

# Epikutani testovi u bolničkoj praksi

---

Šantek Pulić, Ana-Marija

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:167135>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana-Marija Šantek Pulić

EPIKUTANI TESTOVI U BOLNIČKOJ PRAKSI

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentori rada:

Specijalistički rad obranjen je dana ..... na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. prof. dr. sc. Ivana Čepelak

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 5 (uvodnih) + 67 = 72 lista.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović Grčić, mag. pharm.

Veliku zahvalu za pomoć pri izradi ovog rada upućujem prof. dr. sc. Jeleni Filipović Grčić, mag. pharm.

## Sažetak

**Cilj:** Objasniti zašto postoje serije alergena te pregledno prikazati one serije koje se koriste u Dječjoj bolnici Srebrnjak u Zagrebu. Opisati izradu epikutanih testova u bolničkoj ljekarni i raspraviti probleme vezane uz taj postupak. Prikazati i povezati različite nomenklature alergena Europske bazične serije i drugih serija koje se primjenjuju u Dječjoj bolnici Srebrnjak. Nakon završenog testiranja i očitavanja rezultata pomoći pacijentima da nauče kako izbjegavati alergene na koje imaju dokazanu preosjetljivost.

**Materijal i metode:** Pretraživala se literatura u bibliografskim bazama podataka (PubMed, Ovid) prema osnovnim ključnim riječima. Članci prikupljeni pretraživanjem razvrstani su od općih prema specijaliziranim pri čemu su odabrani članci relevantni za ovo istraživanje te su proučeni na analitički i kritički način. U radu su navedeni najvažniji rezultati i saznanja, kao i vlastita razmatranja.

**Rezultati:** U Republici Hrvatskoj je najvažnija europska bazična serija (EBS) koja se i najčešće koristi za izvođenje bolničkih alergijskih testova. Bazične serije se stalno ažuriraju i objavljuju se kriteriji za uključivanje novih alergena koji postaju rizični za određenu populaciju. Probirne serije haptena se koriste u kombinaciji sa bazičnim serijama da bi se olakšalo testiranje u pacijenata kod kojih postoji sumnja na izloženost alergenima uslijed njihove profesije ili iz neke druge specifične okoline. Razmotrena je uporaba različitih koncentracija pri izradi epikutanih testova na lijekove. Izrađena je lista svih alergena koji se koriste za epikutano testiranje u Dječjoj bolnici Srebrnjak na kojoj se nalaze njihovi brojni sinonimi i pregled mogućih izvora tih alergena koje pacijenti s dokazanom preosjetljivošću moraju izbjegavati.

**Zaključak:** Postojanje nacionalnih i internacionalnih bazičnih serija haptena i, uz njih, probirnih serija razrađenih po profesijama i drugim kriterijima vrlo je važno jer su one stvorene prema posebnim rizicima karakterističnim za svako geografsko područje i druga područja izloženosti, naročito profesionalna. Izrada bolničkih epikutanih testova može biti od velike pomoći u dijagnostici specifične populacije, a pri tom procesu važno je koristiti smjernice Europskog društva za kontaktni dermatitis te razviti metode izrade koje će imati što manje fluktuacija u koncentracijama djelatnih tvari. Na kraju cijelog procesa dijagnostike vrlo je važno pacijentima pružiti pisane podatke i upute o izbjegavanju „njihovih“ alergena.

## **Summary**

**Objectives:** Explain why there are a series of allergens and clearly show a series that is being used at the Children's Hospital Srebrnjak in Zagreb. Describe the production of patch tests at a hospital pharmacy and discuss the problems associated with this procedure. Display and link different nomenclatures of the European baseline series allergen and other series applied at the Children's Hospital Srebrnjak. After completing the test and reading the results help patients learn how to avoid allergens with proven hypersensitivity.

**Material and Methods:** Literature was searched in bibliographic databases (PubMed, Ovid) according to basic keywords. The articles collected by searching are classified from general to specialized, with selected articles relevant to this research and analyzed in an analytical and critical manner. The paper presents the most important results and findings as well as my own deliberations.

**Results:** For us, the most important is European baseline series (EBS) which is used in the Republic of Croatia. Baseline series is constantly updated and criteria are published for the inclusion of new allergens that become risky for a particular population. Hapten screening series are used in combination with baseline series to facilitate testing in patients suspected of

allergens from their profession or other specific environment. Different concentrations of patch drug tests were considered. A list of allergens used for patch testing in the Children's Hospital Srebrnjak is made, which contains their numerous synonyms and an overview of possible sources of these allergens that patients with proven hypersensitivity have to avoid.

**Conclusion:** The existence of national and international baseline hapten series and, beside them, screening series composed according to occupations and other criteria is very important because they are created according to the special risks characteristic of each geographic area and other areas of exposure, particularly professional.

The production of hospital patch tests can be of great help in the diagnosis of a specific population and during this process it is important to use the European Society for Contact Dermatitis guidelines and develop methods of production that will have as little fluctuation as possible in concentrations of active substances. At the end of the entire diagnostic process, it is very important for patients to provide written information and instructions on avoiding "their" allergens.

# SADRŽAJ

1.UVOD .....	1
2.CILJ ISTRAŽIVANJA.....	4
3.MATERIJALI I METODE .....	5
4.RASPRAVA .....	6
4.1.EPIKUTANI TESTOVI NA KONTAKTNE ALERGENE (HAPTENE).....	6
4.1.1.BAZIČNE SERIJE HAPTENA .....	6
4.1.2.PROBIRNE SERIJE HAPTENA .....	10
4.2.EPIKUTANI TESTOVI NA ANTIBIOTIKE .....	12
4.2.1.KRIŽNE ALERGIJE NA ANTIBIOTIKE .....	13
4.3.TEHNIKE PRIMJENE EPIKUTANIH TESTOVA.....	13
4.3.1.ANATOMSKO MJESTO ZA APLIKACIJU EPIKUTANIH TESTOVA .....	14
4.3.2.VRIJEME OKLUZIJE I VREMENA OČITANJA .....	15
4.3.3.MORFOLOGIJA OČITANJA .....	15
4.4.IZRADA EPIKUTANIH TESTOVA U BOLNIČKOJ LJEKARNI.....	16
4.4.1.SIROVINE ZA PRIPREMU EPIKUTANIH TESTOVA .....	17
4.5.NOMENKLATURE ALERGENA .....	23
4.5.1.INCI NOMENKLATURA .....	24
4.5.2.CAS BROJEVI .....	24
4.5.3.INN NOMENKLATURA .....	25
4.5.4.EINECS-ELINCS.....	25
4.5.5.MREŽNE STRANICE SA TRAŽILICAMA .....	25
4.6.PREGLED ALERGENA KOJI SE KORISTE U EPIKUTANIM TESTOVIMA U DJEČJOJ BOLNICI SREBRNJAK SA NJIHOVIM IZVORIMA .....	27
4.6.1. KONTAKTNI ALERGENI.....	27
4.6.2.BOJILA U HRANI.....	44
4.6.3.FENOLNI ANTIOKSIDANSI .....	45
4.6.4. KONZERVANSI .....	46
4.6.5.ADITIVI .....	52
4.6.6. ANTIBIOTICI .....	52
4.6.7. ANALGETICI .....	56
4.6.8. ANESTETICI .....	58



4.6.9. KORTIKOSTEROIDI .....	60
5.ZAKLJUČCI .....	63
6.LITERATURA .....	64
7.ŽIVOTOPIS .....	66

## 1. UVOD

Tri su tipa kožnih testova koji se mogu provesti u ispitivanju reakcija kožnih nuspojava: epikutani test (eng. *patch test*), ubodni test (eng. *prick test*) i intradermalni test (IDT).

Kod epikutanih testova ispitivani alergen mora proći rožnati sloj epidermisa kože te doći do vijabilnog tkiva, tj. do Langerhansovih stanica koje će ga prezentirati imunom sustavu. Langerhansove stanice (LS) dendritičke su stanice podrijetlom iz koštane srži. U koži se najčešće nalaze unutar trnastog sloja (*stratum spinosum*) epidermisa i broje 2-4 % svih epidermalnih stanica. LS su epidermalne stanice koje prezentiraju antigen i imaju važnu ulogu u kontaktnoj alergijskoj reakciji. One posjeduju na svojoj površini antigene vezane s molekulama glavnoga histokompatibilnog kompleksa II za predočavanje T limfocitima. Epikutani testovi ispituju odgođenu staničnu preosjetljivost te se očitavaju nakon 24, 48 i 72 sata (1).

Epikutano testiranje je standardna procedura koja se upotrebljava u dijagnostici kontaktnih alergija koje su posljedica hipersenzibilnosti tipa IV. To su “*in vivo*” testovi pomoću kojih želimo reproducirati pobuđujuću fazu na kontaktni alergen, a to je alergijski kontaktni dermatitis (1). Tip IV reakcije (odgođena ili kasna preosjetljivost) je stanično posredovan. Postoje 4-četiri podvrste reakcije s obzirom na subpopulaciju T- stanica koje mogu sudjelovati u reakciji: pomoćničke stanice tip 1 (IVa), pomoćničke stanice tip 2 (IVb), citotoksične T stanice (IVc) te T- stanice koje luče IL-8 (IVd). Te stanice, senzibilizirane nakon kontakta sa specifičnim antigenom, budu aktivirane nakon ponovnog kontakta s istim antigenom; oštećuju tkivo izravnim citotoksičnim djelovanjem ili otpuštanjem citokina, što aktivira eozinofile, monocite i makrofage, neutrofile ili ubilačke stanice, ovisno o tipu.

U bolesti kojima je u osnovi reakcija tipa IV ubrajamo kontaktni dermatitis (npr. otrovni bršljan), hipersenzitivni pneumonitis, odbacivanje alotransplantata, tuberkulozu te mnoge oblike preosjetljivosti na lijekove (2). Epikutani testovi se izvode polaganjem određenih, malih količina alergena na kožu pod okluzijom. To testiranje bi se trebalo provesti kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na kontaktnu alergiju ili je se želi isključiti, bez obzira na dob ili anatomsko mjesto pojavljivanja dermatitisa.

Preporuke za korištenje epikutanih testova su kod:

- sumnje na kontaktni dermatitis, akutni ili kronični, uključujući i dermatitis povezan s profesionalnim izlaganjem
- drugih tipova kroničnog dermatitisa (ekcema) koji se ne popravljaju liječenjem
- izbijanja na koži i sluznici (uključujući odgođeni tip reakcija na lijekove) (3).

Za aplikaciju se mogu koristiti gotovi komercijalni testovi, gdje su alergeni već složeni u komorice uklopljene u okluzijski sustav flastera, ili testovi pripremljeni u bolnici. Ako se izrađuju u bolničkoj ljekarni moraju se pratiti smjernice o netoksičnoj i propisanoj koncentraciji, kao i druge smjernice Europskog društva za kontaktni dermatitis. Alergijski kontaktni dermatitis se može u potpunosti spriječiti uz postojanje kvalitetne edukacije pacijenata o izbjegavanju alergena. Trebalo bi posvetiti dovoljno vremena za razgovor s pacijentom o potencijalnim izvorima alergena i načinu izbjegavanja. To može predstavljati veliki izazov jer su tipična imena alergena često vrlo kompleksna i imaju brojne sinonime. Na žalost, nomenklatura sastojaka epikutanih testova ne slaže se uvijek s drugim nomenklaturama, npr. INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients).

Postoje indikacije da bi za pacijente najbolje informacije bile u pisanom obliku, s redovito ažuriranima listama, koje sadrže INCI imena i njihove inačice kemijskih naziva tvari koje se koriste u epikutanom testiranju, te njihovi izvori (3).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj:** Na tržištu Republike Hrvatske nisu dostupni svi potrebni epikutani testovi za alergijska ispitivanja i bolnice često moraju odustati od nekih testiranja zbog takvih nedostataka. Glavni cilj je prikazati kako bolnička ljekarna može sama izraditi neke od tih testova te tako povećati opseg dijagnostike. Nakon provedenog testiranja, dobivenih rezultata te njihove interpretacije, pacijenti često nisu sigurni kako izbjegavati alergene koje su ti testovi dokazali. Posredni cilj je prikazati i povezati različite nomenklature alergena od interesa dijagnostike Dječje bolnice Srebrnjak, Zagreb.

**Hipoteza:** Povezivanjem dostupnih nomenklatura alergena i prikazom metodologije izrade epikutanih testova u bolničkoj ljekarni očekuje se poboljšanje kliničkih ishoda bolesti kojima je u podlozi alergija.

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog specijalističkog rada pretraživala se literatura u bibliografskim bazama podataka (Pubmed, Ovid) prema sljedećim osnovnim ključnim riječima:

*allergens, haptens, patch test, baseline nomenclatures, nonirritating concentrations, hypersensitivity, non-immediate reactions, cross-reactivity, cutaneous adverse drug reactions, guideline, vehicles, dosing, patch test preparation.*

Članci prikupljeni pretraživanjem literature razvrstani su od općih prema specijaliziranim pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada. Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i 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 su zatim prikazani ovim specijalističkim radom. Vlastita razmatranja proučavane problematike izvedena na temelju proučavanih članaka sastavni su dio rasprave ovog specijalističkog rada. Epikutani testovi i nomenklature alergena analizirani su uz uporabu baza podataka o alergenima na mrežnim stranicama velikih svjetskih proizvođača epikutanih testova i CosIng baze podataka Europske komisije za informacije o kozmetičkim tvarima i sastojcima.

## **4. RASPRAVA**

### **4.1. EPIKUTANI TESTOVI NA KONTAKTNE ALERGENE (HAPTENE)**

Epikutani hapteni su male molekule, molekularna masa im je obično manja od 500 Da, iznimno mogu biti od 500-1000 Da (3), kemijski reaktivne, koje moraju prodrijeti kroz rožnati sloj kože da bi se konjugirali na epidermalne i dermalne proteine i stvorili "kompleks haptен-nosač" sa antigenskim svojstvima, sposoban da uzrokuje kontaktnu alergiju. Primjeri široko poznatih haptena uključuju nikal, formaldehid te druge konzervanse u kozmetici (4). Za preparate haptena, koji se koriste u epikutanom testiranju, idealno bi bilo da budu razvijeni za potrebe testiranja, da su vrlo sitnih čestica i visoke čistoće, te da se miješaju sa bijelim vazelinom, također visokog stupnja čistoće. Testne jedinice služe da bi se hapteni zadržali u direktnom kontaktu s kožom u dovoljno dugom vremenu (48 h), potrebnom da se razvije standardizirana, kontrolirana reakcija. Također se moraju oštro definirati područja u kojima će koža biti izložena pojedinačnim haptенima (4). Veliki svjetski proizvođači epikutanih testova razvili su razne serije testova, prilagođene određenim geografskim područjima, tzv. bazične serije, i internacionalne probirne serije, koje se koriste u kombinaciji s bazičnim serijama, a služe za probir mogućih haptena kod profesionalne izloženosti.

#### **4.1.1. BAZIČNE SERIJE HAPTENA**

Hapteni iz bazičnih serija predstavljaju temelj za sva rutinska epikutana testiranja. Veliki svjetski proizvođač Chemotechnique Mb Diagnostic AB („Chemotechnique“), tvrtka sa sjedištem u Švedskoj koja ima globalni doseg kroz distribuciju širom svijeta, razvila je nekoliko regionalnih i nacionalnih bazičnih serija u suradnji sa lokalnim klinikama i istraživačkim skupinama.

Internationalne bazične serije haptena: europska bazična serija, internacionalna (standardna) bazična serija, internacionalna sveobuhvatna bazična serija, latinsko-američka bazična serija,

sjevernoamerička bazična serija, sjevernoamerička proširena serija, sjevernoamerička sveobuhvatna serija.

Nacionalne bazične serije haptena: australijska, belgijska, britanska, kineska, finska, mađarska, indijska, talijanska, koreanska, portugalska, poljska, španjolska i švedska bazična serija (4).

Internacionalne i nacionalne bazične serije su stvorene prema haptenima koji su karakteristični za pojedina geografska područja s prehrambenim, kulturološkim i drugim specifičnostima iz kojih proizlaze različite razine izloženosti pojedinim haptenima. Slične serije imaju i drugi veliki proizvođači kao npr. Smart Practice Canada.

