

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



ANABİLİM DALIMIZ ALERJİ POLİKLİNİĞİNDE
1996-2021 YILLARI ARASINDA
STANDART SERİ METALLERİ (Ni, Co, Cr, Pd) İLE
YAMA TESTİ YAPILAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Muhammed Burak GÜNAY

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Esen ÖZKAYA
İstanbul-2021



Etik kurul onayı: 01.07.2021/262808

Dosya numarası: 2021/1053

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Saygıdeğer Hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof.Dr. Esen ÖZKAYA, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ, Uzm. Dr. Goncagül BABUNA KOBANER, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba ATCI ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ERDEM'e

Asistanlık dönemim boyunca ve tez yazım sürecinde sahip olduğu bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yapıcı katkı ve eleştirileri ile bana yol gösteren; anlayışlı, sabırlı ve hoşgörülü tutumuyla her zaman desteğini hissettiğim ve kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tez hocam Saygıdeğer Prof. Dr. Esen ÖZKAYA'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Özgür DEMİR, Dr. Sıla KILIÇ SAYAR, Dr. Zeynep YILMAZ, Dr. Amid MAHMUDOV, Dr. Gizem Pınar SUN, Dr. Armağan KUTLAY, Dr. Şevkiye AYDOĞDU, Dr. Gizem PEHLİVAN, Dr. Kübra Nursel BÖLÜK, Dr. Fatma Kübra GÜL ÇİFTÇİ, Dr. Elizaveta AYAS, Dr. İbrahim Halil AYDOĞDU, Dr. Mehmet Onur GÖKALP, Dr. Ecem GÜRELER, Dr. Dilay YERLİOĞLU AK, Dr. Sevgi KUZUGÜDENLİ, Dr. Ömer MANGIR, Dr. Ozgke IMPRAM, Dr. Mücahit ERGÜN, Dr. Hamit Doğuş TURGUT, Dr. Dzheylyan Erdzhan MEHMED EMİR'e

Dostluğunu, yardımseverliğini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli meslektaşım Dr. Kübra Nursel BÖLÜK'e

Her koşulda ve şartta yanımda olan değerli eşime ve aileme,

Kocaman bir aile gibi olduğumuz tüm klinik çalışanlarımıza ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammed Burak GÜNAY

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
TABLolar	VI
GRAFİKLER	IX
KISALTMALAR	X
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	5
1.GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	9
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1 Alerjik Kontakt Dermatit	12
2.1.1 Tanım	12
2.1.2 Patofizyoloji	12
2.1.3 Klinik Özellikler.....	12
2.2 Yama Testi	14
2.2.1 Tanım	14
2.2.2 Yama Testi Yöntemleri ve Uygulanması	14
2.2.3 Standart Kontakt Alerjenler	16
2.2.4 Standart Yama Testi Serisi.....	16
2.2.5 Standart Olmayan Maddelerle Yama Testi	20
2.2.6 Yama Testinin Değerlendirilmesi	21
2.2.7 Yama Testi Sonuçlarının Yorumlanması	22
2.2.8 Destekleyici Testler.....	23
2.2.9 Sayısal Parametreler	24
2.3 Standart Yama Testi Serisi Metalleri	25
2.3.1 Metallerin Tanımı ve Genel Özellikleri	25
2.3.2 Metal Alerjenler ile Kontakt Duyarlanma Epidemiyolojisi	26
2.3.3 Nikel	27

2.3.4 Kobalt	36
2.3.5 Krom.....	38
2.3.6 Paladyum.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	47
4. BULGULAR.....	50
4.1 Metallerle Yama Testi Pozitif Bulunan Olgular	51
4.1.1 Demografik Özellikler.....	51
4.1.2 Yama Testi Sonuçları	53
4.1.3 Pozitif Yama Testi Reaksiyonlarının Klinikle Uyumu	61
4.2 Metallere Bağlı AKD	62
4.2.1 Metallere Bağlı Meslek Dışı AKD.....	63
4.2.2 Metallere Bağlı Mesleksi AKD	76
4.3 Yama Testi Pozitifliklerinin Çeşitli Parametrelerle İstatistiksel İlişkisi. 85	
4.4 MOAHLFAP İndeksi.....	88
5. TARTIŞMA	89
6.SONUÇ	119
7.KAYNAKLAR	121
8.ÖZGEÇMİŞ	129

TABLÖLAR

Tablo 1. Birimimizde test edilen genişletilmiş Avrupa standart seri alerjenleri

Tablo 2. Standart seri metal alerjenlerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Yama testi skörlama sistemi

Tablo 4. Yama testi sonuçlarının klinikle uyumunu değerlendirmek için kullanılan COADEx sınıflaması

Tablo 5. MOAHLFAP indeksi açıklamaları

Tablo 6. Nikelin ilk kullanım ürünleri ve son kullanım alanları

Tablo 7. Türkiye’de nikel düzenlemesi ile ilgili yürürlükte olan yönetmelik

Tablo 8. Türkiye’de krom düzenlemesi ile ilgili yayınlanmış olan yönetmelik

Tablo 9. Yama testi uygulanan olguların yaş, cinsiyet, test yılı ve atopi durumları

Tablo 10. Metallerle pozitif reaksiyon gösteren olguların demografik özelliklere (yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopik dermatit/atopik deri yapısı) göre yama testi yapılan olgularla karşılaştırmalı değerlendirmesi

Tablo 11. Metal hassasiyeti öyküsü ve metallerle pozitif reaksiyon arasındaki ilişki

Tablo 12. Erken yaşta kulak deldirme öyküsü ve *piercing* kullanımı ile metallerle pozitif yama testi reaksiyonu arasındaki ilişki

Tablo 13. Metallerle pozitif yama testi reaksiyonu görülen olgularda metal dışı kontakt alerjenlerle duyarlanma sıklığı

Tablo 14. Standart yama testi serisi metallerinin pozitiflik dereceleri

Tablo 15. Standart yama testi serisi metallerinin pozitifleşme zamanları

Tablo 16. Standart seri metal alerjenleri ile iritan yama testi reaksiyonları

Tablo 17. Standart yama testi serisi metalleri ile pozitif reaksiyonların klinikle uyumunun COADEx sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Tablo 18. Metallere bağı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı olguların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi (atopik dermatit/atopik deri yapısı) açısından dağılımı

Tablo 19. Metallere bağı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı ve başvuru şekli arasındaki ilişki

Tablo 20. Metallere bağı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı konulan hastalarda metal hassasiyeti öyküsü

Tablo 21. Metallere bağı meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi (atopik dermatit/atopik deri yapısı) durumuna göre dağılımı

Tablo 22. Metal alerjen içeren kendi malzemeleri ile ek testleri pozitif bulunan olgular ve klinik özellikleri

Tablo 23. Metallere bağlı meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı olgularda çeşitli faktörlerin yama testi sonuçlarıyla ilişkisi

Tablo 24. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yama testi pozitiflik derecesi

Tablo 25. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yama testi pozitifleşme zamanları

Tablo 26. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatitli (AKD) hastalarda daha yüksek oranda görülen ekzema lokalizasyonları ve özel morfoloji/paternler

Tablo 27. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatitli (AKD) hastalarda daha düşük oranda görülen ekzema lokalizasyonları

Tablo 28. Metal eşya temas yeri ekzemasında lokalizasyonlar ve sorumlu objeler

Tablo 29. Nikel, kobalt, krom ve paladyuma bağlı meslek dışı alerjik kontakt dermatit ile metal eşya temas yeri ekzeması arasındaki ilişki

Tablo 30. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatitten (n=171) sorumlu objelerin demografik özellikler, sorumlu kontakt alerjen, anatomik lokalizasyon ve özel morfolojiler/paternlerle ilişkisi

Tablo 31. Metallere bağlı meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı alan hastaların takip süresi ve hastalık seyri

Tablo 32. Metallere bağlı meslekssel alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi (atopik dermatit/atopik deri) durumlarına göre dağılımı

Tablo 33. Metallere bağlı meslekssel alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastalarda çeşitli faktörlerin yama testi sonuçları ile ilişkisi

Tablo 34. Metallere bağlı meslekssel alerjik kontakt dermatit hastalarında yama testi pozitiflik dereceleri

Tablo 35. Metallere bağlı meslekssel alerjik kontakt dermatit hastalarının yama testi pozitifleşme zamanları

Tablo 36. Metallere bağlı meslekssel alerjik kontakt dermatit (AKD) olgularında ekzema yerleşim yeri

Tablo 37. Metallere bağlı meslekssel alerjik kontakt dermatit olgularının meslek grupları, demografik özellikler, temas kaynakları, sorumlu alerjenler, lezyon lokalizasyonları ve özel paternler yönünden dağılımı

Tablo 38. *Airborne* mesleksel alerjik kontakt dermatit olgularının kontakt alerjen, temas kaynağı ve mesleğe göre dağılımı

Tablo 39. Metallere bağlı mesleksel alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı alan hastaların takip süresi ve hastalık seyri

Tablo 40. Nikel, kobalt ve kromun izole ve farklı kombinasyonlar halinde pozitifliklerinin çeşitli parametrelerle istatistiksel ilişkisi

Tablo 41. Nikel, kobalt ve kromun izole ve farklı kombinasyonlar halinde pozitifliklerinin bağımsız değişkenler yönünden incelenmesi

Tablo 42. MOAHLFAP indekslerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 43. Standart seri metalleri ile ilgili geniş olgu serileri ve epidemiyolojik çalışmalar



GRAFİKLER

Grafik 1. Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu (NACDG) tarafından bildirilen en önemli nikel temas kaynakları (n=6009)

Grafik 2. Paladyumun kullanım alanları

Grafik 3. Yama testi uygulanan olguların yıllara göre dağılımı (test yılı grubu, olgu sayısı, oranı)

Grafik 4. Metallerle yama testi sonucu pozitif olan hastaların (n=823) yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Grafik 5. Standart seri metalleri ile yama testi pozitif bulunan olgularda (n=832) pozitif reaksiyonların dağılımı

Grafik 6. Nikel pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi

Grafik 7. Kobalt pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi

Grafik 8. Krom pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi

Grafik 9. Paladyum pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi

Grafik 10. Metal pozitiflik oranlarının ($n_{\text{pozitif}}/n_{\text{test edilen}}$) yıllara göre değişimi

Grafik 11. Metallere bağlı meslek dışı alerjik kontakt dermatit tanılı olguların (n=169) yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Grafik 12. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatit tanısı alan hastaların (n=171) yama testi sonuçlarının dağılımı

Grafik 13. Sistemik alerjik dermatit tanısı alan hastaların (n=33) klinik özellikleri ve sorumlu kontakt alerjenlere göre dağılımı

Grafik 14. Mesleksen alerjik kontakt dermatit hastalarının (n=152) yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Grafik 15. Metallere bağlı mesleksen alerjik kontakt dermatit olgularının (n=155) yama testi sonuçları

KISALTMALAR

AB:	Astım bronşiyale
AKD:	Alerjik kontakt dermatit
ARK:	Alerjik rinokonjunktivit
DMG:	Dimetilglioksim
DPC:	Difenilkarbazid
ESCD:	Avrupa Kontakt Dermatit Topluluğu (<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
ICDRG:	Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (<i>The International Contact Dermatitis Research Group</i>)
İKD:	İritan kontakt dermatit
NACDG:	Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu (<i>North American Contact Dermatitis Group</i>)
ppm:	<i>part per million</i>
REACH:	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
SAD:	Sistemik alerjik dermatit
SDRIFE:	İlaca bağlı simetrik intertriginöz ve fleksural ekzantem (<i>Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema</i>)
T.R.U.E.® test:	<i>Thin-Layer-Rapid-Use-Epicutaneous-Patch-Test</i>

ÖZET

Anabilim Dalımız Alerji Polikliniğinde 1996-2021 Yılları Arasında Standart Seri Metalleri (Ni, Co, Cr, Pd) ile Yama Testi Yapılan Olguların Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaçlar

Alerjik kontakt dermatit (AKD), kontakt alerjenler aracılığıyla oluşan, yaşam kalitesini kötüleştiren ve iş kayıplarına yol açabilen önemli bir deri hastalığıdır. En yaygın görülen kontakt alerjenler ise metallerdir. Metal kontakt alerjenler birçok standart yama testi serisinde rutin olarak test edilmekte ve belirli ülkelerde metal duyarlanma sıklığının azaltılması için yasal önlemler alınmaktadır. Metal kontakt duyarlanmasında, temas kaynaklarının değişkenliği nedeniyle her ülkenin kendi verilerine sahip olması giderek önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada; Türkiye’den geniş bir hasta serisinde metal kontakt duyarlanma sıklığının belirlenmesi, yıllara göre duyarlanma oranlarının değişiminin incelenmesi, duyarlanmanın klinikle uyumunun araştırılması, klinikle uyumlu bulunan olgularda temas kaynaklarının meslek dışı ve mesleksel alanlara göre ayrılarak ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu sonuçların ülkemizdeki metal temas kaynakları ile ilgili yasal düzenlemelerin takibi için referans niteliğinde olabileceği düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif, kesitsel, tek merkezli çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Alerji Polikliniği’ne Haziran 1996- Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran ve AKD ön tanısıyla nikel, kobalt, krom ve paladyumdan en az biri ile yama testi uygulanan 2932 hastaya ait dosyalar incelenmiştir. Hastalara ait dosyalar demografik özellikler (yaş, cinsiyet, test yılı, atopi varlığı), metal alerjen pozitiflikleri, pozitifliklerin yıllara göre dağılımı, metal kontakt alerjenlerle pozitifleşme zamanı ve derecesi, pozitif reaksiyonların meslek ve meslek dışı klinikle uyumu, temas kaynakları, AKD tanısı sonrası takip süresi ve hastalık seyri açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular

Standart yama testi serisi metallerinden en az biri ile yama testinde pozitiflik görülme oranı %28,4 (832/2932) olarak bulundu. Metal kontakt alerjenlerle pozitiflik gösteren olguların %92,1’i (758/832) erişkin (18 yaş üzeri), %63,9’u (532/832) ise kadınlardan oluşmaktaydı. En sık pozitif reaksiyon görülen metal kontakt alerjenler

sırasıyla; nikel %21,1 (619/2930), krom %8,9 (258/2908), paladyum %8,9 (256/2880) ve kobalt %7,1 (207/2906) olarak hesaplandı.

Metal alerjenlerin çoğunlukla (870/1340, %64,9) güçlü pozitif reaksiyon (++)/+++ gösterdikleri görüldü. Ayrıca pozitif reaksiyonların %95'i (1273/1340) erken pozitifleşme (48 ve 72. saatte) şeklinde kaydedildi. İritan yama testi reaksiyonları ise en sık kobalt ile %13,1 (380/2906) olarak bulunmuş olup, standart seri metalleri ile iritan reaksiyon görülme oranı %6,4 (742/11624) olarak tespit edildi.

En az bir standart yama testi serisi metali ile pozitif reaksiyon gösteren olguların %39,2'sinde (326/832) metal kontakt alerjenler güncel klinik durumdan sorumlu bulunarak, AKD tanısı konulmuştu. Metale bağlı AKD, olguların %52,5'inde (171/326) meslek dışı temas kaynakları, %47,5'inde (155/326) ise mesleksen temas kaynakları aracılığıyla meydana gelmişti.

Yama testinde metallerle pozitif reaksiyonun ve metallere bağlı meslek dışı AKD'nin kadınlarda, metallere bağlı mesleksen AKD'nin ise erkeklerde anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Yama testinde metal alerjenlerle pozitif reaksiyon göstermenin, metallere bağlı meslek dışı ve mesleksen AKD görülmesinin 18-40 yaş arasında anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Meslek dışı AKD, 18-40 yaş grubu dışında, 10-17 yaş grubunda da anlamlı derecede yüksekken, 40 yaş üzerinde anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Metale bağlı mesleksen AKD'nin 1996-2000 yılları arasında daha yüksek oranda görüldüğü ve bu yüksekliğin inşaat sektörü çalışanlarına bağlı olduğu saptandı.

Metallerle pozitif reaksiyon gösterenlerde ve metale bağlı meslek dışı AKD olgularında atopi oranı test popülasyonuna göre yüksek olarak izlenmesine karşın, atopi varlığı ile anlamlı bir ilişki görülmedi. Metale bağlı mesleksen AKD olgularında ise, atopi oranı anlamlı derecede düşüktü.

Metal hassasiyeti anamnezi olanlarda, metallerle pozitif reaksiyon gösterme ve metale bağlı meslek dışı AKD anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Başvuru şekli ile metallerle pozitif reaksiyon görülmesi ya da meslek dışı AKD arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi.

Meslek dışı AKD, en sık (100/171, %58,5) metal eşyaların temas yerlerinde ekzema şeklinde görüldü. Meslek dışı AKD olgularının %19,3'ü (33/171) sistemik alerjik dermatit (SAD) olarak değerlendirilmiş olup, SAD en sık dishidroiform el-

ayak ekzeması (11/33, %33,3) şeklindeydi. Ayrıca, meslek dışı AKD olgularının %2,9'unda (5/171) alerjik kontakt stomatit izlendi.

Metallerle meslek dışı AKD'nin en sık temas kaynakları; metal takılar ve mücevherat (62/171, %36,3), metalden zengin besinler (33/171, %19,3) ve giysilerin metal aksesuarları (24/171, %14) olarak tespit edildi.

Metale bağlı mesleksel AKD, en sık el ekzeması (154/155, %99,4) şeklinde görüldü. Bunların 103'ünde (103/155, %66,5) izole el ekzeması görülürken, geri kalan 51 hastada el ekzemasına; en sık kol ve ön kol (n=30), ayak (n=23) ve yüz (n=19) olmak üzere farklı lokalizasyonlarda ekzema eşlik etmekteydi. El-ayak tutulumu özellikle inşaat sektörü çalışanlarında anlamlı oranda yüksek olarak izlendi. Mesleksel AKD olgularının %15,5'i (24/155) ise *airborne* ekzema şeklinde izlendi.

Metale bağlı mesleksel AKD'nin en sık temas kaynakları ise çimento (127/155, %81,9), metal alet ve araçlar (23/155, %14,8), metal ve/veya metal buharı (11/155, %7) olarak bulundu. İnşaat sektörü çalışanları ve metal işçileri ağırlıkla etkilenen meslek grupları olarak belirlendi.

Metallerin izole ve farklı kombinasyonlar halinde pozitiflikleri bağımsız değişkenler yönünden incelendi:

-İzole nikel pozitifliğinde; kadın cinsiyet, 40 yaş altında olma, meslek dışı uyum gösterme, metal hassasiyeti anamnezi varlığı, el ekzeması olmaması

-İzole krom pozitifliğinde; erkek cinsiyet, 40 yaş üzerinde olma, meslek dışı uyum gösterme, mesleksel uyum gösterme, metal hassasiyeti anamnezi olmaması, çalışmanın erken döneminde (2008 yılı ve öncesi) tanı almış olmak

-Kobalt ve krom pozitifliğinde; erkek cinsiyet, meslek dışı uyum gösterme ve mesleksel uyum gösterme

-Nikel ve kobalt pozitifliğinde; kadın cinsiyet, meslek dışı uyum gösterme, metal hassasiyet gösterme, çalışmanın geç döneminde (2009 yılı ve sonrasında) tanı almış olmak

-Her 3 metalin pozitifliğinde ise; erkek cinsiyet, meslek dışı klinik uyum gösterme, mesleksel klinik uyum gösterme, metal hassasiyeti anamnezi varlığı ve metal eşya temas yeri ekzeması bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuçlar

Çalışmamızda nikel ve krom duyarlanması prevalansı birçok Avrupa ülkesine göre oldukça yüksek oranda izlenmiştir. Yirmi altı yıllık bir sürede, toplam metal duyarlanması prevalansında herhangi bir azalma görülmemesi bu sorunun güncelliğini

koruduğunu göstermektedir. Bu sonuçlarla beraber lkemizde nikel ve krom temas kaynakları ile ilgili kısıtlayıcı düzenlemelerin oluşturulmasının gerekliliği daha iyi anlaşılmaktadır.



ABSTRACT

Evaluation of Patients Patch Tested with Baseline Series Metal Allergens (Ni, Co, Cr, Pd) Between 1996-2021 at the Allergy Outpatient Clinic of Our Department of Dermatology

Introduction

Allergic contact dermatitis (ACD) is an important skin disease caused by contact allergens, worsening the quality of life and leading to job loss. The most common contact allergens are metals. Metal contact allergens are routinely tested in many baseline patch test series, and legal measures are being taken to reduce the incidence of metal contact sensitization in some countries. Due to the variability of sources in metal contact sensitization, it is becoming more important for each country to have its own data.

In this study, we aimed to determine the frequency of metal contact sensitization in a large group of patients from Turkey, examine the changes in sensitization rates according to years, investigate the clinical relevance of contact sensitizations, and reveal the source of contact sensitizations. These results may serve as a reference for the follow-up of legal regulations regarding contact sources with metals in our country.

Materials and Methods

In this retrospective, cross-sectional, single-center study, we evaluated 2932 patients with suspect of ACD, who underwent patch testing with at least one metal allergen, i.e., nickel, cobalt, chromium and palladium, at the Allergy Outpatient Clinic of Istanbul Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology between June 1996 and June 2021. The files of the patients were examined in terms of demographic characteristics (age, gender, test year, presence of atopy), patch test findings (frequency, time and strength of positive reactions to metals), the clinical and occupational relevance of positive reactions, sources of contact sensitizations, follow-up period, and disease course after ACD diagnosis.

Results

The positivity rate to metals in the baseline patch test series was 28.4% (832/2932). 92.1% (758/832) of the cases that showed positive reactions to metal contact allergens were adults (over 18 years old), and 63.9% (532/832) were women. Metal contact allergens with the most common positive reactions were nickel 21.1%

(619/2930), chromium 8.9% (258/2908), palladium 8.9% (256/2880) and cobalt 7.1% (207/2906).

Metal allergens, mostly (870/1340, 64.9%) showed strong positive patch tests reactions (++/+++). Most positive reactions (95%) were early positive reactions starting within 48 and 72 hours. The most common irritant patch test reactions occurred with cobalt (380/2906, 13.1%) and the frequency of irritant reactions with baseline series metals was 6.4% (742/11624).

Metal contact allergens were responsible for the current clinical situation in 39.2% (326/832) of the cases, leading to the diagnosis of ACD accordingly. Metals-related ACD occurred due to non-occupational contact sources in 52.5% (171/326) of the patients, and occupational contact sources in 47.5% (155/326).

Positive patch test reactions and non-occupational ACD from metals were significantly higher in women, and occupational ACD in men.

Positive patch test reactions with metal allergens as well as non-occupational and occupational ACD from metals were significantly more frequent between the ages of 18-40. Non-occupational ACD was significantly higher in the 10-17 age group and significantly lower over the age of 40.

Metals-related occupational ACD was detected at a higher rate between 1996 and 2000. The highest rate of occupation was among the construction workers.

Although the rate of atopy was higher in metal-related non-occupational ACD cases than the general patch test population, there was no significant correlation concerning the presence of atopy. In metals-related occupational ACD cases, the rate of atopy was significantly lower.

Positive reactions with metals and metals-related non-occupational ACD were significantly higher in those with a history of metal sensitivity.

There was no significant relationship between the type of application to our unit and positive patch test reactions with metals or non-occupational ACD.

Non-occupational ACD was seen most frequently (100/171, 58.5%) as eczema at the contact sites of metal objects. 19.3% (33/171) of non-occupational ACD cases were evaluated as systemic allergic dermatitis (SAD), and SAD mainly presented with dyshidrosiform hand-foot eczema (11/33, 33.3%). In addition, allergic contact stomatitis was observed in 2.9% (5/171) of non-occupational ACD cases.

The most common sources of metals-related non-occupational ACD were metal jewellery (62/171, 36.3%), foods (33/171, 19.3%), and metal accessories of clothes (24/171, 14%).

Metals-related occupational ACD most commonly presented with hand eczema (154/155, 99.4%). While isolated hand eczema was observed in 103 of them (103/155, 66.5%), in the remaining 51 patients, it was accompanied by eczema in different localizations, most commonly the arms and forearms (n=30), feet (n=23) and face (n=19). Hand-foot eczema was significantly higher, especially in construction workers. Airborne eczema was observed in 15.5% (24/155) of occupational ACD cases.

The most common contact sources of metal-related occupational ACD were cement (127/155, 81.9%), metal tools and equipments (23/155, 14.8%), metal and/or metal dust/fume (11/155, 7%). Construction workers and metal workers were the most affected occupational groups.

Positive patch test reactions to metals, either isolated or in different combinations, were examined in terms of independent variables. Following features were found as independent risk factors:

- In isolated nickel positivity; female gender, being under 40 years old, non-occupational clinical relevance, presence of metal sensitivity, absence of hand eczema
- In isolated chromium positivity; male gender, being over 40 years old, non-occupational and occupational clinical relevance, absence of metal sensitivity, being diagnosed in the early period of the study (2008 and before)
- In cobalt and chromium positivity; male gender, non-occupational and occupational clinical relevance
- In nickel and cobalt positivity; female gender, non-occupational clinical relevance, presence of metal sensitivity, being diagnosed in the late period of the study (2009 and after)
- In the presence of all three metals positivity; male gender, non-occupational and occupational clinical relevance, presence of metal sensitivity and metal contact site eczema.

In our study, the prevalence of nickel and chromium sensitization was quite high compared to many European countries. The fact that there was no decrease in the prevalence of total metal sensitization over 26 years indicates that this problem is still

current. With these results, the necessity of establishing restrictive regulations regarding nickel and chromium contact sources in our country is better understood.



1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

Alerjik kontakt dermatit (AKD) kontakt alerjenler aracılığıyla oluşan, hayat kalitesini kötüleştiren önemli bir deri hastalığıdır. Metaller, hemen hemen tüm dünyada en sık kontakt alerjenler olarak saptanmaktadır. Test yapılan ülkenin ve yaşanan dönemin sosyokültürel ve sosyoekonomik özellikleri, endüstriyel faaliyet biçimleri ve sanayisi, tıbbi imkanları ve medikal cihazlara/aletlere erişimleri, yaşanan çevrenin özellikleri gibi birçok faktör metal alerjisinin prevalansını ve temas kaynaklarını etkileyebilmektedir.

AKD şüphesi olan hastalarda, standart bir yama testi serisinin asgari olarak test edilmesi görüşü hakimdir. En yaygın kontakt alerjenler olan metaller, standart yama testi serilerinin olmazsa olmaz alerjenleridir. Yaygın kullanım alanı olan standart yama testi serilerinin tamamında; nikel, kobalt ve krom rutin olarak test edilen metal alerjenlerdir. Kliniğimizde de Avrupa standart yama testi serisi temel alınarak oluşturulmuş genişletilmiş Avrupa standart yama testi serisinde, nikel, kobalt ve kroma ilave olarak paladyum da yer almaktadır. İstisnai durumlar dışında, standart yama testi serimizde nikel, kobalt, krom ve paladyumdan oluşan 4 metal kontakt alerjen AKD şüpheli hastalarda rutin olarak test edilmektedir.

Nikel başta olmak üzere, metal alerjilerinin çok yaygın olması metal kontakt duyarlanmasını bir toplum sağlığı konusu haline getirmiştir. Avrupa ülkelerinde yama testi yapılan hasta grubunda nikel kontakt duyarlanma sıklığının, erişkin kadınlarda %30'lara kadar varması, dikkatleri 1980'li yıllardan itibaren takılara ve kıyafetlerin metal aksesuarlarına yöneltmiştir. Buna bağlı olarak metal takılarda ve kıyafet aksesurlarında nikel kısıtlaması düzenlemeleri oluşturulmuştur. Bu düzenlemeler, yeni temas kaynakları tanımlandıkça genişletilmiştir. Başlangıçta bu düzenlemeler penetran metal takılarla sınırlı iken, deri ile uzun süreli temas eden birçok ürün bu kapsama dahil edilmiştir. Bu düzenlemelerin bir sonucu olarak, ilgili ülkelerde özellikle kadınlarda nikel duyarlanması prevalansında belirgin düşüş izlenmiştir. Avrupa Birliği'ndeki bu düzenlemeleri takiben ülkemizde de 2018 yılında nikel kısıtlaması ile ilgili düzenleme yürürlüğe girmiştir.

Kroma bağlı AKD'nin inşaat sektörü çalışanlarında %20'lere varan sıklığı, ana temas kaynağı olarak çimentoyu ön plana çıkarmıştır. Çimentonun su ile karıştırılması sonrası ortaya çıkan hegzavalent kromun, duyarlanmanın ana sorumlusu olduğu anlaşılmıştır. Bunun üzerine Kuzey Avrupa ülkelerinde, çimento içerisindeki

hekzavalent krom miktarını azaltmaya yönelik düzenlemelere gidilmiştir. Yapılan düzenlemeler sonucunda diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak, mesleksel krom alerjisi prevalansı belirgin ölçüde düşmüştür. Mesleksel krom alerjisinin prevalansındaki düşüş, özellikle kadınlarda deri ürünler aracılığıyla meydana gelen krom duyarlanmasına dikkatleri yöneltmiştir. Bu gelişmeler ve gözlemlerin sonucu olarak Avrupa Birliği çimento ve deri ürünlerdeki hekzavalent krom içerikleri ile ilgili düzenlemeler yapmıştır. Avrupa Birliği'nin ardından, ülkemizde de 2017 yılında deri ürünler ve çimentodaki krom içerikleri ile ilgili benzer yönetmelikler yayınlanmıştır. Ülkemizde deri ürünlerle ilgili krom kısıtlaması 2018 yılında yürürlüğe girmiş olup, çimento ile ilgili krom kısıtlaması ise 2022'den sonra yürürlüğe girecektir. Kroma bağlı mesleksel AKD prevalansının azaltılabildiğinin görülmesi, deri ürünlerdeki kısıtlamanın da benzer faydaları olabileceği öngörüsünün, ana çıkış noktası olmuştur.

Kobalt ve paladyum temas kaynakları ise, nikel ve krom temas kaynakları kadar iyi anlaşılamamıştır. Bu metallerin temas kaynaklarını, izole pozitifliklerinin sıklığını ve klinik uyumunu araştıran çalışmalara daha fazla ihtiyaç olduğu görülmektedir. Kobalt ve paladyum temas kaynaklarının daha iyi anlaşılması, önleyici düzenlemelerin yapılabilmesinin tek yoludur.

Metallere bağlı AKD'nin duyarlanma ve temas kaynaklarının iyi ortaya konulmasının önemi açıktır. Bölgesel farklılıklar temas kaynaklarının sıklığına ve çeşitliliğine de etki etmektedir. Bu nedenle her bölgenin, ülkenin metal kontakt duyarlanması sıklığını, duyarlanma kaynaklarını, meslek ve meslek dışı temas biçimlerini ortaya koyması çok önemlidir. Duyarlanma kaynakları ve duyarlanma prevalansının yıllara göre değişiminin takip edilmesi aktif önlemler alınabilmesine de olanak sağlayacaktır. Metal duyarlanması konusunda hasta ve hekimlerin farkındalığının artması ve yama testi uygulamasının yaygınlaştırılması, yapılan düzenlemelerin epidemiyolojik karşılıklarını izlemenin de tek yolu olarak gözükmektedir.

Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızda, kliniğimizde nikel, kobalt, krom ve paladyumdan en az biri ile yama testi yapılmış olgularda;

* Dört metalin her biri için ayrı ayrı duyarlanma sıklığını, pozitif reaksiyon gösterme zamanını ve derecelerini, iritan reaksiyonları ve bu reaksiyonların sıklıklarını belirlemek,

* Pozitif reaksiyon saptanan olguların meslek dışı ve mesleksel klinik uyumlarını ve oranlarını belirlemek,

* Metal kontakt duyarlanması olanların ve meslek dışı-mesleksenel AKD tanısı alan bireylerin yaş, cinsiyet ve atopik hastalık gibi demografik özelliklerini ortaya koymak ve demografik özelliklerle ilişkisini incelemek,

* Metallerle meslek dışı ve mesleksenel AKD tanısı alan olguların klinik özelliklerini (lezyonların morfolojisi, yaygınlığı ve dağılım şekli gibi) ve temas kaynaklarını belirlemek,

*Mesleksenel AKD olgularının meslekler ve kontak alerjenlerle ilişkilerini belirlemek

* Böylelikle, ülkemizde tek merkezli, geniş bir hasta serisinde; metal kontakt duyarlanması sıklığını, duyarlanma ve temas kaynaklarını belirleyerek, hem ulusal hem de uluslararası literatüre katkı sağlayacak veriler elde edebilmek hedeflenmiştir. Ayrıca çalışmamızın, ülkemizde nikel ve krom ile ilgili yapılmış yasal düzenlemelerin klinik sonuçlarının izlenebilmesi için, gelecek yıllarda yapılacak çalışmalara kıyaslama imkanı veren bir referans niteliğinde olması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Alerjik Kontakt Dermatit

2.1.1 Tanım

Alerjik kontakt dermatit (AKD), kontakt alerjenler ile oluşan gecikmiş tipte hücresel immün (Tip IV) reaksiyona bağlı deride meydana gelen değişikliklerdir.¹

2.1.2 Patofizyoloji

Epidermis bariyer özelliği nedeniyle, yalnızca küçük molekül ağırlıklı (<500 dalton) maddelerin geçişine olanak tanır.² Ancak stratum korneum tabakasının olmadığı mukozal yüzeylerde ya da bütünlüğü bozulmuş deride, 500 daltondan büyük molekül ağırlıklı maddelerin de penetrasyonu mümkündür.² Epidermin bariyer özelliğinin bir sonucu olarak, kontakt alerjenlerin hemen hemen hepsi 500 daltondan küçük molekül ağırlığına sahiptir. Küçük molekül ağırlıkları nedeniyle de tek başlarına antijenik özellik gösteremezler.³ Hapten özelliği gösteren kontakt alerjenler ancak otolog proteinler ile birleştiğinde immünojenik özellik kazanırlar. Hapten ve otolog protein kompleksi antijen sunan hücreler aracılığıyla bölgesel lenf nodlarına taşınırlar.⁴ Bölgesel lenf nodlarında, MHC-II reseptörleri aracılığıyla duyarlanmamış T hücrelerine sunulurlar.⁵ Kontakt alerjen ile T hücrelerinin tanıştığı ve alerjen spesifik T hücrelerinin geliştiği bu aşamaya “duyarlanma fazı” adı verilir.¹

Duyarlanma fazından sonra sorumlu alerjene ya da çapraz reaksiyon verebilecek kimyasal benzerine temas edildiğinde, alerjen spesifik T hücreleri aktive olur ve bu aşamadan sonra kazanılmış immün yanıt devreye girer.⁵ T hücrelerinin başını çektiği bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile inflamatuvar sitokin kaskadı başlar ve temastan 24-72 saat sonra, sıklıkla ekzematöz tipte AKD tablosu ortaya çıkar.¹ Buna “reaksiyon fazı” adı verilir. Reaksiyonun ortaya çıkma süresi hastaya ve kontakt alerjene göre değişebilmekle beraber, 5 saat kadar kısa veya 7 gün kadar uzun olabilir.⁶

2.1.3 Klinik Özellikler

AKD klinik manifestasyonları; ekzematöz ve non-ekzematöz reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. AKD’de sıklıkla ekzematöz reaksiyonlar görülmektedir ve günlük pratikte AKD denilince anlaşılan da ekzematöz AKD tablosudur.⁷

Ekzema, fokurdama, kaynayıp köpürme anlamına gelen Grekçe *eczein* sözcüğünden türemiştir.¹ Ekzematöz AKD; akut ve kronik ekzema olarak iki ana gruba ayrılabilir. Akut ekzemada eritemli, ödemli zeminde vezikül-bül oluşumunun gözlemlendiği, genellikle yoğun kaşıntılı, sulantılı bir deri inflamasyonu söz konusudur.

Kronik ekzemada ise vezikül beklenmez. Bunun yerine eritemli bir zeminde fissür ve ragadların eşlik edebildiği, skuamlı, çoğu zaman likenifiye ya da hiperkeratotik görünüm almış kuru tip lezyonlar izlenir.^{1,6}

AKD, ekzema dışındaki görünümle de karşımıza çıkabilir. Likenoid, purpurik, granüloamatöz, papüler/foliküler, eriteme multiforme benzeri, püstüler, pigmentli ve lenfomatoid kontakt dermatit başlıca non-ekzematöz kontakt dermatit tipleridir.⁷ Kontakt alerjenler özellikle oral mukozada likenoid reaksiyonlara neden olabilirler. Amalgam dolgular, diş protezleri ve ortodontik tedavilerde kullanılan metaller oral mukozada likenoid alerjik kontakt stomatite yol açabilirler.⁸

AKD tablosunda ana yakınma kaşıntı olup, iritan kontakt dermatitten (İKD) ayırımında da yardımcı bir özelliktir. AKD genellikle sınırları belirsiz, çevre deriye yayılma eğilimi gösteren, yoğun kaşıntılı lezyonlarla karakterizedir. İKD ise yanma ve batma hissinin ön planda olduğu, iritan madde temasının olduğu alanda sınırlı lezyonlara neden olmaktadır.⁹ Akut ekzematöz AKD’de klinik ipuçlarına göre ayırıcı tanı daha olası iken, kronik ekzematöz AKD’nin İKD’den ayrımı çoğu zaman güçtür.

Ayrıca AKD, alerjik kontakt dermatit sendromu (AKDS) başlığı altında 3 evreden oluşan bir sınıflama altında toplanmıştır:¹

Evre 1 ve Evre 2’de temas yeri ve bölgesel lenf nodlarına sınırlı bir reaksiyon görülürken, Evre 3 tablonun jeneralize hale geldiğini ifade eder. Evre 3 ise, kontakt alerjene temas şekline göre ikiye ayrılır:

-Kontakt alerjene deri yoluyla temas edilmiş ve uzun süreli ve/veya yoğun temas neticesinde hematojen yolla uzak yayılım gerçekleşmişse bu Evre 3A olarak isimlendirilir. Bu durumda, derideki temas alanında diğer bölgelere göre daha yoğun bir inflamasyon gözlenir ve buna primer odak adı verilir. Bu durum “otosensitizasyon dermatiti” olarak da adlandırılır.

-Kontakt alerjene sistemik olarak temas edilmesi neticesinde ortaya çıkan jeneralize ekzema tablosu ise Evre 3B olarak adlandırılır ve bu durum “sistemik alerjik dermatit” (SAD) terimi ile ifade edilir. Etkenle temas deri yoluyla olmadığı için primer odak görülmez.

SAD, ilk olarak İngiliz dermatolog Thomas Bateman tarafından “cıva ekzantemi” olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Günümüzde bu tablonun Baboon sendromu olduğu bilinmektedir.¹⁰ Kalça, uyluk proksimallerinin iç yüzü ve koltuk altlarında yaygın, simetrik ve canlı bir eritemle karakterize özel bir SAD formudur. Güncel pratikte ise SAD sıklıkla, jeneralize ekzema veya palmoplantar dishidrotik ekzema

şeklinde ortaya çıkar.¹¹ Sistemik temas sonrasında SAD'a yol açan başlıca kontakt alerjenler; nikel, Peru balzamu, cıva, kobalt, krom, aminoglikozid grubu antibiyotiklerdir.^{11,12} Kontakt alerjenler dışında sistemik ilaçlar da Baboon sendromuna benzer bir klinik duruma neden olabilir. Kontakt alerjen özelliği göstermeyen ilaçlarla oluşan bu durum SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*: ilaca bağlı simetrik intertriginöz ve fleksural ekzantem) olarak adlandırılmıştır.¹⁰ SDRIFE ilaç erüpsiyonları başlığı altında incelenmektedir.

Göz kapağı, penis, vulva ve skrotum gibi epidermin ince olduğu alanlarda AKD tablosuna anjioödem ile karışabilecek yoğunlukta bir ödem eşlik edebilir.⁴ Kontakt alerjinin direkt temas ettiği alanlar ve lokal yayılımı dışında, başlıca ellerle farklı anatomik bölgelere taşınması ve o bölgelerde reaksiyona neden olması ise “ektopik AKD” olarak isimlendirilmektedir.⁴

Kontakt alerjinin uçucu özelliği olması, ya da hava ile saçılacak kadar küçük partiküllerden oluştuğu durumlarda, ekzematöz reaksiyonun yalnızca vücudun açıkta kalan alanlarını etkilemesine *airborne* kontak dermatit ismi verilmektedir.⁴ Aynı klinik tablo olmaktan ziyade temas kaynağının niteliği hakkında yardımcı olan özel bir ekzema dağılım şeklidir.

2.2 Yama Testi

2.2.1 Tanım

Yama testi AKD tanısında altın standart test olup, düşük molekül ağırlıklı kontakt alerjenlerin, iritasyon yaratmayacak konsantrasyonda, su veya vazelin gibi taşıyıcı baz madde içinde, küçük test odacıklarına yerleştirilerek, uygun bir süre boyunca deriye temas ettirilmesi esasına dayanan bir yöntemdir.⁴ Şüpheli alerjenler ile gecikmiş tip hücresel hipersensitivite (Tip IV) reaksiyonunun ortaya çıkarılması prensibine dayanır.⁴ Böylece, reaksiyon fazının sınırlı bir alanda tekrarlaması beklenir.¹³ Testin uygulanmasından, yorumlanmasına kadar olan bütün basamaklar deneyim ve dikkat gerektirmektedir.

2.2.2 Yama Testi Yöntemleri ve Uygulanması

Açık yama testi ve kapalı yama testi olmak üzere, iki yöntem mevcuttur.¹ Açık yama testi genellikle özel durumlarda tercih edilir. Kontakt alerjinin şiddetli reaksiyona neden olacağı düşünülüyorsa, Tip I hipersensitivite yapıcı özelliği varsa veya iritan reaksiyon riski yüksekse açık yama testi tercih edilmesi önerilir.¹³ Şüpheli alerjinin, ön kol iç yüzünde lezyonsuz deriye 24 saat arayla iki kez sürülmesi şeklinde

uygulanır.¹ Uygulamadan 30-60 dakika sonra ürtikeryal reaksiyonlar açısından değerlendirme yapıldıktan sonra, 72. ve/veya 96. saatte Tip IV reaksiyon yönünden tekrar değerlendirme yapılır.¹³

Her bir madde için ayrı test odacığı içeren flasterlerin yama şeklinde deriye uygulanmasına ise “kapalı yama testi” adı verilmektedir.¹³ Kapalı yama testinde; testin uygulanması gereken alan sırtın üst kısmıdır.¹ Birçok nedenden ötürü sırt üst kısmı test bölgesi olarak belirlenmiştir. Bu bölgede oklüzyonun iyi yapılabilir olması, rutin olarak ultraviyole (UV) maruziyetinin olmaması, test için geniş bir alana sahip olması, diğer deri alanlarına göre deri hastalıklarından daha az etkileniyor olması bunlardan birkaçı olarak sayılabilir.¹³ Sırt bölgesinde testin uygulanmasına engel teşkil eden durumlarda veya çok fazla kontakt alerjenin test edilmesi gerektiğinde kol üst dış bölgeleri de tercih edilebilir.¹

Alerjenlerin uygun konsantrasyonda hazırlanıp doğru baz madde ile test odacıklarına yerleştirilmeleri kapalı yama testinin ilk aşamasını oluşturur. Çoğu yama testi alerjeni için, alerjenin içinde homojen olarak dağıldığı en uygun taşıyıcı saf vazelin veya sudur.¹ Şüpheli alerjen vazelin içindeyse test odacığını dolduracak, ancak sırtta yapıştırıldığında odacıktan taşmayacak kadar olmalıdır.¹³ Bu miktar her bir alerjen için ortalama 20 mg civarındadır.¹³ Bu miktarlarla test yapıldığında, kullanılan test odacığının çapına göre değişebilmekle birlikte, cm²'de yaklaşık 35-40 mg kadar haptlen bulunur.¹³ Alerjen sıvı taşıyıcı içindeyse, test odacığına filtre kağıdı yerleştirilerek ortalama 15µl uygulanması önerilir.^{1,13}

Klasik yama testinin yanı sıra *T.R.U.E.® (thin-layer rapid use epicutaneous patch test)* test adı verilen kullanıma hazır, alerjenlerin ve alerjen karışımlarının önceden standardize konsantrasyonda test odacıklarına yerleştirilmiş olduğu bir test flasteri de mevcuttur.⁴ Uygulama öncesi hazırlık gerekmediği için kullanımı pratiktir, diğer yönden kontakt alerjen sayısının sınırlı olması ve hastaya göre spesifik alerjen seçimine olanak tanıması ise kullanımını kısıtlar.¹

Oklüzyonu arttırmak ve testin optimal olmasını sağlamak için yama testi flasterleri dıştan hipoalerjik flasterler ile desteklenmelidir.¹ 48 saatlik oklüzyonun ardından testin değerlendirme aşamaları başlar.¹⁴ Hastanın bu süre boyunca duş almaması, odacıkların yerinin oynamaması ve terlemeye yol açmaması için egzersizden kaçınması gerekir.

2.2.3 Standart Kontakt Alerjenler

Günümüzde yaklaşık 5000 kadar kontakt alerjen tanımlanmış olmasına karşın, sadece birkaç yüz tanesinin ticari olarak hazır yama testi preparatı mevcuttur. Kullanıma hazır haptenleri içeren bu preparatlara, standart kontakt alerjen adı verilmektedir.¹³

Standart kontakt alerjenler; metaller, kokular, koruyucu maddeler, emülgatörler, lastik bileşenleri, reçineler, baz maddeler, ilaçlar, boyalar ve doğal karışımlar gibi AKD yapabildiği iyi bilinen maddelerden oluşurlar.⁴ Hapten özelliği gösteren bu esas içerikler, üretici firmalar tarafından uygun baz madde içerisinde ve test edilecek konsantrasyonlarda, belirli bir raf ömrüne sahip olarak üretilirler.¹³ Şişe, tüp ya da enjektör şeklinde paketlenmiş alerjenler buzdolabında 4°C’de ve güneş ışığından korunarak muhafaza edilmelidirler.¹³ Bazı kontakt alerjenlerin saklanması için daha düşük sıcaklıklar gerekebilmektedir, bu nedenle her bir standart kontakt alerjen preparatı için üretici firmanın belirttiği saklama koşullarına uyulması önemlidir.¹³

Yama testi preparatlarının çoğu tek bir hapten içerir.¹⁵ Ancak, kokular ve lastik alerjenleri gibi bazı yama testi alerjenleri karışım halinde test edilirler.¹³ Kontakt alerjenlerin bir kısmının karışım halinde üretilip, bu şekilde yama testi uygulanmasının esas amacı test yeri açısından tasarruf sağlamaktır.¹³ Karışım şeklindeki alerjenlerle pozitiflik saptandığında ise, çoğu zaman sorumlu hapteni bulmak için karışımdaki içeriklerin tamamı ile yama testini tekrarlamak gerekecektir.¹³

Metaller en sık duyarlanmaya yol açan kontakt alerjenlerdir. Bu nedenle nikel, kobalt ve krom birçok standart yama testi serisinde rutin olarak test edilen metal kontakt alerjenlerdir. Bu 3 metal dışında; paladyum, bakır, altın, demir, gümüş, cıva, titanyum, kadmiyum gibi birçok metalin kullanıma hazır yama testi preparatı bulunmaktadır.¹⁶

2.2.4 Standart Yama Testi Serisi

Sorumlu kontakt alerjen/alerjenler, belirli durumlarda ayrıntılı anamnez ve muayene ile tahmin edilebilmektedir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda, güncel klinikten sorumlu kontakt alerjenin/alerjenlerin test öncesi tahmin edilebilmesi çok zordur.¹³ Bu nedenle, günümüzde AKD şüphesi olan her hastada sık karşılaşılan kontakt alerjenleri içeren standart bir yama testi serisinin rutin olarak test edilmesi görüşü benimsenmiştir.¹

Standart yama testi serilerinde; testlerde %0,5-1’den daha sık pozitiflik gösteren, çevrede yaygın olarak bulunan ve aktif duyarlanma riski düşük olan maddelerin

bulunması amaçlanmaktadır.¹³ Maddelerin pozitiflik gösterme oranlarının ve klinik uyumla ilişkilerinin değişimine göre standart seriler de sürekli güncellenmektedir. Pozitiflik oranı veya klinik uyum ile ilişkisi düşük ya da güçlü aktif duyarlanmaya yol açan maddeler ise standart serilerden çıkarılabilmektedir.¹⁷

Bunun dışında kontakt alerjenlerin bölgesel farklılıklar göstermesi, standart serilerde yerel değişikliklerin yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Örneğin; cıvalı antiseptikler ülkemizde yaygın olarak kullanılır ve buna bağlı olarak timerosal ile duyarlanma sıklığıdır.¹ Bu nedenle timerosal Avrupa standart yama testi serisinde yer almazken, kliniğimizdeki genişletilmiş Avrupa standart yama testi serisinde rutin olarak test edilmektedir.

Bu bağlamda birçok ülkenin kendi ulusal standart yama testi serileri mevcuttur.¹ Avrupa standart yama testi serisi, Kuzey Amerika standart yama testi serisi, Japon standart yama testi serisi ve Uluslararası standart yama testi serisi geniş kullanım alanları olan başlıca standart yama testi serisi örnekleridir.¹ En son 2019 yılında güncellenen Avrupa standart yama testi serisi 30 standart kontakt alerjenden oluşmaktadır.¹⁴ Kontakt alerjenlerden 8'i karışım halinde olup, bu şekilde toplamda 51 haptan ile test yapılmaktadır.¹⁴ 2019 yılındaki güncelleme ile, kliokinol ve primin nadir pozitiflik göstermeleri ve düşük klinik uyumları nedeniyle standart seriden çıkarılmıştır.¹⁴ Propolis (%10, vazelin içerisinde) ve 2-hidroksietil metakrilat (%2, vazelin içerisinde) standart seriye eklenmiş, benzokain (%5, vazelin içerisinde) de kain karışımı (benzokain %5, sinkokain %2,5, tetrakain %2,5 vazelin içerisinde) ile değiştirilmiştir.¹⁴

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Alerji Birimi, 1996 yılından 2010 yılına kadar 32 maddeden, 2010 yılından günümüze kadar ise 38-41 maddeden oluşan, Avrupa standart yama testi serisinin genişletilmiş bir uyarlamasını test etmektedir. Genişletilmiş standart serimizdeki alerjenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Birimimizde test edilen genişletilmiş Avrupa standart seri alerjenleri

	Alerjen	%	Baz madde		Alerjen	%	Baz madde
1	Potasyum dikromat	0,5	vazelin	22	Primin*	0,01	vazelin
2	p-Fenilendiamin	1,0	vazelin	23	Klormetilizotiazolinon + metilizotiazolinon (Kathon CG,100pm)	0,02	su
3	Tiuram karışımı	1,0	vazelin	24	Budesonid	0,01	vazelin
4	Neomisin sülfat	20,0	vazelin	25	Tiksokortol-21-pivalat	0,1	vazelin
5	Kobalt klorür heksahidrat	1,0	vazelin	26	Metildibromo glutaronitril (Dibromodisiyanobütan)	0,5	vazelin
6	Benzokain	5,0	vazelin	27	Koku karışımı II	14,0	vazelin
7	Nikel sülfat heksahidrat	5,0	vazelin	28	Lyrall® (hidroksiizohexsil 3-sikloheksen karboksaldehid)	5,0	vazelin
8	Kliokinol	5,0	vazelin	29	Metilizotiazolinon	0,2	su
9	Kolofoni	20,0	vazelin	30	Textil boyaları karışımı *	6,6	vazelin
10	Paraben karışımı	16,0	vazelin	31	Paladyum klorür**	1,0	vazelin
11	N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	0,1	vazelin	32	Diaminodifenilmetan**	0,5	vazelin
12	Yün alkoller (lanolin)	30,0	vazelin	33	Terebentin peroksitleri**	10,0	vazelin
13	Merkapto karışımı	2,0	vazelin	34	Timerosal**	0,1	vazelin
14	Epoksi reçinesi	1,0	vazelin	35	Merkürü amonyum klorür**	1,0	vazelin
15	Peru balzamu	25,0	vazelin	36	Toluensülfonamid formaldehid reçinesi**	10,0	vazelin
16	p-tert-bütilfenol formaldehid reçinesi	1,0	vazelin	37	Karbamat karışımı/Zn-dietiltiyokarbamat**	1,0	vazelin
17	Merkaptobenzotiazol	2,0	vazelin	38	Etilendiamin dihidroklorür**	1,0	vazelin
18	Formaldehid	2,0	su	39	Polietilen glikol**	100,0	su
19	Koku karışımı I	8,0	vazelin	40	Propilen glikol**	20,0	su
20	Seskitergen lakton karışımı	0,1	vazelin	41	Vazelin***	100,0	
21	Quaternium 15	1,0	vazelin				

*Kliniğimizde rutin olarak test edilmemektedir.

**Kliniğimizde standart seriye ek olarak uygulanan alerjenler

*** Negatif kontrol

Standart yama testi serilerindeki metal kontakt alerjenler, büyük oranda aynıdır. Birimimizde 1996 yılından itibaren; nikel sülfat, paladyum klorür, kobalt klorür ve potasyum dikromat genişletilmiş standart yama testi serisi içinde test edilen metal alerjenlerdir. Yaygın kullanım alanı olan diğer standart serilerde bulunan metal alerjenlerle karşılaştırmalı olarak Tablo 2’de gösterilmiştir.^{14,18-20}

Tablo 2. Standart seri metal alerjenlerinin karşılaştırılması^{14,18-20}

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Alerji Birimi	Avrupa standart yama testi serisi	Kuzey Amerika standart yama testi serisi	Uluslararası standart yama testi serisi	Japon standart yama testi serisi
Nikel sülfat heksahidrat (vazelinde, %5)	Nikel sülfat heksahidrat (vazelinde, %5)	Nikel sülfat heksahidrat (vazelinde, %2,5)	Nikel sülfat heksahidrat (vazelinde, %2,5)	Nikel sülfat heksahidrat (vazelinde, %2,5)
Kobalt klorür (vazelinde, %1)	Kobalt klorür (vazelinde, %1)	Kobalt klorür (vazelinde, %1)	Kobalt klorür (vazelinde, %1)	Kobalt klorür (vazelinde, %1)
Potasyum dikromat (vazelinde, %0,5)	Potasyum dikromat (vazelinde, %0,5)	Potasyum dikromat (vazelinde, %0,25)	Potasyum dikromat (vazelinde, %0,25)	Potasyum dikromat (vazelinde, %0,5)
Paladyum klorür (vazelinde, %2)*	-	-	-	-
-	-	-	-	Altın sodyum tiyosülfat (vazelinde, %0,5)

* Paladyum 1996-2000 yılları arasında %1 konsantrasyonda test edilmiştir.

Standart yama testi serileri, hastaların önemli bir bölümünde tanı konulmasını sağlasa da, bazı durumlarda ek yama testi serilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ek yama testi serileri standart serilerde olan karışım alerjenlerin içeriklerinden oluşabileceği gibi, çoğu durumda standart serilerde test edilmeyen alerjenleri içerir. Farklı iş kolları, yaşam tarzları ve hobilere göre temas edilen kontakt alerjenler de değişiklik göstermektedir. Kontakt alerjenler, temas kaynaklarına göre gruplandırılarak ek seriler oluşturulmuştur. Kozmetik ürün içeriklerini içeren kozmetik serileri, koku

alerjenlerini içeren koku serileri ya da iş yaşamında temas edilen alerjenleri içeren deri işçiliği serisi, metal-metal işçiliği-madeni yağlar serileri, kuaför/berber serileri, matbaacı serileri, pastacı serileri ek serilere örnek olarak gösterilebilir.¹ Bunların dışında, ticari olarak kullanıma sunulmuş birçok ek seri de mevcuttur: güneş kremi serisi, diş serisi, metal implant serisi, dövme/kalıcı makyaj serisi, ayakkabı serisi, lastik serisi, bacak ülseri serisi bunlara örnek olarak verilebilir.^{15,21} Bir haptenin birden çok seride bulunabileceği de ek serilerle test yapılırken akılda tutulmalıdır.^{1,15,21}

2.2.5 Standart Olmayan Maddelerle Yama Testi

Standart alerjenler ile sonuç alınamadığında ya da standart alerjenlerin klinik uyumunun değerlendirilmesi gerektiğinde, hastaların temas ettikleri çeşitli malzemelerle “standart olmayan maddelerle yama testi” ilkelerine göre test yapılması gerekebilir. Böylece, yeni alerjenlerin tanımlanması da mümkün olabilmektedir.

Standart olmayan maddelerle yama testi öncesi, test yapılması planlanan ürünün etiketi veya içerik listesi temin edilmelidir.¹ İçeriği bilinmeyen, deriyle temasında iritasyon ve/veya duyarlanma riski taşıyan ve sistemik emilim riski olan toksik maddeler ile yama testi yapılmamalıdır.^{1,13} Tüketici ürünlerinin bir kısmında etiket bilgileri yetersiz olabilir ya da kimyasalın eşanlamlısı yazılmış olabilir. Bu yüzden etiket içeriğinde şüphelenilen kontakt alerjenin bulunmaması, her zaman o maddeyi içermediği anlamına gelmeyebilir. Özellikle kozmetik ürünlerin etiketinde olmasa bile nikel, kobalt ve krom içerebileceği akılda tutulmalıdır.²² Bunun nedeni üretim süreçlerinde meydana gelen metal kontaminasyonudur.²²

Kişisel malzemeler ile yama testi uygulanırken ürün özelliğine göre değişen yöntemler kullanılır. Test edilecek malzeme literatürde önerilen test konsantrasyonunda hazırlanmalı, böyle bir bilgiye ulaşılamıyorsa, ilk önce açık test uygulanmalıdır.¹ Deriyle uzun süre temas eden ürünler (durulanma gerektirmeyen kozmetikler, kremler, ayakkabı, eldiven gibi malzemeler) doğrudan kapalı yama testi yöntemi ile test edilebilir. Maddelerin fiziksel özellikleri (katı, sıvı, pürüzlü yüzeyli vb.) olmasına göre test yöntemlerinde farklı uygulama ve hazırlık metotları kullanılmaktadır. Deri, kumaş, kağıt gibi maddeler su, etanol gibi sıvılar içinde 15 dakika kadar bekletildikten sonra deriye uygulanmalı, böylece alerjenin deriye geçişi arttırılmalıdır.¹ Kullanım şartlarında deriye kısa süre temas eden, uzun temasta iritasyona neden olabilecek ürünler (antiseptik, parfüm, durulanması gereken kozmetikler gibi) ise öncelikle açık yöntemle test edilmelidir.

Test edilen ürünler, periorbital ekzemaya neden olmuş olabilecek göz damlası veya göz çevresi kozmetiği ise yanlış negatif sonuç ihtimaline karşı sırt derisindeki stratum korneumun inceltilmesi ve periorbital bölgedekine eşdeğer hale getirilmesi için *stripping* yöntemi ile uygulanmalıdır. Bu yöntem, test alanına alerjen teması öncesi yapışkan bir selofan bandın 8-12 kez yapıştırılıp çekilmesi yoluyla derinin inceltilmesi esasına dayanır ve amaç epidermal geçişi arttırmaktır.¹ Ancak bu uygulama sonrası gelişebilecek iritasyon açısından dikkatli olunmalıdır.¹

Hastaların kendi malzemeleriyle test yapılırken dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta, malzemelerdeki kontaminasyona bağlı görülen yanlış pozitif reaksiyonlardır. Özellikle sıkı kıyafetler, ayakkabı, çorap veya bandaj gibi malzemelerle pozitif reaksiyon saptanması halinde ön görülemeyen alerjenlerle kontaminasyon açısından dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Bu durumda kullanılmamış ve kullanılmış ürünle ayrı ayrı test yapılması kontaminasyonun belirlenmesinde yardımcı olacaktır.²³

2.2.6 Yama Testinin Değerlendirilmesi

Kırk sekiz saatlik oklüzyon döneminden sonra yama testi flasterleri açılır. Bantlar çıkarıldıktan sonra, test bölgesinde refleks bir eritem gelişebileceği için ilk değerlendirme öncesi 15-60 dakika kadar beklenmelidir.^{1,13}

Avrupa Kontakt Dermatit Topluluğu (*European Society of Contact Dermatitis*) (ESCD) tarafından önerilen optimal test okuma aralıkları, testin ilk uygulandığı gün 0. gün olarak kabul edilerek testten sonraki 2.gün (48.saat), 3.gün (72.saat), 4. gün (96.saat) ve 7.gündür.¹³ Eğer koşullar sadece tek bir değerlendirme yapmaya müsait ise o zaman 3. veya 4. gün tercih edilmelidir.¹³ Üçüncü günden (72.saatten) sonraki okumalar geç pozitif reaksiyonları saptadığı gibi, yanlış pozitif değerlendirmelerin de düzeltilmesine olanak tanımaktadır. Yapılan çalışmalarda testin 7.günde okunmaması durumunda kontakt duyarlanmanın %7-30 arasında değişen oranda gözden kaçacağı sonucuna varılmıştır.¹³

Test reaksiyonları morfolojik özelliklere göre değerlendirilmekte olup değerlendirme sırasında inspeksiyon ve palpasyon teknikleri kullanılır.¹³ Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (*The International Contact Dermatitis Research Group*) (ICDRG) tarafından önerilen ve daha sonra ESCD tarafından güncellenen yama testi skorum sistemi Tablo 3'te görülmektedir.¹³

Tablo 3. Yama testi skortlama sistemi¹³

Yama Testi Sonucu	Morfoloji	Değerlendirme
-	Reaksiyon yok	Negatif
?+	Sadece soluk eritem	Şüpheli reaksiyon
+	Eritem, infiltrasyon, birkaç adet papül	Zayıf pozitif reaksiyon
++	Eritem, infiltrasyon, papül ve veziküller	Güçlü pozitif reaksiyon
+++	Şiddetli eritem, infiltrasyon, birleşme eğilimi gösteren veziküller	Şiddetli pozitif reaksiyon
IR	Temas alanına sınırlı inflamasyon (palpe edilemeyen keskin sınırlı eritem, peteşi, purpura, püstül, bül, nekroz, sabun efekti gibi farklı tipte reaksiyonlar)	İritan reaksiyon

Şüpheli reaksiyonlar (?+) da bazen güncel klinikle uyumlu olabilir. Bu nedenle yama testinin aynı alerjenle farklı konsantrasyonlarda tekrarı veya ek test teknikleri ile araştırmanın genişletilmesi fayda sağlayabilir.¹³ Bir reaksiyona pozitif diyebilmek için en az 1 pozitif (+) olma kriterini karşılaması gerekmektedir.¹³

On günden sonra test yerinde gelişen reaksiyonlarda, teste bağlı “iyatrojenik” duyarlanma göz önünde bulundurulmalıdır.¹ Bu durumda sorumlu kontakt alerjen ile, ortalama 8 hafta kadar bir süre beklendikten sonra, uygun zamanda test tekrarlanmalıdır. Test tekrarında aynı alerjenin erken pozitifleşmesi, aktif duyarlanmayı destekler.¹³

2.2.7 Yama Testi Sonuçlarının Yorumlanması

Yama testi pozitifliği, AKD tanısı koymak için yeterli değildir. Testin sonucunda pozitiflik saptanan alerjenlerin hastanın mevcut kliniğini açıklar nitelikte olması gerekir.¹ Günümüzde, klinikle uyum için kabul görmüş genel bir skortlama sistemi olmamakla beraber çeşitli yöntemler önerilmiştir.¹³ Test sonuçlarının klinikle uyum (relevans) açısından yorumlanması için COADEx sınıflaması yararlı bir metottur.²⁴ COADEx sınıflamasının açıklamaları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yama testi sonuçlarının klinikle uyumunu değerlendirmek için kullanılan COADEX sınıflaması²⁴

COADEX kısaltmaları		Açıklama
C (current)	Güncel klinikle uyum	Pozitif sonucun hastanın güncel klinik durumundan sorumlu olması
O (old)	Geçmiş klinikle uyum	Pozitif sonuçlanan alerjenle, geçmişteki temasın dermatite neden olmuş olması, ancak güncel durumunu açıklayamaması
A (active sensitization)	Aktif duyarlanma	Uygulanan test nedeniyle alerjene karşı duyarlanma gelişmesi
D (doubtful)	Klinik uyum belirsiz	Test pozitifliği ile klinik uyum arasındaki ilişkinin kurulamaması, belirsizliği
E (exposed)	Karşılaşmışlık durumu	Alerjene geçmişte temas edilmesi, ancak temasın dermatite neden olmaması
X (cross-reaction)	Çapraz reaksiyon	Sorumlu alerjene kimyasal olarak benzer yapıda olan alerjenin pozitifliği durumu

2.2.8 Destekleyici Testler

Yama testi sonuçları şüpheli pozitif olan veya pozitif sonuç veren alerjenin, klinik durum ve öyküye ters düştüğü olgularda; güncel klinikle uyum kararını pekiştirmek veya çelişkili sonucu açıklamak için ek testlere başvurulabilir.¹ Oral provakasyon testi, çok tekrarlı açık test ve kullanım testi başlıca destekleyici testlerdir.¹

Oral provakasyon testi, sistemik kontakt dermatit yapan alerjenlerin uyumunu göstermede kullanılabilir. Nikel sülfat içeren kapsüller bu amaçla 5,6 mg nikel içerecek dozlara kadar kullanılabilir.²⁵ Jeneralize ekzema ve eritrodermi riski olduğu için, kar/zarar oranına göre testin yapılıp yapılmamasına karar verilmelidir.

Çok tekrarlı açık testte, hastanın kendi kullandığı ürünlerle sürekli ve yoğun temas etmesi sağlanır. Hastanın kendi kullandığı ve deriye uygulanabilir ürününü antekubital fossa ya da kulak arkasına, yaklaşık 5x5 cm²'lik bir alana günde 2 kez

uygulanması prensibine dayanır.¹ Pozitif reaksiyonlar, foliküler papüller şeklinde başlar.¹ Birinci haftada reaksiyon gelişmezse, test 3 haftaya kadar uzatılabilir.

Kullanım testi ise hastanın sorumlu ürünle günlük temasını taklit eden bir testtir. Ürünün normalde kullanılan sıklık ve miktarda her zaman uygulanan alanlara uygulanması istenir. Test bölgesinde ekzema gelişmesi pozitif reaksiyon olarak kabul edilir.

