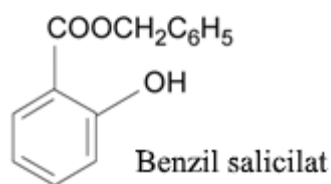
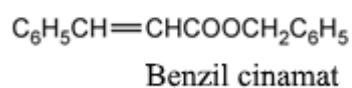
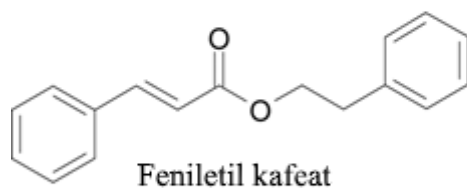
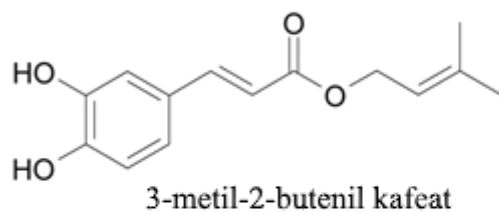
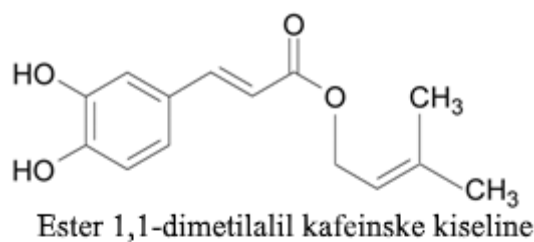
Njegov sastav je varijabilan, ali općenito sirovi propolis je sastavljen od oko 50% balzama i smola, 30% pčelinjeg voska, oko 10% eteričnog ulja, 5% peludova praška i 5% različitih organskih komponenti i minerala. Kemijski sastav, aroma i boja propolisa ovise o različitim čimbenicima: periodu kada se skupljao, geografskim zonama skupljanja, te o vrsti biljaka s kojih je sakupljen. Dosadašnjim istraživanjima je dokazano da propolis sadrži više od 300 različitih supstanci. Flavonoidi su biološki najvažnije komponente propolisa. Najvažniji flavonoidi su: krizin, galangin, pinocembrin, pinobanksin, apigenin, luteolin, kemferol i kvercetin. Ostali fenolni spojevi u propolisu uključuju jednostavne fenole, fenolne kiseline, kumarine, ksantone, stilbene, lignine i lignane. Na temelju strukture razlikuju se dvije skupine fenolnih kiselina: derivati benzojeve kiseline i derivati cimetne kiseline. Karakteristični spojevi za propolis su: kavena kiselina, fenil ester kavene kiseline, cimetna kiselina, *p*-kumarinska kiselina, ferulinska kiselina. Terpeni predstavljaju najzastupljeniju skupinu u eteričnim uljima propolisa, te imaju važnu ulogu u razlikovanju pravog od lažnog propolisa. Od drugih komponenti u isparljivom dijelu najzastupljeniji su benzil-alkohol, benzojeva kiselina i benzil-benzoat. Vitamini pronađeni u propolisu su B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, C i E, a od minerala pronađeni su Ca, K, Mg, Na, B, Ba, Cr, Fe, Mn, Sr, Zn, As, Cd, Hg, Pb, Br, Co, Rb, Sb i Sm. Pčelinji vosak najčešće sadrži ugljikovodike,

estere, alkohole, masne kiseline te mnoge druge nepolarne spojeve. Organske kiseline identificirane u većim količinama u pčelinjem vosku su arahidonska, oleinska, linolna, palmitinska, stearinska i cerotinska kiselina [50].

Propolis se često primjenjuje i u kozmetičkim pripravcima zbog antibakterijskog, protuupalnog i regenerativnog djelovanja. Njegovo snažno protuupalno djelovanje je, osim kod akutnih i kroničnih upala, izraženo i kod upala koje nisu izazvane infekcijama, npr. opekline od sunca, vatre, zračenja i kemijskih tvari. Propolis djeluje umirujuće smanjujući crvenilo i oteklinu, dubinski hrani kožu, ublažava bol, pospješuje prokrvljenost i bržu izmjenu tvari u stanicama, a rezultat toga su obnova površinskih stanica i brže zacjeljivanje eventualnih ozljeda.

Propolis je poznat i po svom alergijskom potencijalu i dio je standardne europske serije kontaktnih alergena prilikom epikutanog testiranja. Prevalencija kontaktnog alergijskog dermatitisa na propolis, prema brojnim epikutanim testiranjima varira od 1,2% do 6,6% [51].