#### **4.1.1.2. EUROPSKA BAZIČNA SERIJA**

Za nas je najvažnija europska bazična serija (EBS) koja se koristi u Republici Hrvatskoj. Također moramo uzeti u obzir i činjenicu da se izloženost haptenima iz okoliša neprestano mijenja te da EBS treba stalno prilagođavati tako da sadrži i nove alergene koji postaju rizični za populaciju nakon izlaganja, kako bi se osiguralo da testovi haptena ostanu relevantni i da se otkriju novi hapteni sa velikom učestalosti (5). Zadnja revizija EBS-a bila je 2015. godine. Europska istraživačka skupina za okolišni kontaktni dermatitis (European Environmental Contact Dermatitis Research Group, ECDR) u ime Europskog društva za kontaktni dermatitis (European Society of Contact Dermatitis, ESCD) je provela ažuriranja bazičnih serija i objavljeni su kriteriji za uključivanje novih haptena u te serije (5). Nakon sastanka na dvogodišnjem kongresu ESCD-a 2016. godine, odlučeno je da se stvori otvoreni i odgovorni proces za ažuriranje EBS-a. Rezultati probira s osnovnim serijama objavljeni su od strane Europskog sustava za nadzor kontaktne alergije (European Surveillance System of Contact Allergy) koji je radna skupina ESCD-a, te su preporučene promjene utemeljene na dokazima. U 2017. godini formirana je radna stranka ESCD-a koja se sastajala dva puta



tijekom godine kako bi predložila promjene koje se u velikoj mjeri temelje na publikacijama Europskog sustava za nadzor kontaktne alergije, a koje su naknadno dane na pregled članovima ESCD-a. Slijedeći povratne informacije, dogovoreno je ažuriranje EBS-a koje je prikazano u Tablici 1.

**Tablica 1.** Europske bazične serije: 2019 (5)

Sastav	Koncentracija (%; m/m) u vazelinu, osim gdje je drugačije specificirano	Koncentracija (mg/cm <sup>2</sup> )
<b>Potassium dichromate</b>	0,5	0,2
<b><i>p</i>-Phenylenediamine</b>	1,0	0,4
<b>Thiuram mix</b>	1,0	0,4
<b>TMTM</b>	0,25	0,1
<b>TMTD</b>	0,25	0,1
<b>TETD</b>	0,25	0,1
<b>PTD</b>	0,25	0,1
<b>Neomycin sulfate</b>	20,0	8,0
<b>Cobalt chloride</b>	1,0	0,4
<b>Caine mix</b>	10,0	4,0
<b>Benzocaine</b>	5,0	2,0
<b>Cinchocaine</b>	2,5	1,0
<b>Tetracaine</b>	2,5	1,0
<b>Nickel sulfate</b>	5,0	2,0
<b>2-Hydroxyethyl methacrylate</b>	2,0	0,8
<b>Colophonium</b>	20,0	8,0
<b>Paraben mix</b>	16,0	6,4
<b>Methylparaben</b>	4,0	1,6
<b>Ethylparaben</b>	4,0	1,6
<b>Propylparaben</b>	4,0	1,6
<b>Butylparaben</b>	4,0	1,6
<b>N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine</b>	0,1	0,04
<b>Lanolin (wool alcohols)</b>	30,0	12,0
<b>Mercapto mix</b>	2,0	0,8
<b><i>N</i>-cyclohexylbenzothiazyl sulfenamide</b>	0,5	0,2
<b>Mercaptobenzothiazole</b>	0,5	0,2
<b>Dibenzothiazyl disulfide</b>	0,5	0,2
<b>Morpholinylmercaptobenzothiazole</b>	0,5	0,2
<b>Epoxy resin</b>	1,0	0,4
<b>Myroxylon pereirae</b>	25,0	10,0
<b>4-<i>tert</i>-Butylphenol formaldehyde resin</b>	1,0	0,4
<b>Mercaptobenzothiazole</b>	2,0	0,8
<b>Formaldehyde</b>	2,0 aq.	0,6
<b>Fragrance mix I</b>	8,0	3,2
<b>Cinnamyl alcohol</b>	1,0	0,4

<b>Cinnamal</b>	1,0	0,4
<b>Hydroxycitronellal</b>	1,0	0,4
<b><math>\alpha</math>-Amyl cinnamal</b>	1,0	0,4
<b>Geraniol</b>	1,0	0,4
<b>Eugenol</b>	1,0	0,4
<b>Isoeugenol</b>	1,0	0,4
<b>Evernia prunastri (oakmoss absolute)</b>	1,0	0,4
<b>Sesquiterpene lactone mix</b>	0,1	0,04
<b>Alantolactone</b>	0,033	0,013
<b>Dehydrocostus lactone and costunolide</b>	0,067	0,027
<b>Quaternium-15</b>	1,0	0,4
<b>Propolis</b>	10	4,0
<b>Methylchloroisothiazolinone (150 ppm) and methylisothiazolinone (50 ppm)</b>	0,02 aq.	0,006
<b>Budesonide</b>	0,01	0,004
<b>Tixocortol pivalate</b>	0,1	0,04
<b>Methyldibromo glutaronitrile</b>	0,5	0,2
<b>Fragrance mix II</b>	14,0	5,6
<b>Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde</b>	2,5	1,0
<b>Citral</b>	1,0	0,4
<b>Farnesol</b>	2,5	1,0
<b>Coumarin</b>	2,5	1,0
<b>Citronellol</b>	0,5	0,2
<b><math>\alpha</math>-Hexyl cinnamal</b>	5,0	2,0
<b>Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde</b>	5,0	2,0
<b>Methylisothiazolinone</b>	0,20 aq.	0,06
<b>Textile dye mix</b>	6,6	2,64
<b>Disperse Blue 35</b>	1	0,4
<b>Disperse Yellow 3</b>	1	0,4
<b>Disperse Orange 1</b>	1	0,4
<b>Disperse Orange 3</b>	1	0,4
<b>Disperse Red 1</b>	1	0,4
<b>Disperse Red 17</b>	1	0,4
<b>Disperse Blue 106</b>	0,3	0,12
<b>Disperse Blue 124</b>	0,3	0,12

PTD-dipentamethylenethiuram disulfide; TETD-tetraethylthiuram disulfide;  
TMTD-tetramethylthiuram disulfide; TMTM-tetramethylthiuram monosulfide.

Brojni alergeni, uglavnom mirisi i sastojci gumenih smjesa, sastavljeni su u mješavine.

Osnovni koncept korištenja mješavina alergena umjesto jednog alergena je ušteda prostora.

Međutim, ako se dobije pozitivna reakcija na neke od mješavina, kao što su mirisne

mješavine, trebalo bi uslijediti naknadno testiranje njezinih pojedinačnih sastojaka kako bi se dobio specifičan podatak za pacijenta (3).

#### **4.1.2. PROBIRNE SERIJE HAPTENA**

Probirne serije haptena se koriste u kombinaciji s bazičnim serijama da bi se olakšalo testiranje kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na alergene iz njihove profesije ili neke rekreacije. Definirani su setovi haptena koji bi trebali obuhvatiti spojeve rizične za pojedine profesije, specifični okoliš, odjeću, obuću, lijekove i drugo. Razvijene su internacionalne probirne serije, kao što su: pekarske, dentalne, kozmetičke, frizerske, fotografske, tekstilne, obučarske, serije za smole, mirise, lijekove, ljepila, akrilate, metale i još brojne druge. Postoje i serije za epikutane foto testove koji ispituju reakcije na ozračene i neozračene foto haptene. Ovi hapteni su UV-blokatori i drugi spojevi prisutni u sredstvima za zaštitu od sunca. Metode testiranja sa foto serijama haptena razlikuju se od regularnog epikutanog testiranja (4).

U Dječjoj bolnici Srebrnjak, uz bazičnu seriju, koriste se još i sljedeće probirne serije:

- pedijatrijska serija
- grupna serija konzervansa, aditiva i bojila
- serija antibiotika
- serija kortikosteroida
- serija analgetika i antipiretika
- serija anestetika

Serije antibiotika, kortikosteroida, analgetika, antipiretika i anestetika se koriste za ispitivanje odgođenih reakcija na lijekove, kod pacijenata smještenih na odjelu, pod strogom kontrolom liječnika.

#### 4.1.2.1. PEDIJATRIJSKA SERIJA

Pedijatrijska serija ima znatno manji broj haptena, a 3 su spoja niže koncentracije od istih haptena koji se koriste u bazičnim serijama za odrasle: mercapto mix, methylisothiazolinone i methylisothiazolinonemethylchloroisothiazolinone. Pedijatrijska serija haptena se obično koristi za manju djecu, ali konačni izbor haptena za testiranje ovisi o liječniku koji treba procijeniti rizik izloženosti pojedinim haptanima za svakog pacijenta posebno.

**Tablica 2.** Pedijatrijska serija haptena u Dječjoj bolnici Srebrnjak, Zagreb

Redni broj	PEDIJATRIJSKI	KONCENTRACIJA %
1.	Colophonium vaz	20
2.	Compositae mix (II) vaz	5
3.	Fragrance mix (I) vaz	8
4.	Fragrance mix (II) vaz	14
5.	Mercapto mix vaz	1
6.	2-Mercaptonenzothiazole (MBT) vaz	2
7.	Nickel (II) sulfat hexahydrate vaz	5
8.	Propolis vaz	10
9.	Sorbitan sesquioleate vaz	20
10.	Thiuram mix vaz	1
11.	Methylisothiazolinone aq	0,05
12.	Methylisothiazolinone-methylchloroisothiazolinone aq	0,1

vaz-vazelin, aq-voda

#### 4.1.2.2. GRUPNA SERIJA KONZERVANSA, ADITIVA I BOJILA DJEČJOJ

##### BOLNICI SREBRNJAK

U Dječjoj bolnici Srebrnjak, Zagreb složena je ova grupna serija konzervansa, aditiva i bojila na način da su iz svakog od tih nizova izabrani hapteni za koje je procijenjeno da predstavljaju najveći rizik za pacijente bolnice, vodeći se saznanjima u kojoj mjeri su ti spojevi prisutni u našem okolišu, kozmetičkim preparatima, lijekovima i hrani.

**Tablica 3.** Serija konzervansa, aditiva i bojila u Dječjoj bolnici Srebrnjak

Redni broj	KONZERVANSI, ADITIVI I BOJILA	KONCETRACIJA %
1.	Butil-hidroksianisol (BHA)	2
2.	Butil-hidroksitoluen (BHT)	2
3.	Formaldehid	2
4.	Methylidibromo glutaronitril	0,5
5.	Methylisothiazolinone	0,2
6.	Methylisothiazolinone-methylchlorisothiazolinone	0,02
7.	Natrij benzoate	5
8.	Natrijev glutamate	1
9.	Natrij nitrit	2
10.	Paraben mix	16
11.	Phenyl mercuric acetate	0,01
12.	Quaternium-15	1
13.	Tartrazin	1
14.	Thimerosal	0,1

#### 4.2. EPIKUTANI TESTOVI NA ANTIBIOTIKE

Antibiotici, posebice beta-laktami, sulfonamidi i glikopeptidi su česti uzročnici teških kožnih nuspojava (eng. *severe cutaneous adverse reactions-SCAR*) (6). Dugo se vjerovalo da se kod pacijenata koji imaju odgođenu, stanično posredovanu preosjetljivost na određene antibiotike, ne smiju provoditi kožni alergijski testovi zbog rizika od reaktivacije i nedostatka pouzdanih informacija. Dok intradermalni test (IDT) može biti povezan s povećanim rizikom od sistemskih događaja, epikutani testovi (eng. *patch tests-PT*) kod teških kožnih nuspojava (SCAR), smatraju se sigurnim. Smjernice ukazuju na to da se IDT može provesti samo nakon negativnog PT i najmanje 6 tjedana nakon zacjeljivanja kože. Kada se izvode sa najvišim neiritirajućim koncentracijama lijekova i epikutani i intradermalni testovi su visoko specifični i mogu pomoći u razjašnjenju nekih slučajeva odgođene preosjetljivosti. Važno je znati da se osjetljivost tih metoda testiranja razlikuje, a ovisna je o pristupu, kliničkom fenotipu koji je u

podlozi reakcije i o vrsti testiranog lijeka. Najnižu osjetljivost imaju epikutani testovi na sulfonamide i fluorokinolone, a najvišu na abakavir, beta laktame i pristinamicin (6).

#### **4.2.1. KRIŽNE ALERGIJE NA ANTIBIOTIKE**

Vrlo je važno dobro razumijevanje križne alergije između antibiotika, naročito u skupini beta laktama. Križne alergije između penicilina i cefalosporina mogu se djelomično predvidjeti na temelju prisutnosti zajedničkog R1, a u manjoj mjeri i R2 postraničnog lanca u strukturi antibiotika. Starija literatura pogrešno navodi visoke rate križne preosjetljivosti između penicilina i cefalosporina (10-25%). Pretpostavlja se da su ti podaci posljedica kontaminacije penicilinom kod proizvodnje cefalosporina, nedosljednog izvještavanja kod pojedinih slučajeva i jednostavne činjenice da aminopenicilini i aminocefalosporini dijele zajednički R1 postranični lanac (6). U stvarnosti križne alergije između karbapenema i penicilina ili cefalosporina su 1% ili manje te 0% kod monobaktama. Većina ovih izvještaja se odnosi na križne alergije kod neposrednih hiperosjetljivosti, ali slične, niske rate križnih alergija su prikazane i u opservacijskim studijama kod odgođenih alergijskih reakcija i također su dovedene u vezu sa zajedničkim R1 postraničnim lancima (6). U svakom slučaju, mogućnost pojave križnih alergija treba imati na umu prilikom izvođenja i interpretiranja kožnih testova na antibiotike i kod davanja informacija pacijentima nakon završenih testiranja.

#### **4.3. TEHNIKE PRIMJENE EPIKUTANIH TESTOVA**

Za ispravno pobuđivanje alergijske reakcije od kritične važnosti je „doza po jedinici površine“. Zato je važno da su doze alergena standardizirane za svaki tip testnih komorica. Kada se koriste alergeni u vazelinu, testne komorice se popunjavaju na način da mješavina alergena i vazelina dobro ispuni šupljinu komorice, ali da ne izlazi ispod rubova nakon aplikacije testa. Te količine su obično standardizirane prema vrsti (proizvođaču komorica). Za vodene otopine alergena mali komadići filter papira se smjeste u šupljine komorica. Oni

trebaju nositi oko 15 mikrolitara tekućine. Preporuka je da se doziranje obavlja mikropipetom. Alergene u vazelinu treba puniti u komorice kratko prije aplikacije (najviše nekoliko sati), a alergene u tekućini i lako hlapljive i/ili lako promjenjive alergene u vazelinu, neposredno prije upotrebe.

**Tablica 4.** Optimalne doze vazelinskih i tekućih preparata za najčešće upotrebljivane vrste testnih komorica (3)

	Tekućina		Preparat u vazelinu	
	$\mu\text{L}$	$\mu\text{L}/\text{cm}^2$	mg	$\text{mg}/\text{cm}^2$
<b>Finn Chamber (8 mm promjer, P=0,5 cm<sup>2</sup>)</b>	15	30	20	40
<b>Van der Bend (P=0,64 cm<sup>2</sup>)</b>	20	30	25	40
<b>IQ Ultra (P=0,68 cm<sup>2</sup>)</b>	20	29	25	36

Za većinu alergena najprikladniji nosač je vazelin jer se čini da sprečava ili smanjuje degradaciju, oksidaciju i polimerizaciju, ali ne i evaporaciju inkorporiranog alergena. Vazelinski epikutani testovi pune se u komorice kratko prije aplikacije (ne dulje od nekoliko sati), a tekućine i neki lako hlapljivi vazelinski testovi (npr. akrilati) neposredno prije aplikacije (3).

#### 4.3.1. ANATOMSKO MJESTO ZA APLIKACIJU EPIKUTANIH TESTOVA

Za aplikaciju epikutanih testova se, iz praktičnih razloga, najčešće izabire gornji dio leđa. Leđa imaju ravnu površinu koja je važna za dobru mogućnost okluzije i obično dovoljno veliku površinu za primjenu potrebnog broja testova. Rjeđe su izložena kožnim bolestima, obično nisu izložena suncu i manja je mogućnost za češanje kože na koju su aplicirani testovi. Ako nam površina leđa ipak nije dovoljna ili se ne može upotrijebiti iz drugih razloga (npr.

akne, ožiljci, velike tetovaže), testove možemo aplicirati na vanjsku stranu nadlaktice i bedra. Za mogućnost usporedbe i dobre standardizacije postupka važno je da se uvijek koristi isto anatomsko mjesto (3).

#### **4.3.2. VRIJEME OKLUZIJE I VREMENA OČITANJA**

Vrijeme okluzije je vrijeme za koje su epikutani testovi zalijepljeni na kožu. Okluzija pojačava penetraciju alergena u kožu, najvjerojatnije putem pojačane hidratacije kože koja omogućava prolaz manje lipofilnih ili uglavnom hidrofilnih supstanci i može se znatno razlikovati, ovisno o vrsti alergena. Vrijeme okluzije koje je u trenutnoj upotrebi je zapravo kompromis koji se koristi da bi mogli raditi testove za veći broj alergena istodobno. Za većinu testova preporučeno vrijeme trajanja okluzije je 2 dana (3).

Dan postavljanja epikutanih testova smatra se danom „0“ (D0). Nakon 2 dana testovi se skidaju te očitavaju rezultati. U praksi se najčešće koriste vremena očitavanja na D2, D3, D4 i D7. Na D2 (najčešće) se skidaju testovi i pričekava 15-60 minuta da bi se koža oporavila od pritiska te omogućilo ispravnije očitavanje koje se, na D2, provodi prvi put. Drugo očitavanje, na D3 ili D4 je obavezno. Očitavanja između D5 i D10 su potrebna za neke alergene, prvenstveno kortikosteroide i aminoglikozidne antibiotike kod kojih bi nam moglo promaknuti 7-30 % senzibilizacije ako se ne obavi očitavanje oko D7, u dodatku očitavanju D3 ili D4.