2.2.9 Sayısal Parametreler

Son dönemde, büyük ölçekli çalışmalarda matematiksel parametreler kullanılmaktadır. MOAHLFA indeksi bu parametrelerden biri olup yama testi uygulanan popülasyona ait demografik ve klinik özellikler hakkında yüzde cinsinden oran şeklinde bilgi vermektedir.¹ Son yıllarda buna P de eklenerek MOAHLFAP indeksi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır.²⁶ MOAHLFAP indeksinin açıklaması Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. MOAHLFAP indeksi açıklamaları²⁶

Kısaltmalar	Açıklamaları
M (male)	Erkek hastaların yüzdesi
O (occupational)	Mesleksel alerjik kontakt dermatitli hastaların yüzdesi
A (atopic)	Atopik dermatitli hastaların yüzdesi
H (hand eczema)	El ekzeması olan hastaların yüzdesi
L (leg eczema)	Bacak ekzeması olan (özellikle staz dermatiti) hastaların yüzdesi
F (face eczema)	Yüz ekzeması olan hastaların yüzdesi
A (age >40 years)	40 yaşın üzerindeki hastaların yüzdesi
P (patch test positivity)	Standart yama testi serisindeki kontakt alerjenlerden en az biri ile pozitif reaksiyon gösteren hastaların yüzdesi

2.3 Standart Yama Testi Serisi Metalleri

2.3.1 Metallerin Tanımı ve Genel Özellikleri

Metaller, ısı ve elektriği görece iyi ileten, cıva hariç oda sıcaklığında katı halde bulunan ve metalik parlaklığa sahip elementlerdir. Yeryüzünde 50'den fazla metal ve bunların çok sayıda doğal ya da insan yapımı alaşımları bulunmaktadır.²⁷ Doğada, metaller genellikle oksitlenmiş, sülfittenmiş ve silikat formlarında bulunurlar, yalnızca değerli metaller metalik formdadır. Metal ve metal bileşimlerinin mekanik, elektriksel ve kimyasal faydaları modern endüstriler için büyük öneme sahiptir.²⁸ Buna paralel olarak, metal madenciliği, geri dönüşümü, üretimi ve ticareti dünya çapında büyük bir ekonomik hacme sahiptir.

İçme suları ve gıdalar doğal yoldan metal bileşimleri içerirler. Doğada ve çevremizde yaygın olarak bulunan metallerin insan sağlığını ilgilendiren birçok yönü vardır. Metallerin bir kısmı çevre ve insan vücudu için toksik etkiler oluşturabilmektedirler.

Deride yarattıkları problemler ise, doğal çevreden maruz kalınan metallerden çok; metalik eşyalar, metal malzeme içeren ürünler veya metal işleme aşamalarındaki mesleksi temaslar neticesinde karşımıza çıkmaktadır. Belirli metallerin dermatoloji pratiği açısından önemli olması kontakt duyarlandırıcı özelliklerinden ileri gelmektedir. Ayrıca kontakt duyarlandırıcı olarak bilinen metallerin yüksek konsantrasyonlarda iritan reaksiyonlara da neden olduğu iyi bilinmektedir.¹⁶

Metal objeler, genellikle alaşımlardan oluşurlar. Alaşımlar, bir metalin en az başka bir metalle oluşturduğu homojen karışımlara verilen isimdir. İletkenliği artırmak, korozyona ve sıcaklığa dirençli hale getirmek, dayanıklılığı ve sertliği arttırmak gibi birçok farklı amaca uygun alaşımlar mevcuttur.²⁷ Paslanmaz çelik (demir, nikel ve krom alaşımı), tunç (bakır ve kalay alaşımı), pirinç (bakır ve çinko alaşımı) ve amalgam (cıva ile diğer metallerin alaşımı) alaşımlara örnek olarak verilebilir.

Günlük yaşam ve iş hayatındaki temasların birçoğu, metalin kendisinden çok alaşımlarına temas edilmesi şeklindedir. Alaşımdan salınan metal iyonu miktarı ise duyarlanma ve kontakt reaksiyonu başlatma açısından esas belirleyicidir.²⁹ Alaşımdaki bir metalin oranı, objeden salınacak metal iyonu miktarı hakkında doğrudan fikir vermeyebilir. Örneğin; paslanmaz çelik %18 oranında krom ve %8 oranında nikel içermesine karşın yapay terle yapılan çalışmalarda nikel ve krom salınımları oldukça düşük bulunmuştur.³⁰ Buna karşın nikel-gümüş alaşımlarında nikel iyonu oranı

paslanmaz çeliktekine benzerken, yapay terde nikel iyonu salınımı oldukça yüksek bulunmuştur.³⁰ Alaşımın özelliği dışında, objenin kullanım şekli ve kullanım amacı, deri ile temas süresi, temas edeceği bölgenin özelliği ve alaşımın korozyona direnci gibi birçok faktör bileşimindeki iyonların salınımını etkiler.³¹

Metallerin ancak bir kısmı kontakt alerjen özelliğine sahiptir. Bazı metallerin Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarına yol açıp, diğer bir kısmının neden yol açmadığı bilinmemektedir.¹⁶ En sık kontakt duyarlanmaya neden olan metaller; nikel, kobalt ve krom olarak karşımıza çıkmaktadır.³² Bunun dışında paladyum, alüminyum, bakır, kadmiyum, indiyum, berilyum, kalay, altın, cıva, titanyum gibi birçok metal de AKD'ye neden olabilmektedir.¹⁶

Metallerle kontakt duyarlanma, kişisel ürünler aracılığıyla veya mesleksel temas neticesinde ortaya çıkabilir. Cerrahi implant ve protezler, dental malzemeler, implante edilen medikal cihazlar, endovasküler cihazlar ve malzemeler aracılığıyla da metallerle AKD görülebilmektedir.^{16,33,34}

20. yüzyıldaki teknolojik ve endüstriyel gelişmelerin bir sonucu olarak, metal objelerle hayatımızın hemen hemen her noktasında karşılaşmaktayız.²⁸ Metal objelerle farklı biçimlerde ve uzun süre temas etmemize neden olan bu gelişmelerin hayatımızı kolaylaştırdığı ve kültürümüzü şekillendirdiği söylenebilir. Ancak metale bağlı kontakt duyarlanma, bir halk sağlığı sorunu olarak da karşımıza çıkmaktadır. Ülkelerin kültürel özellikleri, yaşam şekilleri, moda ve estetik algıları, endüstrileri, yasal mevzuatları gibi birçok faktörün metal kontakt duyarlanması prevalansına etki ettiği bilinmektedir.³⁵ Metal kontakt duyarlanma prevalansı yüksek olan birçok ülkede nikel ve krom ile ilgili yasal düzenlemeler yapılmaktadır.

2.3.2 Metal Alerjenler ile Kontakt Duyarlanma Epidemiyolojisi

Metal duyarlanmalarının epidemiyolojisi değerlendirilirken “takım alerjisi” ya da “bağlaşım alerjisi” kavramları önemlidir. Nikel, kobalt, krom ve paladyum ile temasın benzer kaynaklardan olması eş zamanlı duyarlanmaya yol açabilmektedir. Böylece metal alerjen pozitiflikleri birbirlerine sıklıkla eşlik etmektedir. Bu birliktelikler “takım alerjisi” ya da “bağlaşım alerjisi” olarak ifade edilmektedir.¹

Avrupa kaynaklı çalışmalarda, nikel kontakt duyarlanması sıklığının genel toplumda %5-19 civarında olduğu, yama testi yapılan hasta grubunda ise %10-30 arasında değiştiği gözlenmiştir.^{36,37} Nikel ile kontakt duyarlanma sıklığı kadınlarda 4-10 kat arası daha sık görülmektedir.³⁶ Buna paralel olarak nikel duyarlanması kız çocuklarda, erkek çocuklara oranla da daha sıktır. Çocuk ve adolesan yaş grubundaki

genel popölasyonda, %8-10 civarında nikel duyarlanması saptanmış olup, bu oran erişkinlerden daha düşüktür. Nikel ile duyarlanma oranlarında bölgesel farklar olmasına karşın, hemen hemen her toplumda belirgin kadın hakimiyeti izlenmektedir.¹⁶

Kobalt ile kontakt duyarlanmanın ise genel toplumda %1-3,³⁸ yama testi yapılan hasta grubunda ise %5-8 arasında^{32,39,40} olduğu gözlenmiştir. Nikelle birliktelik gösteren kobalt pozitifliğinde kadın hakimiyeti belirgin iken, izole kobalt pozitifliği her iki cinsiyette eşit oranda görölmektedir.⁴¹

Krom alerjisinin, Avrupa’da genel toplumda %1^{35,42} civarında olduğu saptanmış olmakla beraber, inşaat işçilerinde bu oranın %10’u aştığı⁴³ gözlenmiştir. Kromun inşaat işçilerindeki yüksek prevalansının bir sonucu olarak, erkeklerde krom alerjisi daha sık görölmektedir.⁴³

Paladyum, yaygın kullanılan standart yama testi serilerinin birçoğunda bulunmamaktadır. Ancak geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalarda paladyum pozitifliği oranları %10 civarında bulunmamaktadır.^{41,44,45} Paladyum pozitifliklerinin büyük bir kısmına nikel pozitifliği de eşlik ettiği için, olgular kadın ağırlıklıdır. İzole paladyum pozitifliği ise her iki cinsiyette benzer oranda görölmektedir.⁴¹

Ölkemizde genel toplumda metal kontakt duyarlanması prevalansı verisi bulunmamaktadır. İstanbul Tıp Faköltesi Alerji Birimi’nin 1996-1999 yılları arasını kapsayan bir çalışmasında 542 yama testi hastasında metallerle duyarlanma oranları nikel için %19,1; krom için %11,8; paladyum için %9,4 ve kobalt için %8,5 olarak bulunmuştur.³² Ölkemizden yapılan tek merkezli ve çok merkezli çalışmalarda da yama testi hastalarında benzer oranlarda pozitiflikler tespit edilmiştir.^{46,47}

2.3.3 Nikel

2.3.3.1 Özellikleri ve Kullanım Alanları

Dünyada bulunan en sık 5.elementtir.⁴⁸ Gümüş beyazı rengine ve parlak bir görünüme sahiptir. Yüksek erime sıcaklığına sahip olması, korozyon ve oksidasyona dirençli olması, kolay biçimlendirilebilir oluşu, oda sıcaklıklarında manyetik özelliğe sahip olması, kolaylıkla alaşım oluşturabilmesi ve tamamen geri dönüştürülebilir olması nikelin başlıca kullanım avantajlarını oluşturur.⁴⁸ Ayrıca düşük maliyetli ve kolay elde edilebilir bir elementtir. Ölkemiz de dahil olmak üzere 25 ölkede nikel madenciliği yapılabilmektedir.⁴⁸

Nikel elde edildikten sonra, işlenerek “ilk kullanım ürünleri” oluşturulur (Tablo 6).⁴⁸ Bunların en önemlisi paslanmaz çeliktir. Nikelin, günlük hayat ya da iş hayatında

kullanılan haline ise “son kullanım alanları” adı verilir. Son kullanım alanları da Tablo 6’da gösterilmiştir.⁴⁸

Tablo 6. Nikelin ilk kullanım ürünleri ve son kullanım alanları⁴⁸

Nikelin ilk kullanım ürünleri	Sıklık	Nikelin son kullanım alanları	Sıklık
Paslanmaz çelik	%70	Mühendislik	%32
Nikel ve bakır bazlı alaşımlar	%8	Metal eşya ve alet üretimi	%23
Çelik alaşımlar ve dökümler	%8	İnşaat sektörü	%16
Nikelaj*	%8	Taşımacılık ve ulaşım	%15
Piller	%5	Elektronik	%10
Diğer	%1	Diğer	%4

*Nikelle kaplama işlemi

Ayrıca metal objelerin dayanıklılığını arttırmak ya da dekoratif amaçlarla dış yüzeyinin nikel ile kaplanması işlemi olan “nikelaj” da sık kullanılan bir metal kaplama işlemidir. Çok geniş kullanım alanı olan nikelin, modern dünya için vazgeçilmez olduğu söylenebilir. Bu nedenle, Avrupa’da 20 yılı aşkın süredir deriyle uzun süreli temas edecek ürünlerin nikel salınımları ile ilgili düzenlemeler yapılmasına karşın, nikelin en sık kontakt alerjen olmaya devam etmesi şaşırtıcı değildir.⁴¹ Günlük yaşamda nikelle temastan kaçınmak, pratikte çok zordur.

2.3.3.2 Nikelle Yama Testi

Avrupa standart yama testi serisinde nikel, vazelin içerisinde %5 konsantrasyonda nikel sülfat heksahidrat olarak test edilmektedir.¹⁴ Bu konsantrasyonda uygulanan test sonucunda cm²’de 2 mg nikel maruz kalınmaktadır.³¹ Kuzey Amerika standart yama testi serisi, uluslararası standart yama testi serisi ve Japon standart yama testi serilerinde vazelin içerisinde %2,5 konsantrasyonda nikel sülfat heksahidrat ile test yapılmaktadır.³¹ Yüzde 2,5 konsantrasyon ile yapılan testlerde duyarlılığın düştüğü saptanmış olup, nikel pozitifliklerinin daha duyarlı bir biçimde saptanabilmesi için %5’lik konsantrasyonun güvenli ve uygun olduğu görülmüştür.⁴⁹ Diğer standart seri metalleri olan krom ve kobalta göre nikel sülfat heksahidrat (%5 vazelinde) daha az iritan reaksiyona neden olmaktadır.³¹

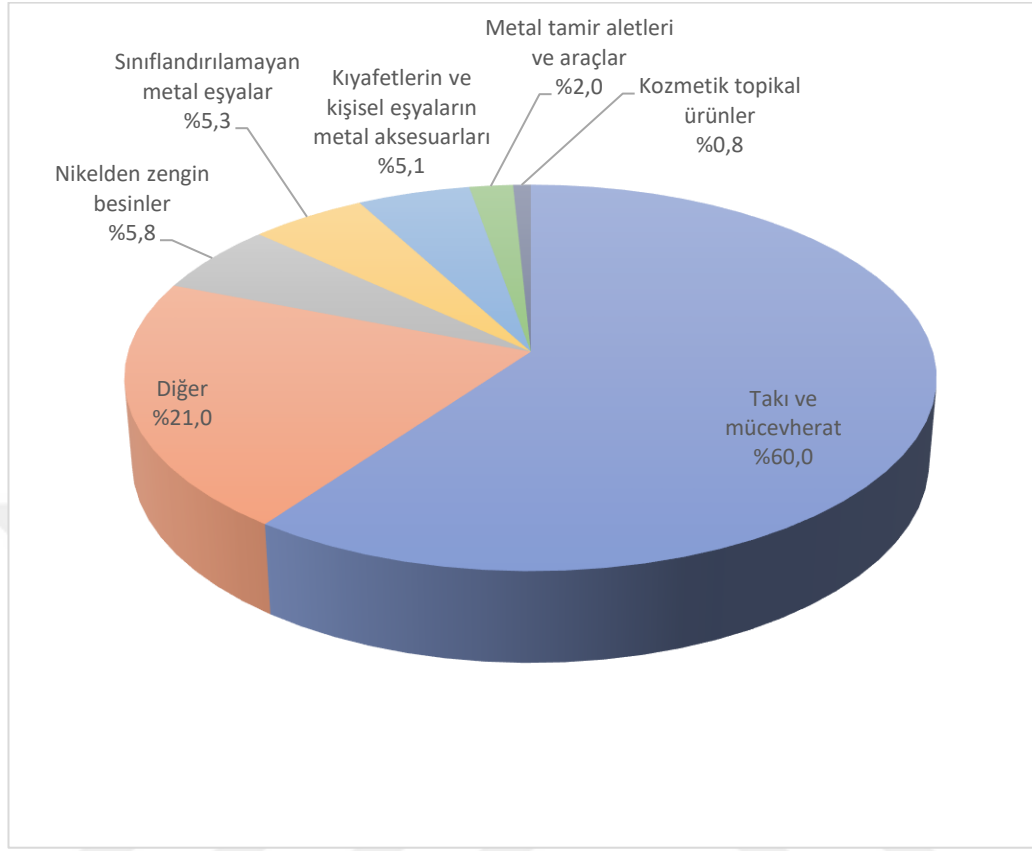
İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Alerji Birimimizde de nikel sülfat heksahidrat vazelin içerisinde %5 konsantrasyonda test edilmektedir.¹

2.3.3.3 Nikel ile Duyarlanma Yolları ve Temas Kaynakları

Nikel duyarlanmasının en sık nedeni, kulak deldirme ve *piercing* modasıdır.¹ Bunun dışında; imitasyon takılar, giysilerin metal aksesuarları, metal eşyalar-aletler, kozmetik ürünler, ortopedik implant ve çiviler, ağız-diş protezleri, diş telleri ve diğer dental malzemeler nikel temasına neden olabilir.^{31,34} Besinler, vitamin takviyeleri ve içme suyu ile sistemik yolla temas olabildiği gibi; soğutma ve kesme sıvıları, metal tamir aletleri ve araçlar, anahtarlar, madeni paralar, diş hekimliğinde kullanılan alaşımlar, müzik aletleri, bilgisayarlar aracılığıyla farklı biçimlerde mesleksel temas da söz konusu olabilir.⁵⁰ Günümüzde uygulanma sıklığı giderek artan; perkütan endovasküler girişimler kapsamında “stentler”, “klipsler”, ASD kapatma cihazları (“*closure device*”) ve kardiyak *pacemaker*’lar nikel temas kaynağı olarak karşımıza çıkabilmektedir.^{33,51}

Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu (*North American Contact Dermatitis Group*) (NACDG) 2001-2014 yılları arasında nikel ile kontakt duyarlanma saptanan 6009 hastanın en önemli temas kaynağının takılar, nikelden zengin besinler ve kıyafet ya da kişisel eşyaların metal aksesuarları olduğunu bildirmiştir (Grafik 1).⁵²

Grafik 1. Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu (NACDG) tarafından bildirilen en önemli nikel temas kaynakları (n=6009)⁵²



Takılar ve mücevherat, en sık tespit edilen nikel temas kaynağıdır.⁵² Buna paralel olarak nikel alerjisi kadınlarda, erkeklere oranla daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Nikel duyarlanması olan bireylerde, atopik hastalık prevalansının daha yüksek saptandığı çalışmalar bulunmaktadır.⁵² Atopik dermatitli çocuk ve erişkinlerde nikelle kontakt duyarlanma sıklığının, atopik olmayan popülasyondan daha fazla olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur.^{53,54} Ancak, atopik bireylerde nikel kontakt duyarlanmasının, atopik olmayanlarla benzer olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁵⁵ Nikel duyarlanması ile atopi arasındaki ilişki tartışmalı gözükmemektedir.

Bir objeden, cm² başına düşen nikel iyonu salınımı ve buna paralel olarak deri yüzeyinde biriken nikel miktarı duyarlanma riskini belirleyen ana faktördür.³¹ Haftada 0,5 µg/cm² nikel salınımı güvenli üst sınır olarak belirlenmiştir.³¹ Ancak daha düşük nikel düzeylerinin de duyarlanmış kişilerde ekzematöz reaksiyon oluşumuna neden olabildiği gösterilmiştir.²⁹ Bunun dışında, epiderminin hasar gördüğü durumlarda ya da göz kapağı gibi derinin ince olduğu alanlarda bu limitin altındaki değerler kolaylıkla

ekzema oluşumuna neden olabilmektedir. Ancak nikelle duyarlanmış bireylerin çoğunda 0,5 µg/cm²/hafta miktarının altındaki salınımlar ekzematöz reaksiyonlara neden olmamaktadır.¹⁶

Deri yüzeyindeki nikel iyonu miktarını ölçen direkt yöntemler olduğu gibi, metal bir objeden serbestleşen nikel iyonu miktarını ölçmeye yarayan indirekt yöntemler de mevcuttur.³¹ Objelerden salınım gösteren nikel iyonu miktarları çeşitli kimyasal metotlarla ölçülebilir. Yapay terde nikel salınımının ölçülmesi, Avrupa'daki yasal düzenlemeler için altın standart test olarak kabul edilmektedir.³¹ Metal objenin yapay ter solüsyonu içinde 1 hafta bekletilmesinden sonra, solüsyondaki nikel iyonu miktarının ölçülmesi prensibine dayanan bir testtir. Bir objede ya da sıvıdaki nikel iyonu miktarı X-ışını floresansı ve X-ışını fotoelektron spektrometresi gibi metotlarla belirlenebilmektedir. Bu yöntemler pahalı, zahmetli ve pratik olmayan uygulamalardır. Standardize metotlar olmaları nedeniyle bilimsel araştırmalar ve yasal denetlemeler için uygun olmakla beraber, hasta özelinde inceleme için kullanılmaları güçtür.

Pratikte kolorimetrik “dimetilglioksim (DMG) spot testi” ya da diğer adıyla “nikel spot testi” kullanışlı olabilmektedir.¹ Pamuklu bir çubuğun test sıvısına batırılması ve şüpheli objenin çubukla 1 dakika kadar ovalanması gerekir. Pamuğun ucunun pembe-kırmızı renge boyanması testin pozitifleştiği anlamına gelir. Amonyak içeren bazik ortamda nikel iyonları ile dimetilglioksimin şelat oluşturması pembe-kırmızı bir renk oluşumuna yol açar.⁵⁶ Test edilen objeden 10 ppm üzeri nikel iyonu serbestleşmesini ya da haftalık 0,5 µg/cm² üzerindeki salınım miktarlarını tespit edebilmektedir.¹⁶ Bu yöntemin duyarlılığı %59, özgüllüğü ise %97,5'tir.⁵⁶ Bu test sayesinde, güncel klinik durumdan sorumlu obje pratik olarak tespit edilebilmektedir. Evde kişisel uygulama için üretilmiş DMG solüsyonları ticari olarak da satılmaktadır. Bu sayede nikel duyarlanması olan kişi, bireysel eşyalarındaki nikel salınımlarını takip edebilme ve temasını kontrol edebilme olanağına sahip olmaktadır.

Nikel duyarlanması olan kişiler, metal teması ile ilgili bazı önlemler almış olabilirler. Metal eşyalarının yüzeylerini oje ile kapatmaları bu önlemlerden biridir. Ancak bunun sonucunda oje alerjenleri ile duyarlanma ve metal temas yerlerinde de oje alerjenleri ile ekzematöz reaksiyonlar görülebildiği bildirilmiştir.⁵⁷

Nikel temasının çok yaygın olmasına karşın, neden yalnızca bazı bireylerde kontakt duyarlanmaya yol açtığı araştırma konusu olmuştur. Çevresel ve genetik faktörlerle ilişkili olarak bazı bireylerin nikel karşı tolerans geliştirdiği gözlenmiştir.

Kulak deldirme öncesi diş teli tedavisi uygulanan adölesanlarda, nikel duyarlanmasının anlamlı derecede daha az görüldüğü çalışmalar dikkati çekmiştir.⁵⁸ Bu çalışmaları destekleyecek başka bir gözlem ise; Norveç ve Rusya'nın birbirine komşu sınır bölgesinde yaşayan kadınlar arasında nikel duyarlanmasındaki belirgin fark olmuştur.⁵⁵ Her iki bölgede yaşayan kadınlarda, kulak deldirme prevalansı eşit olmasına karşın, nikel duyarlanma sıklığı Rusya tarafında oldukça düşük saptanmıştır. Bunun nedeninin, Rusya tarafında bulunan iki nikel rafinerisinin içme suyunu kirletmesi ve Rus kadınların yüksek miktarda oral nikel maruz kalması olduğu sonucuna varılmıştır. Hayvan deneylerinde de bu gözlemler doğrulanmıştır. Deriden önce oral yolla nikel temasının, regülatör T hücrelerinin oluşumuna neden olduğu ve nikel spesifik IL-10 üretimine yol açarak, nikel toleransından sorumlu olduğu gözlenmiştir.⁵⁹ Hayvan deneyi modellerinde deriden önce sistemik yüksek doz ve uzun süre temasın, nikel toleransını doğru orantılı olarak arttırdığı ve duyarlanma riskini düşürdüğü gözlenmiştir.⁶⁰

2.3.3.4 Nikele Bağlı Alerjik Kontakt Dermatit

Tarihsel olarak nikel dermatiti, 1889 yılında metal kaplama endüstrisi işçilerinde kol ve ön kol ekzeması olarak tanımlanmıştır.¹⁶ Ağır çalışma koşulları, koruyucu ekipman eksikliği, endüstriyel hijyen şartlarının eksik olmasına bağlı yüksek miktarda nikel maruz kalındığı ve buna bağlı hem İKD hem de AKD tablosunun endüstri işçilerindeki reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁶ Meslek dışı ilk nikel dermatiti 1931'de gözlük çerçevesine bağlı kontakt dermatit olarak bildirilmiştir. 1950 ve 1960'lı yıllarda Calnan⁶¹ ve Marcussen⁶² tarafından geniş hasta serileri şeklinde kıyafet ve iç çamaşırı metal aksesuarlarına bağlı nikel dermatiti olguları bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, metal objenin temas yerindeki ekzematöz tabloya "primer erüpsiyon" adını vermişlerdir.¹⁶ Sorumlu obje ile temasın uzaması durumunda, temas yeri dışında; ellerde dishidroiform lezyonlar, fleksural alanda ve göz kapaklarında ekzema gözlemlenmiştir. Bu duruma ise "sekonder erüpsiyon" ismini vermişlerdir.¹⁶ Bu tablonun deriden nikel iyonu emilimine ve nikelin hematojen yolla yayılmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.¹⁶

Günümüzde, sistemik nikel teması ile ortaya çıkan SAD ile sekonder erüpsiyonun aynı kavramlar olduğu bilinmektedir. Primer erüpsiyona, diğer bir deyişle duyarlanmaya neden olan objeler yıllar içinde değişim göstermiştir. Kültür, yaşam tarzı ve modadaki değişimlere paralel olarak; kıyafet ve iç çamaşırı metal aksesuarlarından, kot pantolon düğmelerine ve daha sonra küpe, *piercing* ve imitasyon

takılara doğru bir değişim izlenmiştir.¹⁶ Günümüzde de nikel AKD en sık metalik bir eşya ile temas yerinde ekzematöz reaksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır.⁵² Nikele bağlı meslek dışı AKD'ye en sık neden olan metal eşyalar imitasyon takılar ve giysilerin metal aksesuarlarıdır.⁵²

Nikele inhalasyon yoluyla, oral, transkütan ve metalik implantlar (cerrahi implantlar, diş braketleri vb.) aracılığıyla temas edilmesi SAD'a yol açabilmektedir.³¹ Sistemik nikel dermatiti; dishidroziform veziküler el-ayak ekzeması, fleksural ekzema, eski nikel ekzeması alanlarında alevlenme, Baboon sendromu, jeneralize ekzema şeklinde görülebilmektedir.¹¹

Nikel içeriği yüksek besinlerin başında; tam buğday, çavdar, yulaf, darı, kakao, çikolata, çay, jelatin, kabartma tozu, soya ürünleri, barbunya, bezelye, mercimek, yer fıstığı, nohut, kuru meyveler, konserve gıda ve içecekler, kabuklu deniz ürünleri, ay çekirdeği, fındık, ceviz, badem ezmesi, ton balığı, somon, uskumru, bira ve şarap gelmektedir.⁶³ Bunlar dışında domates, soğan, havuç gibi sık tüketilen gıdalarda, şebeke sularında (musluk suyu veya arıtma suyu), metal kutu içeceklerde, çelik tencerelerde pişen yemeklerde ve çelik çaydanlıkta kaynatılan sularda da yüksek miktarlarda nikel bulunabilir.^{1,63} Besinlerdeki nikel miktarı ürünün kendisi kadar yetiştirildiği toprağın doğal özelliği, kullanılan gübre ve toprağın endüstriyel atıklarla kirletilmiş olmasına göre değişebilir.⁶³

Deneyssel bazı çalışmalarda, nikel bağlı SAD tablosunun doza bağımlı olduğu ve reaksiyon şiddetinin bir önceki reaksiyonun şiddeti ile orantılı olduğu saptanmıştır.¹⁶ Nikel kontakt duyarlanması olan bireylerde; oral yolla 0,5 mg ve altındaki miktarlarda nikel (element formunda) alımının çok az kişide reaksiyona neden olduğu, 5,6 mg dozunda alındığında ise çoğunda reaksiyona neden olduğu tespit edilmiştir.⁶⁴ Deneyssel çalışmalardaki yüksek nikel miktarlarının aksine, günlük diyetle ortalama 100-300 µg nikel maruz kalınmaktadır.¹¹ Ancak sistemik nikel emiliminin alkol alımından, ilaçlardan ve tüketilen gıdaların bileşiminden etkilendiği bilinmektedir.¹¹

Nikele bağlı klasik ekzematöz reaksiyonlar dışında; deride papüler/foliküler tipte lezyonlar ve likenoid lezyonlar da olabilmektedir. Oral mukozada likenoid, eroziv, hiperplastik stomatit lezyonlarına da yol açabilmektedir.^{31,65}

2.3.3.5 Nikele Bağlı Mesleksel AKD

Teknolojinin gelişmesi, endüstriyel hijyenin sağlanması ve uygun koruyucu ekipmanlar sayesinde ağır metal sanayii ve metal kaplama sektöründe nikel ekzeması sıklığı azalmıştır.¹⁶ Ancak yine de belirli meslek grupları nikel teması açısından risk altındadır. Nikele bağlı AKD'nin sık görüldüğü meslek grupları; metal endüstrisi işçileri, inşaat sektörü çalışanları, sağlık çalışanları ve hizmet sektörü çalışanları gibidir.³¹ Metal aletler ve makinalar, soğutma ve kesme sıvıları, anahtarlar, elektronik ürünler, örgü şişleri, dental malzemeler, müzik aletleri, bozuk paralar ve hatta dermatoskop gibi ürünler nikel mesleksel AKD'den sorumlu obje olarak karşımıza çıkabilmektedir.³¹ Bireysel yaşamda olduğu gibi, meslek hayatında da nikel teması çok çeşitli kaynaklar aracılığıyla meydana gelebilir. Bunun başlıca nedeni nikel ve nikel içeren alaşımların farklı sektörlerde ve farklı biçimlerde geniş kullanım alanlarının olmasıdır.⁴⁸

Amerikan Kontakt Dermatit Cemiyeti tarafından 2000'li yıllardan itibaren kontakt alerjenlerle ilgili farkındalığı arttırmak için yılın alerjeni belirlenmektedir.⁶⁶ Nikel, en yaygın kontakt alerjen olmanın yanında çok çeşitli duyarlanma yollarına sahiptir; bu nedenle Amerikan Kontakt Dermatit Cemiyeti tarafından 2008 yılının kontakt alerjeni seçilmiştir.⁶⁶

AKD'den sorumlu olan nikel temasının iş yeri kaynaklı mı, yoksa günlük hayattaki temaslara mı bağlı olduğunu belirlemek her zaman kolay olmamaktadır.¹⁶ Nikel temas kaynaklarının çok çeşitli olması, nikele bağlı mesleksel AKD tanısını güçleştirmektedir.

2.3.3.6 Temasın Azaltılması ve İlgili Yasal Düzenlemeler

En sık görülen kontakt alerjen olması ve buna paralel olarak toplum sağlığını etkilemesi nedeniyle, nikel duyarlanmasının azaltılmasına yönelik bir dizi tedbir alınması zorunlu hale gelmiştir. Nikel ile duyarlanma kaynaklarının tespit edilmesi bu önlemlerin çıkış noktası olmuştur. Kadınlarda ve kız çocuklarındaki yüksek prevalans dikkatleri ilk olarak takılara yöneltmiştir.