Glavni alergeni pronađeni u propolisu su 3-metil-2-butenil kafeat i feniletilkafeat, sastavni dijelovi 1,1-dimetil alilkafeinske kiseline, označene kao LB-1 (Slika 22). Ona je bila prvi alergen identificiran u propolisu i dugo se smatralo da se sastoji samo od estera 1,1-dimetil alilkafeinske kiseline. Daljnja istraživanja dovela su do otkrića da se uglavnom (87%) sastoji od 3 izomera: 3-metil-2-butenil kafetata kao glavne sastavnice i najjačeg alergena, te 2-metil-2-butenil kafetata i 3-metil-3-butenil kafeata. Feniletilkafeat čini manji dio (7,8%) i također izaziva jake alergijske reakcije. Ostali sastojci propolisa koji mogu izazvati alergijsku reakciju su benzilsalicilat i benzilcinamat, dok su flavonoidi pokazali slab alergijski potencijal [51].



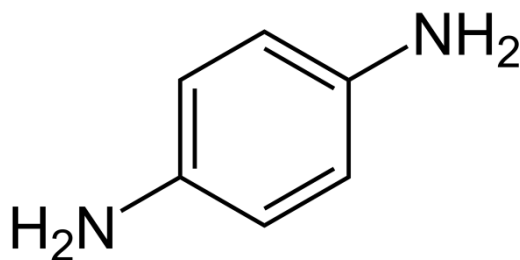
Slika 22. Glavni alergeni u propolisu [prilagođeno prema literaturnom navodu 51]

3.6 Boje za kosu

Trajne ili oksidativne boje za kosu se najčešće koriste jer ova kategorija osigurava veću učinkovitost, otpornost na pranje šampona i druge vanjske čimbenike, kao što su sušenje, trenje, svjetlo i sl. Ova kategorija predstavlja oko 80% prodanih boja za kosu. U postupku bojanja, konačna trajna boja nastaje tijekom složenih kemijskih reakcija između prekursora, koji su većinom bezbojni, i oksidirajućeg sredstva, npr. vodikovog peroksida. Reakcija se odvija u alkalnom mediju koji potiče otvaranje kutikule da bi kemijske tvari mogle prodrijeti duboko u

korteks dlake. Djelovanjem oksidirajućeg sredstva, dolazi do niza reakcija većinom u samom korteksu, što rezultira obojanim kompleksima veće molekulske mase što onemogućava izlazak iz korteksa dlake [52].

P-fenilendiamin (PPD) je kemijska tvar koja se kao prekursor široko primjenjuje u trajnim bojama za kosu (Slika 23). Koristi se i u bojama za tetovaže, bojama za tekstil, te ga ima u fotografskim filmovima, fotokopirnoj tinti, crnoj gumi. Bezbojan je, te je nužan oksidacijski proces da postane obojen. Prepoznat je kao jak alergen, tako da je dio standardne europske serije kontaktnih alergena prilikom epikutanog testiranja. Čest je uzročnik alergijskog kontaktnog dermatitisa, s procijenjenom prevalencijom u Europi oko 4 % [6] .

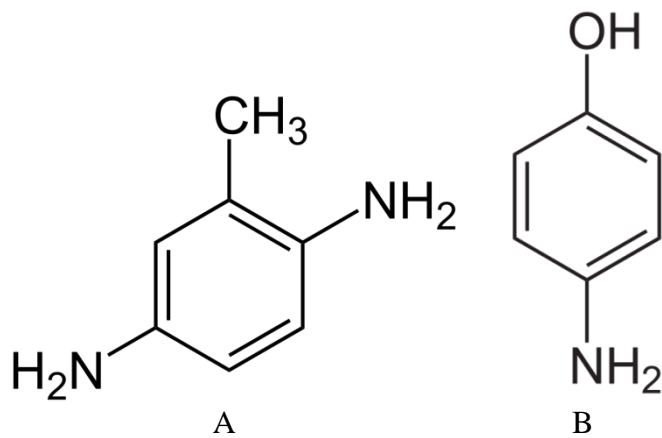


Slika 23. *P*-fenilendiamin [izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/P-Phenylenediamine>]