#### **4.3.3. MORFOLOGIJA OČITANJA**

Očitavanje reakcija na epikutane testove se bazira na inspekciji i palpaciji morfoloških promjena na koži: eritema, infiltrata, papula i vezikula. Rezultati epikutanih testova se očitavaju prema morfologiji. Pozitivnom reakcijom na test se smatra ako postoji barem jedno + očitavanje. Sumnjiva (upitna, ?+) reakcija može biti važna kod nekih pacijenata i u tom



slučaju bi trebalo napraviti dodatna ispitivanja sa različitim koncentracijama sumnjivog alergena (3).

Tablica 5. Globalno priznati kriteriji za očitavanje epikutanih testova od ICDRG-a (3)

Simbol	Morfologija	Procjena
-	nema reakcije	negativna reakcija
?+	samo blagi eritem	sumnjiva reakcija
+	eritem, infiltracija, moguće papule	slaba pozitivna reakcija
++	eritem, infiltracija, papule, vezikule	jaka pozitivna reakcija
+++	intenzivni eritem, infiltracija, srastajuće vezikule	ekstremna pozitivna reakcija
<b>IR</b>	različite morfologije, npr. mjehurići, bule, nekroza	reakcija iritacije

ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group

Za ispravnu interpretaciju rezultata provedenog testiranja potrebno je imati na umu da mnoge testne kemikalije, osim alergena, imaju i iritacijski potencijal koji prevladava kod nekih alergena (npr. benzoil peroksid, fenil živin acetat, propilen glikol, benzalkonij klorid, oktil galat, kokamidopropil betain i 1,3-difenilguanidin) što dovodi do slabog eritema, tj. sumnjive reakcije (3).

#### 4.4. IZRADA EPIKUTANIH TESTOVA U BOLNIČKOJ LJEKARNI

Unatoč zaista velikom broju komercijalno proizvedenih epikutanih testova koji se nalaze na svjetskom tržištu, i dalje postoji potreba za izradom nekih vrsta epikutanih testova u bolničkoj ljekarni, za što ima više razloga. Na našem (hrvatskom) tržištu često nisu dostupni testovi svih svjetskih proizvođača, oni koji su dostupni ne pokrivaju u potpunosti europske bazne serije alergena, nedostaju testovi za specifična ispitivanja koja provodi određena bolnica, a postoji i potreba za individualiziranim testovima za pojedinog pacijenta. U svim takvim slučajevima

bolnička ljekarna može sama proizvesti testove, poštujući smjernice Europskog društva za kontaktni dermatitis.

#### **4.4.1. SIROVINE ZA PRIPREMU EPIKUTANIH TESTOVA**

Sirovine za pripremu epikutanih testova mogu biti: komercijalni lijekovi (kapsule, tablete, masti injekcijske otopine itd.), kemikalije i prehrambene sirovine. Gotovi lijekovi mogu sadržavati više supstancija koje će uzrokovati iritaciju. Ako pacijent razvije reakciju na takav pripravak, moraju se provesti daljnji testovi, posebno sa čistom djelatnom tvari i svakom pomoćnom tvari, da bi se odredio pravi alergen. Moraju se odrediti i primjerene koncentracije alergena zbog lažno pozitivnih reakcija koje mogu nastati kod previsokih koncentracija djelatnih tvari ili podloge, a koje mogu izazvati iritaciju. Za epikutane i ubodne testove, doza lijeka sadržana u testu ne smije biti veća od terapijske doze.

Ako se test izrađuje iz komercijalnog lijeka način pripreme ovisit će o njegovom obliku:

- prah: upotrijebi se takvog kakav je, ponekad se još malo smrvi
- tablete: smrve se u fini prah
- kapsule: upotrijebi se prah iz kapsule, dodatno se smrvi ako se radi o obloženim granulicama
- druge tekućine, sirupi: upotrijebe se takve kakvi jesu
- injekcijske otopine: upotrijebe se takve kakve jesu
- prašci za infuziju: upotrijebe se takve kakvi jesu, ne pripremaju se kao otopina (7).

Podloge i otapala su važni faktori u epikutanom testiranju jer su odgovorni za penetraciju alergena u rožnati sloj. U većini slučajeva alergeni se dispergiraju u vazelinu te se tom smjesom napune štrcaljke na kojima se prethodno upiše ime alergena, koncentracija i rok trajanja. Vazelin je jeftin, praktičan, daje dobru okluziju i dobro se miješa sa većinom supstancija. Za tvari koje se ne miješaju s vazelinom trebat će vodena, alkoholna ili neka

druga otopina. Jednom napravljeni testovi bi se trebali čuvati na 4°C i zaštićeni od svjetla. Kod nekih jako hlapljivih tvari (npr. diizotiocijanata) preporuča se čuvanje na – 18°C.

#### **4.4.2. KONCENTRACIJE ISPITIVANIH LIJEKOVA U EPIKUTANIM TESTOVIMA**

Posljednjih godina sve se više pažnje posvećuje odgođenim ili kasnim reakcijama preosjetljivosti na sustavno primijenjene lijekove. Glavne odgođene reakcije su makulopapularni osip i urtikaria s odgođenim pojavljivanjem. Osim toga, lijekovi mogu izazvati ekfoliativni dermatitis, akutnu generaliziranu ekzantematoznu pustulozu, teže bulozne egzanteme kao što su Stevens-Johnsonov sindrom, i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Nadalje, lijekovi mogu uzrokovati hematološke abnormalnosti, intersticijalni nefritis, pneumonitis, hepatitis i vaskulitis. Kožne lezije ponekad se javljaju kao dio generaliziranog sindroma, koji se naziva sindrom preosjetljivosti, a karakterizira ga trijada: groznica, osip na koži i proširenje promjena na unutarnje organe (8). Iz tog razloga, u bolnicama se radi epikutano testiranje i na određene lijekove. Koncentracije takvih testova prilično variraju, ovisno o bolnicama u kojima se rade.

Prema Europskom društvu za kontaktni dermatitis (ESCD-European Society of Contact Dermatitis), čiste tvari dobivene od proizvođača trebaju se ispitati u koncentracijama do 10 % u vazelinu i, ako je moguće, također razrijeđene na 10 % u vodi ili alkoholu. Prah dobiven iz tableta i kapsula trebao bi se koristiti u koncentracijama do 30 % u vazelinu i u vodi, a tekući pripravci se trebaju koristiti takvi kakvi jesu i razrijeđeni na 30 % u vodi (8).

**Tablica 6.** Podloge i koncentracije predložene od ESCD-a za epikutano testiranje određenih lijekova (8)

Lijek	Podloga	Koncentracija (%)
<b>aciklovir</b>	vaz/aq	1-10
<b>beta-laktami</b>	vaz	5-10

<b>karbamazepin</b>	vaz	1-10
<b>celekoksib</b>	vaz	5-10
<b>kortikosteroidi</b>	aq/al	do 30
<b>ganciklovir</b>	aq	20
<b>steroidni hormoni</b>	vaz/aq/al	do 30

vaz-vazelin, aq-voda, al-alkohol, ESCD-European Society of Contact Dermatitis

Idealno, ETL-ovi (epikutani testovi na lijekove) trebaju biti standardizirani tako da budu ponovljivi i specifični. Može doći do lažno pozitivnog (nadražujućeg) očitavanja ako je koncentracija djelatne tvari (DT) visoka ili ako sami nosač ili otapalo lijeka uzrokuje reakciju. Profil toksičnosti lijekova nakon njihove aplikacije na kožu je nepoznat. Objavljena su dva kompleta europskih smjernica za provedbu ETL-a s komercijalno dostupnim formulacijama lijekova, gdje je svaki lijek razrijeđen na 30 % ili 20 % (9). Brajon i sur. (9) su proveli ispitivanja koja su pokazala da koncentracije djelatnih tvari u komercijalnim oblicima lijekova variraju od 0,05 % do 30 %. Ako je koncentracija djelatne tvari preniska, može dovesti do lažno negativnog rezultata, a ako je previsoka, može dovesti do iritacije i lažno pozitivnog rezultata testiranja.

**Tablica 7.** Koncentracija djelatnih tvari u ETL-ovima i njihove neiritirajuće koncentracije (dio podataka iz studije (9))

Lijek (registrirani trgovački naziv)	Razrjeđenje	% DT u ETL
<b>ibuprofen (Advil 400 mg tbl)</b>	30 % vaz	11,45
<b>ciprofloksacin (Ciflox) 500 mg tbl</b>	30 % aq/vaz/al	18,34
<b>azitromicin (Azadose) 600 mg tbl</b>	30 % vaz	16,19
<b>amoksisilin (Clamoxyl) 500 mg tbl</b>	30 % vaz	25%
<b>amoksisilin-klavulanskakiselina 1000 mg tbl</b>	30 % vaz	15
<b>cefiksim (Cefixim Arrow) 200 mg tbl</b>	30 % vaz	12
<b>ceftriakson(Rocephine) 1 g oblik za injekciju</b>	30 % vaz	30

<b>klindamicin (Dalacin) 300 mg kaps</b>	30 % aq/vaz/al	14,40
<b>paracetamol (Dafalgan ) 500 mg kaps</b>	30 % aq/vaz/al	30

DT-djelatna tvar, ETL-epikutani test na lijek, vaz-vazelin, aq-voda, al-alkohol

Bez ikakvih informacija o točnoj koncentraciji djelatnih tvari, može biti teško uspoređivati rezultate između različitih kliničkih centara ili studija. Dvije grupe europskih smjernica preporučaju izvođenje ETL-a s 20 % ili 30 % doze komercijalno dostupnog lijeka. Rezultati studije (9) ukazuju na to da bi bilo djelotvornije izvoditi ETL-ove sa preporučenim koncentracijama djelatnih tvari (10, 13 %) ili da se točne koncentracije DT uključe u prijavljene podatke. Svaki epikutani test, pa tako i ETL potrebno je izraditi na način da se dobije homogena smjesa lijeka i podloge koja se koristi za ETL (najčešće vazelin). Najveća koncentracija ukupne mase komercijalnog oblika lijeka (tablete, kapsule ili praška za injekciju) koja se može homogeno izmiješati s podlogom je 30 %. Zato se preporuča da se ETL-ovi izrađuju na osnovi čiste djelatne tvari kada je to moguće (razrijeđeno do 10 % u vazelinu), ili da se koriste liofilizati, ili standardizirani preparat za ETL. Za istu količinu djelatne tvari, mase ljekovitih oblika (tablete, kapsule ili praška) mogu se razlikovati s obzirom na proizvođača i ljekoviti oblik, a, posljedično tome, koncentracije djelatnih tvari u ETL-ovima će biti različite (9).

**Tablica 8.** Usporedba koncentracija DT lijeka u ETL-u sa koncentracijom cijelog oblika lijeka u ETL-u koje koristim u osobnom stručnom radu u bolnici.

<b>Generičko ime lijeka</b>	<b>Registrirano ime lijeka i (proizvođač)</b>	<b>Oblik lijeka</b>	<b>Koncentracija u ETL u odnosu na cijeli oblik lijeka % (kaps bez ovojnice)</b>	<b>Koncentracija u ETL u odnosu na djelatnu tvar lijeka %</b>
<b>paracetamol</b>	Lupocet teen kaps 300 mg (Belupo)	kapsula	30	25,90
<b>ibuprofen</b>	Brufen film tbl 600 mg (Mylan)	tableta	30	22,65
<b>cefaleksin</b>	Cefalexin kaps	kapsula	30	25,86

	500 mg (Belupo)			
<b>cefuroksim</b>	Beloxim film tbl	tableta	30	14,91
	500 mg			
<b>ceftriakson</b>	Medaxone prašak za inj/inf	prašak za inj/inf	30	24,81
<b>cefiksiksim</b>	Cefixim CLN film tbl 400 mg (Clinres Farm)	Tableta	30	15,86
<b>azitromicin</b>	Azitromicin film tbl 500 mg (Sandoz)	tableta	30	18,56
<b>kotrimoksazol+trimetoprim</b>	Sulotrim tbl 480 mg	tableta	30	23,98
<b>amoksisicilin</b>	Almacin kaps 500 mg (Alkaloid)	kapsula	30	23,02
<b>amoksisicilin+klavulanska kiselina</b>	Medoklav film tbl 875/125 mg (Medochemie)	tableta	30	19,97
<b>klindamicin</b>	Klimicin kaps 150 mg (Sandoz)	Kapsula	30	16,32

DT-djelatna tvar, ETL-epikutani test na lijek

Iz podataka prikazanih u tablici 8. vidi se da koncentracije djelatne tvari variraju između različitih ljekovitih oblika i proizvođača, od najmanje 14,91 % do najveće 25,90 % djelatne tvari u izrađenom epikutanom testu. Svi testovi su izrađeni prema važećim smjernicama, tj. sa 30 % gotovog oblika lijeka, ali konačne dobivene koncentracije djelatnih tvari prilično variraju. Vidljivo je da su, u većini slučajeva, najviše koncentracije DT dobivene iz kapsula i praška za infuziju ili injekciju što je i očekivano obzirom da za izradu tih oblika lijekova treba manje pomoćnih tvari nego za tablete. Koncentracije djelatnih tvari u ETL-ovima niti u jednom testu nisu bile manje od 10 % što bi trebalo značiti da testovi ne bi trebali biti premalo osjetljivi. Prema dosadašnjem iskustvu liječnika u Dječjoj bolnici Srebrnjak, te koncentracije nisu izazivale iritacijske reakcije.

Koncentracija treba biti dovoljno visoka da bi se detektirala kontaktna preosjetljivost i kod slabo osjetljivih pojedinaca, ali i dovoljno niska da se smanji rizik od lažno pozitivnog

nadražaja. Gotovo svaka tvar može izazvati nadražujuće reakcije ovisno o koncentraciji i metodi izlaganja. Kada ispitivana tvar ima niska nadražujuća svojstva, moguće je koristiti relativno visoku graničnu koncentraciju elicitanje i, u tom slučaju, alergijske reakcije će češće biti pozitivne. Sukladno tome, ako tvar ima prilično visok nadražujući potencijal, tada će se morati koristiti niža granična koncentracija elicitanje kako bi se izbjegla indukcija lažno pozitivnih nadražujućih reakcija (10).

Za sada još ne postoji jedinstveni standard za kožne testove na lijekove. Preporučene su metode Europske mreže za alergiju na lijekove (The European Network on Drug Allergy- ENDA), koje se trenutno istražuju u studijama.

Kada je stupanj sumnje na neke alergene visok, a broj tih alergena je mali, preporučljivo je upotrijebiti serije razrjeđenja. Ako se pojave pozitivne reakcije već kod vrlo niskih koncentracija potencijalnih alergena, s vrlo velikom vjerojatnošću se može ustanoviti da je priroda takvih reakcija alergijska. Sa smanjenjem koncentracije alergena, postupno se smanjuje i jačina reakcije, dok lažno pozitivne, nadražujuće reakcije naglo nestaju s padom koncentracije (3). Treba imati na umu i da postoje pacijenti sa punom većom osjetljivosti kože na izloženost alergenima koji će, kod uobičajenih koncentracija alergena, imati lažno pozitivne reakcije na sve alergene. Za takve pacijente bi također trebalo primjenjivati serije razrjeđenja da se ustanove koncentracije koje će dati samo imunološke reakcije na određene alergene.

**Tablica 9.** Koncentracije epikutanih testova upotrebljavane u literaturi i u praksi (8)

<b>Antibiotik</b>	<b>DKG</b>	<b>De Groot</b>	<b>Barbaud</b>	<b>Drugi</b>
<b>penicilin G</b>	5 % vaz	čisti 1 % vaz 10,000 IU vaz	čisti u prahu sa natrij citratom*	Romano: 5,000 IU/g vaz Bruynzeel: 20 % v/v

<b>drugi penicilini</b>	5 % vaz	čisti 1 % vaz	čisti u prahu*	Romano: 5 % vaz Bruynzeel: 20 % v/v
<b>cefalosporini</b>	5 % vaz	20 % vaz ili čisti 0.5 % aq	čisti u prahu*	Bruynzeel: 20 % v/v
<b>kotrimoksazol</b>	trimetoprim 5 % vaz sulfametoksazol 5 % vaz	sulfonamidi (nespecificirano): 5 % vaz	80 mg/mL u aq	
<b>tetraciklin hidroklorid</b>	2 % vaz	3 % vaz 5 % vaz	doksiciklin: 20 mg/mL in aq	
<b>gentamicin sulfat</b>	20 % vaz	20 % vaz	norfloksacin u prahu iz kapsule	
<b>ciprofloksacin</b>	5 % vaz			
<b>ofloxacin</b>				
<b>eritromicin</b>	1 % vaz	1 % vaz 5 % vaz 10 % vaz	čisti u prahu*	
<b>pristinamicin</b>			čisti u prahu*	
<b>karbamazepin</b>			čisti u prahu*	

aq-voda, DKG-Njemačka grupa za kontaktnu alergiju (testne koncentracije u njemačkoj praksi), vaz-vazelin, v/v-vodena otopina

\*svi ovi preparati su testirani čisti i razrijeđeni na 30 % u vodi i vazelinu

#### 4.5. NOMENKLATURE ALERGENA

Nakon završenih alergijskih testiranja i dobivenih rezultata jako je važno da pacijent nauči prepoznati alergene na koje je osjetljiv u imenima prisutnima na deklaracijama raznih proizvoda. To može predstavljati veliki izazov jer su tipična imena alergena često vrlo kompleksna i imaju brojne sinonime. Na žalost, imena tvari iz epikutanih testova ne slažu se uvijek sa drugim nomenklaturama, npr. INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients), često su napisana kao njihova kemijska imena ili INN (International Nonproprietary Name) koja se koriste za lijekove. Postoje indikacije da bi za pacijente najbolje informacije bile u pisanom obliku, s redovito ažuriranima listama, koje sadrže INCI imena i njihove inačice kemijskih imena koja se koriste u epikutanom testiranju, te izvori takvih supstanci. Bilo bi korisno i da ih se uputi na internetske stranice s tražilicom na kojima mogu upisati ime tvari na koju su osjetljivi, te dobiti popis sinonima i potencijalnih izvora.