Nikel kaynaklarının tespitinin ardından temasın azaltılarak, nikel duyarlanmasının önüne geçilebileceği düşünülmüştür. 1990 yılında ilk olarak Danimarka'da takılar, düğmeler, gözlük çerçeveleri ve bileklikler gibi iyi tanımlanmış metal eşyalarla ilgili nikel düzenlemesi yapılmıştır.^{16,67} 2000 yılında Avrupa Birliği de kulak delme ya da *piercing* deliği oluşturmada kullanılan (epitelizasyona kadar kullanılan) metal aparatlarda nikel oranını %0,05 ile sınırlandırmış ve 1994 yılındaki

nikel direktifini zorunlu hale getirmiştir.⁶⁷ 2005 yılında ise, epitelizasyon sonrası da deriye temas eden bütün penetran metal objelerden nikel salınım miktarının haftada 0,2 µg/cm²'yi geçmemesi şeklinde bir düzenleme getirilmiştir.⁶⁸ Aynı yönetmelikte kapsam genişletilerek deri ile uzun süreli ve direkt teması olacak ürünlerle ilgili düzenlemeler de yapılmıştır.⁶⁸ Penetran objeler haricindeki, uzun süreli ve direkt deri teması olan ürünlerden haftalık nikel salınımının 0,5 µg/cm²'yi geçmemesi gerektiği yönetmeliğe girmiştir.⁶⁷ Bu kapsamdaki metal objelerin 2 yıl boyunca limit değerlerin üzerinde salınım göstermemesi de gerekmektedir. Daha yaygın ve yoğun teknolojik ürün kullanımı nedeniyle önemli bir nikel temas kaynağı olan cep telefonları da 2009 yılında bu yönetmelikteki eşyalara dahil edilmiştir.^{16,69} 2009 yönetmeliği de Avrupa Birliği Nikel Yönetmeliği, Avrupa ülkelerine ihraç edilecek ürünlerin kimyasal içeriklerinin insan ve çevre sağlığı yönünden yasal olarak düzenlendiği, *REACH* (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) adı altındaki tüzüğün içine alınmıştır.⁶⁹ Bu tüzük Avrupa ülkelerine ihracat yapacak ülkeleri de etkilemektedir. Bu tüzükte deri ile “uzun süreli ve direkt temas” kavramı aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:⁷⁰

- 2 hafta içinde; en az 10 dakikalık sürelerle, 3 veya daha fazla kez deri teması
- 2 hafta içinde; 30 dakikalık en az 1 kez deri teması

Ülkemizde, 23 Haziran 2017 tarihinde nikel kısıtlaması ile ilgili benzer bir yönetmelik yayınlanmıştır. “Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkındaki Yönetmelik” içerisindeki 17 numaralı ekin 27. maddesinde nikel ile ilgili düzenlemelerin ayrıntısı yer almaktadır.⁷¹ Yönetmelikte düzenlemenin yayınlandığı tarihten 6 ay sonra yürürlüğe gireceği belirtilmiştir.⁷¹ Ülkemizdeki yönetmeliğin ayrıntısı Tablo 7’de gösterilmiştir.⁷¹

Tablo 7. Türkiye’de nikel düzenlemesi ile ilgili yürürlükte olan yönetmelik⁷¹

Maddenin, grubunun karışımının adı	madde veya	Kısıtlama şartları
27. Nikel CAS No. 7440-02-0 EC No 231-111-4 ve bileşikleri		1. Aşağıda yer alan durumlarda kullanılamaz: a) Kulağa ve vücudun diğer kısımlarına delinerek takılan metallerde nikel salınım hızı 0,2’den ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hafta}$) (taşınım sınırı) daha az olmadıkça b) Cilt ile doğrudan ve uzun süreli temas etmesi söz konusu olan eşyalarda, örneğin: -küpe, -kolye, bilezik ve zincirler, halhal, yüzük, -kol saati, saat kordonu ve gergi, -giysilerde çitçit, fermuar, gergi ve metal işaret olarak. Cilt ile doğrudan veya uzun süreli temas eden eşyalardan nikel salınım hızı 0,5’ten ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hafta}$) aşıyorsa. 2. Birinci paragrafta belirtilen eşyalar, aynı paragrafta belirtilen koşullara uymadıkça piyasaya arz edilemezler. 3. Türk Standartları Enstitüsü (TSE) veya Avrupa Standardizasyon Komitesi (CEN) tarafından kabul edilen standartlar eşyaların birinci ve ikinci paragrafta uygunluğunu göstermek için test yöntemleri olarak kullanılacaktır.

Yukarıdaki tablodan ülkemizdeki düzenlemenin kıyafet metal aksesuarları ve takılarla sınırlı olduğu anlaşılmaktadır.

2.3.4 Kobalt

2.3.4.1 Özellikleri ve Kullanım Alanları

Sert, manyetik özelliklere sahip, gümüş-beyaz renkte, parlak ve kırılğan bir elementtir.⁷² Doğada metalik formda bulunmaz ve sıklıkla, nikel ve bakır

madenciliğinin bir yan ürünü olarak elde edilir.⁷² Kobaltın çoğu Afrika kıtasından çıkarılır.¹⁶ Yer kabuğunda diğer metallerle birlikte bulunduğu için, saflaştırılması çok uzun süreçler gerektirir. Sıklıkla süper alaşımlar (nikel ve demir ile birlikte), ultra sertlikte kesici malzemeler, boyalar ve mıknatıslar oluşturmak için kullanılır.⁷² Mavi renk porselen, cam ve seramik boyalarında kobalt sık kullanılan bir elementtir.¹ Dental malzemelerin, ortopedik protezlerin, pillerin, deri ürünlerin ve çimentonun da içeriğinde bulunur.¹⁶ Nikelle doğada olan beraberlikleri, nikel içeren birçok metal eşyada bulunmasının başlıca nedenidir. Bu nedenle imitasyon takılar, kıyafetlerin metal aksesuarları, metal alet ve eşyalar gibi nikel temas kaynakları kobalt duyarlanması için de riskli olarak kabul edilmektedir. Özellikle koyu gri, siyah renklerdeki ve mat görünümdeki takılarda daha yoğun bulunduğu gözlemlenmiştir.⁷³ Metal aletlere ve araçlara sertlik ve sağlamlık kazandırmak için kullanıldığı için metal tamir aletlerinde (matkap uçları ve çekiç başları gibi) ve araçlarında daha yüksek miktarlarda bulunur. Kobalt aynı zamanda B12 vitaminin yapısında bulunur ve insan vücudu için esansiyeldir.^{1,72}

Kobalt, deri dışında solunum sistemi için de alerjen bir metaldir. Mesleksel kobalt temasına bağlı, Tip I hipersensitivite aracılığıyla alerjik astım gelişebildiği bilinmektedir.⁷⁴ Bunun dışında ağır metal pnömokonyozu nedenlerinden biridir.⁷⁴

2.3.4.2 Kobaltla Yama Testi

Kobalt, Avrupa standart yama testi serisi dahil olmak üzere, yaygın kullanım alanı olan bütün yama testi serilerinde, vazelin içerisinde %1 konsantrasyonda kobalt klorür olarak test edilmektedir.⁷⁵ Kobalt klorürün %1'lik konsantrasyonunun, %0,5'lik konsantrasyonuna göre kontakt duyarlanmayı değerlendirmek için daha uygun olduğu görülmüştür.⁷⁵ Ancak bu dozlarda foliküler veya poral iritan reaksiyonların daha sık görülebileceği akılda tutulmalıdır. Kobalta bağlı bir diğer iritan reaksiyon ise, farklı kobalt tuzları ile %8'e varan oranlarda görülen peteşiyel reaksiyonlardır.^{76,77}

2.3.4.3 Kobalta Bağlı Alerjik Kontakt Dermatit

Kobalt duyarlanması, sıklıkla nikel veya krom duyarlanması ile birlikte meydana gelir.⁴⁰ Nikel alaşımları içeren metal eşya ve ürünlerin birçoğunda, kobalt da tespit edilebilir düzeylerde bulunabilir.⁷³

Kobalta bağlı AKD, sıklıkla ekzematöz reaksiyonlar ile karakterizedir, bunun dışında dövmelelerdeki boyalara bağlı granümatöz reaksiyonlara, fotokontakt dermatit ve stomatit tablolarına da yol açabildiği bilinmektedir.^{16,73} Amerikan Kontakt Dermatit Cemiyeti tarafından, 2016 yılının kontakt alerjeni seçilmiştir.^{66,73}

Nikel ve krom ile temas kaynaklarının benzer olması, neden oldukları klinik tabloların da benzerliğine yol açmaktadır. Kobalt; krom ile birlikte deri ve çimento alerjisi olarak karşımıza çıkabildiği gibi, nikel ile birlikte metal takı ve giysilerdeki metal aksesuarlarda da alerjen olarak bulunabilir.⁷⁸ Medikal implantlar, dental malzemeler ve ortopedik protezler de kobalt duyarlanması için kaynak oluşturabilirler.^{16,73} Nikel, kobalt ve kromun periyodik tabloda farklı sütunlarda yer almaları ve izole kobalt pozitifliğinin de klinikle uyumlu olabilmesi nedeniyle, bu metallerle duyarlanmalar “bağlaşım alerjisi” (*Kopplungsallergie*) olarak değerlendirilmektedir.⁷⁸

İzole kobalt pozitifliği nadir olmamakla birlikte, bu durumda kobalt temas kaynağını belirlemek ve klinik uyumu değerlendirmek daha zor olabilmektedir.⁷⁵ Kobalt ile sistemik AKD vakaları da bildirilmiştir.⁶⁴

Nikel spot testine benzer şekilde, metal eşya ya da cisimlerdeki kobalt iyonu salınımını gösteren kolorimetrik testler geliştirilmiştir. Test ayırıcı olan disodyum-1-nitrozo-2-naftol-3,6-disulfonatu içeren solüsyon 8,3 ppm üzerindeki kobalt iyonu miktarını tespit edebilmektedir.⁷⁹ Kobalt ile test reaktantının tepkimesi sonucu test solüsyonunun sarıdan turuncu-kırmızıya dönmesi pozitiflik anlamına gelir.

2.3.4.4 Kobalta Bağlı Mesleksel Alerjik Kontakt Dermatit

Ağır metal sanayii işçileri, cam ve seramik sektörü işçileri, metal işçileri ve inşaat sektörü çalışanları kobaltla mesleksel AKD gelişimi açısından risk grubundadırlar.³⁰

Kobalt alerjisinin en sık görüldüğü meslek gruplarından biri inşaat işçileridir. İnşaat işçilerinde, krom ile birlikte çimento alerjisi olarak bulunur.⁴³ Metal işçilerinde ve metal alet kullanımına bağlı durumlarda ise nikelle beraber mesleksel AKD’ye neden olabilir. Ağır metal sanayii işçilerinde ise, yalnızca kobaltın sorumlu olduğu mesleksel AKD tabloları görülebilmektedir.¹⁶

2.3.5 Krom

2.3.5.1 Özellikleri ve Kullanım Alanları

Doğadan kromit cevheri halinde çıkarılır.¹⁶ Oda sıcaklığında katı fazda bulunan, parlak, gümüşü gri renge sahip bir metaldir. Bileşikleri yeşil, sarı, kırmızı ve turuncu gibi canlı ve parlak renklere sahip olabilir. Çevremizde yaygın bulunan krom formları; heksavalent krom (+6 değerlikli, Krom [VI]), trivalent krom (+3 değerlikli, Krom [III]), bivalent krom (+2 değerlikli, Krom [II]) ve metalik kromdur.¹⁶

Nikelle birlikte, paslanmaz çeliğin elde edilmesinde de kullanılır. Paslanmaz çelikteki krom miktarı, paslanmaya ve korozyona direnci artırır. Boya, cila ve astarların kalıcılığını arttırarak, paslanmaya karşı direnci arttırmaya yarar.¹⁶ Çimentonun temel bileşenlerinden biri olup, tuzları da deri tabaklanmasında kullanılır.¹⁶

Bir ürünün krom ile kaplanması işlemine “kromaj” adı verilir. Kromaj; otomobil parçaları, ev aletleri ya da birçok farklı metalik ürüne parlaklık verilmesini sağlayan bir işlemdir. Paslanmaya ve korozyona direnci arttırmak için önce nikelaj, ardından kromaj işlemi de sık yapılan bir uygulamadır.

Kromun endüstriyel faydalarının yanında, insan sağlığını etkileyen birçok yan etkisi de olmaktadır. Kontakt alerjen olmasının haricinde, karsinogenik, kostik ve toksik yan etkilere de sahiptir. Yüksek konsantrasyonda krom (VI)’nın deriye temas etmesi ülserlere yol açabilir.¹⁶

Kromun ana temas kaynaklarından olan çimentonun da direkt kostik etkisi bulunmaktadır. Çimento harç haline getirildiğinde, pH derecesi 10-14 arasında değişen ileri derecede alkali bir malzemeye dönüşür.⁸⁰ Alkali özelliği nedeniyle çoğunlukla deri ile ilk temasta ağrı ya da yanma hissine neden olmaz, ancak temastan birkaç saat sonra 2-3. derece yanıklarla kendini gösterebilir.⁸⁰ Genellikle inşaat işçilerinde ve alt ekstremitelerde görülen bu yanıkların, erken farkedilmesi ve çimentonun dekontamine edilmesi önemlidir.⁸⁰ Harç haline getirilmiş, yüksek pH derecesine sahip çimento, krom (VI) oluşumu için ideal alkali ortamı sağlar.

Hekzavalent krom, suda çözünebilir olması ve deriden kolayca penetre olması nedeniyle, kroma bağlı kontakt duyarlanmanın esas sorumlusu kabul edilmektedir. Ancak haptent özelliği gösteren krom formu, trivalent kromdur. Hekzavalent krom, epidermisten penetre olduktan sonra krom(III)’e indirgenir ve kroma karşı Tip IV reaksiyonu başlatır.¹⁶ Trivalent krom haptent özelliğine sahip olmasına karşın, suda yeterince çözünemediği için epidermisten geçişi sınırlıdır. Ancak krom(III) dahil olmak üzere, diğer birçok krom bileşiğinin yeterli süre deriyle temas ettiklerinde kontakt duyarlanma yapabildikleri ya da duyarlanmış kişide AKD’yi tetikleyebildikleri de bilinmektedir.⁸¹ Metalik kromun ise duyarlandırıcı özelliğinin olmadığı düşünülmektedir.

2.3.5.2 Krom ile Yama Testi

Krom, Avrupa standart yama testi serisinde, vazelin içerisinde %0,5’lik konsantrasyonda potasyum dikromat olarak test edilmektedir.⁴⁷ Bunun dışında

amonyum kromat %1, sodyum dikromat %0,1 de yama testlerinde kullanılmıştır.¹⁶ Günümüzde %0,5'lik potasyum dikromat ve %0,25'lik potasyum dikromat en sık kullanılan tuzlardır. Potasyum dikromat, hegzavalent krom içerdiği için iritan etkileri olabilmekte ve bu nedenle yama testlerinde yanlış pozitif reaksiyonlara yol açabilmektedir. Potasyum dikromatın %0,25 konsantrasyonunda ise iritan reaksiyonlar daha az olmasına karşın, pozitiflikleri yakalama gücü de azalmaktadır.¹⁶ Kuzey Amerika standart yama testi serisi ve uluslararası standart yama testi serilerinde, %0,25'lik konsantrasyonda test uygulanmaktadır.¹⁶ Yine de pozitifliklerin gözden kaçırılmaması açısından, %0,5 konsantrasyonun daha üstün olduğu vurgulanmaktadır.¹⁶

2.3.5.3 Kroma Bağlı Alerjik Kontakt Dermatit

Kroma bağlı duyarlanmanın en sık kaynağı çimento ve deri ürünlerdir.⁸² Bunun dışında boyalar (tekstil boyaları vb.), krom kaplı metal ürünler, metal aletler, takılar da krom içerebilir.⁸² Çimentonun; üretim, depolanma ve nakliyat sürecindeki temasından ziyade, su ile harç haline getirildikten sonra kullanımı duyarlanma riskini arttırmaktadır. Su ile karıştırılması sonrası oluşan, çimento harcında ortam pH'sı alkali yöne doğru kayar ve böylece bileşimindeki krom (III), krom (VI)'ya yükseltgenmiş olur. Çimento harcı, kuru haldeki çimentodan çok daha yüksek miktarlarda krom (VI) içerir. Benzer şekilde, deri tabaklanması esnasında kullanılan krom tuzları da +3 değerliklidir. Krom (III), hegzavalent kroma göre çok daha az duyarlandırıcı özelliğe sahiptir.⁸² Tabaklanmış derinin son ürün haline getirilmesi sürecinde sıcaklık ve pH değişiklikleri krom (III)'ün bir kısmının hegzavalent kroma dönüşümüne yol açar. Buna bağlı olarak ayakkabı, eldiven, kıyafet ve kemer gibi deri ürünlerde tabaklanma işlemindeki hallerinden daha fazla miktarda hegzavalent krom bulunur. Böylece, deri ürünler kroma bağlı meslek dışı AKD'de en önemli temas kaynaklarından biri olarak karşımıza çıkarlar.¹⁶

Krom temas kaynaklarının da nikel gibi çeşitli olması nedeniyle, objelerdeki krom miktarını tespit eden indirekt metotlar geliştirilmiştir. Difenilkarbazid (DPC) testi, 0,5 ppm üzerindeki Krom (VI) miktarını tespit edebilen kolorimetrik bir testtir.⁸³ Ancak solüsyonun uygulamadan hemen önce hazırlanması gerekmektedir, aksi halde stabilitesini yitirmektedir.⁸³ Bu sebeple, nikel spot testinden farklı olarak, kişisel kullanıma sunulması mevcut haliyle olası gözükmemektedir.

Kroma bağlı AKD, sıklıkla ekzematöz reaksiyonlar ile karakterizedir. Çimento ve deri ürünler en sık temas kaynakları olduğu için, lezyonlar genellikle el ve ayak

bölgelerinde yerleşir.⁸² Deri aksesuarların çeşitliliği, lezyonların yerleşimini de etkileyebilmektedir.⁸⁴ Bunun dışında, çimento tozlarının havada uçuşmasına bağlı olarak yüz-boyun, ön kollar, eller başta olmak üzere açıkta kalan deri alanlarında gelişen “*airborne*” ekzema tablosu da sık görülebilmektedir.¹

Nikel ile sistemik temasa benzer şekilde, sistemik krom teması ile de dishidroiform el-ayak ekzeması ve jeneralize ekzema bildirilmiştir.⁶⁴

2.3.5.4 Kroma Bağlı Mesleksel Alerjik Kontakt Dermatit

Kroma bağlı mesleksel AKD'deki ana temas kaynağı çimentodur.⁸² Bununla ilişkili olarak, inşaat sektörü çalışanları kromla duyarlanmanın en sık görüldüğü meslek grubudur.¹⁶ Avrupa genel popülasyonunda; krom duyarlanması sıklığı %1 civarında^{35,42} iken, inşaat sektörü çalışanlarında bu oranın %10'lara⁴³ vardığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

İnşaat sektörü çalışanlarındaki krom alerjisi prevalansının yüksek oluşu, sağlık başta olmak üzere, işgücü ve sosyal kayıplara neden olarak hem kişisel hem de toplumsal sorunlara yol açabilmektedir. İnşaat sektörü içinde de en riskli grup çimento harcıyla direkt ve uzun süreli teması olan duvar ve sıva ustalarıdır. Bunlar dışında, inşaat sektörü içinde çimento ile temasın olduğu birçok farklı iş kolunun varlığı akılda tutulmalıdır.

İnşaat işçilerinin yanı sıra; metal işçileri, elektro-kaplama işi ile uğraşanlar, deri işçileri de kromla duyarlanma açısından riskli meslek gruplarıdır.⁸² Deri tabaklama işçilerinde, kromla duyarlanmanın göreceli olarak beklenenden düşük olmasının nedeni kullanılan krom tuzunun +3 değerlikli olmasıdır.¹⁶

2.3.5.5 Temasın Önlenmesi ve İlgili Yasal Düzenlemeler

Krom duyarlanmasının başlıca nedenlerinden birinin çimentodaki hegzavalent krom olduğunun anlaşılmasının ardından, Kuzey Avrupa ülkelerinde çimento ile ilgili yasal düzenlemeler yapılmıştır. 1980'li yıllarda bu düzenlemeler yürürlüğe konmuştur.¹⁶

Suda çözünürlüğü yüksek olan ve krom alerjisinin ana sorumlusu olan hegzavalent krom miktarının azaltılmasına yönelik önlemler alınmıştır. Çimentoda yoğun olarak bulunan +3 değerliğe sahip kromun, hegzavalent kroma dönüşümünü azaltmak için çimentolara demir sülfat eklenmiştir.¹⁶ Kuzey Avrupa ülkelerindeki düzenlemenin ardından, inşaat işçilerinde krom alerjisi prevalansı belirgin biçimde azalmıştır, ancak Avrupa genelinde çimentoya bağlı krom alerjisi sıklığı yüksek seyretmeye devam etmiştir.¹⁶

İskandinav ülkelerindeki epidemiyolojik veriler, 2005 yılında Avrupa Birliği'nde benzer kararların alınmasına neden olmuştur. Buna göre; çimento ve çimento içeren karışımlardaki hegzavalent krom miktarının 2 ppm'in üzerine çıkmaması gerekmektedir.⁸⁵

Çimentodaki düzenlemelerden sonra, özellikle kadınlarda kroma bağlı deri eşya ve giysi alerjilerinde bir artış olduğu dikkati çekmiştir.¹⁶ Avrupa Birliği, 2015 yılında deri ürünlerdeki krom (VI) salınım miktarının 3 ppm altında olması gerektiğine dair kromla ilgili yeni bir kısıtlama kararını yürürlüğe sokmuştur.^{86,87} Deri ürünlerdeki bu kısıtlamanın, çimento önlemlerindeki gibi krom alerjisi prevalansını azaltacağı öngörülmektedir.¹⁶

Ülkemizde, 23 Haziran 2017 tarihinde hegzavalent krom kısıtlaması ile ilgili benzer bir yönetmelik yayınlanmıştır. “Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkındaki Yönetmelik” içerisindeki 17 numaralı ekin 47. maddesinde Krom (VI) ile ilgili düzenlemelerin ayrıntısı yer almaktadır.⁸⁸ Ülkemizdeki yönetmelikte çimento içerisindeki ve deri ürünlerdeki krom salınımı düzenlenmiştir. Ancak çimento ile ilgili düzenlemenin 31.12.2021 tarihinde yürürlüğe gireceği belirtilmiş olup, deri ile ilgili düzenleme ise yayınlanma tarihinden 6 ay sonra yürürlüğe girmiştir.⁸⁹ Yönetmeliğin ayrıntısı Tablo 8’de görülmektedir.⁸⁸

Tablo 8. Türkiye’de krom düzenlemesi ile ilgili yayınlanmış olan yönetmelik⁸⁸

Maddenin, madde grubunun veya karışımının adı	Kısıtlama şartları
47. Krom VI bileşikleri	1. Çimento ve çimento-içeren karışımlar, su ile karıştırıldıklarında, çimentonun toplam kuru ağırlığının %0,0002’sinden (2mg/kg) fazla çözülebilir krom VI içeriyorsa kullanılamaz veya piyasaya arz edilemez. 2. İndirgen maddeler kullanılırsa, Maddelerin ve Karışımlarının Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Yönetmelik hükümleri saklı kalmak koşuluyla, çimento veya çimento içeren karışımların ambalajlarında okunaklı olarak ve silinmeyecek şekilde ambalaj tarihi, ayrıca indirgen maddenin aktivitesini devam ettirmek ve çözülebilir Krom VI miktarını paragraf 1’ de belirtilen sınırın aşağısında tutmak için uygun saklama koşulları ve saklama süresi bilgileri yer alır. 3. Paragraf 1 ve 2 çimento ve çimento içeren karışımların yalnızca makineler tarafından elleçlendiği ve cilt ile temas olasılığının olmadığı kontrollü, kapalı ve tamamen otomatik işlemler için uygulanmaz. 4. Paragraf 1’e uyumu ölçmek için Avrupa Standardizasyon Komitesi (CEN) tarafından onaylanan çimento ve çimento içeren karışımlardaki suda çözünebilir krom (VI) içeriğini test etme yöntemi kullanılacaktır. 5. Cilt ile temas eden deri eşyalar, derinin toplam kuru ağırlığından 3 mg/kg (ağırlıkça %0,0003) ya da daha fazla konsantrasyonlarda krom VI içeriyorsa piyasaya arz edilemez. 6. Cilt ile temas eden deri parçası içeren eşyalar, içeriğindeki deri parçası; deri parçasının toplam kuru ağırlığından 3 mg/kg (ağırlıkça %0,0003) ya da daha fazla konsantrasyonlarda krom VI içeriyorsa piyasaya arz edilemez. 7. Bu girdinin yürürlüğe giriş tarihinden önce (23.01.2018) piyasaya arz edilmiş olan eşyalara 5. ve 6. paragraflar uygulanmaz.

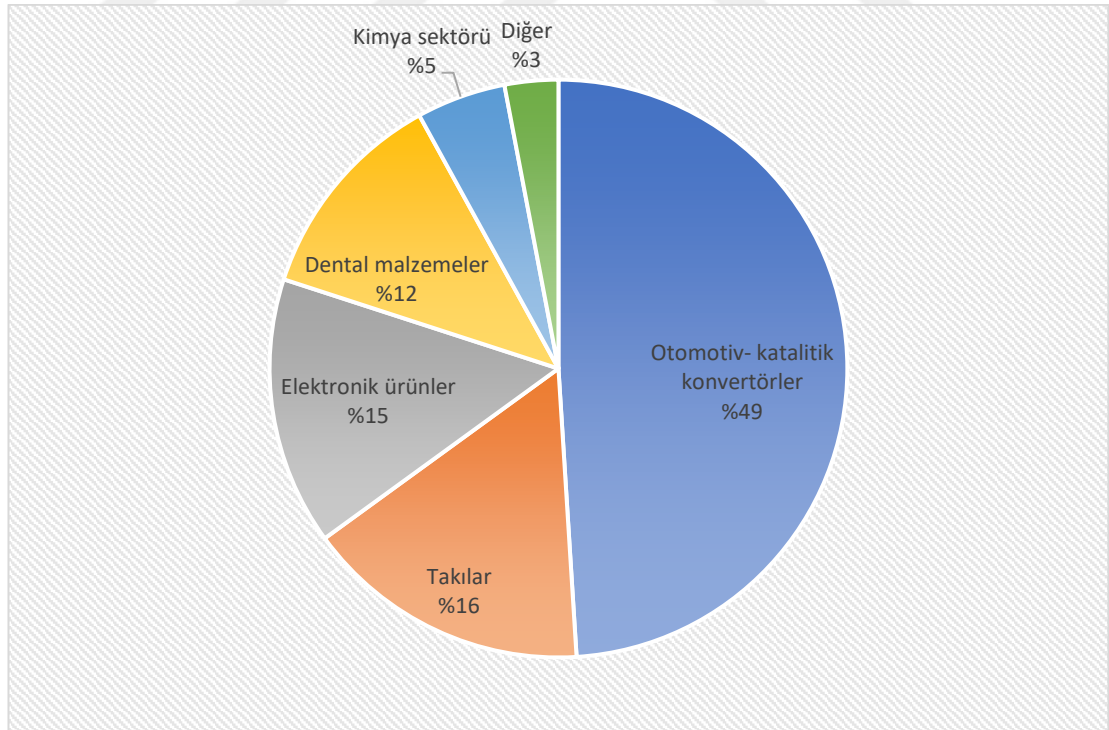
2.3.6 Paladyum

2.3.6.1 Özellikleri ve Kullanım Alanları

Paladyum, gümüşü beyaz renkte “platin grubu” değerli bir metaldir.⁴⁴ Doğada sıklıkla metalik formda ve diğer platin grubu metallerle alaşım halinde bulunur. Platin grubu metaller, ekonomik açıdan değerlidir. Paladyum, platin grubu metaller içinde göreceli olarak daha ucuzdur.

En sık kullanım alanı, otomobillerdeki katalitik konvertörlerdir.⁴⁴ Paladyum egzozdaki kirletici hidrokarbonlar, karbon monoksit ve nitrojen oksidi; suya, karbondioksit ve azota dönüştürmek için katalizör görevi görür. Bunun dışında; takılarda, dental malzemelerde ve elektronik ürünlerde de kullanılır.⁴⁴ Platin ile görünüm benzerliği vardır ve bu nedenle takı üretiminde de popüler bir metaldir. Altınla yaptığı alaşımlar, altına beyaz bir renk kazandırır ve ticari olarak “beyaz altın” olarak ifade edilmektedir.⁴⁴ Dental malzemelerin korozyona direncini artırır. Günlük hayatta, takılar ve dental malzemeler en sık temas kaynaklarıdır.⁴⁵ Paladyumun kullanım alanları Grafik 2’de gösterilmiştir.⁴⁴

Grafik 2. Paladyumun kullanım alanları



2.3.6.2 Paladyum ile Yama Testi

Paladyum, birçok standart yama testi serisinde test edilmemektedir. Sıklıkla dental serilerin içerisinde yer almaktadır.⁴⁴ Birimimizde, standart yama testi serisinde 1996-2000 yılları arasında vazelin içerisinde %1 konsantrasyonda, 2000 yılı sonrasında ise %2 konsantrasyonda paladyum klorür şeklinde rutin olarak test edilmektedir. Birçok dental yama testi serisinde de paladyum klorür %1 ya da %2 konsantrasyonda test edilmektedir.⁴⁴ Ancak son yıllarda, sodyum tetrakloropalladat ile yapılan yama testlerinin paladyum pozitifliğini saptamada, paladyum klorürden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.⁹⁰

2.3.6.3 Paladyuma Bağlı Alerjik Kontakt Dermatit

Paladyum ile kontakt duyarlanma, çoğu zaman nikel duyarlanması ile birlikte görülmektedir.⁴⁴ Nikel pozitifliği olan olguların %30-40 kadarında, paladyum pozitifliği de saptanmaktadır.⁴¹ Nikel pozitifliğinin eşlik etmediği paladyum pozitifliği ise daha nadirdir. Nikelle periyodik tabloda aynı sütunda bulunmaları ve izole paladyum pozitifliğinin (nikel pozitifliğinin eşlik etmediği paladyum pozitifliği) oldukça nadir görülmesi, pozitif reaksiyonların nikel ile çapraz reaksiyondan kaynaklandığını düşündürmüştür.¹⁶ Ancak izole paladyum pozitifliği gösteren AKD vakaları da bildirilmektedir. Paladyum ve titanyum içeren gözlük çerçevesiyle, ağırlık kaldırma barıyla ve paladyum metaline direkt temas ile izole paladyuma bağlı AKD vakaları bildirilmiştir.^{16,44} İzole paladyum duyarlanmasına bağlı olarak, ekzematöz AKD dışında, granülomatöz AKD reaksiyonları da görülebilmektedir.⁴⁴

Paladyum ile nikel ilişkisine yönelik diğer bir görüş ise; yama testindeki paladyum klorürün, nikel ile kontamine olduğudur.¹⁶ Buna bağlı olarak da paladyum reaksiyonlarının, aslında kontamine olunan nikelle ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Literatürdeki görüş farklılıklarının da gösterdiği üzere, paladyum pozitifliklerinin klinikle uyumu ve duyarlanma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmalarında da nikel ile çapraz reaksiyon gösterdiğine dair kanıtlar olduğu gibi, tek başına duyarlandırıcı özelliği olduğuna dair yayınlar da mevcuttur.¹⁶

Metalin işlenmemiş şekliyle mesleksel temas ile veya günlük hayatta metal eşya ile temas sonrası meydana gelen ekzematöz reaksiyonlarda ve penetran metal takılarla temasla oluşan granülomatöz reaksiyonlarda, izole paladyum pozitifliği klinikle uyumlu olarak değerlendirilmektedir.⁴⁴

Yama testi yapılan popülasyonda, paladyum pozitifliğinin sıklığı farklılık gösterebilmektedir. İsveç'te yama testi yapılan geniş bir hasta serisinde; paladyum

pozitifliği %10 civarında saptanmıştır.⁴¹ Birimimiz ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda da %5 ile %13 arasında değişen pozitiflikler bildirilmiştir.^{32,41,91} Kuzey Amerika’da 1997-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada bu oran %12,1 olarak saptanmıştır.⁹² Nikel pozitifliğinin eşlik etmediği paladyum pozitifliği ise birçok yama testi hasta serisinde %1’i geçmemektedir.^{41,44}

Paladyumun AKD tabloları ile ilişkisi tartışmalı olmasına karşın, stomatit vakalarında klinikle uyumun yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁹³ Bu nedenle, dental yama testi serilerinde rutin olarak test edilmesi görüşü baskındır. Japon sigorta sistemi, paladyum içeren dental alaşımların kullanımlarını dayanıklılık nedeniyle desteklemekte ve dental malzemelerin geri ödeme kapsamını buna göre düzenlemektedir.⁹³ Japon sağlık sistemindeki yoğun paladyum kullanımına rağmen, Japonya’daki paladyum duyarlanması prevalansı, Avrupa ve Kuzey Amerika’daki ile benzerdir.^{45,93} Bu nedenle dental malzemelerin de paladyum duyarlanmasındaki rolü tartışmalı gözükmemektedir. Paladyum pozitifliğinde kadın hakimiyeti olması, duyarlanma kaynağı olarak dental malzemelerin rolünün sorgulanmasının bir diğer nedenidir. Ancak izole paladyum pozitifliğinde cinsiyet açısından fark olmaması, nikelden farklı temas kaynaklarının olabileceğine de işaret etmektedir. Paladyum pozitifliğinin, klinik uyumunun doğru yorumlanabilmesi ve neden olduğu klinik tabloların anlaşılabilmesi için daha çok bilimsel veriye ihtiyaç olduğu aşikardır.⁸⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif, kesitsel çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'ne Haziran 1996- Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran ve AKD ön tanısıyla nikel, kobalt, krom ve paladyumdan en az biri ile yama testi uygulanan 2932 hastaya ait dosyalar incelendi. Bu olgular içerisinde 4 metal alerjiden en az biri ile pozitif reaksiyon gösteren hastalar ana çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmada, standart anamnez ve tanı formlarına ek olarak, kayıtlı yama testi sonuçlarına ait veriler kullanıldı. Olgular; demografik özellikler (yaş, cinsiyet, test yılı, atopi varlığı), metal alerjen pozitiflikleri, pozitifliklerin yıllara göre dağılımı, metal kontakt alerjenlerle pozitifleşme zamanı ve şiddeti, pozitif reaksiyonların meslek ve meslek dışı klinikle uyumu, temas kaynakları, AKD tanısı sonrası takip süresi ve hastalık seyri açısından değerlendirildi. MOAHLFAP indeksi²⁶ hesaplandı.

Atopik dermatit tanısı, Hanifin Rajka kriterlerine⁹⁴ göre konulurken, bu kriterleri tam olarak karşılamayan, ancak Erlangen atopik deri yapısı kriterlerine^{95,96} göre değerlendirildiğinde atopi skoru 10 puan üzerinde hesaplananlar atopik deri yapısına sahip olgular olarak belirlendi. Alerjik rinokonjunktivit (ARK) ve/veya alerjik bronşiyal astımlı (AB) olgular ise mukozal atopi grubu olarak sınıflandırıldı. MOAHLFAP indeks ve gruplara göre atopik yapı belirlenirken mukozal atopili olgular değerlendirmeye alınmadı. Yalnızca atopik dermatit veya atopik deri yapısına sahip olgular “atopik” olarak kaydedildi.