U Europskoj uniji PPD je dopušten kao sastojak oksidativnih boja za kosu uz maksimalnu koncentraciju od 4,0%, koja nakon miješanja u omjeru 1: 1 s vodikovim peroksidom prije upotrebe, odgovara maksimalnoj koncentraciji od 2,0%, (izračunata kao slobodna baza) pri nanošenju na kosu. Prevalencija pozitivnih epikutanih testova na PPD kod ispitanika tijekom posljednjih 30 godina ostala je prilično stabilna unatoč povećanom korištenju boja za kosu. Taj podatak može biti povezan s većom čistoćom boje, poboljšanom tehnologijom formulacije, jasnim uputama za uporabu i upozorenjima na naljepnicama pakiranja [52]. Na pakiranju trajnih boja mora stajati upozorenje da sadrži boje za kosu koje mogu uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije, da taj proizvod sadrži fenilendiamine, da proizvod nije namijenjen osobama mlađim

od 16 godina, da se ne koristi boja ako osoba ima osip na licu ili osjetljivu, nadraženu i oštećenu kožu glave, da se ne smije koristiti za bojanje trepavica ili obrva te da je povećan rizik od alergijskih reakcija ako osoba ima privremenu tetovažu od crne kane koja također sadrži PPD [54].

Osim PPD, koji je najjači alergen u bojama za kosu, kao jaki alergeni prepoznati su toluen-2,5-diamin (TDA) i *p*-aminofenol (Slika 24.) . Smatra se da postoji križna reaktivnost između PPD-a i TDA-a, s obzirom na sličnost u molekulskoj strukturi. Zbog potrebe da se zamijene manje senzibilizirajućim prekursorom, a koji će dati sličnu pokrivenost bojom, razvijen je 2-metoksimetil-*p*-fenilendiamin (ME-PPD) . Pokazao se kao znatno slabiji alergen od prethodna dva, ali je prvenstveno razvijen za prevenciju senzibilizacije kod osoba koje prvi put koriste boje za kosu i za one koji boje kosu, a dosad nisu bili osjetljivi na druge prekursore boje. Zbog moguće križne reaktivnosti zbog sličnosti u molekulskoj strukturi, nisu razvijeni za upotrebu kod osoba sa dokazanom alergijom na prethodno opisane prekursore. Jačina osjetljivosti osobe na PPD ili TDA je ključni faktor, tako da će neke osobe koristiti boje sa ME-PPD-om bez izazivanja alergijske reakcije. Ipak, zbog rizika izazivanja alergijskog kontaktnog dermatitisa, savjet osobama alergičnima na PPD/TDA je da ne koriste trajne boje s ME-PPD-om [55].



Slika 24. Strukturne formule izabranih prekursora boja za kosu

A) Toluen-2,5-diamin [izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/2,5-Diaminotoluene>];

B) *P*-aminofenol [izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/4-Aminophenol>];

4 RASPRAVA

Prevalencija alergijskog kontaktnog dermatitisa na kozmetičke pripravke se povećava povećanom potrošnjom istih, te povećanjem broja i raznolikosti kozmetičkih pripravaka na tržištu. Prevalencija istih često nije točan podatak s obzirom da će većina ljudi koji razviju blagu nuspojavu jednostavno prijeći na korištenje nekog drugog proizvoda, bez prijavljivanja nuspojava ili odlaska dermatologu.

Epikutano testiranje je zlatni standard za otkrivanje uzročnog alergena. Kad se utvrdi o kojem alergenu se radi, najvažnije je izbjegavati ponovni kontakt s uzročnim alergenom, upotrebljavati zaštitna sredstva te kreme za zaštitu kože.

Na pojavu kontaktnog alergijskog dermatitisa utječu različiti čimbenici kao što je senzibilizirajući potencijal kontaktnog alergena, oštećena zaštitna barijera kože, učestalost izloženosti alergenu, koncentracija alergena, stanje imunskog sustava.

Bolesnike alergične na određene sastavnice kozmetičkih pripravaka treba:

- a) upozoriti na potrebu pažljivog čitanja deklaracije o sastavu pojedinoga pripravka
- b) informirati o dostupnosti baza podataka sastojaka i potencijalnih alergena u kozmetičkim pripravcima
- c) s obzirom na postojanje križne reaktivnosti, osobi preosjetljivoj na određeni alergen savjetovati koje su i druge tvari na koje potencijalno može biti alergična i koje bi bilo najbolje izbjegavati

5 ZAKLJUČAK

Alergijski kontaktni dermatitis je upalna dermatoza uzrokovana alergijskom reakcijom kasnog tipa (tip IV). Unatoč kontroli proizvodnje kozmetičkih pripravaka i ograničenjima primjene određenih sastojaka, alergijski kontaktni dermatitis uzrokovan sastavnicama kozmetičkih pripravaka čest je i rastući problem u općoj populaciji koji može značajno narušiti kvalitetu života bolesnika.