#### **4.5.1. INCI NOMENKLATURA**

01.01.1997. na snagu je stupio 6. Amandman EU kozmetičke direktive (76/768). Ta direktiva zahtijeva, između ostalog, da svi kozmetički proizvodi registrirani na europskom tržištu imaju prikazan popis svih sastojaka na vanjskom pakiranju ili, u nekim slučajevima, na pratećem letku, etiketi, traci ili oznaci. Glavna svrha takvog označavanja sastojaka je da omogućiti dermatolozima da identificiraju specifične sastojke koji uzrokuju alergijske odgovore kod njihovih pacijenata te da preporuče svojim pacijentima izbjegavanje tih kozmetičkih proizvoda. Nomenklatura koja se upotrebljava za označavanje u EU je Internacionalna nomenklatura kozmetičkih sastojaka-INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredient), koja se bazira na (američkoj) nomenklaturi od Udruge za kozmetiku, toaletne proizvode i mirise-CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association). Mnoga imena s CTFA popisa su nepromijenjena prenesena u INCI nomenklaturu. Međutim, sva bojila su navedena kao brojevi indeksa boje (CI-colour index), osim boja za kosu koje imaju INCI nazive. Biljni sastojci su deklarirani kao rod/vrsta pomoću Linnaeanovog sustava (11). Izvor informacija o sastojcima je europski popis objavljen na svim službenim jezicima EU-a. Navedena su imena INCI (abecednim redom), CAS broj (Chemical Abstract Service registry numbers), EINECS-ELINCS (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances-European List of Notified Chemical Substances) brojevi, kemijska imena IUPAC i funkcije.

#### **4.5.2. CAS BROJEVI**

CAS registarski broj se dodjeljuje tvari kad ulazi u bazu podataka (CAS registar). Brojevi su dodijeljeni u nizu prema jedinstvenim, novim tvarima koje su znanstvenici identificirali za uključivanje u bazu podataka. Budući da brojevi registara CAS-a ne ovise niti o jednom sustavu kemijske nomenklature, oni osiguravaju pouzdanu zajedničku vezu između različitih izraza nomenklatura koji se koriste za opisivanje tvari i služe kao međunarodni resurs za identifikaciju kemijskih tvari koje koriste znanstvenici, industrija i regulatorna tijela (12).

### **4.5.3. INN NOMENKLATURA**

Međunarodna nezaštićena imena (International Nonproprietary Name-INN) olakšavaju identifikaciju farmaceutskih tvari ili aktivnih farmaceutskih sastojaka. Svaki INN je jedinstveno ime koje je globalno prepoznato i javno je vlasništvo. Nezaštićeno ime je također poznato pod nazivom generičko ime (13).

### **4.5.4. EINECS-ELINCS**

**Europski popis postojećih komercijalnih kemijskih tvari-(EINECS-European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances)**

Ovaj popis uključuje kemijske tvari za koje se smatra da su na tržištu Europske zajednice od 1. siječnja 1971. do 18. rujna 1981. (14)

**Europski popis prijavljenih kemijskih tvari (ELINCS-European List of Notified Chemical Substances)**

Ovaj popis sastoji se od svih kemijskih tvari prijavljenih u Europskoj zajednici nakon 18. rujna 1981. Završeni ELINCS izdan je 2009. godine i uključuje ukupno 5.292 prijavljene tvari (14).

### **4.5.5. MREŽNE STRANICE SA TRAŽILICAMA**

- **CosIng**

CosIng je baza podataka Europske komisije za informacije o kozmetičkim tvarima i sastojcima sadržanim u:

- Uredbi o kozmetičkim proizvodima (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća

- Popisu kozmetičkih sastojaka koji je izmijenjen Odlukom 2006/257 / EZ o uspostavljanju zajedničke nomenklature sastojaka korištenih za označavanje kozmetičkih proizvoda u cijeloj EU
- Mišljenju o kozmetičkim sastojcima Znanstvenog odbora za sigurnost potrošača (Popis mišljenja SCCS-a objavljenih na internetu). CAS, ELINCS ili EINECS brojevi mogu se pretraživati u CosIng-ovoj tražilici
- Trenutni podaci navedeni su kao „aktivni“, dok su povijesni podaci navedeni kao „nisu aktivni“. Prethodno navedeno dostupno je na mrežnoj stranici (<http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>) (15).

- **SmartPractice Canada**

Ova mrežnu stranicu izradila je tvrtka SmartPractice koja se bavi proizvodnjom alergena. Vrlo je praktična, na njoj se mogu pretraživati pojedini alergeni prema njihovim izvorima i naći liste sa brojnim sinonimima pod kojima se pojedini alergen može naći na popisu sastojaka otisnutom na proizvodima. Ovi podaci su dostupni na mrežnoj stranici (<https://www.smartpracticecanada.com/Apps/WebObjects/SmartPracticeCanada.woa/wa/category?cn=Allergens&id=512941&m=SPAC&mc=true>) (16).

- **Chemotechnique Diagnostics**

Ovo stranicu također je izradio proizvođač haptena, tvrtka Chemotechnique Diagnostics. Na sličan način kao i stranice od tvrtke Smart Practice, ima tražilicu za velik broj alergena, sa njihovim sinonimima i proizvodima u kojima se mogu naći. Smatram da je vrlo korisno pretražiti sve dostupne baze podataka, naročito zbog nadopune podataka o vrstama proizvoda u kojima se alergen može nalaziti na različitim tržištima diljem svijeta. (<https://www.chemotechnique.se/products/haptens/>) (17)

## 4.6. PREGLED ALERGENA KOJI SE KORISTE U EPIKUTANIM TESTOVIMA U DJEČJOJ BOLNICI SREBRNJAK I NJIHOVI IZVORI

Imena haptena proizvođača, kako ih se najčešće može vidjeti na obrascima za očitavanje epikutanog testiranja ispisana su podebljanim malim slovima i podcrtana, kao prvo ime, odmah na početku podataka o alergenima, a imena haptena koji imaju INCI ime su ispisana velikim podebljanim slovima i to su gotovo uvijek engleski nazivi. U zagradama su ispisana hrvatska imena. Kratice pod kojima su alergeni često poznati također su ispisane velikim slovima, ali to nisu INCI imena. Najčešći sinonimi su ispisani kosim malim ili velikim slovima. Neke tvari imaju zaista impozantan broj sinonima pa su navedena ona s početka takvih velikih lista. Svakoj stvari je pridružen CAS broj jer se pod njime lako može naći u tražilicama alergena, a to je naročito važno za tvari koje nemaju INCI ime, a tražilice ih ne prepoznaju pod drugim imenima. Neke tvari nemaju niti INCI ime, niti CAS broj.

### 4.6.1. KONTAKTNI ALERGENI

- **Carba mix** (smjesa kemikalija koje se koriste u procesu izrade gume):
  - **1,3-diphenylguanidine** (1,3-difenilguanidin ), *Nocceler D, Vulkazit, DPG Accelerator, Sanceler D, vulcacid D, DPG; Melaniline, Soxinol D, vulkacit d/c., N,N'-Diphenylguanidine, Sym-diphenylguanidine...*  
CAS broj:102-06-7 (16, 18)
  - **ZINC DIBUTYLDITHIOCARBAMATE**, također poznat i kao ZBC (cink dibutilditiokarbamat).

CAS broj:136-23-2 (16, 18)

- **Zinc diethyldithiocarbamate**, također poznat i kao ZDC (cink dietiltiokarbamat), *Ethasan, Ethazate, Etazin, Nocceler EZ, Soxinol EZ, ZDEC.*

CAS broj: 14324-55-1 (15, 17)...

Nalazimo ih u: ljepilima, balonima, sredstvima za brtvljenje, kondomima, električnim vodovima, gunicama, papiru visokog sjaja, šamponima, sapunima, cijevima za polijevanje, utičnicama, gumama, igračkama, kupaćim kostimima itd.(17). Kontakt sa ovim tvarima je najvjerojatniji prilikom upotrebe, nošenja ili rukovanja gumenim proizvodima (16).

- **Clioquinol** (kliokinol),

*Chinoform, Vioform, Amebil, Alchloquin, Amoenol, Bactol, Barquinol, Budoform, Eczecidin, Enteroquinol, Entero-Septol, Entero-Vioform, Enterozol, Entrokin, Hi-Enterol, Iodochlorhydroxyquin, Iodochloroxyquinoline, Iodoenterol...*

CAS broj130-26-7.

Ovaj spoj se koristi kao antiinfektivno sredstvo, kao antiamoebično sredstvo i kao intravaginalni trihomonacid. Koristi se za impregniranje pamučnih zavoja za antibakterijske svrhe. Koristi se kod životinja kao crijevno antiinfektivno sredstvo. Može uzrokovati smeđu obojenost noktiju i multiformne eriteme (17).

- **Cobalt(II)chlorid hexahydrate** (kobalt(II)klorid heksahidrat), *Cobalt blue, Cobaltous chloride hexahydrate*-nema INCI ime.

Cas broj: 7791-13-1.

Nalazi se u bojama za staklo i porculan i drugim bojama gdje se koristi kao sikativ. Možemo ga naći u raznim legurama (stomatološke, itd.). Može izazvati eritemske multiformne erupcije (17).

- **COLOPHONIUM** (kolofonij, smola), *Colophonia resina*, *Gum rosin*, *Colophony rosin*, *Pine rosin*, *Disproportionated rosin*, *Rosin*, *Greek pitch*, *Wood rosin...*  
CAS broj:8050-09-7.

Kolofonij potječe od soka crnogoričnih stabala kao što su borovi, smreke, jele i cedrovi. Nalazi se u proizvodima za osobnu njegu i kozmetiku, topikalnim lijekovima, površinskim premazima, mazivima, ljepilima i brtvilima, kao i smoli za gudačke instrumente. Drugi potencijalni izvor izloženosti kolofoniju su pelene i ženski higijenski proizvodi. Kolofonijski derivati se također nalaze u ljepilima za cipele, posebno kao sredstva za lijepljenje u gumenim cementima koji se koriste za spajanje slojeva džona cipele (16). Upotrebljava se u proizvodnji lakova, boja za printanje, papira, sredstva za lemljenje, sredstva za zgušnjavanje ljepila, laštila, voskova, kozmetike (maskare, ruževi, sjenila za oči), topikalnih lijekova, u dentalnoj medicini itd. (17).

- **Compositae mix (II)** (mješavina biljaka iz porodice glavočika: buhač, njemačka i rimska kamilica, majčinski vratić, arnika i stolisnik), *Artichoke Cynara cardunculus*, *Dandelion*, *Taraxacum officinale*, *Ragweed Ambrosia bidentata*, *Burdock Arctium minus*, *Elecampane Inula helenium*, *Sunflower Helianthus annuus*, *Coneflower Echinacea purpurea*, *Fleabane Erigeron*, *Sneezeweed*, *Helenium autumnale*, *Chrysanthemum Feverfew sesquiterpene lactones Camomile...*

Smjesa Compositae ili Asteraceae (glavočike) sastoji se od više od 20.000 vrsta ekstrakata biljaka poput običnog stolisnika, planinske arnike i njemačke kamilice. Izloženost može biti od izravnog kontakta ili od čestica koje nosi vjetar do izložene kože, kao i iz ekstrakata ovih biljaka koji se nalaze u kozmetici, proizvodima za kožu i kosu, u topikalnim lijekovima i sredstvima za ispiranje usta (17).

- **Epoxy resin, Bisphenol A** (epoksidna smola), *Araldite 506, Bisphenol A, (chloromethyl)oxirane polymer, Bisphenol A, epichlorohydrin polymer, Chloromethyl)oxirane, 4,4'-(1-methylethylidene)bisphenol copolymer, Der 331, Epon 1009, Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-...*

Epoksidna smola, poznata kao epoksid, popularno je kućno ljepilo. Također se nalazi u površinskim premazima, električnoj izolaciji, oblogama za limenke i bubnjeve, usporivačima plamena, laminatima, plastičnim letvicama, brodskim lakovima, PVC proizvodima, vinilnim rukavicama itd. (17).

- **Fragrance mix (I)** (smjesa mirisa I):
  - **AMYL CINNAMAL** (amil cinamal), *2-Benzylidene heptanal, Alpha-Amyl-beta-phenylacrolein, 2-Pentyl-3-phenylpropenoic acid, Flomine, A-Amylcinnamaldehyde, Heptanal, 2-(phenylmethylene, Amylcinnamic aldehyde, Jasminaldehyde...*  
CAS broj:122-40-7
  - **CINNAMYL ALCOHOL** (cinamil alkohol), *3-Phenyl-2-propen-1-ol; Styrene; gamma-Phenylallyl alcohol; Styrylcarbinol; Phenyl-2-propenol; Phenylallyl alcohol...*  
CAS broj: 104-54-1
  - **CINNAMAL** (cinamal), *3-Phenyl-2-propenal; Cinnamic aldehyde; 2-Propenal-3-phenyl; Cinnamal; Phenylacrolein; cassia aldehyde; 3-phenylpropenal; cinnamyl aldehyde; 3-phenylacrolein; benzylideneacetaldehyde; 3-phenyl-2-propenaldehyde; zimaldehyde; 3-phenylacryaldehyde; Phenyl-2-propenal; Zimaldehyde light; 3-Phenyl-2-propen-1-al...*  
CAS broj: 104-55-2

- **EUGENOL** (eugenol), *2-Methoxy-4-(2-propenyl)phenol; 1-Allyl-3-methoxy-4-hydroxybenzene; 2-Methoxy-4-allylphenol; 4-Allyl-2-methoxyphenol; 4-Allylguaiacol; Allylguaiacol; Caryophyllic acid; Eugenol acid; 4-allylcatechol-2-methyl ether; 4-allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene...*  
CAS broj: 97-53-0
- **GERANIOL** (geraniol), *(E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol; 2-trans-3,7-dimethyl-2,6-octadiene-1-ol; trans-2,6-Dimethyl-2,6-octadien-8-ol; Lemonol; 2,6-dimethyl-trans-2,6-octadien-8-ol; 3,7-dimethyl-trans-2,6-octadien-1-ol; geranyl alcohol...*  
CAS broj: 106-24-1
- **HYDROXYCITRONELLAL** (hidroksicitronelal),  
*7-Hydroxydihydrocitronellal, 3,7-Dimethyl-7-hydroxyoctan-1-ol, Hydroxycitronellal dimethylacetal, 3,7-dimethyl-7-hydroxyoctanal, 7-hydroxy-3,7-dimethyloctanal, Cyclalial; Cyclosia, Laurine; Phixia...*  
CAS broj: 107-75-5
- **ISOEUGENOL** (izoeugenol), *2-Methoxy-4-(1-propenyl) phenol; 2-Methoxy-4-propenylphenol; 4-Hydroxy-3-methoxy-1-propenylbenzene; 4-Propenyl-2-methoxyphenol; 4-Propenylguaiacol; 1-hydroxy-2-methoxy-4-propenyl-(cis)benzene...*  
CAS broj: 97-54-1
- **oakmoss absolute** (apsolut mahovine), *Oils, oakmoss-resinoid, Mousse, Oakmoss, concrete, Oakmoss extra resinoid; Oakmoss LA, colourless MD; Oakmoss oil, Oakmoss resin, Oakmoss resinoid, diethyl phthalate codistillate...*  
CAS broj: 9000-50-4



Mirisi se mogu naći u većini proizvoda, gdje se koriste za dodavanje mirisa ili okusa. Mirisi iz ove mješavine se uobičajeno koriste u kozmetici, deterdžentima za pranje rublja, u tkaninama, omekšivačima, osvježivačima zraka, zubnim pastama, parfemima i drugim proizvodima za osobnu higijenu (17).