18 yaş altında olan olguların velilerinden, 18 yaş ve üzerindeki hastaların kendisinden yama testi öncesi aydınlatılmış hasta onamı alındı. Çalışmamız etik kurul tarafından 01/07/2021 tarihinde onaylandı (Onay no: 262808).

Metal test alerjenleri, *Chemotechnique Diagnostics* (İsveç), *Brial Allergen* (Almanya), *AllergEAZE* (Kanada) veya daha eski yıllarda *HAL-Brial* (Hollanda) firmalarından temin edilmişti. Nikel sülfat heksahidrat vazelinde %5'lik, kobalt klorür %1'lik, potasyum dikromat %0,5'lik konsantrasyonlarda test edilirken, paladyum klorür 1996-2000 yılları arasında vazelinde %1'lik, 2000 yılından sonra ise %2'lik konsantrasyonda test edildi. Alerjenler *IQ® Chambers (Chemotechnique Diagnostics)* odacıklı test flasterleri kullanılarak, lezyonsuz sırt üst ve gereğinde üst kol dış yüz bölgesine yapıştırıldı ve iyi oklüzyon sağlamak amacıyla üzerleri *Hypafix®* flaster ile

kapatıldı. Test süresince hastaların yıkanmamaları, terlemekten ve egzersizden kaçınmaları istendi.

Test sonuçları ICDRG/ESCD'nin belirlediği kriterlere¹³ göre değerlendirildi (Tablo 1). Yama testleri 1996-2010 yılları arasında 48-72-96. saatlerde ve lüzum halinde 7. günde de değerlendirilirken, 2010 yılından itibaren bütün hastalar 48-72-96. saatlerde ve 7. günde değerlendirildi. Test sonucunda belirlenen alerjen pozitifliklerinin klinikle uyumu, COADEX sınıflaması²⁴ ile değerlendirildi (Tablo 2).

Metal temas kaynakları ve sorumlu eşyalar/objeler şu şekilde sınıflandırıldı:

1. Metal takılar ve mücevherat: kolye, küpe, bileklik, bilezik, yüzük, saat ve *piercing*
2. Giysilerin metal aksesuarları: kıyafet, pantolon düğmesi, çıtçıt, iç çamaşırı ve elbiselerin metal aparatları, kemer tokası ve gözlük çerçevesi
3. Kozmetik topikal ürünler: makyaj malzemeleri, yüz ve el kremleri, bütün kozmetik topikal ürünler
4. Deri ürünler: deri eldiven, ayakkabı, giysi, kemer gibi ürünler, deri ürün imalatı
5. Medikal implantlar-aletler ve dental malzemeler: implante edilebilir medikal cihazlar, EKG elektrodu gibi medikal aletler, diş dolgu malzemeleri, diş kaplamaları, diş telleri ve diş protezleri
6. Metal, metal alaşımları ve/veya metal buharı: metalin işlenmemiş hali, alaşımları ya da metal buharı
7. Metal alet ve araç-gereçler: metal iş aletleri, tamir aletleri ve gereçler, metal araç ve makineler
8. Sınıflandırılmayan metal eşyalar: cımbız, tıraş bıçağı/jileti, epilasyon aleti, madeni para, törpü, makas, metal zincir-tespih, örgü şişi-tığ, makas gibi birbirinden farklı ve genellikle günlük hayatta kullanılan metal eşyalar
9. Çimento
10. Metalden zengin besinler

Temas kaynaklarının farklılığı ve çeşitliliğinin bir sonucu olarak, metallere bağlı mesleksi AKD hastaları da değerlendirme ve kıyaslamalar yapılabilmesi için inşaat sektörü çalışanları, metal işçileri, tekstil sektörü çalışanları, deri işçileri ve diğer olmak üzere 5 grup altında sınıflandırılmıştır:

1. İnşaat sektörü çalışanları: duvar ustaları, döşeme ustaları, boya ve sıva ustaları, çimento fabrikası çalışanları, vinç operatörü ve inşaat sahasında çalışan mühendisler
2. Metal işçileri: kuyumcular, takı üretimi ve dizaynı yapanlar, tornacılar, madenciler, ağır metal sanayii işçileri ve metalle direkt teması olan diğer meslek grupları

3. Tekstil sektörü çalışanları: iplik ve dokuma sanayisinde çalışanlar
4. Deri işçileri: deri ürünlerin tabaklanmasından son ürün haline getirilmesine kadar herhangi bir aşamasında çalışanlar
5. Diğer: bu grupların dışında kalan meslek grupları

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı ve SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) ile değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi, Fisher kesin olasılık testi, Fisher-Freeman-Halton kesin olasılık testleri kullanıldı. Çoklu değişken analizi olarak; metal pozitiflikleri üzerine diğer risk faktörlerinin etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

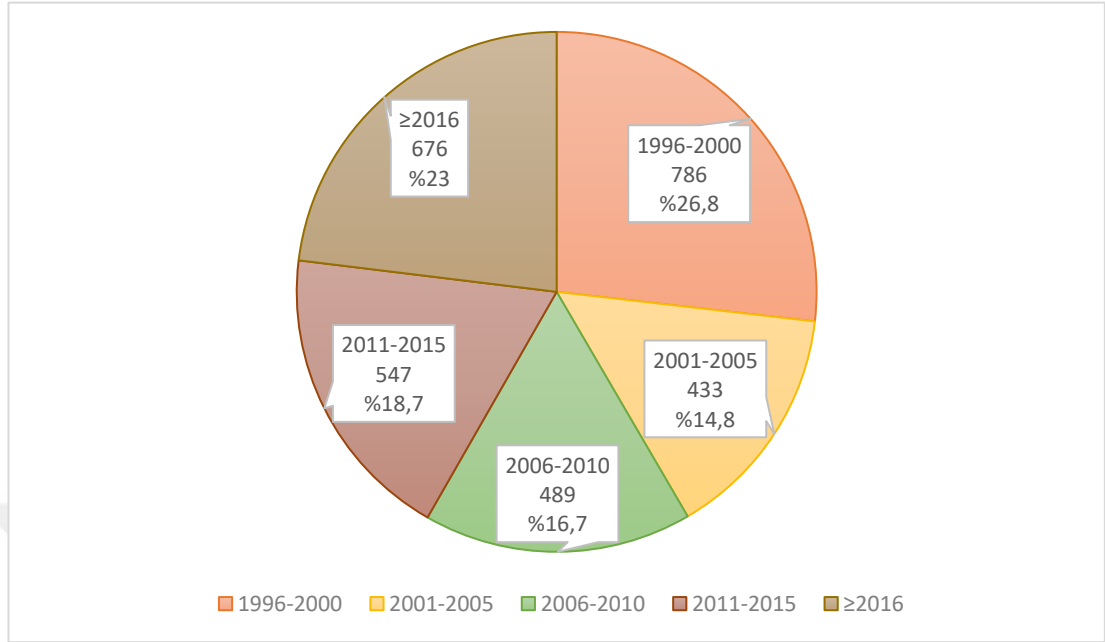
4. BULGULAR

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'ne Haziran 1996-Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran ve AKD ön tanısıyla nikel, kobalt, krom ve paladyumdan en az biri ile yama testi yapılan hasta sayısı 2932 idi. Yama testi uygulanan 2932 hastadan; 2930'una nikel sülfatla, 2906'sına kobalt klorürle, 2908'ine potasyum dikromatla ve 2880'ine paladyum klorürle test yapılmıştı. Bu olguların; yaş, cinsiyet, test yılı ve atopi durumları Tablo 9'da gösterilmiştir. Yıllara göre test sayısı oranları Grafik 3'te görülmektedir.

Tablo 9. Yama testi uygulanan olguların yaş, cinsiyet, test yılı ve atopi durumları

Yaş (n=2906)	<i>Ortalama±standart sapma</i>	36,1±16
	<i>Medyan (minimum-maksimum)</i>	35 (0,5-92)
		n (%)
Cinsiyet (n=2932)	Kadın	1617 (%55,2)
	Erkek	1315 (%44,8)
Test yılı (n=2931)	1996-2000	786 (%26,8)
	2001-2005	433 (%14,8)
	2006-2010	489 (%16,7)
	2011-2015	547 (%18,7)
	≥2016	676 (%23)
Atopi durumu (n=2932)	Yok	2250 (%76,7)
	Var	682 (%23,3)
Atopik olguların dağılımı (n=682)	Yalnızca atopik dermatit	63 (%9,2)
	Atopik dermatit ve mukozal atopi birlikteliği	132 (%19,4)
	Yalnızca mukozal atopi	356 (%52,2)
	Yalnızca atopik deri yapısı	131 (%19,2)

Grafik 3. Yama testi uygulanan olguların yıllara göre dağılımı (test yılı grubu, olgu sayısı, oranı)



4.1 Metallerle Yama Testi Pozitif Bulunan Olgular

4.1.1 Demografik Özellikler

Metallerle yama testi pozitif bulunan olgular (n=832, %28,4), çalışmamızın ana grubunu oluşturuyordu. Bu grubun demografik özellikleri Tablo 10'da ve Grafik 4'de görülmektedir. Yama testi yapılan olguların, 26'sının yaş bilgisine ulaşamamış olup, bunlardan 9'u metallerle pozitif reaksiyon gösteren hastalardı. Ayrıca metallerle pozitif reaksiyonu bulunan bir olgunun da test yılı bilgisine ulaşamadı.

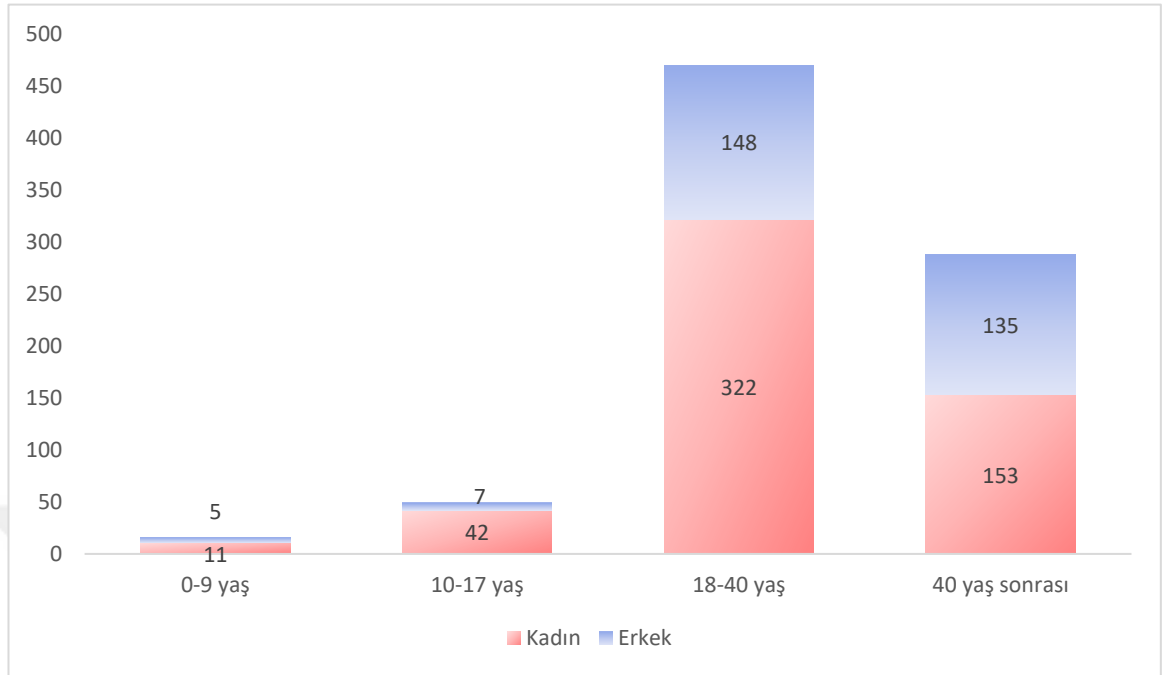
Tablo 10. Metallerle pozitif reaksiyon gösteren olguların demografik özelliklere (yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopik dermatit/atopik deri yapısı) göre yama testi yapılan olgularla karşılaştırmalı değerlendirmesi

Demografik özellikler		Yama testinde metallerle pozitif reaksiyon		<i>p değeri</i>
		Yok, n (%)	Var, n (%)	
Yaş (n=2906)	0-9 yaş arası	78 (%3,7)	16 (%1,9)	^a <0,001
	10-17 yaş arası	172 (%8,3)	49 (%6,0)	
	18-40 yaş arası	942 (45,2)	470 (%57,1)	
	40 yaş üzeri	891 (%42,8)	288 (%35,0)	
Cinsiyet (n=2932)	Kadın	1085 (%51,7)	532 (%63,9)	^b <0,001
	Erkek	1015 (%48,3)	300 (%36,1)	
Test yılı (n=2931)	1996-2000	551 (%26,2)	235 (%28,3)	^a 0,478
	2001-2005	309 (%14,7)	124 (%14,9)	
	2006-2010	358 (%17,1)	131 (%15,8)	
	2011-2015	405 (%19,3)	142 (%17,1)	
	≥2016	477 (%22,7)	199 (%23,9)	
Atopik dermatit/atopik deri yapısı (n=2932)	Yok	1867 (%88,9)	739 (%88,8)	^b 0,949
	Var	233 (%11,1)	93 (%11,2)	

^aFisher Freeman Halton testi, ^bKi kare testi

Metallerle yama testinde pozitiflik gösteren olgularda, kadın ve 18-40 yaş arasında olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Test yılları ve atopi açısından ise anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 10).

Grafik 4. Metallerle yama testi sonucu pozitif olan hastaların (n=823) yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı



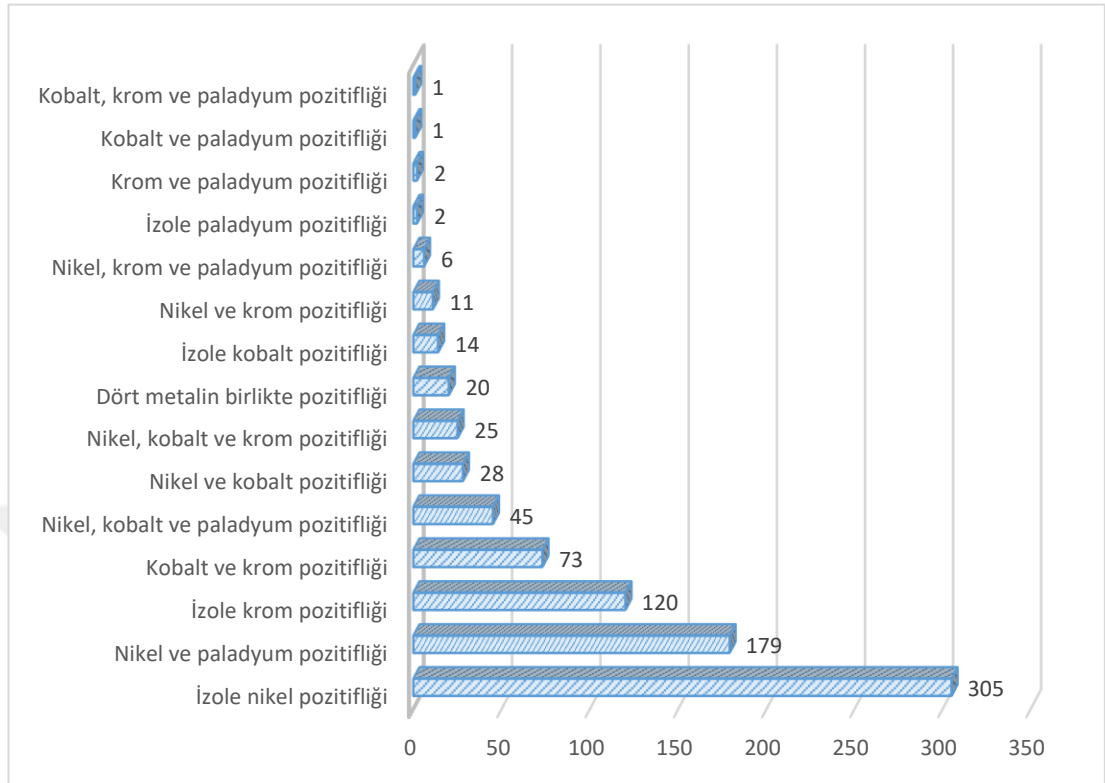
Yaş bilgisine ulaşılan hasta sayısı 823 idi.

4.1.2 Yama Testi Sonuçları

a) Pozitif sonuçların dağılımı

Standart seri metalleri ile pozitif reaksiyon gösteren 832 hastadan; 305'inde (%36,7) izole nikel pozitifliği en sık saptanan test sonucu oldu. Bunu, 179 hastada (%21,5) nikel ve paladyum pozitifliği takip etti. Pozitif reaksiyonların dağılımı Grafik 5'te gösterilmiştir.

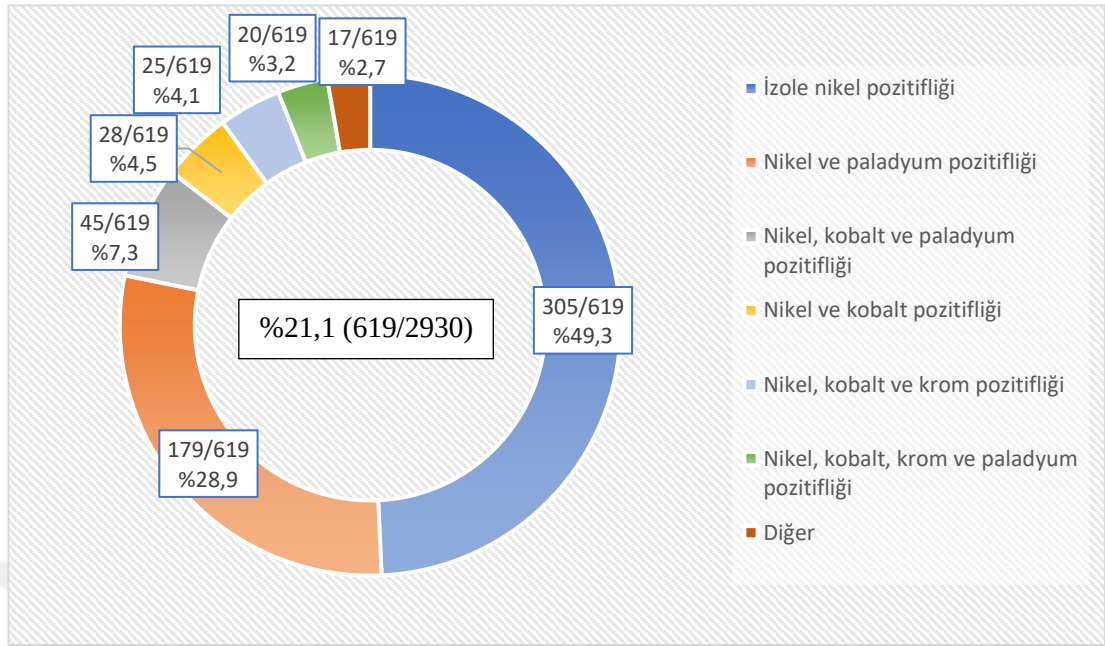
Grafik 5. Standart seri metalleri ile yama testi pozitif bulunan olgularda (n=832) pozitif reaksiyonların dağılımı



Metal pozitiflikleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise yama testi yapılan hastalarda; nikel ile pozitif reaksiyon sıklığı %21,1 (619/2930), kobalt ile pozitif reaksiyon sıklığı %7,1 (207/2906), krom ile pozitif reaksiyon sıklığı %8,9 (258/2908) ve paladyum ile pozitif reaksiyon sıklığı %8,9 (256/2880) olarak saptandı.

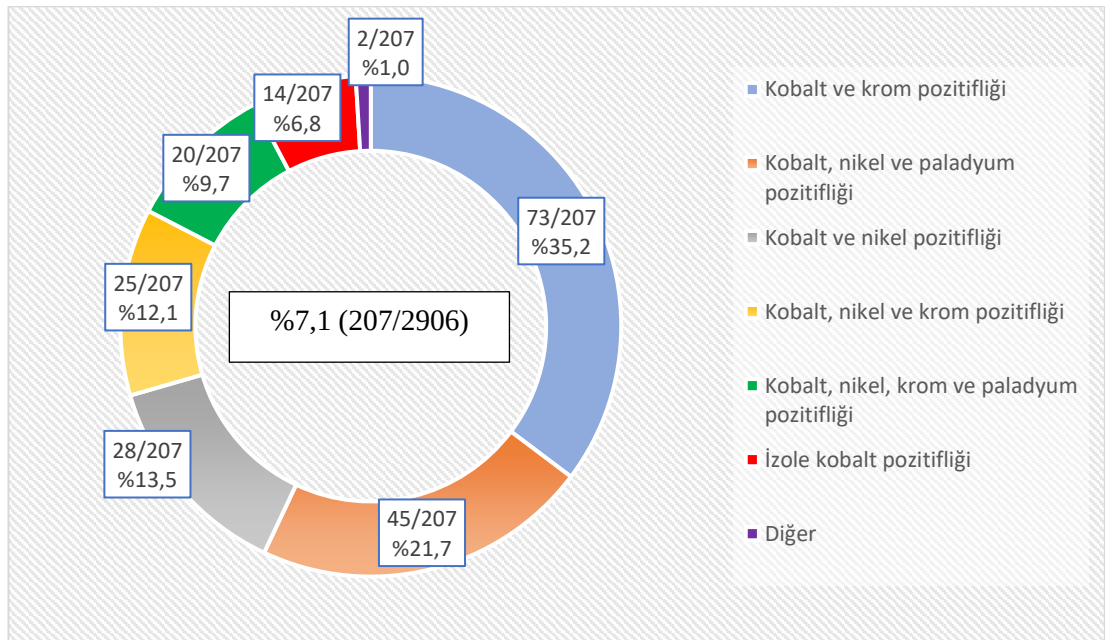
Nikelle pozitif reaksiyonların, %49,3'ü (305/619) izole nikel pozitifliği şeklinde görüldü (Grafik 6). Olguların, %40,4'ünde (250/619) nikel ve paladyum pozitifliği de eşlik ediyordu.

Grafik 6. Nikel pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi



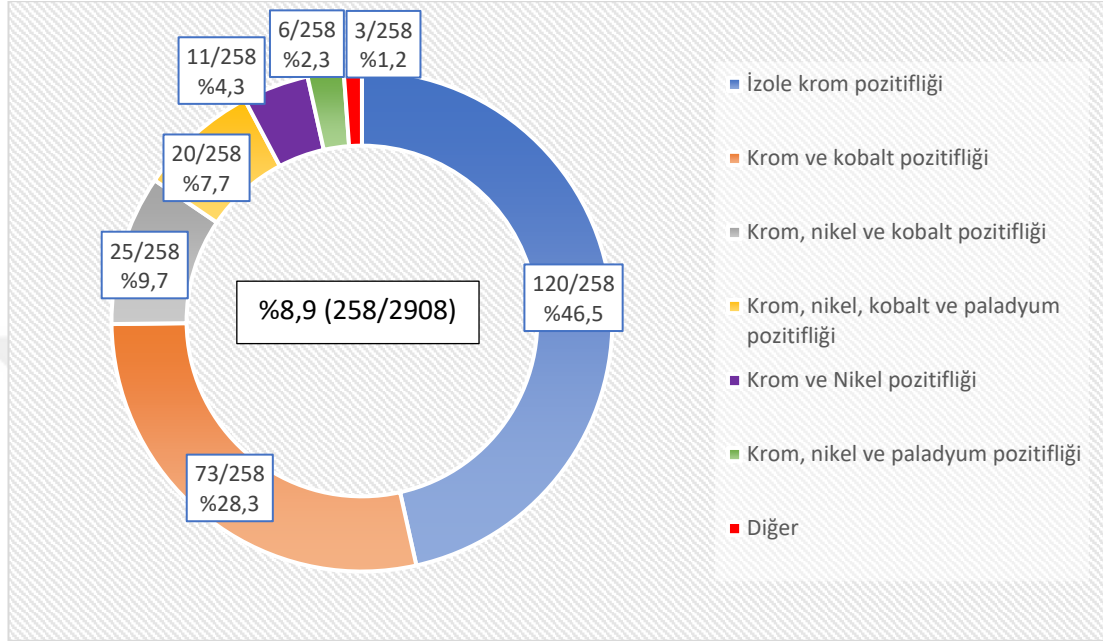
Kobalt ile pozitif reaksiyonların %57,5'ine (119/207) krom pozitifliği, %57'sine (118/207) ise nikel pozitifliği eşlik etmekteydi. Kobalt pozitifliklerinin yalnızca %6,8'i (14/207) izole kobalt pozitifliği şeklinde görüldü (Grafik 7).

Grafik 7. Kobalt pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi



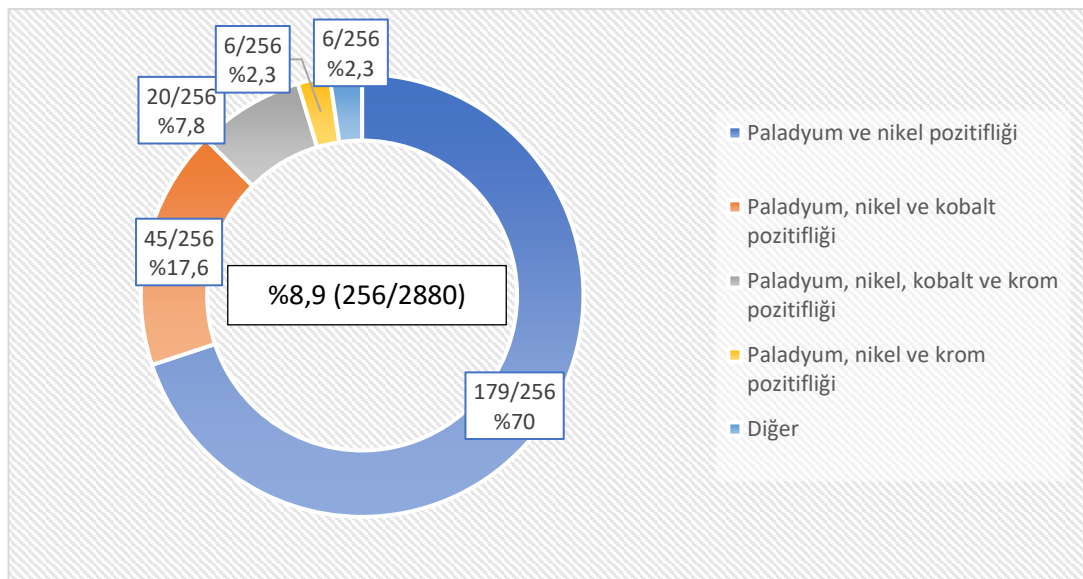
Krom ile pozitif reaksiyonların, %46,5'i (120/258) izole krom pozitifliği şeklinde görüldü (Grafik 8). Krom pozitifliği saptanan olguların, %46,1'ine (119/258) kobalt pozitifliği eşlik ediyordu.

Grafik 8. Krom pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi



Paladyum ile pozitif reaksiyonların %97,7'sinde (250/256), nikelde de pozitiflik görüldü (Grafik 9). Yalnızca 2 hastada izole paladyum pozitifliği görüldü.

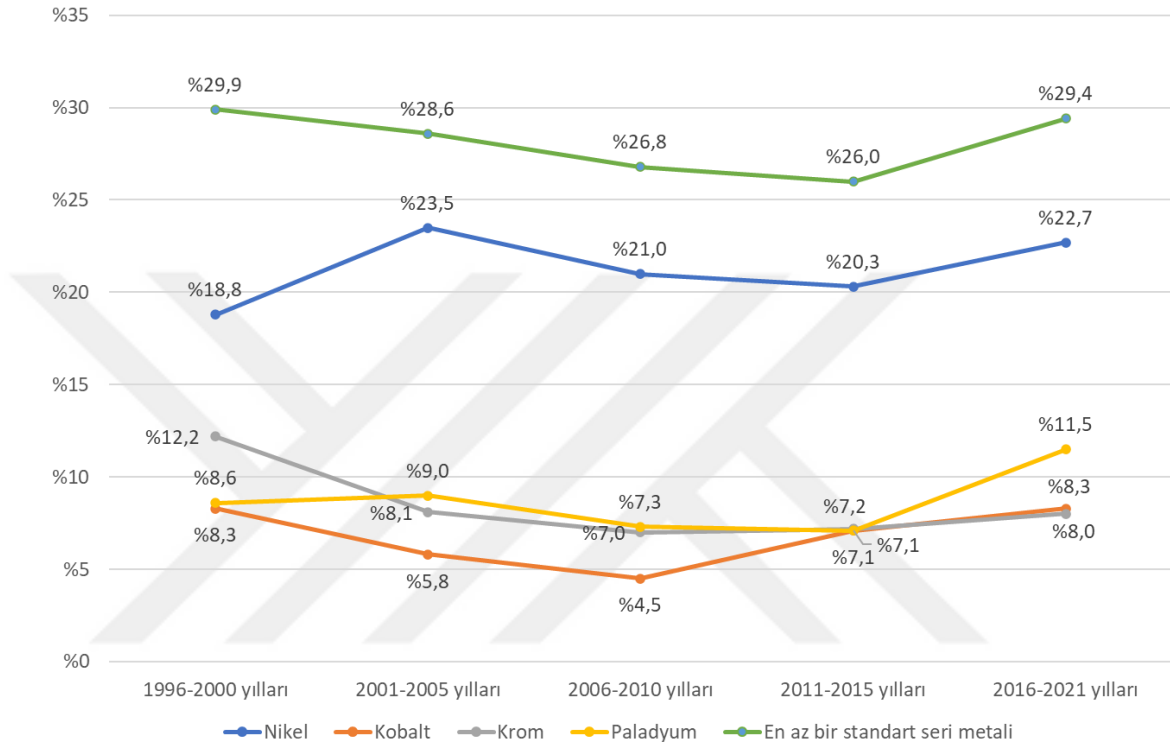
Grafik 9. Paladyum pozitiflik oranı ve diğer standart seri metalleri ile ilişkisi



Paladyum klorür %1 ile test yapılmış olan olgularımızdaki pozitiflik oranı %8,6 (66/762) olarak bulunmuş olup, bu oran paladyum klorür %2 ile test yapılmış olgularda %9 (190/2118) olarak bulunmuştur.

Metallerle pozitif reaksiyon sıklığının yıllara göre dağılımı ise Grafik 10'da gösterilmiştir.

Grafik 10. Metal pozitiflik oranlarının ($n_{\text{pozitif}}/n_{\text{test edilen}}$) yıllara göre değişimi



Nikel ile ilgili yasal düzenlemelerin Türkiye’de yürürlüğe girdiği 2018 yılı öncesinde nikel pozitiflik oranı %21 (530/2529) iken, 2018 yılı sonrasında bu oran %22 (88/400) olarak bulundu.

b) Çeşitli faktörlerin yama testi sonuçları ile ilişkisi

• Metal hassasiyeti öyküsü

Yama testi yapılan hastaların; %28,6’sı (839/2932) metal eşyalar ve/veya takılarla uzun süreli temasta geçimsizlik tarif etmişken, %37,1’i (1089/2932) metal geçimsizliği yaşamadığını belirtmişti. Bunun dışında kalan 1004 (%34,2) hastanın metal geçimsizliği olup olmadığı, belirtilmediği ya da dosyasına kaydedilmediği için saptanamadı. Metal hassasiyet öyküsü olanlarda, standart seri metalleri ile yama testi pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11. Metal hassasiyeti öyküsü ve metallerle pozitif reaksiyon arasındaki ilişki

Metal hassasiyeti öyküsü	Metallerle pozitif yama testi reaksiyonu		<i>*p değeri</i>
	Yok, n (%)	Var, n (%)	
Belirtilmemiş/bilinmiyor	869 (%41,4)	135 (%16,2)	<0,001
Yok	926 (%44,1)	163 (%19,6)	
Var	305 (%14,5)	534 (%64,2)	

**Fisher Freeman Halton testi*

Metal geçimsizliği tarif eden 839 hastanın, 305'inde (%36,4) yama testi sonucunda metal pozitifliği gözlenmemiş olup bu hastaların %29,2'sinde (89/305) atopik dermatit/atopik deri yapısı olması dikkat çekiciydi.

- **Erken yaşta kulak deldirme öyküsü veya *piercing* kullanımı**

Çocukluk çağında kulak deldirme öyküsü not edilmiş olan 19 hasta ve *piercing* kullanan 2 hasta tespit edildi. Çalışmanın retrospektif olmasının yarattığı kısıtlamalar nedeniyle olgu sayısı az olmakla birlikte, erken yaşta kulak deldirme öyküsü bulunan kişilerde metallerle pozitif reaksiyon sıklığı anlamlı derecede yüksekti (Tablo 12).