Najčešći alergeni u kozmetičkim pripravcima su mirisi i konzervansi, ali i sve ostale sastavnice su mogući senzibilizatori. U radu su obrađeni sastavnice kozmetičkih pripravaka koje su dio standardne europske serije kontaktnih alergena.

Ljekarnik je često prvi zdravstveni radnik kojemu se pacijent obrati za savjet. Stoga su znanja o mogućim alergenima u kozmetičkim pripravcima nužna pri skrbi i savjetovanju bolesnika i korisnika, bilo da se radi o prepoznavanju alergijskog kontaktnog dermatitisa ili izboru prikladnih pripravaka za prevenciju ili pri liječenju.

6 LITERATURA

1. Lipozenčić J. Alergijske kožne bolesti. U: Basta-Juzbašić A i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 253-286.
2. Lugović Mihić L. Kontaktni dermatitisi. U: Šitum M i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 123-130.
3. Turčić P, Marinović Kulišić S. Kontaktni alergijski dermatitis. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 251-258.
4. Schwarz T. Immunology. U: Bologna JL, Schaffer JV, Lorenzo C. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2017, str. 81-99.
5. Nixon RL, Mowad CM, Marks Jr JG. Allergic contact dermatitis. U: Bologna JL, Schaffer JV, Lorenzo C. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2017, str. 242-261
6. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. Actas Dermosifiliogr 2014;105:822-832.
7. Milavec-Puretić V, Lipozenčić J. Alergološka dijagnostika u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb. Medix 2007;13:145.
8. Ledić Drvar D, Lipozenčić J. Prevencija alergijskih bolesti. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 105-21.
9. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&from=EN> ;
10. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T i sur. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. Br J Dermatol 2009;161:95-101.
11. Laguna C, de la Cuadra J, Martín-González B, Zaragoza V, Martínez-Casimiro L, Alegre V. Dermatitis alérgica de contacto por cosméticos. Actas Dermosifiliogr 2009;100:53-60.
12. European Commission, Inception impact assessment on fragrance allergens labelling published on: 06/12/2018. Available at: https://ec.europa.eu/growth/content/inception-impact-assessment-fragrance-allergens-labelling-published_en
13. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Allergic contact dermatitis to fragrances Part I. Actas Dermosifiliogr 2012;103:874-879.
14. Commission Regulation (EU) 2017/1410 of 2 August 2017 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on

- cosmetic products. Official Journal of the European Union L 202/1. 2017. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R1410&from=EN>)
15. Zukiewicz-Sobczak WA, Adamczuk P, Wroblewska P i sur. Allergy to selected cosmetic ingredients. *Postepy Dermatol Alergol* 2013;30:307-310.
 16. SCCS Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products adopted on 26-27 June 2012. Available at: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_102.pdf)
 17. Turčić P, Lipozenčić J, Milavec-Puretić V, Marinović Kulišić S. Contact allergy caused by fragrance mix and *Myroxylon pereirae* (balzam of Peru) - a retrospective study. *Coll. Antropol* 2011;35:83–87.
 18. Čajkovac M. *Kozmetologija*. Zagreb. Naklada Slap; 2005, str. 118-124.
 19. Deza G, Giménez-Arnau AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:263-268.
 20. Aerts O. Contact allergy caused by methylisothiazolinone and related isothiazolinones (dissertation). Antwerpen. Faculty of Medicine and Health Sciences. Universiteit Antwerpen; 2017.
 21. Commission Directive 2005/42/EC of 20 June 2005 amending Council Directive 76/768/EEC, concerning cosmetic products, for the purposes of adapting Annexes II, IV and VI there to technical progress. Official Journal of the European Union L 1587/17.2005. 2017. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0042&from=HR>
 22. Lammintausta K, Aalto-Korte K, Ackerman L i sur. An epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone in Finland. *Contact Dermatitis* 2014;70:183-92.
 23. Ljubojević Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić Samoščanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermatitis* 2018;79:162-167.
 24. Commission Regulation (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Official Journal of the European Union L 198/10. 2016. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R1198>
 25. Commission Regulation (EU) 2017/1224 of 6 July 2017 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Official Journal of the European Union L 174/16. 2017. Available at:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L.2017.174.01.0016.01.ENG>