- **Fragrance mix (II)** (smjesa mirisa II)

- **HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE**

*(hidroksiizoheksil 3-cikloheksen karboksaldehid), Lyrall (najpoznatiji je pod ovim imenom), 3-cyclohexene-1-carboxaldehyde, 4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)...*

CAS broj: 31906-04-4

- **Hexyl cinnamic aldehyde** (heksil cinamik aldehid), *2,6-Dimethyl-2-octen-8-ol, dL-Citronellol, 3,7-dimethyl-6-Octen-1-ol, Hexyl Cinnamal, Beta-citronellol, Levo-citronellol, Cephrol, Rhodinol...*

CAS broj: 101-86-0

- **FARNESOL** (farnesol), *3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol, Nikkosome...*

CAS: 4602-84-0

- **COUMARIN** (kumarin), *2-Benzopyrone, Acid Deltalactone, Coumarinic Anhydride, 2-Oxo-1,2-benzopyran, Benzo-alpha-pyrone, Cis-o-Coumaric Acid Lactone, 2H-1-Benzopyran-2-one, Coumaric Acid, Cis-O-coumarinic Acid lactone, 2H-benzopyran-2-one; Benzo-2-pyrone...*

CAS broj: 91-64-5

- **CITRAL** (cital), *3,7-Dimethyl-2,6-octadienal 1, Geranialdehyde cis-3,7-Dimethyl-2,6-Octadiena, Cis-Citral, Mixture of cis and Trans Citral, cis/trans-3,7-Dimethyl-2,6-Octadienal, Lemarome n...*

CAS broj: 5392-40-5

- **CITRONELLOL** (citronelol), *3,7-dimethyl-6-Octen-1-ol, dL-Citronellol, Cephrol, Rhodinol, Levo-citronellol, Cephrol, Beta-citronellol, 2,6-Dimethyl-2-octen-8-ol, Rodinol...*

CAS broj: 106-22-9

Nalaze se u jako velikom broju proizvoda, osobito u kozmetici, mogu biti prirodnog i sintetskog porijekla. Smjesa mirisa II sadrži kemikalije koje se uobičajeno koriste u parfemima, kozmetici, deterdžentima za pranje rublja i proizvodima za osobnu higijenu (16, 17).

- **Hydroperoxides of Linalool** (hidroperoksidi linalola), *linalool..*

Linalol se nalazi u finim mirisima, kozmetici, higijenskim proizvodima, u kućanstvu, eteričnim uljima i industrijskim proizvodima. Jedan je od najčešće upotrebljivanih mirisa. On je terpen koji se prirodno nalazi u velikom broju biljaka, npr. palisandar, lavanda, bergamot, jasmin...Kada je izložen zraku, oksidira u hidroperokside linalola koji imaju puno veći alergijski potencijal od samog linalola (16, 17).

- **Hydroperoxides of Limonene** (hidroperoksidi limonena), *Carvene, (+)-4-Isopropenyl-1-Methylcyclohexene, Optical Isomer of Dipentene, (+)-R-Limonene, (R)-1-Methyl-4-(1-Methylethyenyl) Cyclohexene, D-(+)-Limonene..*

Limonen se nalazi u finim mirisima, kozmetici, higijenskim proizvodima, u kućanstvu i industrijskim proizvodima. Jedan je od najčešće upotrebljivanih mirisa. On je terpen koji se prirodno nalazi u velikom broju citrusa. Kada je izložen zraku, oksidira u hidroperokside limonena koji imaju puno veći alergijski potencijal od samog limonena (17).

- **LANOLIN ALCOHOL** (lanolin, vuneni alkohol) *Adeps lanae, Golden Dawn, Sparklelan, Alkoholes lanae, Hychol, Woolwax ester, Aloholes lanae, Lanae alcohols, Wool fat, Lanumr, Lanolin, Wool grease, Clearlin, Lanolin alcohol, Wool wax, Glossylan, Nodorian...*

CAS broj: 8027-33-6

Lanolin se dobiva od vune ovaca. U toj masnoći nalazimo različite vrste alkohola (alifatske, steroidne, triterpenoidne). Koristi se u kozmetičkim i farmaceutskim proizvodima na bazi masti kao što su medicinski šamponi, losioni za ruke, hidratizatori, kreme za sunčanje, ruževi za usne, sredstva za uklanjanje šminke, temelji, sjenila za oči, kreme za kosu i ulja za bebe. Nalazi se i u drugim proizvodima kao što su tisak, lakovi, maziva, koža i papir (17). U RH se nalazi u gotovo svim mastima za zaštitu kože pelenske regije od mokraćne. Ti proizvodi mogu biti tvornički proizvedeni ili magistralno izrađeni u ljekarnama, gdje se često prodaju po imenom „Pavlovićeva mast“ ili „Mast za bebe „ ili „Dječja mast“ ili inačice tih imena.

- **HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE** (Liral), 7-Hydroxydihydrocitronellal; 3,7-Dimethyl-7-hydroxyoctan-1-al; Hydroxycitronellal dimethylacetal; 3,7-dimethyl-7-hydroxyoctanal; 7-hydroxy-3,7-dimethyloctanal; Cyclalia; Cyclosia; Laurine; Phixia...

CAS broj: 107-75-5

Liral je miris poznat po nježnoj cvjetnoj noti ciklame koja podsjeća na hidroksi-citronelal. Koristi se u proizvodima kao što su alkoholni losioni, antiperspiranti, dezodoransi, deterdženti, omekšivači tkanine, sredstva za čišćenje tvrde površine, šamponi i sapuni (17).

- **Mercapto mix** (tioli, *merkaptani*), skupina tvari koje u svojoj strukturi sadrže –SH skupinu.

○ **2-(4-Morpholinylmercapto)benzothiazol**

(2-(4morfolinmerkaptobenzotiazol), *4-Morpholinyl-2-benzothiazyl disulfide*, *Benzothiazole*, *2(4morpholinyl-dithio)Morpholinylmercaptobenzothiazole*, *MOR...*

CAS broj: 102-77-2

- **Dibenzothiazyl disulfide** (dibenzotiazil disulfid), *2,2'-Benzothiazyl disulfide*, *Bis(benzothiazolyl) disulfide*, *Mercaptobenzothiazole disulfide*, *2,2'-Dibenzothiazoyl disulfide*, *Benzothiazol-2-yl disulfide*, *Naugex MBT*, *2-Mercaptobenzothiazole disulfide*, *Dibenzothiazyl disulfide*, *Pneumax DM*, *2,2'-MBTS*, *Dithiobis(benzothiazole)*, *Royal mbts*, *Altax*, *Ekagom GS*, *Thiofide*, *Accel TM*, *Mbts rubber accelerator*, *Vulcafor*, *Benzothiazyl disulfide*, *Mercaptobenzthiazyl ether*, *Vulkacit DM*, *N-Cyclohexyl benzothiazolesulfenamide*, *MBTS...*

CAS broj: 120-78-5

- **2-Mercaptobenzothiazole**, (2-merkaptobenzotiazol), *2-Benzothiazolethiol*, *Mercaptobenzothiazole*, *2-Mercaptobenzothiazole*, *Mertax*, *2(3H)-Benzothiazolethione*, *Nocceler Pennac*, *Benzothiazolethiol*, *Rokon*, *Benzothiazole-2-thiol Captax*, *Rotax*, *Dermacid*, *Sulfadene*, *Thiotax*, *MBT...*

CAS broj: 149-30-4

Mješavina tvari koje se koriste kao aditivi u gumenim proizvodima kako bi se spriječila degradacija gume i poboljšala njezina funkcija. Ova vrsta tvari može se dodati proizvodima kao što su rukavice, kondomi, radne i sportske cipele, cijevi za polijevanje, kabeli, gume, elastika, ručke. Neki sastojci se također koriste kao antikorozivna sredstva i sredstva za dezinfekciju sjemena (17).

- **2-Methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinon** (2-metoksi-6-n-pentil-4-benzokinon, Primin), *1-Isopropyl-3-methyl-s-pyrazolyldimethyl carbamate, 2-Methoxy-6-pentylbenzoquinone, dimethylcarbamic acid 3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-5-yl ester, Isopropylmethylpyrazolyl dimethylcarbamate, Carbamic acid, dimethyl-, 1-isopropyl-3-methyl-pyrazol-5-yl ester, Dimethyl-5-(isopropyl-3-methylpyrazolyl)carbamate, Isopropyl-3-methylpyrazol-5-yl dimethylcarbamate, Isolan, Saolan...*

CAS broj: 15121-94-5

Nalazi se u žljezdanim dlačicama lista i stabljike sobnog jaglaca. Koristi se kao antibiotski anti-tumorski agens, topikalno, za liječenje raka kože. Najčešće ga nalazimo u lijekovima (16, 17).

- **N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylendiamine** (n-izopropil-n-fenil-4-fenilendiamin), *1,4-Benzenediamine, N-(1- IPPD, N-phenyl-N'-isopropyl-, methylethyl)-N'-phenyl-, Isopropyl 0 PPD, pphenylenediamine,4-(isopropylamino)diphenylamine, N-(1-methylethyl)-N-phenyl-, Nonox za, Akrochem Antioxidant PD1, 1,4-benzenediamine, Permanex IPPD, ANTO H, N-2-propyl-N'-phenyl-p-, Santoflex, Cyzone, phenylenediamine, Vulkanox 4010 na, Elastozone, 34, N-isopropyl-N'-phenyl-p-, Flexone 3C, phenylenediamine, IPPD..*

CAS broj: 101-72-4

Ova se kemikalija koristi u zaštiti gume od oksidacije i pucanja zbog savijanja. Može se naći u rukavicama, cipelama, kao i u nekim uljima za podmazivanje i mazivima (16).

- **Nickel (II)sulfat hexahydrate** (nikal(II)sulfat heksahidrat), *Blue salt, Carbonyl nickel powder, Nickel, Nickel (II) Sulfate Hexahydrate, Nickel monosulfate hexahydrate,*

*Nickel sulfate, hexahydrate, Sulfuric acid, nickel (2+) salt, hexahydrate, Single nickel salt...*

CAS broj: 10101-97-0

Ova kemikalija ima brojne kućne i industrijske primjene. Prisutna je u različitim legurama, galvaniziranim metalima, naušnicama, satovima, gumbima, patentnim zatvaračima, prstenima, posuđu, alatima, instrumentima, baterijama, dijelovima strojeva, kovanicama, protezama, ortopedskim pločama, ključevima, škarama, žiletima, okvirima za naočale, spajalicama, bojama za emajliranje, pigmentima za boje, tapete i električna ožičenja, itd. (17). Također se koristi kao aditiv za gorivo (16).

- **Peru balsam** (peruanski balzam), *Balsam of Peru, Honduras balsam, Peruvian balsam, Balsamum peruvianum, Indian balsam, Peru balsam, Balsams, Peru, Myroxylon pereirae klotzsch resin, Peru balsam oil, Balsam Peru oil, Myrosperum pereira balsam, Surinam balsam, Blackbalsam, MYROXYLON PEREIRAE RESIN, Myroxylon pereirae klotzsch oil, Toluifera pereira balsam, China oil, Oil balsamperu...*

CAS broj: 8007-00-9

Peruanski balzam je aromatična gusta tekućina koja se uglavnom koristi za aromatiziranje hrane i pića (čokolada, sladoled, umaci od rajčice, pivo, Vermut, razne Cole i druga gazirana pića, vina (17)), kao miris u parfemima i kao sastojak medicinskih proizvoda. Može se naći u mirisima, dezodoransima, losionima nakon brijanja, kozmetičkim dječjim prašcima, kremama za sunčanje, šamponima i regeneratorima, umjetno pečenim proizvodima, bezalkoholnim pićima, aperitivima, mastima, sprejevima za rane, pastama za zube, kirurškim zavojima (17). Česti je sastojak masti za pelensku regiju i druge oštećene regije kože jer ima regenerirajuća svojstva.

- **PETROLATUM 100%** (vazelin), *Petroleum jelly, Paraffin jelly, Vasoliment, Filtrolatum, Filtrosoft, Kremoline, Pureline, Sherolatum, Stanolind, Vaseline, Saxoline, Cosmoline, Mineral grease (petrolatum), Mineral jelly...*

CAS broj: 8009-03-8

Bijeli vazelin je pročišćena smjesa polukrutih ugljikovodika koji se koristi kao maziva baza u kozmetici pa se nalazi u jako velikom broju kozmetičkih proizvoda i magistralnih lijekova. Komponenta masti za kožu i sredstva za poliranje cipela. Može izazvati hiperpigmentaciju. Najčešće se koristi kao negativna kontrola u epikutanom testiranju (17). Većina alergena je također dispergirana u vazelinu kao odličnoj neutralnoj podlozi, ali to nije garancija da i sam neće biti alergen kod nekih pacijenata.

- **Potassium dichromate 0,5%** (kalij dikromat), *Bichromate of potash, Chromium metal, Chrome, Dichromic acid, dipotassium salt, Chromic acid, dipotassium salt, Dipotassium dichromate, Chromic acid (H<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>), dipotassium salt, Lopezite, Chromium and chromium salts, Potassiumdichromate (VI), Chromium compounds...*

CAS broj: 7778-50-9

Tvar koja se koristi za štavljenje kože, bojenje, ukrašavanje porculana, tiskanje, fotolitografiju, bojenje drva, za pirotehniku, sigurnosne šibice, za miješanje palminog ulja, voska i spužava, hidroizolaciju tkanina, kao oksidans u proizvodnji organskih spojeva, u električnim baterijama, kao inhibitor korozije. U cementu, tekstilnim bojama, sredstvima za zaštitu drveta, legurama u metalurgiji, fotografiji, galvanizaciji, antikorozivnim sredstvima, graviranju, automobilske industriji, proizvodnji TV-a, fotokopirnom papiru, tetovažama, maskirnim pigmentima (kromov oksid), za testiranje mlijeka, zavarivanje, u voskovima za podove, lakovima za cipele, ljepljivima, pigmentima itd. (17).

- **p-PHENYLENEDIAMINE** (p-fenilendiamin), *PPD, 1,4-Diaminobenzene, Developer 12, Fur Black 41866, p-Aminoaniline, 1,4-Benzenediamine, Developer PF, Mako h,p-benzenediamine, 1,4-Phenylenediamine, fouramine d, Orsin,p-Diaminobenzene, 4-Aminoaniline, fourrine d,oxidation base10, p-Phenylene diamine, benzofur d, fourrine i, pelagol dr, Phenylenediamine base, C.I. 76060, fur black r, pelagol grey d, Renal PF, C.I. developer 13, fur brown 41866, Pelagol D, Rodol D, C.I. oxidation base 10, furro d, PPD, Santoflex ic, developer 13, fur yellow, Peltol D, Tertral D, durafur black, Futramine D, Phenyhydrazine, Ursol D...*

CAS broj: 106-50-3

Međuprodukt u proizvodnji azo boja, laboratorijski reagens, kao reagens u bojama za kosu i krzno i u litografiji, koristi se kod fotokopiranja, u proizvodnji ulja, masti i benzina i kao antioksidans / akcelerator u industriji gume. Križne alergije su moguće s parabenima, PABA (paraaminobenzojeva kiselina). Može izazvati kontaktni dermatitis zračnim putem i eritemske multiformne erupcije (17).

- **Propolis** (propolis), *1,1-dimethylallyl caffeic acid ester (LB-1), Bee bread, Bee glue, Hive dross...*

CAS broj: 85665-41-4

Propolis je smolasta tvar iz pčelinjih košnica, koju proizvode pčele. Koristi se kao antibiotik i fungicid. Ova se kemikalija vrlo često nalazi u bio-kozmetici, kremama za lice, mastima, losionima, otopinama, lakovima, zubnim pastama, sredstvima za ispiranje usta, tabletama, gumama za žvakanje. Također se nalazi u vosku za violine, laštilima, sprejevima za grlo i nos itd. Glavni haptenski sastojak u propolisu je ester dimetil kavene kiseline (16, 17).

- **Sesquiterpene lactone mix** (mješavina seskviterpen laktona).
  - **Alantolactone** (alantolakton), *[3aR-(3aa,5b,8ab,9aa)]-3a,5,6,7,8,8a,9,9a-Octahydro-5, Eupatal, 8a-dimethyl-3-methylenenaphtho-[2,3-b]furan-2(3H)-*



*one*Gamma-lactone, 8*b*-hydroxy-4*a*H-eudesm-5-en-12-oic acid, Helenin, Alant camphor, Inula camphor, Elecampane camphor...

CAS broj: 546-43-0

- **Costunolide** (kostunolid)  $(3\sim\{a\}\sim\{S\}, 6\sim\{E\}, 10\sim\{E\}, 11\sim\{a\}\sim\{R\})$ -6,10-dimethyl-3-methylidene-3 $\sim\{a\}$ ,4,5,8,9,11 $\sim\{a\}$ -hexahydrocyclodeca[b]furan-2-one (18)...

Seskviterpenski lakton izoliran iz biljke iz porodice glavočika, Saussurea lappa.

- **Dehydrocostus lactone** (dehidrokostus lakton), *Dehydrocostus lactone*, 477-43-0, *Dehydrocostuslactone*, (-)-*dehydrocostuslactone*, (-)-*dehydrocostus lactone*, CHEBI:244418 (20)...