Tablo 12. Erken yaşta kulak deldirme öyküsü ve *piercing* kullanımı ile metallerle pozitif yama testi reaksiyonu arasındaki ilişki

Erken yaşta kulak deldirme öyküsü ve <i>piercing</i> kullanımı	Metallerle pozitif yama testi reaksiyonu		<i>*p değeri</i>
	Yok, n (%)	Var, n (%)	
Belirtilmemiş/bilinmiyor	2096 (%99,8)	810 (%97,4)	<0,001
Yok	2 (%0,1)	3 (%0,4)	
Erken yaşta kulak deldirme	2 (%0,1)	17 (%2,0)	
<i>Piercing</i> varlığı	0 (%0)	2 (%0,2)	

**Fisher Freeman Halton testi*

- **Başvuru şekli**

Yama testi yapılan hastaların büyük bir bölümünü, genel dermatoloji poliklinik muayenesinin ardından alerji birimimize sevk edilen hastalar oluşturmaktaydı. Bunun dışında; diş hekimliği, ortopedi ve kardiyoloji bölümlerinden de birimimize yönlendirilen hastalar vardı. Yama testi yapılan hastaların; %97,5'i (2860/2932) genel dermatoloji polikliniğinden, %1,9'u (57/2932) diş hekimliğinden, %0,4'ü (11/2932) ortopediden ve %0,2'si (4/2932) kardiyoloji bölümlerinden tarafımıza yönlendirilmişlerdi. Genel dermatoloji polikliniklerinden yönlendirilen hastalar, AKD şüphesi olan bütün hastalardan oluşmaktayken, diğer bölümlerden sevk edilen hastaların çoğunluğu metal kontakt alerjisinden şüphelenilen olgulardı. Ancak

yönlendirilen birim ile metal pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

- **Metal dışı kontakt alerjen pozitifliği ile metal pozitifliğinin ilişkisi**

Metallerle pozitif reaksiyon saptanan olguların %46'sında (383/832), metal dışı kontakt alerjenlerle de pozitiflikler görüldü. Metallerle pozitif reaksiyonu olanlarda, metal dışı kontakt alerjenlerle pozitif reaksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Metallerle pozitif yama testi reaksiyonu görülen olgularda metal dışı kontakt alerjenlerle duyarlanma sıklığı

Metal dışı kontak alerjen pozitifliği	Metallerle pozitif yama testi reaksiyonu		<i>*p değeri</i>
	Yok, n (%)	Var, n (%)	
Yok	1361 (%64,8)	449 (%54,0)	<0,001
Var	739 (%35,2)	383 (%46,0)	

*Ki kare testi

c) Pozitiflik derecesi

Standart seri metalleri ile toplamda 1340 pozitif reaksiyon görüldü. Pozitif reaksiyonların %64,9'u (870/1340) güçlü pozitif reaksiyon (++/+++) olarak değerlendirildi (Tablo 14). Nikel ve kromun, kobalt ve paladyumdan daha yüksek oranda güçlü pozitif sonuç verdiği izlendi.

Tablo 14. Standart yama testi serisi metallerinin pozitiflik dereceleri

Test edilen metal	Zayıf pozitif reaksiyonlar n, (%)		Güçlü pozitif reaksiyonlar n, (%)		Toplam pozitif reaksiyon
	?+	+	++	+++	
Nikel	44 (%7,1)	124 (%20)	357 (%57,7)	94 (%15,2)	619
Kobalt	29 (%14)	84 (%40,6)	79 (%38,2)	15 (%7,2)	207
Krom	17 (%6,6)	60 (%23,2)	147 (%57)	34 (%13,2)	258
Paladyum	28 (%10,9)	84 (%32,8)	131 (%51,2)	13 (%5,1)	256
Toplam	118 (%8,8)	352 (%26,3)	714 (%53,3)	156 (%11,6)	1340

Yüzdelere satır sonundaki toplam pozitif reaksiyon sayıları payda kabul edilerek hesaplanmıştır.

d) Pozitifleşme zamanı

Yama testinde bir alerjenle pozitif reaksiyonun ilk gözlemlendiği zaman, pozitifleşme zamanı olarak kabul edildi. Pozitifleşme zamanı, erken (48.-72.saat) ve geç olarak (96. saat ve sonrası) iki ayrı grup altında incelendi. Pozitif reaksiyonların %95'i (1273/1340) erken dönemde ve ağırlıklı olarak 48. saatte (1076/1340, %80,3) meydana gelmişti (Tablo 15).

Pozitif reaksiyonların, %5'i (67/1340) 96. saat ve sonrasında görüldü. Onuncu günden sonra pozitiflik ise yalnızca 1 olguda izlendi. Kobalt ile 13. günde pozitif reaksiyon başlayan bu olguda, uygun bir zaman geçtikten sonra test tekrarlandığında 72. saatte pozitifleşme görüldüğü için bu durum aktif duyarlanma lehine değerlendirildi. Standart seri metallerinin yama testi pozitifleşme zamanları Tablo 15'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 15. Standart yama testi serisi metallerinin pozitifleşme zamanları

Test edilen metal	Erken pozitif reaksiyonlar n (%)		Geç pozitif reaksiyonlar n (%)		Toplam pozitif reaksiyon
	48.saat	72.saat	96.saat	≥7.gün	
Nikel	511 (%82,5)	80 (%12,9)	22 (%3,6)	6 (%1)	619
Kobalt	141 (%68,1)	49 (%23,7)	10 (%4,8)	7 (%3,4)	207
Krom	240 (%93)	12 (%4,6)	3 (%1,2)	3 (%1,2)	258
Paladyum	184 (%71,9)	56 (%21,9)	12 (%4,7)	4 (%1,5)	256
Toplam	1076 (%80,3)	197 (%14,7)	47 (%3,5)	20 (%1,5)	1340

Yüzdeler satır sonundaki toplam pozitif reaksiyon sayıları payda kabul edilerek hesaplanmıştır.

e) İritan reaksiyonlar

Standart seri metallerinin uygulandığı 11624 test alanında toplam 742 adet iritan reaksiyon kaydedildi. İritan reaksiyonların; %43,1'i (320/742) eritem ve/veya kenar efekti şeklinde, %42,1'i (312/742) peteşi ve/veya purpura şeklinde, %14,7'si (109/742) foliküler papül/püstül şeklinde ve %0,1'i (1/742) sabun efekti şeklinde görüldü. İritan reaksiyonlar ve sorumlu alerjenlere göre dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Standart seri metal alerjenleri ile iritan yama testi reaksiyonları

Test edilen metal	İritan reaksiyonlar, n				Toplam iritan reaksiyon/test sayısı (%)
	Eritem ve/veya kenar efekti	Peteşi veya purpura	Foliküler papül/püstül	Sabun efekti	
Nikel	106	1	77	-	184/2930 (%6,3)
Kobalt	61	304	15	-	380/2906 (%13,1)
Krom	90	7	11	-	108/2908 (%3,7)
Paladyum	63	-	6	1	70/2880 (%2,4)
Toplam	320	312	109	1	742/11624 (%6,4)

4.1.3 Pozitif Yama Testi Reaksiyonlarının Klinikle Uyumu

Pozitif yama testi reaksiyonlarının klinikle uyumu COADEX sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo 17). Standart seri metallerinin birlikte pozitiflikleri, nikel ve paladyum birlikteliği de dahil olmak üzere takım alerjisi kapsamında değerlendirildi. Buna bağlı olarak “çapraz reaksiyon” değerlendirme dışı bırakıldı. “Alerjenle karşılaşmışlık durumu” da standart seri metallerinde gözlenmedi.

Tablo 17. Standart yama testi serisi metalleri ile pozitif reaksiyonların klinikle uyumunun COADEX sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Test edilen metal	Pozitif reaksiyon sayısı, n	Klinikle uyum (COADEX sınıflamasına göre)					
		Güncel	Geçmiş	Aktif duyarlanma	Belirsiz	Alerjenle karşılaşmışlık durumu	Çapraz reaksiyon
Nikel	619	170	368	-	81	-	-
Kobalt	207	106	79	1	21	-	-
Krom	258	174	52	-	32	-	-
Paladyum	256	71	168	-	17	-	-
Toplam	1340	521	667	1	151	-	-

Standart seri metalleriyle pozitif reaksiyonların, %88,7’si (1188/1340) güncel veya geçmiş klinikle uyumlu bulundu. Krom ve kobalt pozitiflikleri için güncel klinikle uyum oranları sırasıyla %67,4 (174/258) ve %51,2 (106/207) idi. Nikel ve paladyum ile pozitif reaksiyonların ise sırasıyla %59,4’ü (368/619) ve %65,6’sı (168/256) geçmiş klinikle uyumlu olarak bulundu.

4.2 Metallere Bağlı AKD

Metallerle pozitif yama testi reaksiyonu görülen olguların, %39,2'sinde (326/832) metal kontakt alerjen güncel klinik durumdan sorumlu olarak değerlendirilmiş ve bu olgulara metale bağlı AKD tanısı konulmuştu. Metallere bağlı AKD tanısı alan hastaların genel demografik özellikleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Metallere bağlı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı olguların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi (atopik dermatit/atopik deri yapısı) açısından dağılımı

Demografik özellikler		Metallere bağlı AKD		p değeri
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (n=2906)	0-9 yaş	89 (%3,4)	5 (%1,6)	^a <0,001
	10-17 yaş	201 (%7,8)	20 (%6,2)	
	18-40 yaş	1222 (%47,3)	190 (%59,2)	
	>40 yaş	1073 (%41,5)	106 (%33)	
Cinsiyet (n=2932)	Kadın	1479 (%56,5)	138 (%42,3)	^b <0,001
	Erkek	1127 (%43,5)	188 (%57,7)	
Test yılı (n=2931)	1996-2000	672 (%25,8)	114 (%35)	^a 0,005
	2001-2005	388 (%14,9)	45 (%13,8)	
	2006-2010	440 (%16,9)	49 (%15,0)	
	2011-2015	484 (%18,5)	63 (%19,3)	
	≥2016	621 (%23,9)	55 (%16,9)	
Atopi (n=2932)	Yok	2309 (%88,6)	297 (%91,1)	^b 0,176
	Var	297 (%11,4)	29 (%8,9)	

^aFisher Freeman Halton testi, ^bKi kare testi

Metallere bağlı AKD hastalarında; 18-40 yaş arasında olmak, erkek cinsiyet ve 1996-2000 yılları arasında tanı almış olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (Tablo 18).

Metallere bağlı AKD hastalarının %99,4'ü (324/326) genel dermatoloji polikliniğinden yönlendirilen hastalardan oluşmaktaydı. Başvuru şekli ile metale bağlı AKD tanısı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Metallere bağlı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı ve başvuru şekli arasındaki ilişki

Hastaları birimimize yönlendiren bölüm	Metallere bağlı AKD		<i>*p değeri</i>
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Genel dermatoloji polikliniği	2536 (%97,3)	324 (%99,4)	0,199
Diş hekimliği	55 (%2,1)	2 (%0,6)	
Ortopedi	11 (%0,4)	0 (%0)	
Kardiyoloji	4 (%0,2)	0 (%0)	
Toplam (n)	2606	326	

**Fisher Freeman Halton testi*

Metal hassasiyeti öyküsü ise, metallere bağlı AKD tanılı olgularda anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 20).

Tablo 20. Metallere bağlı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı konulan hastalarda metal hassasiyeti öyküsü

Metal hassasiyeti öyküsü	Metallere bağlı AKD		<i>*p değeri</i>
	Yok	Var	
	n (%)	n (%)	
Belirtilmemiş ya da yok	1938 (%74,3)	155 (%47,5)	<0,001
Var	668 (%25,7)	171 (%52,5)	

**Ki kare testi*

4.2.1 Metallere Bağlı Meslek Dışı AKD

Metallere bağlı AKD tanısı alan 326 hastanın 171'inde (%52,5), metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD vardı.

4.2.1.1 Demografik Özellikler

Metallere bağlı meslek dışı AKD tanısı konulan olguların demografik özellikleri Tablo 21'de ve Grafik 11'de görülmektedir. Yama testi yapılan 26 hastanın yaş bilgisine ulaşılamamış olup, 2'si meslek dışı AKD grubunda yer almaktaydı.

Tablo 21. Metallere bağılı meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi (atopik dermatit/atopik deri yapısı) durumuna göre dağılımı

Demografik özellikler		Metallere bağılı meslek dışı AKD		<i>p değeri</i>
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (n=2906)	0-9 yaş arası	89 (%3,3)	5 (%3)	^a 0,009
	10-17 yaş arası	201 (%7,4)	20 (%11,8)	
	18-40 yaş arası	1314 (%48,1)	98 (%58)	
	40 yaş üzeri	1133 (%41,3)	46 (%27,2)	
Cinsiyet (n=2932)	Kadın	1489 (%54)	128 (%74,8)	^b <0,001
	Erkek	1272 (%46,0)	43 (%25,2)	
Test yılı (n=2931)	1996-2000	732 (%26,5)	54 (%31,6)	^a 0,087
	2001-2005	410 (%14,8)	23 (%13,5)	
	2006-2010	458 (%16,6)	31 (%18,1)	
	2011-2015	510 (%18,5)	37 (%21,6)	
	≥2016	650 (%23,6)	26 (%15,2)	
Atopi (n=2932)	Yok	2460 (%89,1)	146 (%85,4)	^b 0,133
	Var	301 (%10,9)	25 (%14,6)	

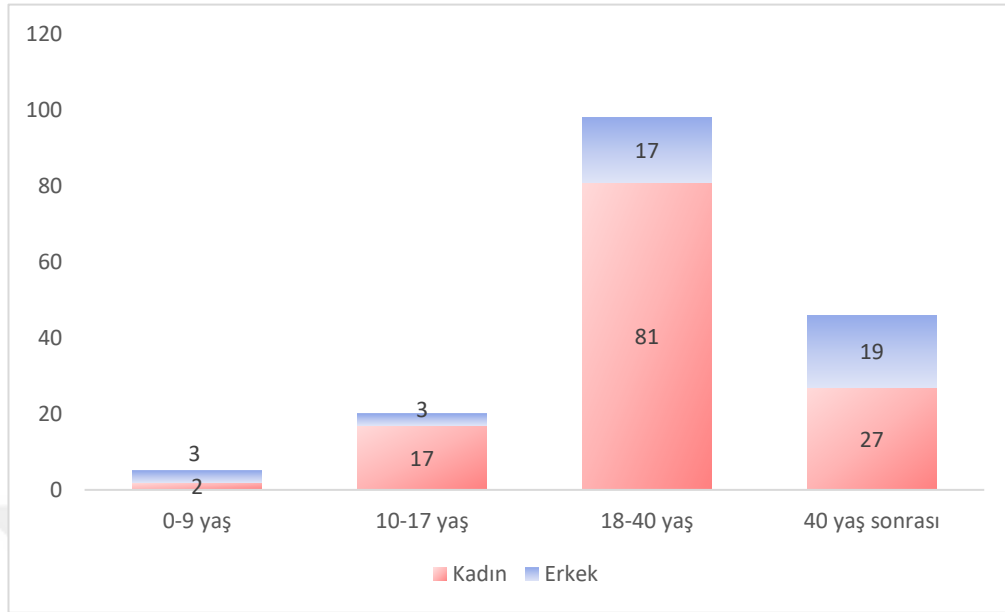
^aFisher Freeman Halton testi, ^bKi kare testi

Yaş grupları ile meslek dışı AKD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı; 10-17 yaş ve 18-40 yaş grubu olgularda meslek dışı AKD görülme oranı daha yüksekken, 40 yaş ve üzeri olgularda ise anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (Tablo 21). Meslek dışı AKD; en sık 18-40 yaş arasında görülürken, bunu sırasıyla 40 yaş üzeri olgular, 10-17 yaş grubu ve 0-9 yaş grubu takip etti (Grafik 11).

Kadınlarda meslek dışı AKD görülme oranı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (Tablo 21).

Meslek dışı AKD tanısı ile atopi varlığı ve test yılı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 21).

Grafik 11. Metallerle bağılı meslek dışı alerjik kontakt dermatit tanılı olguların (n=169) yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı



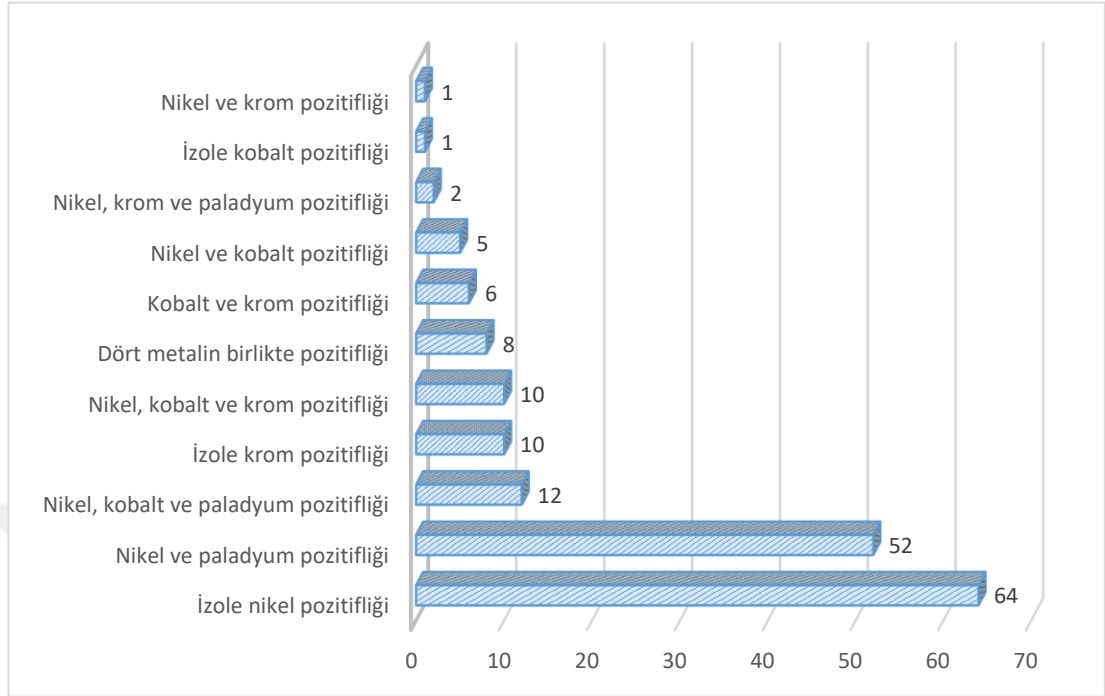
Yaş bilgisine ulaşılan hasta sayısı 169 idi.

4.2.1.2 Yama Testi Sonuçları

a) Pozitif sonuçların dağılımı yüzdeleri ekleyelim

Meslek dışı temasa bağılı AKD hastalarında, izole nikel pozitifliği (64/171, %37,4) en sık saptanan yama testi sonucu oldu. Bunu sırasıyla nikel ve paladyum pozitifliği (52/171, %30,4), ardından nikel, kobalt ve paladyum pozitifliği (12/171, %7) takip etti. Metallerle meslek dışı temasa bağılı AKD tanısı alan 171 hastanın yama testi sonuçlarının dağılımı Grafik 12’de gösterilmiştir.

Grafik 12. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatit tanısı alan hastaların (n=171) yama testi sonuçlarının dağılımı



Meslek dışı AKD tanısı alan olguların 10'unda (%5,8) kendi malzemesi ile yapılan ek test sonucu da pozitif olarak bulundu (Tablo 22). Üç olgunun metal eşyalarına dimetilglioksim testi (nikel spot testi) uygulanmıştı (Tablo 22).

Tablo 22. Metal alerjen içeren kendi malzemeleri ile ek testleri pozitif bulunan olgular ve klinik özellikleri

Yaş, cinsiyet	Lokalizasyon	Sorumlu kontakt alerjen	Test malzemesi ve test yöntemi
36, K	Ayaktan başlayıp jeneralize olan ekzema	Kobalt ve krom	Deri ayakkabı örnekleri ile yama testi
30, K	Ayak ekzeması	Kobalt	Deri ayakkabı örnekleri ile yama testi
17, E	Ayak ekzeması	Krom	Deri ayakkabı örnekleri ile yama testi
43, K	Periorbital ekzema	Nikel, kobalt ve krom	Rimel ile <i>strip</i> -yama testi
41, K	Periorbital ekzema	Nikel	Rimel ve göz kalemi ile <i>strip</i> -yama testi
34, K	Periorbital ekzema	Nikel	Göz çevresi kremi ile yama testi
20, K	Periorbital ekzema	Nikel	Rimel ile <i>strip</i> -yama testi
17, K	Periorbital ekzema	Nikel ve paladyum	Rimel ile <i>strip</i> -yama testi
15, K	Periorbital ekzema	Nikel	Yüz ve göz çevresi kremi ile yama testi
26, K	Bacak ekzeması	Nikel	Epilasyon aleti ile kullanım testi
33, K	Ayak ekzeması	Nikel	Tıraş bıçağı ile DMG testi negatif
57, K	Metal eşya temas yeri ekzeması (göbek etrafı)	Nikel, kobalt ve paladyum	Kemer tokası ile DMG testi pozitif
16, K	Metal eşya temas yeri ekzeması (boyun, el bileği ve göbek etrafı)	Nikel ve paladyum	Kolye ile DMG testi pozitif

K: kadın, E: erkek

**Strip*-yama testi: *stripping* yöntemi ile yama testi

**DMG: dimetilgliksim

b) Çeşitli faktörlerin yama testi sonuçlarıyla ilişkisi

- Metal hassasiyeti öyküsü**

Metal hassasiyeti öyküsü bulunan hastalarda meslek dışı AKD oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 23).

- Erken yaşta kulak deldirme ve/veya *piercing* kullanımı**

Erken yaşta kulak deldirme öyküsü olan ve/veya *piercing* kullanan hastalarda meslek dışı AKD görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 23).

- Başvuru şekli**

Başvuru şekli ile meslek dışı AKD tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 23).

- **Metal dışı kontakt alerjen pozitifliği ile ilişkisi**

Meslek dışı AKD olgularında, metal dışı kontakt alerjenlerle pozitiflik oranı anlamlı derecede daha düşük bulundu (Tablo 23).

Tablo 23. Metallere bağlı meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı olgularda çeşitli faktörlerin yama testi sonuçlarıyla ilişkisi

Çeşitli faktörlerin yama testi sonuçlarıyla ilişkisi		Metallere bağlı meslek dışı AKD		p değeri
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Metal hassasiyeti öyküsü	Yok	2054 (%74,4)	39 (%22,8)	^a <0,001
	Var	707 (%25,6)	132 (%77,2)	
Erken yaşta kulak deldirme ve/veya piercing kullanımı	Yok	2748 (%99,5)	163 (%95,3)	^a <0,001
	Var	13 (%0,5)	8 (%4,7)	
Başvuru şekli	Dermatoloji	2691 (%97,5)	169 (%98,8)	^b 0,43
	Diğer bölümler	70 (%2,5)	2 (%1,2)	
Metal dışı kontakt alerjen pozitifliği	Yok	1681 (%60,9)	129 (%75,4)	^a <0,001
	Var	1080 (%39,1)	42 (%24,6)	

^aKi kare testi, ^bFisher kesin olasılık testi

c) Pozitiflik derecesi

Metallerle meslek dışı AKD tanısı alan 171 hastada, standart seri metalleri ile toplamda 308 pozitif reaksiyon görüldü. Bu reaksiyonların %69,2'si (213/308) güçlü pozitif reaksiyon (++/+++) şeklindeydi (Tablo 24). Güçlük pozitif reaksiyonların; 121'i nikel, 40'ı paladyum, 28'i krom ve 24'ü kobalt ile gözlemlendi.

Tablo 24. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yama testi pozitiflik derecesi

Test edilen metal (test sayısı, n)	Zayıf pozitif reaksiyonlar n (%)		Güçlü pozitif reaksiyonlar n (%)		Toplam pozitif reaksiyon
	?+	+	++	+++	
Nikel (n=171)	9 (%5,9)	24 (%15,6)	88 (%57,1)	33 (%21,4)	154
Kobalt (n=169)	6 (%14)	13 (%30,2)	20 (%46,5)	4 (%9,3)	43
Krom (n=169)	1 (%2,7)	8 (%21,7)	18 (%48,6)	10 (%27)	37
Paladyum (n=168)	7 (%9,4)	27 (%36,5)	35 (%47,3)	5 (%6,8)	74
Toplam (n=677)	23 (%7,5)	72 (%23,3)	161 (%52,3)	52 (%16,9)	308

Yüzdelere satır sonundaki toplam pozitif reaksiyon sayıları payda kabul edilerek hesaplanmıştır.

d) Pozitifleşme zamanı

Meslek dışı AKD tanılı olgularda, metal kontakt alerjenler ile meydana gelen reaksiyonların %95,5'i (294/308) erken pozitif reaksiyonlar şeklinde görüldü. Geç pozitif reaksiyonlar ise en fazla kobalt ile (5/43, %11,6), en az krom ile (1/37, %2,7) meydana gelmişti. Meslek dışı temasa bağlı AKD tanılı hastaların yama testi pozitifleşme zamanları Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatit tanılı hastaların yama testi pozitifleşme zamanları

Test edilen metal (test sayısı, n)	Erken pozitif reaksiyonlar n (%)		Geç pozitif reaksiyonlar n (%)		Toplam pozitif reaksiyon
	48.saatt	72.saatt	96.saatt	≥7.gün	
Nikel (n=171)	131(%85,1)	18 (%11,7)	2 (%1,3)	3 (%1,9)	154
Kobalt (n=169)	28 (%65,1)	10 (%23,3)	1 (%2,3)	4 (%9,3)	43
Krom (n=169)	35 (%94,6)	1 (%2,7)	-	1 (%2,7)	37
Paladyum (n=168)	52 (%70,3)	19 (%25,7)	3 (%4)	-	74
Toplam (n=677)	246 (%79,9)	48 (%15,6)	6 (%1,9)	8 (%2,6)	308

Yüzdelere satır sonundaki toplam pozitif reaksiyon sayıları payda kabul edilerek hesaplanmıştır.

4.2.1.3 Klinik Özellikler

Metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD, en sık metal eşya temas yeri ekzeması (100/171, %58,5) şeklinde görüldü.

Meslek dışı AKD olguları anatomik lokalizasyonlara göre değerlendirildiğinde ise; tek elin etkilendiği el ekzeması, el bileği ekzeması, kulak, boyun ve gövde ekzeması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sıklıkla (Tablo 26).

Her iki elin etkilendiği el ekzeması ile yüz ve periorbital ekzema ise metallerle meslek dışı AKD olmayan olgularla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede daha düşük oranda bulundu (Tablo 27).

Özel morfolojik görünüm ya da paternler açısından değerlendirildiğinde ise metal eşya temas yeri ekzeması ve dishidroiform el-ayak ekzeması ile metallerle meslek dışı AKD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 26).

Tablo 26. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatitli (AKD) hastalarda daha yüksek oranda görülen ekzema lokalizasyonları ve özel morfoloji/paternler

		Metallere bağlı meslek dışı AKD		<i>p değeri</i>
		Yok (n=2761)	Var (n=171)	
		n (%)	n (%)	
Anatomik lokalizasyonlar				
Tek el ekzeması	Yok	2662 (%96,4)	139 (%81,3)	<i>a</i> <0,001
	Var	99 (%3,6)	32 (%18,7)	
El bileği ekzeması	Yok	2606 (%94,4)	131 (%76,6)	<i>a</i> <0,001
	Var	155 (%5,6)	40 (%23,4)	
Kulak ekzeması	Yok	2724 (%98,7)	147 (%86)	<i>b</i> <0,001
	Var	37 (%1,3)	24 (%14)	
Boyun ekzeması	Yok	2563 (%92,8)	149 (%87,1)	<i>a</i> <0,006
	Var	198 (%7,2)	22 (%12,9)	
Gövde	Yok	2431 (%88)	330 (%72,5)	<i>a</i> <0,001
	Var	124 (%12)	47 (%27,5)	
Özel morfoloji/paternler				
Metal eşya temas yeri ekzeması	Yok	2739 (%99,2)	71 (%41,5)	<i>a</i> <0,001
	Var	22 (%0,8)	100 (%58,5)	
Dishidroziform el-ayak ekzeması	Yok	2560 (%92,7)	147 (%86)	<i>a</i> <0,001
	Var	201 (%7,3)	24 (%14)	

^aKi kare testi, ^bFisher kesin olasılık testi

Tablo 27. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatitli (AKD) hastalarda daha düşük oranda görülen ekzema lokalizasyonları

Anatomik lokalizasyonlar		Metallere bağlı meslek dışı AKD		<i>*p değeri</i>
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Her iki elin etkilendiği ekzema	Yok	1280 (%46,4)	128 (%74,8)	<0,001
	Var	1481 (%53,6)	43 (%25,2)	
Yüz ekzeması	Yok	2113 (%76,5)	150 (%87,7)	<0,001
	Var	648 (%23,5)	21 (%12,3)	
Periorbital ekzema	Yok	2342 (%84,8)	159 (%93)	0,003
	Var	419 (%15,2)	12 (%7)	

*Ki kare testi

Metal eşya temas yeri ekzeması bulunan 100 hastada, 132 farklı anatomik lokalizasyonda “metal eşya temas yeri” saptandı. Olguların çoğunluğunda metal eşya temas yeri ekzemasından tek bir metal obje sorumluydu. Ancak bir eşyanın birden çok anatomik bölge ile teması olabildiği gibi, tek bir bölgede çok sayıda metal eşya teması da görüldü. Sık saptanan metal temas yeri alanları, sırasıyla el bileği, gövde, kulak ve boyun olarak bulundu. Metal temas yeri ekzemasının anatomik lokalizasyonlara göre dağılımı ve sorumlu objeler Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Metal eşya temas yeri ekzemasında lokalizasyonlar ve sorumlu objeler

Metal eşya temas yeri lokalizasyonları	Toplam (n=132)	Sorumlu objeler
El ekzeması (el bileği/tek el/her iki el)	41 (34/32/9)	Saat (24), bileklik/bilezik (14), yüzük (2), metal zincir (1)
Gövde (göbek çevresi, sırt, göğüs ön yüzü)	29	Kemer tokası (13), kolye (7), pantolon düğmeleri (5), sütyen kopçası (2), <i>piercing</i> (1), holter EKG elektrodu (1),
Kulak	23	Küpe (20), gözlük çerçevesi (3)
Boyun	21	Kolye (20), elbise metal düğmesi veya aksesuarı (1)
Yüz	6	Gözlük çerçevesi (3), cımbız (3)
Kol ve ön kol (omuz dahil)	3	Kıyafet çıkırtı (2), elbise metal düğmesi veya aksesuarı (1)
Uyluk	2	Madeni para (1), epilasyon aleti (1)
Bacak	2	Epilasyon aleti (2)
Anogenital bölge	2	Epilasyon aleti (2)
Ayak	2	Ayak törpüsü (1), tıraş bıçağı/jileti (1)
Saçlı deri	1	Derin beyin stimulatörü kablosu (1)

Metallerle meslek dışı AKD olgularında: izole nikel, izole paladyum, nikel ve paladyum (kobalt ve kromun eşlik etmediği) pozitifliği varlığında metal eşya temas yeri ekzeması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda; izole kobalt ve izole krom pozitifliği varlığında ise anlamlı derecede daha düşük oranda bulundu (Tablo 29). Nikel ve kobaltın birlikte pozitif olduğu (krom pozitifliğinin eşlik etmediği) olgularda; metal eşya temas yeri ekzeması oranı, izole kobalt pozitifliği olan olgulara göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Kobalt ve krom pozitifliği olanlarda (nikel pozitifliğinin eşlik etmediği) metal eşya temas yeri ekzeması hiç gözlenmemiş olup, bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (Tablo 29).

Tablo 29. Nikel, kobalt, krom ve paladyuma bağı meslek dışı alerjik kontakt dermatit ile metal eşya temas yeri ekzeması arasındaki ilişki

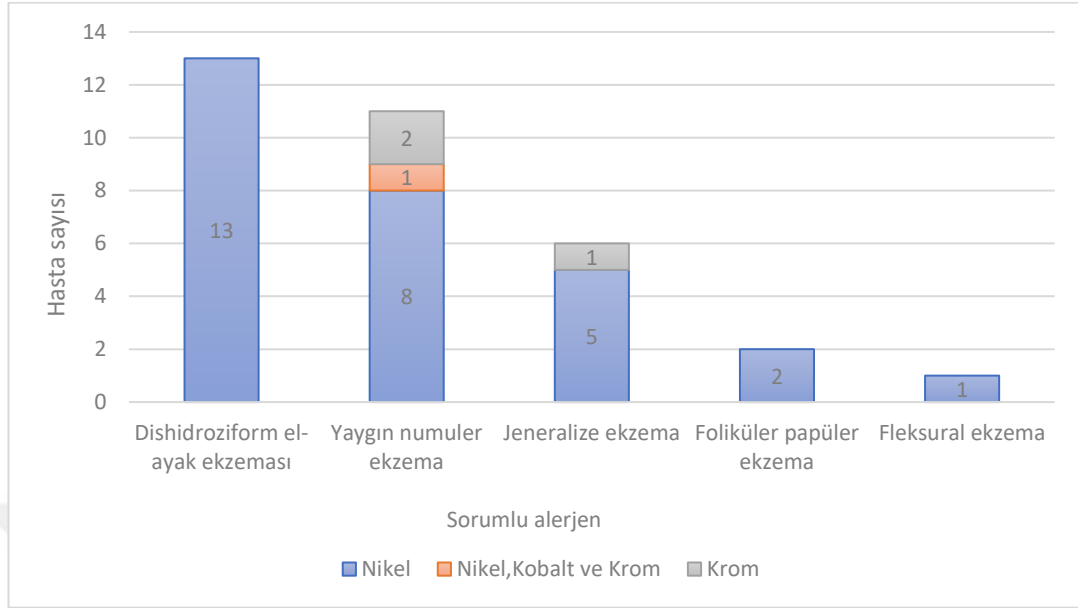
Kontakt alerjenler	Metal eşya temas yeri ekzeması		<i>p değeri</i>
	Yok, n (%) (n=71)	Var, n (%) (n=100)	
Nikel (n= 154)	54 (%35,1)	100 (%64,9)	^a <0,001
Paladyum (n=74)	20 (%27)	54 (%73)	^a <0,001
Nikel ve paladyum (n=52)	11 (%21,2)	41 (%78,8)	^a <0,001
Kobalt (n=43)	27 (%62,8)	16 (%37,2)	^a <0,001
Krom (n=37)	31 (%83,8)	6 (%16,2)	^a <0,001
Nikel ve kobalt (n=17)	6 (%35,3)	11 (%64,7)	^a 0,58
Kobalt ve krom (n=6)	6 (%100)	0 (%)	^b 0,005

^aKi kare testi, ^bFisher kesin olasılık testi

Metallerle meslek dışı AKD tanılı 171 hastanın 33' üne (%19,3) metale bağı sistemik alerjik dermatit (SAD) tanısı konuldu. SAD, 13 (13/33, %39,4) hastada yalnızca dishidroziform el-ayak ekzeması, 11 (11/33, %33,3) hastada yaygın numuler ekzema, 6 (6/33, %18,2) hastada jeneralize ekzema, 2 (2/33, %6,1) hastada foliküler papüler ekzema ve 1 (1/33, %3) hastada fleksural ekzema şeklinde izlendi (Grafik 13). Yaygın numuler ekzema olgularının 3'üne ve jeneralize ekzema olgularının 1'ine dishidroziform el-ayak ekzeması eşlik etmekteydi.