26. Hauksson I, Pontén A, Isaksson M, Hamada H, Engfeldt M, Bruze M. Formaldehyde in cosmetics in patch tested dermatitis patients with and without contact allergy to formaldehyde. *Contact dermatitis* 2015;74:145-151.
27. Uredba Komisije (EU) .../... od xxx o izmjeni priloga II., III. i V. Uredbi (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o kozmetičkim proizvodima. 21. siječnja 2019. Available at: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-5546-2019-INIT/hr/pdf>
28. Latorre N, Borrego L, Fernández-Redondo V i sur. Patch testing with formaldehyde and formaldehyde-releasers: Multicentre study in Spain (2005-2009). *Contact Dermatitis* 2011;65:286-292.
29. De Groot AC, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coen-raads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. Part II. Patch test relationship to formaldehyde contact allergy, experimental provocation tests, amount of formaldehyde released, and assessment of risk to consumers allergic to formaldehyde. *Contact Dermatitis* 2010;62:18-31.
30. Commission Regulation (EC) of 10 August 2009 amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. *Official Journal of the European Union* L 235/1. 2009. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009R0790&from=HR>
31. Opinion concerning the determination of certain formaldehyde releasers in cosmetic products adopted on 17 December 2002. SCCNFP/586/02. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out188_en.pdf
32. De Groot AC, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. Part 1. Characterization, frequency and relevance of sensitization, and frequency of use in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2010;62:2–17.
33. Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD. Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis* 2018;79:263-269.
34. Thyssen JP, Engkilde K, Lundov MD, Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. Temporal trends of preservative allergy in Denmark (1985-2008). *Contact Dermatitis* 2010;62:102-108.

35. Commission Regulation (EU) No 358/2914 of 9 April 2014 amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Official Journal of the European Union L 107/5. 2014. Available at: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.107.01.0005.01.ENG
36. Ocaña-González JA, Villar-Navarro M, Ramos-Payán M, Fernández-Torres R, Bello-López MA. New developments in the extraction and determination of parabens in cosmetics and environmental samples. *Anal Chim Acta* 2015;858:1-15.
37. Commission Regulation (EU) No 1004/2014 of 18 September 2014 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Official Journal of the European Union L 282/5. 2014. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32014R1004>
38. Deza G, Giménez-Arnau AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:263-268.
39. Annex V, last update 23.11.2018. U: Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Available at: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20V_v2.pdf
40. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A. Sensibilización de contacto al Euxyl k-400. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:201-204.
41. Wilkinson JD, Shaw S, Andresen KE i sur. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002;46:207-210.
42. Jackson JM, Fowler JF. Methylidibromoglutaronitrile (Euxyl K400): a new important sensitizer in the United States?. *J am Acad Dermatol* 1998;38:934-937.
43. European Commission, Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on MethylidibromoGlutaronitrile (sensitisation only), 2005. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_00f.pdf
44. Commission Directive 2007/17/EC of 22 March 2007 amending Council Directive 76/768/EEC, concerning cosmetic products, for the purposes of adapting Annexes III and VI there to technical progress. Official Journal of the European Union L 82/27. 2007. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32007L0017&from=HR>
45. Kamstrup MR , Bandier J, Johansen JD, Thyssen JP. Contact allergy to methylidibromoglutaronitrile is still of clinical relevance. *Contact Dermatitis* 2017;77:250–267.
46. Kuštrak D. Farmakognozija i fitofarmacija, Zagreb: GM-TK; 2005, str. 358-360.

47. Assessment report on *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *Pereirae* (Royle) Harms, balsamum. European Medicine Agency/Committee on Herbal Medicinal Products/712648/2014. Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-myroxylon-balsamum-l-harms-var-pereirae-royle-harms-balsamum_en.pdf
48. Kuštrak D. Farmakognozija i fitofarmacija, Zagreb: GM-TK; 2005, str. 215-216.
49. Kuštrak D. Farmakognozija i fitofarmacija, Zagreb: GM-TK; 2005, str. 84-85.
50. Kljenak A. Fitokemijske karakteristike i biološka aktivnost propolisa. Split: Sveučilište u Splitu, Kemijsko tehnološki fakultet i Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 16.03.2019.]. Available at:
<https://repositorij.ktf-split.hr/islandora/object/ktfst%3A295/datastream/PDF/view>
51. Walgrave SE, Warshaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis* 2005;16:209-215.
52. Aparecida da França S, Michelli Ferrera D, Brigatto Esteves V, Rolim Baby A, Robles Velasco MV. Types of hair dye and their mechanism of action. *Cosmetics* 2015;2:110-126.
53. SCCS Opinion on *p*-phenylenediamine adopted at its 15th plenary meeting of 26-27 June 2012. Available at:
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_094.pdf
54. Annex III, last update 24.10.2018. U: Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Available at:
http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20III_v2.pdf
55. Schuttelaar M-LA, Vogel TA. Contact allergy to hairdyes. *Cosmetics* 2016;3:21.