Seskviterpenski lakton prisutan u biljkama iz porodice glavočika.

Seskviterpenski laktoni su skupina sekundarnih metabolita pronađenih u cijelom biljnom carstvu koji su najčešći u obiteljima kao što su kaktusovke (Cactaceae), pomoćnice (krumpirovke; Solanaceae), kozlačevke (Araceae) i mlječikovke (Euphorbiaceae). Često ih nalazimo i u uljima biljaka iz porodice glavočika (arnika, artičoka, kamilica, cikorijska, krizanteme, margerite, suncokret, čičak, buhač, stolisnik...). Ova biljna obitelj je jako velika, sadrži otprilike 20.000 vrsta od kojih je oko 200 poznato da uzrokuju dermatitis (17). Te se stvari koriste u losionima, mastima, kremama, parfemima, topikalnim pripravcima (naročito „prirodnim“) itd.

- **SORBITAN SESQUIOLEATE** (sorbitan seskviolate), *Anhydroxitol sesquioleate*, *Hodag SSO*, *Sorbitan sesquioleate*, *Arlacel 83, C*, *Liposorb SQ0*, *Sorbitan, (Z)-9-octadecenoate. (2:3)*, *Crill 16*, *Montane 83*, *Sorbitani sesquioleas*, *Emasol 41S*, *Nikkol SO 15*, *Sorbitanum sesquioleatatum*, *Emsorb 2502*, *Nissan nonion OP 83*, *Sorgen 30*, *Emulgator 8972*, *Protachem SOC*, *Span 83*, *Glycomul SOC*, *SO 15*...

CAS broj:8007-43-0

Mješavina estera oleinske kiseline i heksitol anhidrida dobivena iz sorbitola. Ova se kemikalija koristi kao emulgator u kozmetičkim i farmaceutskim mastima i kremama. Ponekad se koristi kao dodatak hrani i može se naći u nekim veterinarskim proizvodima i proizvodima za održavanje kućanstva (17).

- **Textile dy mix** (mješavina boja za tkanine).
  - **Disperse Blue 35** (dispergirana plava 35), *1-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-(methylamino)-, Artisil Blue, Serisol Brilliant Blue BG...*  
CAS broj: 12222-75-2
  - **Disperse Orange 1** (dispergirana narančasta 1), *C.I. 11080, Terylene, 4-[(4-nitrophenyl)azo]-N-phenylbenzenamine, 4-(4-Nitrophenylazo)diphenylamine...*  
CAS broj: 2581-69-3
  - **DISPERSE ORANGE 3** (dispergirana narančasta 3), *4-[(4-nitrophenyl)azo]benzenamine, C.I. 11005, 4-Amino-4'-nitroazobenzene...*  
CAS broj: 730-40-5
  - **Disperse Red 1** (dispergirana crvena 1), *C.I. 11110, 2-[ethyl[4-[(4-nitrophenyl)azo]phenyl]amino]ethanol, N-ethyl-N-hydroxyethyl-4-(4'-nitrophenylazo)phenylamine...*  
CAS broj: 2872-52-8
  - **DISPERSE RED 17** (dispergirana crvena 17), *Disperse Yellow G, Disperse Yellow Z, Yellow Z, Fast Yellow GD, C.I. disperse yellow 3, N-[4-[(2-hydroxy-5-methylphenyl)azo]phenyl]acetamide, 4-(2-Hydroxy-5-*

*methylphenylazo)acetanilide, 4'-((6-hydroxy-m-tolyl)azo)acetanilide, C.I. solvent yellow 77, acetamine yellow cg, acetate fast yellow g...*

CAS broj: 3179-89-3

- **Disperse Yellow 3** (dispergirana žuta 3), *4'-((6-hydroxy-m-tolyl)azo)acetanilide, Celutate Yellow gh, Esterquinone light yellow, 4-(2-Hydroxy-5-methylphenylazo)acetanilide, C.I. solvent yellow 77, Estone yellow, Acetamine Yellow Cg, C.I. disperse yellow 3, Fast Yellow GD, Acetoquinone Light Yellow, Fenacet fast yellow g...*

CAS broj: 2832-40-8

- **Disperse Blue 106** (dispergirana plava 106), *Disperse Blue 106/124 Mix...*

CAS broj: 68516-81-4

- **Disperse Blue 124** (dispergirana plava 124), *Sterosan...*

CAS broj: 61951-51-7

Ove boje se često nalaze u odjeći od poliestera ili mješavine poliestera i drugih sintetičkih vlakana. Izbjegavajte - ako je moguće - odjeću od poliestera. Pranje rublja prije prve uporabe može biti korisno. Ako se nosi poliesterska odjeća, odjeća svjetlije boje je sigurnija od one tamne boje. Sveukupno, svaka odjeća od pamuka, vune, svile ili lana je sigurnija od onih od poliestera ili mješavina poliestera i drugih sintetičkih vlakana. Mogu se nalaziti i u parfemima, bojama za plastiku, tepihe, pelene, vatromet. Dispergirana crvena 17 može se koristiti i u kozmetici koja se koristi za bojanje kose (16, 17).

- **Thiuram mix** (tiuram mješavina),
  - **tetramethyl thiuram monosulfide** (tetrametil tiuram monosulfid), *Bis(dimethylthiocarbamoyl) sulfide, Tetramethylthiuram monosulfide, UNADS,*

*TMTM, Thiodicarbonic diamide, tetramethyl-, Bis(dimethylthiocarbamyl) sulfide...*

CAS broj: 97-74-5

- **tetramethyl thiuram disulfide** (tetrametil tiuram disulfid), *l'-dithiobis(N,N-dimethylthioformamide), Chipco Thiram 75, Spotrete, Tetrapom, Bis((dimethylamino)carbon, Fermide 850, SQ 1489, Thimer, Bis(dimethylthiocarbamyl)disulfide, Fernasan, Tersan, Thioknock, Tetramethylthioperoxydicarbonic diamide, Hexathir, Thiosan, Thiotex, Tetramethylthiuram disulfide, Mercuram, Thiurad...*

CAS broj: 137-26-8

- **tetraethyl thiuram disulfide** (tetraetil tiuram disulfid), *Tetraethylthioperoxydicarbonic Diamide, Tetraethylthiuram Disulfide, Antadix, Espera, Antabuse, Ethyl tuad, Bis(diethylthiocarbamoyl) disulfide, Abstenisil, Abstinyl, Antiethano,; Contrali,; Cronetal, Disulfamide, Etabus, Ethyl Thiurad, Exhoran, Noxal, Ro-Sulfiram, Robac TET, Stopetyl, TETD, Tetradine, bis(Diethylthiocarbamyl). Koristi se kao lijek za odvikavanje od alkohola, u RH pod nazivima Disulfiram i Antabus...*

CAS broj: 97-77-8

- **dipentamethylene thiuram disulfide** (dipentametilen tiuram disulfid), *PTD, Robac PTD, Dicyclopentamethylenethiuram disulfide, Bis(piperidinothiocarbonyl) disulfide...*

CAS broj: 94-37-1

Ove kemikalije se koriste kao aditivi u proizvodnji gumenih proizvoda, kao što su rukavice, elastične trake i kuhinjski pribor. Također se mogu naći u ljepilima, životinjskim repelentima,

kondomima, kozmetičkim aplikatorima, sredstvima za dezinfekciju, rukavicama, medicinskim uređajima, odjeći, sapunima, kupaćim kostimima, gumama, cijevima, pokretnim trakama, električnim kabelima, slušalicama, balonima i nekim poljoprivrednim proizvodima kao što su fungicidi (16, 17).

- **Wood tar mix** (mješavina drvenih smola),
  - **birch tar** (smola iz breze), *betula pendula oil, oils birch-tar, oils white birch, oleum rusci, UNII-7JK2RXJ8G7...*  
CAS broj: 8001-88-5 (19)
  - **juniperus oxycedrus extract** (ekstrakt smreke), *cade berry extract extract of the ripe fruit of the red juniper, juniperus oxycedrus, prickly juniper berry extract...*  
CAS broj: 90046-02-9 (20)
  - **pine tar** (smola iz bora), *Caswell No. 666, EINECS 232-374-8, EPA Pesticide Chemical Code 067204...*  
CAS broj: 8011-48-1
  - **beech tar** (smola iz bukve), *Beech Oil, Brick oil, Coal Tar, Coal Creosote, Fagus silvatica tar...*

Ovaj preparat je smjesa katrana koja se pojavljuje u nekim farmaceutskim pripravcima. Upotrebljava se kao lokalni i topikalni anestetik i u stomatologiji. Mješavina se sastoji od katrana bora, bukve, smreke i breze. Nalazi se i u: bombonima, alkoholu, dr.hrani, drvenom ugljenu itd. (17).

#### 4.6.2. BOJILA U HRANI

- **CI 19140** (tartrazin), *acid yellow 23, trisodium 5-hydroxy-1-(4-sulphophenyl)-4-(4-sulphophenylazo)pyrazole-3-carboxylate (15), 1310 Yellow, 1409 Yellow, 1H-*

*Pyrazole-3-carboxylic acid, 4,5-dihydro-5-oxo-1-(4-sulfophenyl)-4-((4-sulfophenyl)azo)-, trisodium salt, 3-Carboxy-5-hydroxy-1-psulfophenyl-4-psulfophenylazopyrazole trisodium salt, A.F. Yellow No. 4, Aci Leather Yellow T, C.I. 640...*

CAS broj: 1934-21-0

Bojilo koje se nalazi u velikom broju namirnica kao što su: bomboni, pića, instant pudinzi, čipsevi (Doritos, Nachos), musli. Nalazimo ga i u mješavinama za kolače, u tjesteninama, kockama za juhu, sladoledima, marcipanu, kaugumama, želatinama, senfovima, jogurtima, ukiseljenom povrću itd...Često se stavlja i u sapune, šampone, dekorativnu kozmetiku, a farmaceutska industrija ga često stavlja u vitamine, antacide, lijekove i sl. (16).

#### 4.6.3. FENOLNI ANTIOKSIDANSI

- **2-TERT-BUTYLHYDROQUINONE METHYL ETHER** (Butil-hidroksianisol)(*BHA*), *2-tert-Butyl-4-methoxyphenol, Anisole, Antioxyne B, Antrancine 12, BOA (antioxidant), Embanox, Nepantiox 1-F, Protex, Sustane 1-F, Tenox BHA...*  
CAS broj: 121-00-6

Antioksidans u hrani (pića, žvakaće gume, sladoled, voće, žitarice), kozmetici, topikalnim lijekovima, stočnoj hrani, naftnim proizvodima, mlaznim gorivima, gumi, plastici, bojama, ljepilima. Može uzrokovati depigmentaciju (16).

- **BHT** (butil-hidroksitoluen), butylated hydroxytoluene, butylhydroxytoluenum, 2,6-Di-tert-butyl-p-cresol, Advastab 401, Agidol, Alkofen BP, Antioxidant 264, Antioxidant 29, Antioxidant 30, Antioxidant 4...  
CAS broj: 128-37-0

Antioksidans koji se nalazi u hrani, kozmetici, farmaceutskim proizvodima. Također ga sadrže goriva za avion, guma, produkti iz nafte, tekućine za balzamiranje (16).

#### 4.6.4. KONZERVANSI

- **FORMALDEHYDE** (formaldehid), *BFV, HCHO, Methyl aldehyde, Fannoform, HOCH, Methanal, Formalin, Karsan, Morbucid, Formalin 40, Lysoform, Oxomethane, Formalith, Methan 21, Oxomethylene, Formic aldehyde, Melamine-Formaldehyde Resin, Oxymethylene, Formol, Methylene glycol, Superlysoform, FYDE, Methylene oxide, Veracur...*

CAS broj: 50-00-0

Ovaj spoj se koristi kao konzervans, dezinfekcijsko sredstvo i antiseptik u jako velikom broju artikala: u otopinama za balzamiranje i u proizvodnji fenolnih smola, umjetne svile, estera celuloze, boja, ureee, tiouree, melaminskih smola, organskih kemikalija, staklenih ogledala i eksploziva. Također se koristi u poboljšanju postojanosti boja na tkaninama, u štavljenju i konzerviranju koža, u hidroizolacijskim tkaninama, kao germicid i fungicid za povrće i druge biljke, u uništavanju muha i drugih insekata, u očuvanju i koagulaciji gumenog lateksa i sprječavanju plijesni u piru i pšenici te truleži u zobi. Također se koristi u izolaciji stropova i zidova, u fotografiji za stvrđnjavanje želatinskih ploča i papira. Kao adstringentno, dezinfekcijsko sredstvo, konzervans u kozmetici, tekućinama za obradu metala, šamponima, itd. Ostala područja izloženosti uključuju antiperspirante u kozmetici, dentalnu plastiku, proizvodnju iverica, sredstva za čišćenje, dezinfekcijska sredstva, ljepila, proizvodnju vune, boja i premaza, papirnu industriju, fotografski papir i otopine, lakove, tiskarske materijale, sredstva za štavljenje, sredstva za bradavice, otopine za balzamiranje, gnojiva, drvene kompozite, izolaciju. Osim toga, postoje i tvari koje oslobađaju formaldehid: Bakzid P, Biocid DS 5249, Bronopol, Dantoin MDMH, DMDM Hydantoin, Dowicil 200, Germall 115, Germall II, Grotan BK, heksametilentetramin, KM 103, paraformaldehid, Parmetol K50,

Polioksimetilen urea, Preventol D1, -D2, - D3. Postoji mogućnost križnih alergije sa: aril-sulfonamidnom smolom, kloroalil-heksaminij kloridom. Može izazvati eritemske multiformne erupcije (16, 17).

- **METHYLDIBROMO GLUTARONITRIL** (metildibromo glutaronitril), *1,2-Dibromo-2,4-dicyanobutane, Dibromodicyanobutane, 2-Bromo-2 (bromomethyl) glutaronitrile, Merquat 2200, 2-Bromo-2(bromomethyl) pentanedinitrile, Metacide 38, Tektamer 38, Bromothalonil, Tuopai DM, MDBGN, Euxyl K400...*

CAS broj: 35691-65-7

Ova kemikalija je konzervans s djelovanjem protiv bakterija i gljivica. Upotrebljava se u kozmetici, kao i u industriji. Može se naći u kozmetičkim kremama, topikalnim lijekovima, suhom i vlažnom toaletnom papiru, omekšivačima tkanina, tekućim sapunima, deterdžentima. Također se nalazi u lateks bojama, ljepilima, sredstvima za zaštitu drveta, sredstvima za dezinfekciju sjemena kao i tekućinama za obradu metala (17).

- **METHYLISOTHIAZOLINONE** (metilizotiazolinon), *2-Methyl-3(2H)-isothiazolone, 2-Methyl-2H-isothiazol-3-one, MIT...*

CAS broj: 2682-20-4

Ova kemikalija djeluje kao biocid i konzervans unutar skupine izotiazolinona i široko se koristi u kozmetici, šamponima, sapunima i proizvodima za njegu tijela, rashladnim tekućinama, itd. (4). Koristi se i u završnoj obradi papira (16). Metilizotiazolinon se obično koristi zajedno s metilkloroizotiazolinonom. Ova kombinacija se prodaje pod zaštitnim znakom tvrtke Kathon CG i Grotan konzervansa. Korištenje proizvoda koji sadrže ove kemikalije mogu dovesti do alergijskih reakcija sličnih ekcemima na područjima kože gdje se



upotrebljavaju ovi proizvodi. Prestanak korištenja proizvoda obično rezultira nestankom reakcije (17).

- **METHYLISOTHIAZOLINONE-METHYLCHLOROISOTHIAZOLINONE**

(metilizotiazolinon-metilkloroizotiazolinon), *Acticide*, *Methylchloroisothiazolinone*, *Algucid CH50*, *Euxyl K 100*, *Methylisothiazolinone*, *Amerstat250*, *Fennosan IT 21GR 856 Izolin*, *Mitco CC 32 L*, *BRN 1210149*, *Grotan K*, *TK2*, *Paretol*, *Cl+Me-isothiazolinone*, *Isothiazolone*, *Parmetol DF 35*, *-DF 12*, *-A23*, *-K50*, *-K40*, *-DF18*, *Chloro-2-methyl-3(2H)-isothiazolone*, *Kathon CG*, *DP*, *LX*, *UT*, *WT*, *P3 MultanD*, *Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one*, *Mergal K7*, *Piror P109*, *Chloro-2-methylisothiazol-3-one*, *Metat GT*, *MetatinGT*, *Special Mx 323*, *Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one*, *Pro Clin 150...*

CAS broj: 55965-84-9

Ova tvar je sastavni dio Kathon i Grotan konzervansa. Nalazi se u biocidima, sredstvima za konzerviranje u uljima i rashladnim tekućinama, sapunima, lateksnim emulzijama, sredstvima za kontrolu mulja u tvornicama papira, u mlaznim gorivima, kemikalijama za uzorkovanje mlijeka, sredstvima u radiografiji, tiskarskim bojama, vlažnim toaletnim papirima, deterdžentima, šamponima, balzamima za kosu, gelovima za tijelo, kremama i losionima za kožu, maskarama itd. Sadrži i magnezijeve soli. Također se obično dodaje sredstvima za čišćenje u kućanstvu kao zamjena za formaldehid (16, 17).