Olguların 29'unda nikel tek başına SAD'den sorumlu kontakt alerjen olarak karşımıza çıktı. Bunun dışında; nikel, kobalt ve krom ile 1 hastada yaygın numuler ekzema, krom ile 2 hastada yaygın numuler ve 1 hastada jeneralize ekzema görüldü. Paladyum ile SAD görölmedi. SAD hastalarının klinik özellikleri ve sorumlu kontakt alerjenler Grafik 13'te gösterilmiştir.

Grafik 13. Sistemik alerjik dermatit tanısı alan hastaların (n=33) klinik özellikleri ve sorumlu kontakt alerjenlere göre dağılımı



SAD tanısı alan 33 hastanın 12'sinde (%36,4), nikelden zengin besinlerin yoğun tüketimi sonrasında yakınmalarda artış gözlemlendi. Yirmi sekiz hastada (%84,8) ise nikel başta olmak üzere metal kısıtlama diyeti ile yakınmaların gerilediği gözlemlendi.

Dishidroiform el-ayak ekzeması nedeniyle yama testi yapılan 225 hastanın 17'sinde (%7,6) nikel ile ilgili SAD saptandı. SAD'a bağlı gelişen dishidroiform el-ayak ekzemalarının; 3'ü jeneralize numuler ekzema ile birlikte, 1'i jeneralize ekzema ile birlikte, 13'ü ise izole dishidroiform el-ayak ekzeması şeklindeydi.

Standart seri metalleri ile alerjik kontakt stomatit (n=5) ve keilit (n=1) de görüldü. Alerjik kontakt stomatit tanısı alan hastaların; 2'si hiperplazik jinjivit, 1'i likenoid stomatit, 1'i büllü eroziv stomatit ve bir diğeri *burning mouth* tablosu ile başvurmuşlardı. Likenoid stomatit ön tanısıyla 6'sı diş hekimliğinden gönderilmiş olan ve yama testi uygulanan 55 hastadan 1'inde (%1,8), nikel ve kobalt içeren diş metallerine bağlı alerjik kontakt stomatit tanısı konulmuştu.

4.2.1.4 Metallerle Duyarlanma ve Temas Kaynakları

Metallerle meslek dışı AKD'nin en sık nedeni; metal takılar ve mücevherat (n=62, %36,3) olarak bulunmuş olup, bunu metalden zengin besinler (n=33, %19,3) ve giysilerin metal aksesuarları (n=24, %14) takip etti.

Temas kaynakları, sorumlu kontakt alerjenler, ekzema lokalizasyonları, morfolojileri ve özel paternler ayrıntılı olarak Tablo 30'da görülmektedir.

Tablo 30. Metallerle meslek dışı alerjik kontakt dermatitten (n=171) sorumlu objelerin demografik özellikler, sorumlu kontakt alerjen, anatomik lokalizasyon ve özel morfolojiler/paternalerle ilişkisi

	Metal takı ve mücevherat (n=62)*	Metalden zengin besinler (n=33)	Giysilerin metal aksesuarları (n=24)*	Deri (n=18) ürünler	Topikal kozmetik ürünler (n=10)*	Sınıflandırılmayan metal eşyalar (n=10)	Medikal ve dental malzemeler (n=7)	Çimento (n=7)	Toplam (n=171)
Demografik özellikler									
Erkek:kadın	7:55	10:23	11:13	6:12	0:10	2:8	1:6	6:1	43:128
Atopik dermatit/atopik deri yapısı	9/62	7/33	4/24	1/18	1/10	2/10	0/7	1/7	25/171
40 yaş üstü hastalar	5/61**	8/32**	4/24	8/18	2/10	4/10	4/7	7/7	42/169**
Sorumlu obje ayrıntısı	Saat (24) Kolye (20) Küpe (20) Bilezik/bileklik (14) Yüzük (2) Piercing (1)	Tahıl, deniz ürünleri ve çay gibi nikel içeriği zengin gıdaların yoğun tüketimi (30) Aritma suyu (1) Yoğun metal kutu içecek (1) Krom içeren vitamin hapi (1)	Kemer tokası (13) Pantolon düğmesi (5) Gözlük çerçevesi (3) Sütyen kopçası (2) Kıyafet çıkırtı (2) Elbise metal düğme ve aksesuarı (2)	Deri ayakkabı (17)*** Deri eldiven (1)	Rimel (5)*** Diğer makyaj malzemeleri (3) Yüz ve göz çevresi kremi (2)*** Göz kalemi (1)	Cımbız (3) Epilasyon aleti (2) Tıraş bıçağı/jileti (1) Madeni para (1) Ayak törpüsü (1) Tığ / iğne (1) Metal zincir (1)	Diş protezi (4) Diş dolgusu ya da kaplaması (1) Holter EKG elektrodu (1) Derin beyin stimülatörü kablosu (1)	Ev ve bahçe tamirat-tadilat işlerinde temas edilen çimento (7)	
Sorumlu kontakt alerjen									
Nikel	62/62	30/33	24/24	0/18	10/10	10/10	7/7	3/7	146/171
Paladyum	30/62	0/33	20/24	0/18	5/10	4/10	0/7	0/7	59/171
Kobalt	11/62	1/33	2/24	12/18	2/10	3/10	1/7	3/7	35/171
Krom	6/62	4/33	0/24	16/18	1/10	0/10	0/7	7/7	34/171
Anatomik lokalizasyon									
El	38/62	23/33	0/24	3/18	1/10	3/10	0/7	7/7	75/171
El bileği/tek el/her iki el	34/31/7	3/0/23	0/0/0	1/0/3	0/0/1	0/1/2	0/0/0	2/0/7	
Gövde	7/62	15/33	21/24	2/18	0/10	0/10	1/10	1/7	47/171
Kol ve önkol	2/62	18/33	21/24	2/18	0/10	0/10	0/10	3/7	46/171
Ayak	0/62	8/33	0/24	18/18	0/10	2/10	0/10	0/7	28/171

Jeneralize	1/62	20/33	1/24	2/18	0/10	0/10	0/10	1/7	25/171
Kulak	21/62	1/33	2/24	0/18	0/10	0/10	0/10	0/7	24/171
Bacak	0/62	17/33	1/24	3/18	0/10	2/10	0/10	0/7	23/171
Boyun	20/62	1/33	1/24	0/18	0/10	0/10	0/10	0/7	22/171
Yüz	1/62	3/33	3/24	0/18	10/10	3/10	0/10	1/7	21/171
Uyluk	1/62	13/33	1/24	2/18	0/10	2/10	0/10	1/7	20/171
Anogenital	0/62	2/33	1/24	0/18	0/10	2/10	0/10	0/7	5/171
Oral mukoza	0/62	0/23	0/24	0/18	0/10	0/10	5/10	0/7	5/171
Saçlı deri	0/62	0/33	0/24	0/18	0/10	0/10	1/10	0/7	1/171
Dudak	0/62	0/33	0/24	0/18	1/10	0/10	0/10	0/7	1/171
Özel morfoloji/paternler									
Metal eşya temas yeri	62/62	0/33	24/24	0/18	0/10	10/10	4/10	0/7	100/171
Sistemik alerjik dermatit	0/62	33/33	0/24	0/18	0/10	0/10	0/10	0/7	33/171
Dishidrotik el-ayak ekzeması	2/62	17/33	0/24	2/18	0/10	2/10	0/10	1/7	24/171
Numuler ekzema	1/62	12/33	0/24	2/18	0/10	0/10	0/10	0/7	15/171
El ve ayak birlikte tutulumu	0/62	7/33	0/24	3/18	0/10	0/10	0/10	0/7	10/171
Papüler foliküler ekzema	0/62	2/33	0/24	0/18	0/10	0/10	0/10	0/7	2/171
Airborne ekzema	0/62	0/33	0/24	0/18	0/10	0/10	0/10	1/7	1/171

* Bir hastada birden çok temas kaynağı bulunmuştur.

** Yaş bilgisine ulaşılabilen hastalar üzerinden değerlendirilmiştir.

*** Kendi malzemesi ile yama veya *strip*- yama testi pozitifliği

4.2.1.5 Tanı Sonrası Takip Süresi ve Hastalık Seyri

Takip bilgisine ulaşılan olguların (n=54/171, %31,6) medyan takip süresi 11 hafta olup, takip süresince %62,9’unda (34/54) ekzema tekrarı görülmedi (Tablo 31).

Tablo 31. Metallerle bağlı meslek dışı alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı alan hastaların takip süresi ve hastalık seyri

		Metallerle meslek dışı AKD (n=171)
		n (%)
Tanı sonrası takip	Yok	117/171 (%68,4)
	Var	54/171 (%31,6)
Takip süresi (hafta)	Ortalama±standart sapma	64,6±126,2
	Medyan (minimum-maksimum)	11 (2-552)
Takip süresince atak sayısı	Hiç atak olmamış	34/54 (%62,9)
	1 kez atak	14/54 (%25,9)
	2 kez atak	3/54 (%5,6)
	3 kez atak	2/54 (%3,7)
	9 kez atak	1/54 (%1,9)
	Ortalama±standart sapma	0,75±1,4
	Medyan (minimum-maksimum)	0 (0-9)
Alerjiden kaçınma (n=49)	Kaçınma ile yakınmaları düzelmiş	49/49 (%100)
	Kaçınmaya rağmen yakınmaları geçmemiş	0/49 (%0)

4.2.2 Metallerle Bağlı Mesleksel AKD

Metallerle bağlı AKD tanısı alan 326 hastanın 155’inde (%47,5) sorumlu temas kaynağı mesleksel aktivite ile ilişkili bulunarak, bu olgulara mesleksel AKD tanısı konuldu.

4.2.2.1 Demografik Özellikler

Metallerle bağlı mesleksel AKD tanılı olguların demografik özellikleri Tablo 32 ve Grafik 14’te görülmektedir. Yama testi yapılan 26 hastanın yaş bilgisine ulaşılammış olup, 3’ünün mesleksel AKD grubundan olduğu görüldü.

Mesleksel AKD tanısı alanlar arasında; erkeklerin ve 18-40 yaş grubundakilerin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 32).

Mesleksel AKD görülen olgularda, atopik olma oranı ise anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (Tablo 32).

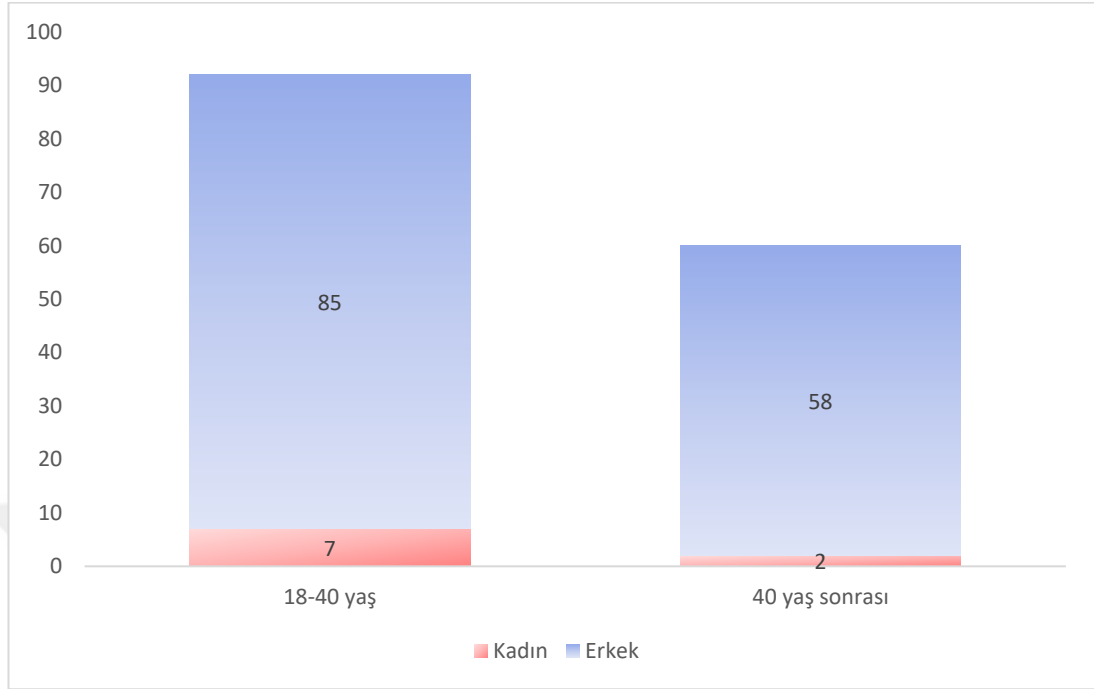
Yıllara göre olguların dağılımında anlamlı farklılık izlendi: 1996-2000 yılları arasında yapılan testlerde mesleksel AKD oranı ve inşaat sektörü çalışanlarının oranı, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (Tablo 32).

Tablo 32. Metallere bağlı mesleksel alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastaların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi (atopik dermatit/atopik deri) durumlarına göre dağılımı

Demografik özellikler		Metallere bağlı mesleksel AKD		<i>p değeri</i>
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (n=2906)	0-9 yaş arası	94 (%3,4)	0 (%0)	^a <0,001
	10-17 yaş arası	221 (%8)	0 (%0)	
	18-40 yaş arası	1320 (%48)	92 (%60,5)	
	40 yaş üzeri	1119 (%40,6)	60 (%39,5)	
Cinsiyet (n=2932)	Kadın	1607 (%57,9)	10 (%6,5)	^b <0,001
	Erkek	1170 (%42,1)	145 (%93,5)	
Test yılı (n=2931)	1996-2000	726 (%26,2)	60 (%38,7)	^a 0,039
	2001-2005	411 (%14,8)	22 (%14,2)	
	2006-2010	471 (%17)	18 (%11,6)	
	2011-2015	521 (%18,7)	26 (%16,8)	
	≥2016	647 (%23,3)	29 (%18,7)	
Atopi (n=2932)	Yok	2455 (%88,4)	151 (%97,4)	^b <0,001
	Var	322 (%11,6)	4 (%2,6)	
Test yılı (n=2931)		İnşaat sektörü çalışanı (n=128)		
		Yok n (%)	Var n (%)	
1996-2000 yılları		732 (%26,1)	54 (%42,2)	^b <0,001
≥2001		2071 (%73,9)	74 (%57,8)	

^aFisher Freeman Halton testi, ^bKi kare testi

Grafik 14. Mesleksel alerjik kontakt dermatit hastalarının (n=152) yaş ve cinsiyete göre dağılımı



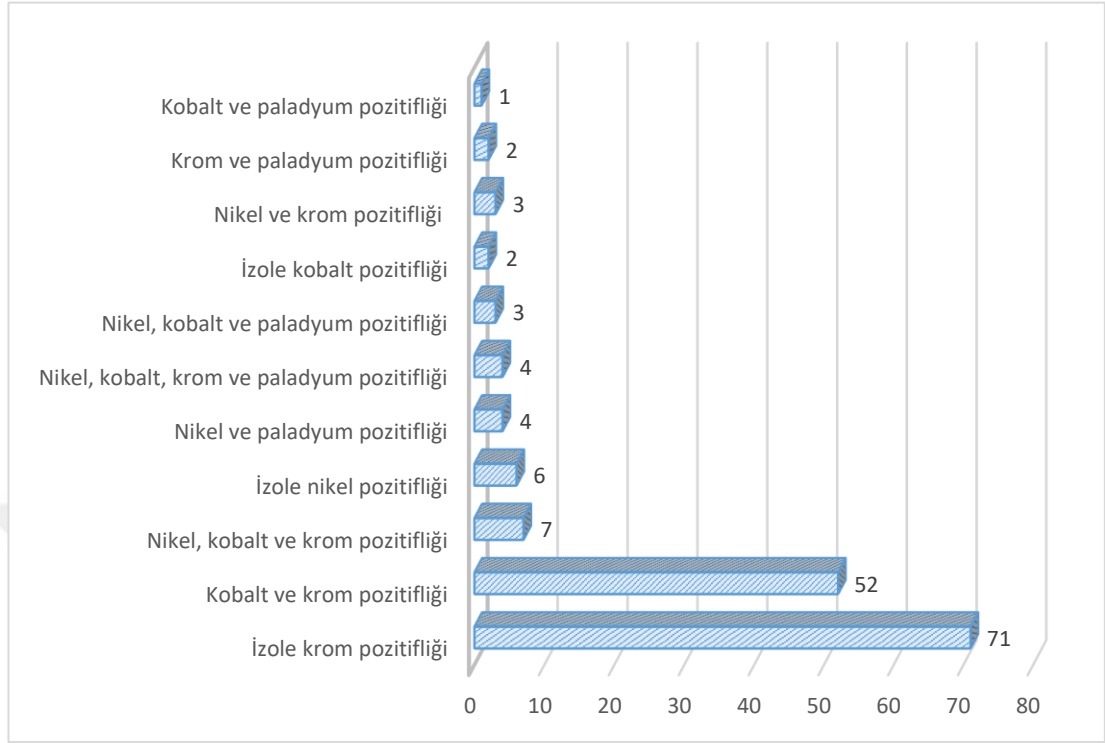
Yaş bilgisine ulaşılan hasta sayısı 152 idi.

4.2.2.2 Yama Testi Sonuçları

a) Pozitif sonuçların dağılımı

Mesleksel metal temasına bağlı AKD tanısı alan olgularda, metal kontakt alerjenlerle en sık yama testi sonucu izole krom pozitifliği (n=71) olarak bulundu. Bu sonucu kobalt ve kromun birlikte pozitifliği (n=52) takip etti. Mesleksel AKD tanılı 155 hastanın, metal kontakt alerjenlerle yama testi sonuçlarının dağılımı Grafik 15'te gösterilmiştir.

Grafik 15. Metallere bağı mesleksel alerjik kontakt dermatit olgularının (n=155) yama testi sonuçları



İzole nikel, nikel ve paladyum, nikel ve kobalt pozitifliği olan olgularda mesleksel uyum görülme oranı daha düşükken, izole krom, kobalt ve krom pozitifliği olanlarda mesleksel uyum görülme oranı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$, ki kare testi).

b) Çeşitli faktörlerin yama testi sonuçlarıyla ilişkisi

- **Metal hassasiyeti öyküsü**

Metal hassasiyet öyküsü ile mesleksel AKD arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 33).

- **Metal dışı kontakt alerjenlerle pozitiflik**

Mesleksel AKD olgularında, metal dışı kontakt alerjen ile yama testinde pozitiflik görülme oranı anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı (Tablo 33).

Tablo 33. Metallere bağlı mesleksel alerjik kontakt dermatit (AKD) tanılı hastalarda çeşitli faktörlerin yama testi sonuçları ile ilişkisi

		Metallere bağlı mesleksel AKD		<i>*p değeri</i>
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Metal hassasiyeti öyküsü	Yok	1977 (%71,2)	116 (%74,8)	0,32
	Var	800 (%28,8)	39 (%25,2)	
Metal dışı kontakt alerjen pozitifliği	Yok	1757 (%63,3)	53 (%34,2)	<0,001
	Var	1020 (%36,7)	102 (%65,8)	

*Ki kare testi

c) Pozitiflik derecesi

Mesleksel AKD olgularında, metal kontakt alerjenler ile toplam 250 pozitif reaksiyon kaydedildi. Bu reaksiyonların %65,2'si (163/250) güçlü pozitif reaksiyon (++/+++) şeklinde görüldü. Güçlü pozitif reaksiyonlar en yüksek oranda nikel (22/27, %81,5) en düşük oranda ise kobalt (26/70, %37,1) ile izlendi (Tablo 34). Toplam 16 (%6,4) şüpheli pozitif reaksiyon da klinikle uyumlu olmaları nedeniyle pozitif reaksiyon kapsamında değerlendirildi.

Tablo 34. Metallere bağlı mesleksel alerjik kontakt dermatit hastalarında yama testi pozitiflik dereceleri

Test edilen metal (test sayısı, n)	Zayıf pozitif reaksiyonlar n, (%)		Güçlü pozitif reaksiyonlar n, (%)		Toplam pozitif reaksiyon
	?+	+	++	+++	
Nikel (n=155)	1 (%3,7)	4 (%14,8)	17 (%63)	5 (%18,5)	27
Kobalt (n=155)	10 (%14,3)	34 (%48,6)	23 (%32,8)	3 (%4,3)	70
Krom (n=155)	5 (%3,6)	30 (%21,6)	86 (%61,9)	18 (%12,9)	139
Paladyum (n=151)	-	3 (%21,4)	10 (%71,4)	1 (%7,2)	14
Toplam	16 (%6,4)	71 (%28,4)	136 (%54,4)	27 (%10,8)	250

Yüzdelere satır sonundaki toplam pozitif reaksiyon sayıları payda kabul edilerek hesaplanmıştır.

d) Pozitifleşme zamanı

Metallerle mesleksel AKD tanısı almış olan hastaların, yama testi pozitifleşme zamanları Tablo 35'te gösterilmiştir. Pozitif reaksiyonların %96,8'i (242/250) erken pozitif reaksiyonlar şeklinde görüldü.

Tablo 35. Metallere bağı mesleksel alerjik kontakt dermatit hastalarının yama testi pozitifleşme zamanları

Test edilen metal (test sayısı, n)	Erken pozitif reaksiyonlar n (%)		Geç pozitif reaksiyonlar n (%)		Toplam pozitif reaksiyon
	48.saat	72.saat	96.saat	≥7.gün	
Nikel(n=155)	24 (%88,9)	2 (%7,4)	1 (%3,7)	-	27
Kobalt(n=155)	52 (%74,3)	13 (%18,6)	5 (%7,1)	-	70
Krom(n=155)	134 (%96,4)	3 (%2,2)	1 (%0,7)	1 (%0,7)	139
Paladyum(n=151)	11 (%78,6)	3 (%21,4)	-	-	14
Toplam	221 (%88,4)	21 (%8,4)	7 (%2,8)	1 (%0,4)	250

Yüzdelere satır sonundaki toplam pozitif reaksiyon sayıları payda kabul edilerek hesaplanmıştır.

4.2.2.3 Klinik Özellikler

Metallerle mesleksel AKD, en sık (154/155, %99,4) el ekzeması şeklinde görüldü. Bunların 103'ünde (103/155, %66,5) izole el ekzeması görülürken geri kalan 51 hastada el ekzemasına, en sık kol ve ön kol (n=30), ayak (n=23) ve yüz (n=19) olmak üzere farklı lokalizasyonlarda ekzema eşlik etmekteydi.

El ekzemasının eşlik etmediği tek mesleksel AKD olgusu ise metal buharına bağlı *airborne* yüz ekzeması şeklinde görüldü. Bu olguyla beraber toplam 24 (24/155, %15,5) mesleksel AKD hastasında *airborne* ekzema gözlemlendi. Mesleksel AKD olgularından 7'si (7/155, %4,5) ise jeneralize ekzema şeklindeydi.

Mesleksel AKD hastalarında el ekzeması görülme oranı, standart seri metalleri ile yama testi yapılan diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (Tablo 36).

Mesleksel AKD hastalarında; yüz, periorbital bölge, gövde ve bacak ekzeması görülme oranları ise anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı (Tablo 36).

El-ayak ekzeması oranı, mesleksel AKD hastalarında test popülasyonuna göre daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel anlamlılık saptanmadı, ancak inşaat sektörü çalışanlarında el-ayak ekzeması birlikteliği anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 36).

Tablo 36. Metallere bağı mesleksel alerjik kontakt dermatit (AKD) olgularında ekzema yerleşim yeri

Ekzema yerleşim yeri		Metallere bağı mesleksel AKD		<i>*p değeri</i>
		Yok (n=2777)	Var (n=155)	
		n (%)	n (%)	
El	Yok	1276 (%45,9)	1 (%0,6)	<0,001
	Var	1501 (%54,1)	154 (%99,4)	
Yüz	Yok	2123 (%76,4)	140 (%90,3)	<0,001
	Var	654 (%23,6)	15 (%9,7)	
Periorbital	Yok	2352 (%84,7)	149 (%96,1)	<0,001
	Var	425 (%15,3)	6 (%3,9)	
Gövde	Yok	2406 (%86,6)	149 (%96,1)	<0,001
	Var	371 (%13,4)	6 (%3,9)	
Bacak	Yok	2415 (%87)	148 (%95,5)	0,002
	Var	362 (%13)	7 (%4,5)	
El-ayak	Yok	2523 (%90,9)	132 (%85,2)	0,018
	Var	254 (%9,1)	23 (%14,8)	
		İnşaat sektörü çalışanları		
		Yok (n=2804)	Var (n=128)	
		n (%)	n (%)	
El-ayak ekzeması	Yok	2548 (%90,9)	21 (%16,4)	0,006
	Var	256 (%9,1)	107 (%83,6)	

*Ki kare testi

4.2.2.4 Metallerle Mesleksel Duyarlanma ve Temas Kaynakları

Metallere bağı mesleksel AKD hastalarının %82,6'sı (128/155) inşaat sektörü çalışanı idi. İnşaat sektörü çalışanlarını; sıklık sırasıyla metal işçileri (18/155, %11,6), tekstil işçileri (3/155, %1,9), deri işçileri (2/155, %1,3) ve diğer meslek grupları (4/155, %2,6) takip etti.

En sık mesleksel temas kaynağı (n=127) çimento olarak saptandı. Çimentoyu, metal alet ve araçlar (n=22), metal ve/veya metal buharı (n=11) izliyordu.

Mesleksel AKD olgularının; meslekler, demografik özellikler, temas kaynakları, sorumlu kontakt alerjenler, ekzema lokalizasyonları ve özel paternlere göre dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 37'de gösterilmiştir.

Airborne dağılım gösteren olguların kontakt alerjenlere, temas kaynaklarına ve mesleklere göre dağılımı Tablo 38'te gösterilmiştir.

Tablo 37. Metallere bağlı mesleksel alerjik kontakt dermatit olgularının meslek grupları, demografik özellikler, temas kaynakları, sorumlu alerjenler, lezyon lokalizasyonları ve özel paternler yönünden dağılımı

	İnşaat sektörü çalışanı (n=128)	Metal işçisi (n=18)	Tekstil işçisi (n=3)	Deri işçisi (n=2)	Diğer (n=4)	Toplam (n=155)
Erkek:kadın	127:1	12:6	2:1	1:1	3:1	145:10
Atopik dermatit/ atopik deri yapısı	3/128	0/18	0/3	1/2	0/4	4/155
40 yaş üstü hastalar	51/127*	4/18	0/3	1/2	0:2*	56/152*
Meslek ayrıntısı	Duvar ustası (116) Döşeme ustası (5) Boyacı/sıvacı (3) Çimento fabrikası çalışanı (2) Vinç operatörü (1) İnşaat mühendisi (1)	Kuyumcu- takı üreticisi (6) Metal sanayii işçisi (4) Tornacı (4) Madenci (1) Tersane işçisi (1) Otomotiv işçisi (1) Mobilya montaj işçisi (1)	İplik fabrikası işçisi (2) Tekstil atölyesi işçisi (1)	Deri tabaklama işçisi (1) Deri çanta işçisi (1)	Diş hekimi (1) Lastik-kauçuk fabrikası işçisi (1) Kasiyer (1) Kağıt sanayi işçisi (1)	
Temas kaynağı ayrıntısı**	Çimento (127) Metal alet ve araçlar (12) Metal ve/veya metal buharı (1)	Metal ve/veya metal buharı (9) Meta alet ve araçlar (8) Krom içeren su (1)	Metal alet ve/veya araçlar (dokuma aletleri) (2) Koyu renk tekstil boyaları (1)	Deri tabaklama (1) Deri çanta sapı üretimi (1)	Metal ve/veya metal buharı (1) Deri çalışma eldiveni (1) Madeni para (1) Metal alet ve araçlar (1)	Çimento (127) Metal alet ve araçlar (23) Metal ve/veya metal buharı (11) Deri ürünler (3) Sınıflandırılmayan metal eşya (1) Koyu renk tekstil boyası (1) Krom içeren su (1)
Sorumlu kontakt alerjen						
Krom	127/128	8/18	1/3	2/2	1/4	139/155
Kobalt	58/128	8/18	1/3	2/2	1/4	70/155
Nikel	12/128	9/18	3/3	0/2	3/4	27/155
Paladyum	7/126***	3/18	2/2***	0/2	2/3***	14/151***
Anatomik lokalizasyon						
El	128/128	17/18	3/3	2/2	4/4	154/155
Kol/önkol	22/128	6/18	0/2	0/2	2/2	30/155
Ayak	21/128	1/18	1/3	0/2	0/4	23/155
Yüz-periorbital	9-1/128	5-4/18	0-0/3	0-0/2	1-1/4	15-6/155
Boyun	4/128	4/128	1/3	0/2	0/4	9/155
Bacak	6/128	1/18	0/3	0/2	0/4	7/155
Jeneralize ekzema	5/128	2/18	0/3	0/2	0/4	7/155
Gövde	4/128	2/18	0/3	0/2	0/4	6/155
Özel morfoloji/paternler						

Airborne ekzema	20/128	3/18	0/3	0/2	1/4	24/155
El-ayak ekzeması	21/128	1/18	1/3	0/2	0/4	23/155

* 3 hastanın yaş bilgisine ulaşılamadı.

** Bazı hastalarda birden çok temas kaynağı görülmüştür.

*** Mesleksel alerjik kontakt dermatit tanılı 4 hastaya, paladyum ile yama testi yapılmamıştır.

Tablo 38. Airborne mesleksel alerjik kontakt dermatit olgularının kontakt alerjen, temas kaynağı ve mesleğe göre dağılımı

Kontakt alerjenler (n)	Temas kaynağı (n)	Meslek (n)
Kobalt ve krom (13)	Çimento (13)	Duvar ustası (13)
İzole krom (5)	Çimento (5)	Duvar ustası (5)
İzole nikel (3)	Metal buharı (3)	Kuyumcu-takı üreticisi (3)
Nikel, kobalt ve paladyum (2)	Metal buharı (2)	Diş hekimi (1), vinç operatörü (1)
Nikel ve krom (1)	Çimento (1)	Duvar ustası (1)

4.2.2.5 Tanı Sonrası Takip Süresi ve Hastalık Seyri

Metallerle mesleksel temasa bağlı AKD tanısı alan ve takip bilgisine ulaşılan hastaların (38/155, %24,5) medyan takip süresi 8 hafta olup, takip süresince %47,4'ünde (18/38) ekzema tekrarı görülmedi (Tablo 39).

Tablo 39. Metallere bağlı mesleksel alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısı alan hastaların takip süresi ve hastalık seyri

		Mesleksel AKD (n=155)
		n (%)
Tanı sonrası takip	Yok	117/155 (%75,5)
	Var	38/155 (%24,5)
Takip süresi (hafta)	<i>Ortalama±standart sapma</i>	57,5±146,3
	<i>Medyan (minimum-maksimum)</i>	8 (1-816)
Takip süresince atak sayısı	Hiç atak yok	18/38 (%47,4)
	1 kez atak	15/38 (%39,5)
	2 kez atak	2/38 (%5,2)
	3 kez atak	3/38 (%7,9)
	<i>Ortalama±standart sapma</i>	0,7±0,9
	<i>Medyan (minimum-maksimum)</i>	1 (0-3)
Alerjiden kaçınma (n=26)	Kaçınma ile yakınmaları düzelmiş	25/26 (%96,2)
	Kaçınmaya rağmen yakınmaları geçmemiş	1/26 (%3,8)

4.3 Yama Testi Pozitifliklerinin Çeşitli Parametrelerle İstatistiksel İlişkisi

Nikel, kobalt ve kromun izole ve farklı kombinasyonlar halinde pozitiflikleri; demografik özellikler (yaş, cinsiyet, atopik dermatit/atopik deri yapısı ve test yılı), metalle meslek dışı ve mesleksel AKD tanısı, metal hassasiyeti öyküsü olması, el ekzeması ve metal eşya temas yeri ekzeması varlığı yönünden değerlendirilmiştir. Test yılları, 26 senelik toplam sürenin iki döneme ayrılması ile incelenmiştir. İlk dönem (I. Dönem) 1996-2008 yılları, ikinci dönem (II. Dönem) ise 2009-2021 yılları arasında yapılan testleri kapsamaktadır. Metal pozitifliklerinin çeşitli parametrelerle ilişkisi Tablo 40'ta gösterilmektedir.