- **Paraben mix** (smjesa parabena)

- **BUTYL PARABEN** (butilparaben), *Butyl-4-hydroxybenzoate*, *Butyl p-hydroxybenzoate*, *n-Butyl-paraben*, *n-Butyl p-Hydroxybenzoate*, *Butoben*, *Butyl Chemosept*, *Butyl Parasept*, *4-Hydroxybenzoic acid butyl ester*, *Tegosept B*; *p-hydroxybenzoic acid n-butyl ester*, *4-(butoxycarbonyl)phenol*, *aseptoform*

*butyl, butyl tegosept, nipabutyl, solbrol b, preserval b, SPF, tegosept butyl, butyl butex, p-Hydroxy butyl benzoate, Hydroxybenzoic acid butyl ester...*

CAS broj: 94-26-8

- **ETHYLPARABEN** (etilparaben), *Ethyl-4-hydroxybenzoate, Ethylparaben, Ethyl p-Hydroxybenzoate, 4-Hydroxybenzoic acid ethyl ester, Nipagin A, Ethyl Parasept, Solbrol A, para-Hydroxybenzoic acid ethyl ester...*

CAS broj: 120-47-8

- **METHYLPARABEN** (metilparaben), *Methyl-4-hydroxybenzoate, Methyl Chemosept, Methyl Parasept, Methyl-4-hydroxybenzoate, 4-Hydroxybenzoic acid methyl ester, Nipagin M, Tegosept M, Aseptofom, Nipagin, 4-Hydroxy methyl benzoate...*

CAS broj: 99-76-3

- **PROPYLPARABEN** (propilparaben), *Propyl-4-hydroxybenzoate, Propyl-p-hydroxybenzoate, Nipazol, Chemocide P, Propyl Chemosept, Solbrol P, Propyl Parasept, Chemoside PK, 4-Hydroxybenzoic acid propyl ester, Parabens, p-hydroxypropyl benzoate, n-propyl p-hydroxybenzoate, aseptoform p, betacide p, bonomold op, nipazol m, Paraben, paseptol, preserval p, propyl aseptoform, protaben p, tegosept p, pulvis conservans, 4-hydroxybenzoic propyl ester, propagin, propyl butex, nipazol, nipagin p, nipazol p, Chemacide PK, Propyl chemsept, n-Propylparaben...*

CAS broj: 94-13-3

Parabeni se široko koriste kao konzervansi u kozmetici i farmaceutskim proizvodima, kao i u određenim namirnicama. Mogu se naći u antibiotskim kremama, kortizonskim kremama, mastima, losionima, kapima za oči i uši, vaginalnim kremama, anti-hemoroidalnim

preparatima, kozmetičkim kremama za njegu kože, losionima, maskarama, ruževima za usne, zubnim pastama, slatkišima, želeima, slasticama, kečapu i pakiranoj ribi itd. (17).

- **PHENYL MERCURIC ACETATE** (fenil živin acetat), (*acetato-O*) *phenylmercury*, *Bufen*, *Mercuron*, *Phenylmercuriacetate*, (*Aceto*)*phenylmercury*, *Celmer*, *Neantina*, *Phenylmercury*, *Acetoxypenylmercury*, *Contra creme*, *Norforms*, *ammonium acetate*, *Acetic acid*, *Cosan PMA*, *Nildew AC 30*, *PMAL*, *phenylmercury deriv.*, *Gallotox*, *Nuodex PMA 18*, *Scutl*, (*acetoxymercuri*) *benzene*, *Hong Nien*, *Nylmerate*, *Seedtox*, *Agrosan gn 5*, *Liquiphene*, *Pamisan*, *Shimmer-ex*, *Algimycin*, *Mersolite*, *PMA*, *PMAC*, *PMAS*, *Spor-kil*, *Advacide PMA 18*, *Mergal A25*, *Phenylmercury acetate*, *TAG*, *Tag HL-331*, *Benzene*, *Metasol 30*, *Phenylmercuric acetate*, *Unisan*, (*acetoxymercurio*)-*Mercuriphenyl acetate*, *Phenomercuric acetate*...

CAS broj: 62-38-4

Ova se kemikalija koristi kao fungicid, herbicid i algicid. Nalazi se u antibiotskim kapima za oči, kozmetici za oči, šamponima i bojama (17).

- **QUATERNIUM-15** (kvaternium 15), *Azoniaadamantane chloride*, *Dowicil 150*, *Chloroallyl methanamine chloride*, *Dowicil 200*, *Chloro-2-propenyl)-3,5,7-triaza-1-*, *Dowicil 75*, *100*, *200 (kemijski slični)*, *azoniatricyclo[3.3.1.1(3,7)] decane*, *chloride*, *Hexamethylenetetramine*, *Cis-1-(3-chloroallyl)3,5,7-triaza-1-*, *Methanamine-3-chloroallylochloride*, *azoniaadamantane chloride*, *N-(3-chloroallyl)hexaminium chloride*, *Quaternium 15*, *Preventol D1*...

CAS broj 51229-78-8

Konzervans koji otpušta formaldehid. Nalazimo ga u kremama za ruke, losionima, kremama za lice, sredstvima za sunčanje, preparatima za njegu kućnih ljubimaca, kozmetici za bebe,

šamponima, lateks bojama, topičkim lijekovima, lakovima, tekućinama za obradu metala, ljepilima, tintama itd.(16, 17).

- **THIOMERSAL** (tiomersal), *Ethyl [2-mercaptobenzoato(2-)-O,S]-mercurate(1-) sodium, Ethyl (2-mercaptobenzoato-S) mercury, sodium salt, Mercuriothiolate, Merfamin, Merthiolate, Mertorgan, Merzonin, [(o-carboxyphenyl)thio]ethylmercury sodium salt, Sodium ethyl mercurithiosalicylate, Thiomersalate, Elcide...*

CAS broj: 54-64-8

Ovaj spoj se koristi kao oftalmički konzervans, topikalni antiinfektivni i topikalni veterinarski antibakterijski i antifungalni agens. Također se koristi kao bakteriostat i fungistat. Koristi se i kao konzervans u cjepivima, antitoksinima, alergenima za testiranje kože, antisepticima, otopinama za kontaktne leće i kozmetičkim proizvodima poput šminke za oči (16, 17).

- **SODIUM NITRITE** (natrij nitrit), *CCRIS 558, Caswell No. 781, Chile saltpeter, Cubic niter, EINECS 231-554-3, EPA Pesticide Chemical Code 076104, Niter, Niter (VAN), Nitrate de sodium, Nitrate of soda, Nitratine, Nitric acid monosodium salt, Nitric acid, sodium salt...*

CAS broj: 7632-00-0

Natrij nitrit se koristi kao konzervans u hrani, najčešće u suhomesnatim proizvodima, a nalazimo ga i u umjetnim gnojivima, herbicidima, pirotehnici, emajliranom posuđu, nekim ljepilima itd. (16, 17).

- **SODIUM BENZOATE** (natrij benzoat), *Antimol, Benzoate of soda, Benzoic acid, sodium salt, E211, NaC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>, Natrium benzoicum, Sobenate...*

CAS broj: 532-32-1

Konzervans koji se najčešće nalazi u kiseloj hrani kao što su preljevi za salatu, gazirana pića, sokovi, džemovi, neki začini, želei, kiseli krastavci. Također se može naći u vodicama za usta (Listeryn npr), sirupima za kašalj, laštilima za srebro, sapunima i šamponima (Nivea, Olay...) itd.. Prirodno se pojavljuje u brusnicama, šljivama, jabukama, cimetu i klinčićima (16, 17).

#### 4.6.5. ADITIVI

- **SODIUM GLUTAMATE** (natrij glutamat), *Accent, Ajinomoto, Ancoma, Glutacyl, Glutamat sodny, Glutamate monosodium salt, Glutamic acid ,L-,sodium salt, Glutammato monosodico, Glutavene, MSG, L-Glutamic acid sodium salt, Monosodioglutammato, Natrium L-hydrogenlglutamat, Natriumglutaminat...*

CAS broj:142-47-2

Dodatak hrani, pojačivač okusa. Često ga nalazimo u pred pripremljenoj hrani kao što su kocke ili vrećice za juhu, umaci, preljevi za salatu, mješavine začina (Vegeta npr.), grickalice kao što su čips, tortilje i sl., hrana u konzervi, smrznuta i sušena hrana, itd. (16).

#### 4.6.6. ANTIBIOTICI

- **Neomycin sulfate** (neomicin), *Bivacyn, Maxitrol, Polygynax* (zaštićena imena lijekova registriranih u RH), *Fradiomycin, Framycetin, Myacyne, Mycifradin, Neloate, Neodecyllin, Neomas, Neomin, Neomycin undecylenate, Nivemycin, Pimavecort, Soframycin, Vonamycin Powder V, Neomixr 325 and neomixr AG 325, Biosol, Mycifradin sulfate, Sofra-Tulle...*

CAS broj:1405-10-3 (16) .

Ovaj antibiotik se koristi protiv većine bakterija koje uzrokuju infekcije kože, očiju i vanjskog uha. Zbog svojih toksičnih učinaka na bubrege i unutarnje uho, ne koristi se sistemski. Antibiotik širokog spektra u kremama, prašcima, mastima, kapima za oči i uši. Također se upotrebljava kao sistemski antibiotik i promotor rasta u veterini. Poznate su križne alergije sa:

streptomycinom, gentamicinom, framicitinom, dihidrostreptomycinom, kanamicinom, spektinomycinom, tobramicinom, paromomicinom, butirozinom i bacitracinom (16).

- **Amoxicillinum, acidum clavulanicum** (amoksicilin, klavulanska kiselina), *Amoksiklav, Augmentin, Betaklav, Clavius, Klavax, Klavobel, Klavocin, KlavoPhar, Medoclav* (zaštićena imena registrirana u RH), *koamoksiklav, Amocla, Amoclan, Amoclav, Amoran, Amox-clav, Amoxicillin-clavulanate Potassium Mixture, Amoxyclav, Ancla, Augmentan, Auspilic, BRL 25000, BRL 25000A, BRL 25000G, Clamentin, Clamobit, Clamonex...*(21)

CAS broj: 74469-00-4 (21)

Ovaj spoj je polusintetski penicilin, betalaktamski antibiotik. Namijenjen je za liječenje akutnog bakterijskog sinusitisa, akutne upale srednjeg uha, akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa, izvanbolnički stečene upale pluća, cistitisa, pijelonefritisa, infekcija kože i mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom, infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa (21). Dolazi u obliku tableta, praška za oralnu suspenziju i praška za injekciju ili infuziju. Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemsku alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

- **Cefalexin** (cefaleksin), *Cefaleksin Belupo, Cefaleksin Alkaloid, Cefalin* (zaštićena imena registrirana u RH), *7-(D-alpha-amino-alpha-phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate, Cefalexin monohydrate, Cefanex, Cephalixin, C-Lexin, Ibilex, Keflet, Keflex, Keftab...*(21)

CAS broj: 15686-71-2 (21)

Cefaleksin je cefalosporinski antibiotik prve generacije. Koristi se za liječenje infekcija mokraćnog sustava, infekcija respiratornog trakta (uključujući sinusitis, upalu srednjeg uha, upale pluća, upale pluća), infekcije kože i mekih tkiva. Dolazi u obliku tableta, kapsula i

praška za izradu oralne suspenzije. Iako se općenito ne koristi kao prva terapija za bilo koju indikaciju, korisna je alternativa penicilinima u bolesnika s preosjetljivosti na penicilin. Međutim, postoji unakrsna reaktivnost u 10% bolesnika s preosjetljivošću na peniciline i karbapeneme (17). Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemsku alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

- **Cefuroxim** (cefuroksim), *Cefuroksim JGL*, *Cefuroksim PharmaS*, *Cefuroxim-MIP*, *Cefuroxime Actavis*, *Cefuroxime Kabi*, *Furocef*, *Novocef*, *Axetine*, *Beloxim*, *Efox*, *Furexa*, *Xorimax*, *Zinnat* (zaštićena imena registrirana u RH), *Altacef*, *Bioracef*, *CCI 15641*, *Cefaks*, *Cefazine*, *Ceftin*, *Cefurax*, *Cefuroxime 1-Acetoxyethyl Ester*, *Elobact*, *Forcef*, *Oraxim...* (21)

CAS broj: 64544-07-6 (21)

Cefuroksim je cefalosporinski antibiotik II generacije. Dolazi kao prolijek cefuroksimaksetil koji je podložan hidrolizi od strane enzima esteraze pri čemu nastaje aktivni antibiotik cefuroksim. Na tržištu postoji u obliku film obloženih tableta, granula za oralnu suspenziju i praška za injekciju i/ili infuziju. Indikacije za ovaj antibiotik su akutni streptokokni tonzilitis i faringitis, akutni bakterijski sinusitis, akutni oblik otitis media, akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa, cistitis, pijelonefritis, nekomplikirane infekcije kože i mekih tkiva, liječenje ranog stadija Lajmske bolesti (22). Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemsku alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

- **Ceftriaxone** (ceftriakson), *Altaxon*, *Ceftriaxon Kabi*, *Ceftriaxon MIP*, *Lendacin*, *Longaceph* (zaštićena imena registrirana u RH) (23), (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, *Biotrakson*, *Rocefin*, *Rocephalin*, *Rophex...*(21)

CAS broj: 104376-79-6 (21)

Ceftriakson je cefalosporinski antibiotik III generacije. U RH se koristi samo kao rezervni antibiotik, a od ljekovitih oblika imamo samo prašak za otopinu za injekciju ili infuziju. Indikacije za primjenu ceftriaksona su: bakterijski meningitis, izvanbolnički stečena pneumonija, bolnički stečena pneumonija, akutni otitis media, intraabdominalne infekcije, komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), infekcije kosti i zglobova, komplicirane infekcije kože i mekih tkiva, gonoreja, sifilis, bakterijski endokarditis (22). Može se koristiti i u još nekim bolestima. Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemsku alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

- **Cefixim** (cefiksim), *Cefixim Alkaloid, Cefixim CLN, Cefixim Jadran* (zaštićena imena registrirana u RH) (23), (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[carboxymethoxy]imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic Acid, FK-027; FR- 17027, CL-284635, *Cefixoral, Cefspan, Cephoral, Unixime...*(21)

CAS broj: 125110-14-7 (21)

Cefiksim je cefalosporin III generacije. Na našem tržištu postoji u obliku film tableta i praška za oralnu suspenziju. Indikacije za cefiksim su: otitis media i infekcije gornjih dišnih puteva uzrokovane mikroorganizmima rezistentnim na druge često propisivane antibiotike, ili u slučajevima kada neuspješno liječenje predstavlja značajan rizik, infekcije donjih dišnih puteva: npr. bronhitis, upala pluća, infekcije mokraćnog sustava: npr. cistitis, cistouretritis, nekomplicirani pijelonefritis (22). Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemsku alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.



#### 4.6.7. ANALGETICI

- **ACETAMINOPHEN** (paracetamol), *Daleron, Lekadol, Maxflu, Panadol, Paracetamol Accord, Paracetamol B.Braun, Paracetamol Kabi, Paracetamol JGL, Paracetamol PharmaS, Paralen Grip, Paralen hot drink, Plivadon, Caffetin, Caffetin cold, Coldrex, Lupocet, Plicet, Saridon, Theraflu, Grippostad, Rhinostop, Combogesic, Doreta, Thomapirin, Tramadol, Tramadox, Trapar, Zaldiar, Zaracet, Zotramid* (zaštićena imena registrirana u RH) (23), *Abensanil, Apamide, Eneril, Liquiprin, Panex, Tapar, Acamol, Calpol, Exdol Febrilix, Lonarid, Panofen, Temlo, Acetagesic, Cetadol, Febrolin, Momentum, Paracetamol, Tempanal, Acetalgin, Dafalgan, Finimal, Multin, Parmol, Tempra, Acetaminofen, Datriil, Gelocatil, Napafen, Pedric, Tralgon...*(16)

CAS broj: 103-90-2

Paracetamol je antipiretik i analgetik. Na tržištu se nalazi u jako velikom broju registriranih preparata, kao samostalni lijek i kao dio kombinacije lijekova. Kombinacije lijekova koje sadrže paracetamol najčešće se koriste za ublažavanje bolova i simptoma prehlade i gripe. Od ljekovitih oblika na tržištu nalazimo tablete, kapsule, šumeće tablete, praške za izradu šumećih otopina i sirupe. Mnogi od tih preparata se izdaju bez recepta, ali ima i onih koji se koriste samo u zdravstvenim ustanovama (oblici za injekcije i infuzije). Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemska alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

- **Ibuprofen** (ibuprofen), *BlokMax, Brufen, Deep Relief gel, Ibalgin, Ibudolor, Ibuprofen, Ibuprofen Belupo, Ibuprofen Farmal, Ibuprofen JGL, Ibuprofen PharmaS, Ibuprofen Pliva, Ibutren, Ibuxin, Neodol, Neofen, Nurofen, Pedeia, Rapidol, Fidiprofen, Ibustar, Rhinorelief, Berlistar, Dalsy, Combogesic, Olytabs* (zaštićena imena registrirana u RH), *(+)-2-(4-Isobutylphenyl), Amibufen, Cap-Profen, Ibumetin, Nobfelon, propionic*

*acid, Anflagen, Codral, Ibuprin, Nobgen, (+/-)-2- (p-isobutylphenyl), Apo-Ibuprofen, Dolgirid, Ibuprocin, Novoprofen, propionic acid, Apsifen, Dolocyl, Ibu-slo, Nuprin...(16).*

CAS broj: 15687-27-1

Indikacije za upotrebu ibuprofena su: ublažavanje blagih do umjerenih bolova, primarna dismenoreja, vrućica, liječenje reumatoidnih stanja kao što su artritične bolesti, npr. reumatoidni artritis, degenerativnih artritičnih stanja (npr. osteoartroza), neartikularnih reumatoidnih stanja, drugih mišićnih poremećaja i poremećaja zglobova te ozljeda mekih tkiva (22). Na tržištu se nalazi u jako velikom broju preparata, na recept i bez recepta. Sastavni je dio i mnogih kombiniranih lijekova koji se najčešće upotrebljavaju za snižavanje povišene temperature, ublažavanje bolova i simptoma prehlade i gripe, a imamo i preparate za lokalno liječenje kao što su gelovi za mazanje protiv bolova. Od drugih ljekovitih oblika dolazi dolazi u obliku tableta, mekih kapsula, šumećih tableta, prašaka za šumeće otopine i oralnih suspenzija. Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemsku alergiju, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

- **Acetylsalicylic acid** (acetilsalicilna kiselina), *Acekal C, Aggrenox, Andol, Aska, Aspirin, Cardiopirin, Concorasa, Dolvinol, DuoCover, DuoPlavin, Thomapyrin* (zaštićena imena registrirana u RH) (24), *2 Acetoxybenzene-, Acidum, Bufferin, Entrophen, Rhodine, carboxylic acid, acetylsalicylicum, Caprin, Excedrin, Robaxisal, 2-acetoxybenzoic-, Acylpyrin, Chlorpheninaurine, Extren, Salcetogen, acid, Alka-seltzer, Colfarit, Gelprin...(17)*

CAS broj: 50-78-2

Acetilsalicilna kiselina je lijek koji ima antipiretska, analgetska, protuupalna i antitrombocitna svojstva. Primjenjuje se u različitim dozama za različite indikacije. Nalazi se u velikom broju

kombiniranih lijekova, uglavnom za ublažavanje simptoma gripe i prehlade, ali i samostalno. Dolazi u obliku tableta, šumećih tableta, granula za oralne suspenzije, kapsula, želučano otpornih tableta. Ovaj epikutani test se radi kao dio ispitivanja na sistemska alergija, uz ubodni („prick“) test, krvne testove i oralne provokacije.

#### 4.6.8. ANESTETICI

- **Benzocaine** (benzokain), *Septolete Plus* (zaštićeno ime registrirano u RH).

*4-Aminobenzoic acid ethyl ester, Anesthesin, Ethyl PABA, 4-carbethoxyaniline, Auralgan Otic, Ethyl-paminobenzoate, Orthesin, Aethoform, Benzoic acid, p-Aminobenzoic acid ethyl ester, Americaine, Cepacaine, Parathesin, Anbesol, Ethyl, 4-Aminobenzoate, Anesthone, Ethyl aminobenzoateE...*

CAS broj: 94-09-7

Benzokain je lokalni anestetik koji se koristi u širokom rasponu pripravaka bez recepta uključujući proizvode za hemeroide, sirupe za prehladu i kašalj, pastile za grlo, tretmane protiv svraba, lijekove za opekline, praške kod nicanja zuba i bolove kod čira. U RH, od preparata sa benzokainom, registrirani su samo sprej i pastile za ublažavanje grlobolje. Nalazi se u: lokalnim i topikalnim anestetičkim proizvodima kao: kreme i čepići za hemeroide, gelovi i sprejevi za usnu sluznicu, sprejevi za grlo itd. (17). Ima mogućnost križne alergije s: butetaminom, prokainamidom, hidrokloriazidom, paraaminobenzojevom kiselinom i njenim esterima, azo i anilinskim bojama, p-fenilendiaminom, sulfonamidima, sulfonil ureama, 4-aminosalicilnom kiselinom i parabenima (17).

- **Caine mix (II)** (smjesa anestetika: lidokain, dibukain hidroklorid, tetrakain hidroklorid)
  - **Dibucaine hydrochloride** (dibukain hidroklorid), *Faktu* (zaštićeno ime registrirano u RH), *2-Butoxy-N-(2-diethylaminoethyl)cinchoninamide*

*hydrochloride, Benzolin, Butoxy-N-[2-(diethylamino)ethyl]-4-quinolinecarboxamide monohydrochloride, Cincaine, Cinchocaine, Nupercaine hydrochloride, Percaine...*(17)

CAS broj: 61-12-1

Dibukain se koristi kao anestetik za spinalnu anesteziju. U RH je registriran samo u kremi i čepićima za liječenje hemeroida, kao lokalni anestetik. Ima križnu alergiju sa lidokainom. Generičko ime koje se koristi u RH je „cinchokain“.

- **Lidocaine** (lidokain), *Dolokain, Lidokain-adrenalin Belupo, Lidokain Belupo, Lidokain B.Braun, Lidokainklorid Makpharm, Fortacin, Versatis, Angal, Dentinox, Mydrane, Strepsils Plus, Ultraproct* (zaštićena imena registrirana u RH), *2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide, 2-Diethylamino-2',6'-acetoxylidide, w-Diethylamino-2,6-dimethylacetanilide, Lignocaine, Xylocaine, Xylotox, Leostesin, EMLA, Rucaina, Isicaine, Cuivasal, Duncaine, Sylestesin, Anestacon, Gravocain, Lidesthesin, Xylocitin, Xylestesin...*(17)

CAS broj: 137-58-6

Topikalni i lokalni anestetik. Često se koristi u kremama i losionima za ublažavanje boli kod upaljene kože, u pastilama i sprejevima kod upaljene sluznice grla, u preparatima za hemoroide, u injekcijama za lokalnu anesteziju prije operacije, u obliku flastera za lokalne bolove. Upotrebljava se i za liječenje nekih poremećaja srčanog ritma.

- **Tetracaine hydrochloride** (tetrakain hidroklorid), *2-dimethylaminoethyl 4-n-butylaminobenzoate hydrochloride, Curtacain, 4-(Butylamino)benzoic acid 2-(dimethylamino)ethylester hydrochloride, Decicain, 4-(butylamino)-Benzoic acid, 2-(dimethylamino)ethyl ester, Gingicain M, p-butylaminobenzoyl-2-dimethylaminoethanol hydrochloride, Menonasal, Amethocaine hydrochloride,*

*Pantocaine, Anethaine, Pontocaine hydrochloride, Butethanol, Tonexol...*(17)

CAS broj: 136-47-0

Topikalni i lokalni anestetik. Često se koristi u stomatologiji i oftalmologiji. U RH nije registriran. Ima mogućnost križne alergije sa amilokain hidrokloridom (17).

#### 4.6.9. KORTIKOSTEROIDI

- **Corticosteroid mix** (smjesa kortikosteroida: hidrokortizon-17-butirat, tiksokortol-21-pivalat i budesonid).
  - **Hydrocortisone-17-butyrate** (hidrokortizon-17-butirat), *11-beta,17-alpha,21-Trihydroxy-4-pregnene-3,20-dione 17-alphabutyrate, Alfason, Lacoid, Bucort, Locoid, Cortisol 17-butyrate, Plancol, Hycortate, Lacoidon, Hydrocortisone butyrate, Laticort...*(16, 17)

CAS broj: 13609-67-1

Koristi se kao topikalni kortikosteroid s protuupalnim svojstvima, za liječenje upalnih kožnih bolesti i psorijaze. Često se nalazi u topikalnim preparatima. U RH nije registriran. Pripada grupi D2 (srednje jakih) kortikosteroida. Dobar je marker za lokalnu kortikosteroidnu alergiju. Ima križnu alergiju sa budesonidom, fluocinolon acetomidom, hidrokortizonom, prednizolon acetatom, tiksokortol-21-pivalatom i triamcinolon acetomidom...(16, 17).

- **Tixocortol-21-pivalate** (tiksokortol-21-pivalat), *11beta,17-Dihydroxy-21-mercaptopregn-4-ene-3,20-, Pivalone, dione 21-pivalate, Procolon, 11b)-21-[(2,2-dimethyl-1-oxo-propyl)thio]-11,17-, Rectovalone, dihydroxypregn-4-ene-3,20-dione, Tivalon-NT, JO 1016, Tiprederm...*

CAS broj: 55560-96-8

Tixocortol-21-pivalat je protuupalni topikalni kortikosteroid koji se koristi u liječenju rinitisa (kao nosne suspenzija ili aerosol), faringitisa (kao pastile), ulceroznog kolitisa (kao klistir ili

rektalna otopina) i oralnog upalnog stanja (kao suspenzija ili prah) (16). Pripada grupi A (hidrokortizon) tipa kortikosteroida. Osnovna je tvar za probir kontaktnih alergija na steroide klase A. Nije registriran u RH.

- Budesonid (budesonid), *AirBuFo Forspiro, Budelin Novolizer, Jorveza, Tafen nasal, Biresp spiromax, Budosan, Duoresp spiromax, Cortiment MMX, Pulmicort Respules, Symbicort* (zaštićena imena registrirana u RH) (24). *16,17-Butylidenebis(oxy)-11-,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione, (R,S)-11b,16a,17,21,tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde, S-1320, Budeson, Preferid..*(17)

CAS broj: 51333-22-3

Nehalogenirani kortikosteroid, nalazi se u topikalnim preparatima i preparatima za rinitis i astmu. Pripada grupi B (triamcetonol acetamid) tipa kortikosteroida. Dobar je marker za kortikosteroidne alergije. Ima križnu alergiju sa fluocinolon acetamidom, hidrokortizonom, prednizolon acetatom, tixokortol-21 n-pivalatom i triamcinolon acetamidom (17).

- **Dexamethasone-21-phosphate disodium salt** (natrij deksametazon-21-fosfat), *Dexagel gel za oko, Dexamethason Krka otopina za injekciju ili infuziju, Deksametazon Sandoz otopina za injekciju, Dexafluid kapi za oko* (zaštićena imena registrirana u RH) (24). *Dexamethasone sodium phosphate, (6alpha,11beta,16alpha)-isomer, Dexamethasone disodium phosphate, Dexamethasone 21-phosphate, Decadron, disodium salt, (11beta,16alpha)-isomer, Phosphate, disodium salt, Solu-Decadron, (6alpha,11beta,16alpha)-, Spersadex, Spersadox isomer...*(17)

CAS broj: 2392-39-4

To je protuupalni glukokortikoid i kortikosteroid. Koristi se u pripravcima za oči i uši te u sistemskim pripravcima za veliki broj indikacija (alergije, reumatske bolesti, endokrine

bolesti, bolesti probavnih i dišnih organa., hematološke bolesti, maligne bolesti...). Primjenjuje se injekcijom, inhalacijom ili nanošenjem na kožu i konjunktive. Kortikosteroid grupe C (betametazon tip).

- **Methylprednisolone aceponate** (metilprednizolon aceponat), *Advantan krema* (zaštićeno ime registrirano u RH), *Metylprednisolonaceponat...*

CAS Broj: 86401-95-8

Topikalni kortikosteroid koji se koristi za liječenje ekcema i psorijaze, potiskuje upalne i alergijske kožne reakcije i tako smanjuje simptome kao što su crvenilo (eritem), zadebljanje kože, grubost površine kože, nakupljanje tekućine (edem) , svrbež, pečenje ili bol. Visoka lipofilnost i činjenica da se bioaktivira u koži omogućuju jednokratnu dnevnu primjenu bez gubitka učinkovitosti (17).

## 5. ZAKLJUČCI

Postojanje nacionalnih i internacionalnih bazičnih serija haptena i, uz njih, probirnih serija razrađenih po profesijama i drugim kriterijima vrlo je važno jer su one stvorene prema posebnim rizicima karakterističnim za svako geografsko područje i druga područja izloženosti, naročito profesionalna. Važna je i stalna nadogradnja tih serija s novim alergenima koji, zbog raznih promjena u okolišu i/ili načinu života počinju predstavljati sve veći rizik za određenu populaciju te izbacivanje alergena kod kojih je taj rizik značajno smanjen. Izrada bolničkih epikutanih testova može biti od velike pomoći u dijagnostici specifične populacije, a pri tom procesu važno je koristiti smjernice Europskog društva za kontaktni dermatitis te razviti metode izrade koje će imati što manje fluktuacija u koncentracijama djelatnih tvari, koje će osigurati čistoću pripravaka i izabrati najpogodnije podloge za uspješno provođenje testiranja. Za pacijente s pojačanom osjetljivošću kože i za ispitivane tvari s iritacijskim potencijalom značajnije višim ili nižim od prosjeka, treba koristiti serije razrjeđenja potencijalnog alergena u testovima u cilju dobivanja pravog imunološkog odgovora. Na kraju cijelog procesa dijagnostike i dobivenih rezultata, vrlo je važno pacijentima pružiti pisane podatke o tvari na koje im je dokazana preosjetljivost te upute o izbjegavanju istih, koje također treba redovito ažurirati.



## 6. LITERATURA

1. Lipozenčić J, Ljubojević S (2004) Identifikacija Langerhansove stanice u dermatologiji. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 55 (2-3), 167-174.
2. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>
3. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M et al.(2015). European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*, 73, 195–221.
4. Chemotechnique diagnostics: Patch test products&reference manual 2018. [Internet]. Available from: <https://www.chemotechnique.se/ckfinder/userfiles/files/Chemotechnique%20%20Patch%20test%20products%202018%20-%20web.pdf>.
5. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike N, Bruynzeel D et al. (2018). The European baseline series and recommended additions. *Contact Dermatitis*, 80 (1), 1-4.
6. Trubiano J, Stone C, Grayson L, Urbancic K, Slavin M, Thursky K et al. (2017). The Three C's of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity and Collaboration. *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* 5 (6), 1532-1542.
7. Commun N (2006). Pharmacy preparation of allergy tests. *EHJP Practice*, 12, 66-67.
8. Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M. (2008). Patch Testing in Non-Immediate Drug Eruptions. *Allergy.Asthma &Clinical Immunology*, 4 (2), 66-74.
9. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. (2014). Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis* 71 (3), 170–175.
10. Lachapelle JM, Bruze M, Elsner PU, editors. *Patch Testing Tips*. 1. izdanje. Berlin, Heidelberg, Springer; 2014.

11. De Groot AC, Weijland W (1997). Conversion of common names of cosmetic allergens to the INCI nomenclature. *Contact Dermatitis*, 37, 145-150.
12. CAS REGISTRY and CAS Registry Number FAQs [Internet]. Available from: <https://www.cas.org/support/documentation/chemical-substances/faqs>
13. International Nonproprietary Names [Internet]. Available from: <https://www.who.int/medicines/services/inn/en>
14. EU Chemical Inventory: EINECS, ELINCS and NLP [Internet]. Available from: [https://www.chemsafetypro.com/Topics/EU/EU\\_Chemical\\_Inventory\\_EINECS\\_ELINCS\\_NLP.html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/EU/EU_Chemical_Inventory_EINECS_ELINCS_NLP.html)
15. GROWTH [Internet]. Available from: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>
16. SmartPractice Canada[Internet]. Available from: <https://www.smartpracticecanada.com/Apps/WebObjects/SmartPracticeCanada.woa/wa/category?cn=Allergens&id=512941&m=SPAC&mc=true>
17. Chemotechnique [Internet]. Available from: <https://www.chemotechnique.se/products/haptens>
18. Pubchem [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Costunolide#section=Names-and-Identifiers>
19. ChemIDplus [Internet]. Available from: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/8001-88-5>
20. TGSC Information System [Internet]. Available from: <http://www.thegoodscentcompany.com/data/ex1613951.html>
21. Toronto Research Chemicals [Internet]. Available from: <https://www.trc-canada.com>
22. Mediatly [Internet]. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs>

## **7. ŽIVOTOPIS**

Od veljače 2019. Do danas –predstojnik ljekarne u bolničkoj ljekarni Dječje bolnice Srebrnjak, Zagreb

Od veljače 2018. do veljače 2019. - farmaceut suradnik u bolničkoj ljekarni Dječje bolnice Srebrnjak, Zagreb

Od studenog 2017. do veljače 2018.- farmaceut suradnik u Gradske ljekarne Zagreb

Od kolovoza 2002. do lipnja 2017.-predstojnik ljekarne u Ljekarne Prima-Pharme

Od lipnja 1996. do kolovoza 2002.-predstojnik ljekarne u Ljekarne Baričević

Od siječnja 1995.do siječnja 1996.-farmaceut stažist u Ljekarne Zagreb

1988.-1994. Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet -Diplomski studij farmacije, akademski stupanj: magistar farmacije