Nikel, kobalt ve krom pozitifliklerinin, yukarıda sayılan değişkenlerle bağımsız ilişkisi ise Tablo 41'de görülmektedir.

Tablo 40. Nikel, kobalt ve kromun izole ve farklı kombinasyonlar halinde pozitifliklerinin çeşitli parametrelerle istatistiksel ilişkisi

AKD: alerjik kontakt dermatit

Pozitif bulunan metal alerjen	Cinsiyet	Atopi (Atopik dermatit/atopik deri yapısı)	Yaş grubu	Meslek dışı AKD	Mesleksen AKD	Metal hassasiyeti öyküsü	El ekzeması	Metal eşya temas yeri ekzeması	Test yılı (1996-2008 ve 2009-2021 dönemleri)
İzole nikel (n=484)	Kadın (p<0,001)	Anlamli ilişki yok	40 yaş altı (p<0,001)	Sık (p<0,001)	Az (p<0,001)	Sık (p<0,001)	Az (p<0,001)	Sık (p<0,001)	Anlamli ilişki yok
İzole krom (n=122)	Erkek (p<0,001)	Non-atopik (p<0,05)	40 yaş üstü (p<0,001)	Anlamli ilişki yok	Sık (p<0,001)	Az (p<0,001)	Sık (p<0,001)	Az (p<0,05)	1996-2008 yılları arasında daha sık (p<0,05)
Kobalt ve krom (n=74)	Erkek (p<0,001)	Anlamli ilişki yok	18 yaş üstü (p<0,05)	Anlamli ilişki yok	Sık (p<0,001)*	Anlamli ilişki yok	Sık (p<0,001)	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok
Nikel ve kobalt (n=72)	Kadın (p<0,001)	Atopik (p<0,001)	Anlamli ilişki yok	Sık (p<0,001)*	Anlamli ilişki yok	Sık (p<0,001)	Az (p<0,05)	Sık (p<0,001)*	2009-2021 yılları arasında daha sık (p<0,05)
Nikel, kobalt ve krom (n=45)	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok	18 yaş üstü (p<0,05)*	Sık (p<0,001)*	Sık (p<0,001)*	Sık (p<0,001)*	Sık (p<0,05)*	Sık (p<0,05)*	Anlamli ilişki yok
Nikel ve krom (n=17)	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok*	Sık (p<0,05)*	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok
İzole kobalt (n=15)	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok*	Sık (p<0,05)*	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok	Anlamli ilişki yok*	Anlamli ilişki yok

*Fisher kesin olasılık testiyle

Diğer analizler ki kare testi ile elde edilmiştir.

Tablo 41. Nikel, kobalt ve kromun izole ve farklı kombinasyonlar halinde pozitifliklerinin bağımsız değişkenler yönünden incelenmesi

	İzole nikel pozitifliği (n=484)			İzole krom pozitifliği (n=122)			Kobalt ve krom pozitifliği (n=74)			Nikel ve kobalt pozitifliği (n=72)			Nikel, kobalt ve krom pozitifliği (n=45)		
	Bağımsız ilişki yönü	OR (%95 CI)	p değeri	Bağımsız ilişki yönü	OR (%95 CI)	p değeri	Bağımsız ilişki yönü	OR (%95 CI)	p değeri	Bağımsız ilişki yönü	OR (%95 CI)	p değeri	Bağımsız ilişki yönü	OR (%95 CI)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	3,1 (2,3-4,3)	<0,001	Erkek	2,8 (1,5-5,2)	<0,001	Erkek	3,2 (1,4-7,3)	0,004	Kadın	2,5 (1,2-5,3)	0,015	Erkek	3,5 (1,6-7,3)	<0,001
Atopi Durumu	Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.		
Yaş grubu	40 yaş altı	1,5 (1,2-2)	<0,001	40 yaş üzeri	2,8 (1,7-4,4)	<0,001	Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.		
Meslek dışı AKD	Pozitif yönde	6,1 (4-9,2)	<0,001	Pozitif yönde	11,2 (5-25)	<0,001	Pozitif yönde	7,5 (2,8-19,8)	<0,001	Pozitif yönde	2,1 (1,2-3,9)	0,013	Pozitif yönde	25,2 (10,9-58,6)	<0,001
Mesleksenel AKD	Bağımsız ilişki yok.			Pozitif yönde	43,3 (25,3-74)	<0,001	Pozitif yönde	52,6 (28-98,8)	<0,001	Bağımsız ilişki yok.			Pozitif yönde	6,9 (2,9-16,5)	<0,001
Metal hassasiyeti öyküsü	Pozitif yönde	13,4 (10,2-17,4)	<0,001	Negatif yönde	3,7 (1,9-7)	0,003	Bağımsız ilişki yok.			Pozitif yönde	10,4 (5,3-20,6)	<0,001	Pozitif yönde	9,1 (4,3-19,6)	<0,001
El ekzeması	Negatif yönde	1,3 (1-1,7)	0,048	Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.		
Metal eşya temas yeri ekzeması	Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Bağımsız ilişki yok.			Pozitif yönde	6,3 (2,1-18,6)	<0,001
Test yapıldığı dönem	Bağımsız ilişki yok.			I. dönem (1996-2008)	1,6 (1-2,6)	0,038	Bağımsız ilişki yok.			II. dönem (2009-2021)	1,7 (1-2,7)	0,045	Bağımsız ilişki yok.		

OR: Odds ratio

CI: Confidence interval

Çoklu değişken analizi olarak lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

4.4 MOAHLFAP İndeksi

Çalışmanın alt gruplarının MOAHLFAP indeksleri karşılaştırılmalı olarak Tablo 42’de gösterilmiştir.

Tablo 42. MOAHLFAP indekslerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması

M (*male*): erkek hasta yüzdesi, O (*occupational*): mesleksel alerjik kontakt dermatitli hasta yüzdesi, A (*atopic*): atopik dermatit/atopik deri yapısı olan hastaların yüzdesi, H (*hand eczema*): el ekzeması olan hastaların yüzdesi, L (*leg eczema*): bacak ekzeması olan hastaların yüzdesi, F (*face eczema*): yüz ekzeması olan hastaların yüzdesi, A (*age>40 years*): 40 yaş üzerindeki hastaların yüzdesi, P (*patch test positivity*): yama testinde standart seri alerjenlerine karşı en az bir pozitif reaksiyon bulunan hastaların yüzdesi

MOAHLFAP indeksi	Metallerle yama testi pozitifliği olan hastalar	Metallerle yama testi negatif olan hastalar	Metallerle AKD tanılı hastalar	Metallerle meslek dışı AKD tanılı hastalar	Metallerle mesleksel AKD tanılı hastalar
M	%36,1	%48,3	%57,5	%27,1	%93,3
O	%18	%6,8	%45,8	%0	%100
A	%11,2	%11,1	%8,9	%14,6	%2,6
H	%59,9	%55	%70,3	%45,8	%99,4
L	%10,2	%13,5	%9,2	%13	%4,7
F	%20,7	%23,6	%11	%11,9	%10
A	%35	%42,4	%33,2	%29,3	%37,4
P	%100	%35,2	%100	%100	%100

AKD: alerjik kontakt dermatit

5. TARTIŞMA

Metallerle pozitif reaksiyon gösteren olguların yaş grupları ve cinsiyetle ilişkisi

Çalışmamızda, metallerle pozitif reaksiyon gösteren olguların %63,9'u kadın ve %87,1'i ise erişkinlerden (≥ 18 yaş) oluşmaktaydı. Pozitif reaksiyon gösteren erişkin olguların çoğunluğu, 18-40 yaş arasındaydı.

Metal pozitifliği olan olgular ile kadın cinsiyet ve 18-40 arası yaş grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Literatürdeki olgu serilerinde de metallerle kontakt duyarlanmanın, ağırlıkla kadınları etkilediği ve erişkin yaşta oranının arttığı görülmektedir.^{38,41,97-101}

Bütün yaş gruplarında kadın cinsiyet baskın olmakla beraber, 40 yaş üzeri kişilerde kadın/erkek oranının (K/E:1,1) birbirine yaklaştığı görülmüştür. Kadın/erkek oranının en yüksek olduğu yaş grubu ise 0-17 yaş arası kişiler (K/E:6) olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre cinsiyet oranı değişiminin, temas kaynakları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. 10-17 yaş arası grupta, ağırlıkla meslek dışı metal teması ile duyarlanma gerçekleşmektedir. Meslek dışı en yaygın metal temas kaynakları ise takılar ve giysilerin metal aksesuarları^{31,52} olduğu için, kadın cinsiyet oranının bu grupta daha yüksek olması anlaşılabilir gözükmemektedir. Yaşla birlikte iş hayatına başlama ile metallerle mesleksel temas kaynakları ortaya çıkmakta ve bunun bir sonucu olarak, erkeklerin sayısı ve oranı artış göstermektedir.^{43,102}

Çalışmamızda metal pozitifliklerinin, erişkin yaşa doğru arttığı görülmüş ve literatürle uyumlu bulunmuştur.^{41,52,103} Çocuklarda, metal duyarlanması oranı erişkinlere göre daha düşük olmakla beraber, alerji birimimizin pediatrik olgularda yama testi sonuçlarını incelediği çalışmada en sık kontakt alerjen nikel olarak tespit edilmiştir.¹⁰⁴ Pozitiflik oranı; yaşla beraber tedricen artarak, 18-40 yaş arası grupta %33,3 olarak en yüksek düzeyde bulunmuştur. Ancak 40 yaş üzeri bireylerde, bu oranın kümülatif olarak artmak yerine %24,4'e gerilemesi ilginçtir. Bunun nedeni, 40 yaş sonrası kişilerde metal duyarlanma kaynaklarına daha az temas edilmesi ve/veya metal dışı kontakt alerjenlerin ön plana geçmesi olabilir. Literatürde de ileri yaşlarda metallerle pozitif reaksiyon gösterme oranı, görece düşüş göstermektedir.^{41,105}

Standart seri metalleri ile pozitifliğin yıllara göre değişimi ve atopi ile ilişkisi

Olgularımız, en az bir standart yama testi serisi metal kontakt alerjeni ile pozitiflik gösterme oranı açısından, yaklaşık 5 yıllık periyotlara göre

değerlendirilmiştir. Yıllara göre, en az bir metalle pozitiflik gösteren hastaların oranında belirgin değişiklik saptanmamıştır.

En az bir metal alerjenle pozitiflik oranı, en yüksek 1996-2000 yılları arasında %29,9 (235/786) olarak, en düşük ise 2006-2010 yılları arasında %26 (142/547) olarak bulunmuştur. Yıllara göre standart seri metalleri ile pozitiflik oranının, belirgin bir değişiklik göstermemesi dikkat çekicidir. Nikel ve ardından krom ile ilgili yasal düzenlemeler sonrası, Avrupa ülkelerinde metal kontakt alerjilerinin prevalansında genel bir azalma izlenmiştir.^{41,97,105,106} Ancak metal temasını kısıtlayıcı düzenlemelerin olmadığı ülkelerden yapılan çalışmalarda, yıllara göre metal duyarlanması prevalansında bu düzeyde bir azalma görülmemektedir.^{52,107-109}

Metal kontakt alerjenler ile pozitiflik gösterme oranları; çalışmaların yapıldığı ülke ve merkezlere, kontakt alerjen test konsantrasyonlarına bağlı farklılıklar gösterdiği için, pozitiflik oranlarının yıllara göre değişimlerini kendi içinde değerlendirmek daha sağlıklı gözükmemektedir. Bu nedenle oranların direkt karşılaştırılmasından çok, belirli bir merkez ve/veya ülkedeki değişiminin kendi içerisinde yorumlanması prensip olarak daha doğrudur. Metal alerjenlerin, tüm dünyada en yaygın kontakt duyarlanma nedeni olmalarından ötürü, literatürdeki yama testi çalışmalarının hemen hemen hepsinde metal kontakt alerjenler ile ilgili verilere rastlanabilmektedir. Bu çalışmaların odak noktaları birbirinden farklılıklar gösterebildiği için, direkt karşılaştırmaların yapılması da zorlaşmaktadır. Ancak özellikle metal kontakt alerjenlerin pozitifliklerini değerlendiren ve geniş hasta sayısına sahip çalışmalar, görece daha azdır. Literatürdeki bu çalışmaların bir kısmı; geniş epidemiyolojik verilerin analizi olup, diğer bir bölümü ise büyük merkezlerin klinik çalışma sonuçlarıdır. Özellikle Avrupa merkezli epidemiyolojik veri analizlerini içeren yayınlar ile klinik çalışmaların belirli ölçüde çakışma gösterdiği bilinmektedir. Geniş olgu serilerine sahip çalışmaların önemli bir bölümü Tablo 43'te gösterilmiştir.^{40,41,46,52,97,99-101,105,110-118}

Tablo 43. Standart seri metalleri ile ilgili geniş olgu serileri ve epidemiyolojik çalışmalar^{40,41,46,52,97,99-101,105,110-118}

	Yazar	Yayın yılı	Ülke	Test yılı aralığı	Test yapılan hasta sayısı	Test edilen metal alerjenler	Cinsiyet (kadın:erkek)	Atopi oranı	Metal pozitiflik oranı (n _{pozitif} reaksiyon sayısı/n _{test} sayısı)	Pozitiflik oranlarının yıllara göre değişimi	Klinik uyum oranı (n _{klinik uyum} /n _{pozitif test sayısı})	Mesleksen uyum oranı (n _{mesleksen uyum} /n _{pozitif test sayısı})
1	Hegewald ⁴⁰	2005	Almanya Avusturya	1995-2002	57341	Nikel Kobalt Krom	35862:21479	%20,3	Nikel %14,6 Kobalt %4,9 Krom %4	B	B	%26,2
2	Machovcova ¹¹⁰	2005	Çekya	1997-2001	12058	Nikel Kobalt Krom	7642:4416	%17,1	Nikel %13,9 Kobalt %5,2 Krom %4	B	B	B
3	Goon ¹¹¹	2005	Singapur	2001-2003	3407	Nikel Kobalt Krom	B	B	Nikel %19,9 Kobalt %8,2 Krom %5,6	Nikel ↑ Kobalt ↑ Krom ↓	Nikel %87 Kobalt %80,9 Krom %73,4	B
4	Lazarov ¹¹²	2006	İsrail	1998-2004	2156	Nikel Kobalt Krom	1462:694	%10,9	Nikel %13,9 Kobalt %3,4 Krom %3,8	B	B	B
5	Cheng ¹¹³	2008	Tayvan	1978-2003	3559	Nikel Kobalt Krom	2504:1055	%24	Nikel %17,7 Kobalt %7,1 Krom %4,6	B	Nikel %76,6 Kobalt %80,9 Krom %73,4	B
6	Thyssen ¹¹⁴	2009	Danimarka	1985-2007	10335	Nikel Kobalt	10335:0	B	Nikel %18,6 Kobalt %4,6	Nikel ↑ Kobalt ↔	B	B

7	Rui ¹⁰⁰	2010	İtalya	1997-2004	14464	Nikel Kobalt Krom	4953:1337*	%16,1**	Nikel %24,6 Kobalt %10,2 Krom %8,7	B	B	B
8	Thyssen ⁹⁹	2010	Danimarka	1997-2009	22506	Nikel Kobalt Krom	1664:317*	%13,1**	Nikel %10,4 Kobalt %3,8 Krom %2,7	B	B	B
9	Rui ¹⁰⁵	2012	İtalya	1996-2010	19666	Nikel Kobalt Krom	12820:6268	%17,5	Nikel %25,4 Kobalt %9,9 Krom %8,1	Nikel ↓ Kobalt ↔ Krom ↓	B	B
10	Garg ¹¹⁵	2013	Danimarka Almanya İtalya İngiltere	1985-2010	180390	Nikel	B	B	Nikel: %12,3-25	Nikel↓	B	B
11	Uter ¹¹⁶	2014	Almanya Avusturya İsviçre	1992-2012	185050	Nikel Kobalt	25612:5113	%22,1	Nikel %14,6 Kobalt %5,2	Kobalt ↔	B	B
12	Garcia- Rabasco ¹¹⁷	2014	İspanya	2000-2010	3404	Nikel	2121:1283	B	Nikel %24,2	B	%6,9 (güncel)	%15,8
13	Uter ⁹⁷	2016	12 Avrupa ülkesi	2009-2012	59728	Nikel Kobalt Krom	B	B	Nikel %19 Kobalt %6,5 Krom %4	B	B	B
14	Almutairi ¹¹⁸	2017	Kuveyt	2014-2015	2461	Nikel Kobalt Krom	1343:1642		Nikel %23,9 Kobalt %9,1 Krom %6,3	B	Nikel %89 Kobalt %80 Krom %87	B

15	Warsaw ⁵²	2019	ABD Kanada	1994-2014	44097	Nikel	6612:1117*	%22,4**	Nikel %17,5	Nikel ↑	%85,2	%3,7
16	Comstedt ⁴¹	2019	İsveç	1995-2016	18264	Nikel Kobalt Paladyum	B	B	Nikel %20,5 Kobalt %7,5 Paladyum %9,8	Nikel ↓ Kobalt ↓ Paladyum ↔	B	B
17	Warsaw ¹⁰¹	2019	ABD Kanada	1998-2016	44378	Nikel	6827:1101*	%24,1**	Nikel %18,2	Nikel ↑	%55,6 (güncel)	%3,4
18	Boyvat ⁴⁶	2021	Türkiye	2013-2019	1309	Nikel Kobalt Krom	764:545	%5	Nikel %19,6 Kobalt %6 Krom %6,5	Nikel ↑ Kobalt ↑ Krom ↑	B	B
19	Bu çalışma	2021	Türkiye	1996-2021	2932	Nikel Kobalt Krom Paladyum	532:300*	%11,2*	Nikel %21,1 Kobalt %7,1 Krom %8,9 Paladyum %8,9	Nikel ↑ Kobalt↔ Krom↓ Paladyum↑	Nikel %86,9 Kobalt %89,4 Krom %88,3 Paladyum %93,3	Nikel %4,4 Kobalt %33,8 Krom %53,9 Paladyum %5,5

* Cinsiyet oranları, metallerle pozitif reaksiyon gösteren olgulara göre verilmiştir.

** Atopi oranları, metal pozitifliği olan olgulara göre verilmiştir.

B: belirtilmemiş

↑: artma eğiliminde, ↓: azalma eğiliminde, ↔: değişiklik göstermemiş

Metal kontakt alerjen pozitiflik oranlarının değişimi, çalışmanın verilerine göre değerlendirilmiştir.

Klinik uyum oranı, güncel ve geçmiş klinik uyumun toplam oranı şeklinde verilmiştir. Yalnızca güncel uyum oranı verilmişse, parantez içerisinde belirtilmiştir.

Klinik uyum oranı birden fazla metal alerjenin değerlendirildiği çalışmalarda, her bir metal için ayrı ayrı verilmişse bu şekilde belirtilmiştir.

Ülkemizde nikel ve krom temasını kısıtlayıcı düzenlemelerin^{71,88} 2018 yılından sonra yürürlüğe girmesi, çimentodaki heksavalent krom kısıtlamasının ise henüz yürürlüğe girmemiş olması göz önüne alındığında, genel prevalansın yıllara göre azalmamış olması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Azalma görülmemekle beraber, pozitiflik oranında yıllara göre artış da olmaması, temas kaynaklarının ve duyarlanma yollarının yıllar içinde büyük değişiklik göstermemiş olmasına işaret edebilir.

Metal alerjenlerle pozitif reaksiyon gösteren olgularımızın; %11,2'si atopik, %88,8'i ise non-atopik olarak bulunmuştur. Metallerle pozitif reaksiyon gösterme ile atopi ilişkisi hakkında karşıt görüşler mevcuttur. Atopik bireylerde, epidermisin bariyer fonksiyonunun azalması metal iyonlarının penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Buna bağlı olarak da metallerle duyarlanma eşiğinin, düşmesi beklenmektedir.³¹ Bu hipotezi destekleyen ve metallerle pozitif reaksiyon gösterenlerde, atopi oranının daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur.^{40,52,119} Ancak bu çalışmaların dışında, metallerle pozitif reaksiyon gösteren olgulardaki atopi sıklığının, pozitif reaksiyon görülmeyen hasta grubundan farklı olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur.^{46,55} Çalışmamızda ise metal pozitifliği görülen olgulardaki atopi oranı (%11,2), metal pozitifliği görülmeyen olgulardaki atopi oranıyla (%11,1) benzer bulunmuştur.

Atopi ile metal duyarlanması ilişkisinde farklı sonuçların bulunmasında; duyarlanmayı etkileyen çok sayıda faktör olması, çalışmalardaki atopi tanımlarının farklılık göstermesi, standart seri metallerinin birbirinden farklı temas kaynakları olması ve her birinin farklı hasta gruplarını etkileyebilmesi, çalışmanın yapıldığı ülkede/bölgede atopi ve metal duyarlanma sıklığının farklılığı gibi birçok neden rol oynuyor olabilir.

Nikel, kobalt, krom ve paladyum ile yama testi pozitiflik oranları

Yama testi yapılan hasta grubunda sıklık sırasına göre; nikel ile pozitif reaksiyon gösterenlerin oranı %21,1, krom ile pozitif reaksiyon gösterenlerin oranı %8,9, paladyum ile pozitif reaksiyon gösterenlerin oranı %8,9 ve kobalt ile pozitif reaksiyon gösterenlerin oranı %7,1 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılmış olan, tek merkezli, 1309 olgu içeren bir çalışmada, nikel pozitiflik oranı %19,6, krom pozitiflik oranı %6,5 ve kobalt pozitiflik oranı %6 olarak belirtilmiştir.⁴⁶ Yine ülkemizde yapılmış olan, çok merkezli, 1169 olgu içeren başka bir çalışmada ise nikel pozitiflik oranı %20,4, kobalt pozitiflik oranı %8,3, krom

pozitiflik oranı ise %8 olarak bulunmuştur.⁴⁷ Aradaki fark çok belirgin olmasa da nikel ve krom pozitiflik oranlarının, bizim serimizde daha yüksek bulunmuş olması dikkat çekicidir.

Avrupa kaynaklı 13 ülkeden, 51914 olgu içeren, çok merkezli bir yayında, yama testi hastalarında nikel pozitiflik oranları; %17,3-22,9 arasında, kobalt pozitiflik oranları %4,7-6,6 arasında ve krom pozitiflik oranları %2,4-3,9 arasında bulunmuştur.¹²⁰ Genel olarak, Avrupa kaynaklı yayınların metal kontakt alerjen pozitiflik oranlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür.¹²¹⁻¹²⁴

Kuzey Amerika kaynaklı yayınlarda; nikel pozitiflik oranı %16,2-20,1 arasında, kobalt pozitiflik oranı %6,2-8,4 arasında ve krom pozitiflik oranı %1,6-4,8 arasında bulunmuştur.^{108,109}

Paladyum, yaygın kullanılan standart yama testi serilerinin birçoğunda bulunmamaktadır. Ancak geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalarda, paladyum pozitifliği oranları %5-13 arasında değişmektedir.^{41,44,45,125}

Kuzey Amerika kaynaklı yama testi sonuçları ile karşılaştırma yapmadan önce dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, nikel sülfat ve potasyum dikromat test konsantrasyonlarının Kuzey Amerika standart yama testi serisinde daha düşük olduğudur. Kuzey Amerika standart yama testi serisinde; nikel sülfat %2,5 konsantrasyonda (vazelin içerisinde), potasyum dikromat ise %0,25 konsantrasyonda (vazelin içerisinde) test edilmektedir.^{18,21} Bu nedenle, Kuzey Amerika kaynaklı çalışmalarda, nikel ve krom pozitifliklerinin bir kısmının gözden kaçabileceği düşünülebilir. Bunu destekleyen gözlemler bulunmaktadır.^{37,49}

Çalışmamızdaki nikel, kobalt ve paladyum pozitiflik oranları, Avrupa ve Kuzey Amerika kaynaklı yayınlardaki ortalama oranlarla benzerlik göstermektedir. Ancak krom pozitifliği oranı, bizde 1,5-2 kat daha sık bulunmuştur. Bunun nedenlerinden biri Kuzey Amerika standart yama testi serisinde potasyum dikromatın daha düşük konsantrasyonda test edilmesi olabilir, ancak test konsantrasyonları arasındaki fark Avrupa standart yama testi serisi ile test yapılan merkezlerden daha yüksek oluşunu açıklayamamaktadır.

Çalışmamız dahil olmak üzere ülkemizdeki diğer merkezlerden bildirilen^{46,47} krom pozitifliği oranlarının, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinden daha yüksek bulunmasının nedeni ülkemizin sosyoekonomik yapısıyla ilişkili olabilir. Kromun ana duyarlanma kaynağının çimento olduğu bilinmektedir.⁸² İnşaat işçiliği profesyonel bir meslek olmanın yanında, ülkemizde dönemsel olarak, geçici meslek olarak ya da ek iş

olarak da sıkça yapılmaktadır. Bu tarzda çalışan insanların, koruyucu ekipman kullanımı da genellikle daha az olmaktadır. Tüm bu nedenlerden ötürü, ülkemizde daha geniş bir toplum kesiminin çimento ile temasının olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, Kuzey Amerika ülkelerinden farklı olarak, Avrupa ülkelerinde krom ile kontakt duyarlanma prevalansının düşmesinde çimento ile ilgili yasal düzenlemeler en büyük etken olarak kabul edilmektedir.^{43,82,102,105}

İstanbul ve çevre illerde, son çeyrek yüzyılda meydana gelen hızlı nüfus artışı, kentleşme ve bunun sonucu olarak da konut ve işyeri inşaatlarının artışı, krom ile mesleki temas oranını bölgesel olarak da artırmış olabilir. Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarda^{46,47} krom pozitiflik oranının, bizim çalışmamızdaki orandan daha düşük oluşu bölgesel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Nikel, kobalt, krom ve paladyum ile yama testi pozitiflik oranlarının yıllara göre değişimi ve ülkemizdeki yasal düzenlemelerle ilişkisi

Nikel pozitiflik oranları; 1996-2000 yılları arasında %18,8, 2001-2005 yılları arasında %23,5, 2006-2010 yılları arasında %21, 2011-2015 yılları arasında %20,3 ve 2016-2021 yılları arasında %22,7 olarak bulunmuştur (Grafik 10). Nikel pozitiflik oranlarının, yıllara göre dalgalı seyrettiği görülmekle beraber, genel olarak artma eğilimi göstermesi dikkat çekicidir.

Kobalt pozitiflik oranları; 1996-2000 yılları arasında %8,3, 2001-2005 yılları arasında %5,8, 2006-2010 yılları arasında %4,5, 2011-2015 yılları arasında %7,1 ve 2016-2021 yılları arasında %8,3 olarak bulunmuştur (Grafik 10). Kobalt pozitifliklerinin, 1996-2000 yılları sonrasında azaldığı, ancak 2016-2021 yılları arasında tekrar aynı orana yükseldiği görülmüştür.

Krom pozitiflik oranları; 1996-2000 yılları arasında %12,2, 2001-2005 yılları arasında %8,1, 2006-2010 yılları arasında %7, 2011-2015 yılları arasında %7,1 ve 2016-2021 yılları arasında %8 olarak bulunmuştur (Grafik 10). Krom pozitiflik oranları, iniş ve çıkışlar olmasına karşın, belirgin azalma eğilimi göstermiştir.

Paladyum pozitiflik oranları; 1996-2000 yılları arasında %8,6, 2001-2005 yılları arasında %9, 2006-2010 yılları arasında %7,3, 2011-2015 yılları arasında %7,2 ve 2016-2021 yılları arasında %11,5 olarak bulunmuştur (Grafik 10). Paladyum pozitiflik oranlarının, iniş ve çıkışlarını gösteren eğrinin, nikel pozitiflik oranları ile paralel olması dikkat çekicidir. Paladyum pozitiflik oranları da, nikel pozitiflik oranlarına benzer şekilde dalgalı seyretmekle beraber artma eğilimi göstermiştir.

Alerji birimimizin, 1996-1999 yılları arasında yama testi yapılan 542 hastayı değerlendirdiği çalışmada; nikel pozitiflik oranı %19,1, krom pozitiflik %11,8, paladyum pozitiflik oranı %9,4 ve kobalt pozitiflik %8,5 olarak bulunmuştu.³²

Nikel ve paladyum pozitiflik oranlarının, yıllara göre kısmen artış eğilimi göstermesi, ülkemizde erken yaşta kulak deldirmenin halen yaygın olması ve *piercing* modasının giderek yaygınlaşması ile ilişkili olabilir. Metal takı ve giysi metal aksesuarlarındaki nikel salınım miktarları ile ilgili yasal düzenleme, ülkemizde 2018 tarihinden itibaren yürürlüğe girmiştir.⁸⁹ Ancak olgularımızın büyük çoğunluğunu, 2018 yılı öncesi test yapılanlar oluşturmaktadır. Ayrıca nikel pozitiflik oranı, 2018 yılı öncesinde %21 (530/2529) iken, 2018 yılı sonrasında bu oranın %22 (88/400) olarak bulunmuş olması ilginçtir. Yapılan düzenlemelerin yalnızca yeni ürünleri kapsamaması, piyasada halihazırda bulunan ürünlerin kullanımının devam etmesi nedeniyle, düzenlemenin etkisi çalışmamızda gözlenmemiştir. Ayrıca bu düzenlemelerin epidemiyolojik sonuçlara etkisinin görülebilmesi için genellikle daha uzun sürelerle ihtiyaç duyulmaktadır. Bu düzenlemenin olumlu sonuçlarının, önümüzdeki 5-10 yıl içerisinde, nikel pozitiflik oranlarında düşme eğilimi şeklinde görülmesi beklenebilir.

Nikel kısıtlaması ile ilgili düzenlemeler sonrası, İskandinav ülkeleri başta olmak üzere Avrupa ülkelerinin birçoğunda nikel duyarlanması prevalansı düşme eğilimi göstermiştir.^{41,115,126,127} Kuzey Amerika ülkelerinde, nikel kısıtlaması ile ilgili yasal düzenlemeler bulunmamaktadır. Bu nedenle Avrupa ülkelerinin aksine, Kuzey Amerika'da nikel duyarlanma prevalansı artış eğilimindedir.^{37,52,108,109} Kuzey Amerika'da nikel pozitiflik oranları, düşük konsantrasyonda haptan ile test uygulamalarına karşın %20 civarındadır, nikel sülfatın %5'lik konsantrasyonunun test edilmesi ile bu oranların %30'a yaklaşabileceği düşünülmektedir.⁴⁹

Krom kontakt duyarlanmasından sorumlu olan ana kaynak, çimentodaki hegzavalent kromdur.⁸² Ülkemizde, çimentodaki hegzavalent krom miktarı ile ilgili düzenleme 31/12/2021 tarihinden itibaren yürürlüğe girecektir.⁸⁹ Diğer önemli bir krom kaynağı olan deri ürünlerle ilgili düzenleme ise 2018 yılında yürürlüğe girmiştir.⁸⁹ Çalışmamızda, ülkemizdeki yasal düzenlemelerden bağımsız olarak, 2001 yılından itibaren krom ile kontakt duyarlanma prevalansının düşme eğilimi göstermesi dikkat çekicidir (Grafik 10). Çimento içeriğinin aynı olmasına karşın, prevalanstaki bu düşüş inşaat sektörünün çalışma koşulları ve inşaat teknolojisindeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Çimentonun harç haline getirilmesinde, kullanılmasında makine ve araçların rolü her geçen gün artmış ve çimento harcı ile el temasını azaltmıştır. Aynı

zamanda, İstanbul ve çevresinde çok katlı ve çelik konstrüksiyonlu binaların artışı¹²⁸ ile geleneksel duvar ustalığının rolü de inşaat sektöründe azalmıştır. Bütün bu gelişmelerin bir sonucu olarak, krom ile kontakt duyarlanma oranının azalma eğilimi göstermesi anlaşılır gözükmemektedir.

Kobalt pozitiflik oranı ise yıllara göre dalgalanma göstermekle birlikte, 2016 yılından sonra tekrar yükselerek önemli bir değişiklik göstermemiştir. Kobalt temas kaynakları, nikel ve kromun temas kaynakları ile ortak kabul edilmektedir.^{30,78} Kobalt pozitiflik oranının değişmemesi, nikel pozitiflik oranının artışı ve krom pozitiflik oranının azalmasının ortak bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Nikel, kobalt, krom ve paladyum ile yama testi pozitifliklerinin birbirleriyle ilişkisi

Standart seri metalleri, takım alerjisi kapsamında birlikte ve farklı kombinasyonlar şeklinde pozitiflikler gösterebilmektedir.

Çalışmamızda nikel pozitifliği olan olguların; %49,3'ü (305/619) izole nikel pozitifliği şeklinde görülmüştür. Nikel pozitifliğine; olguların %40,4'ünde (250/619) paladyum pozitifliği, %19,1'inde (118/619) kobalt pozitifliği, %10'unda (62/619) krom pozitifliği eşlik etmiştir. Paladyumun birçok standart yama testi serisinde test edilmemesi nedeniyle, literatürde 4 metalin birlikteliklerini birarada inceleyen, kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak genel olarak, nikel pozitifliğinin diğer standart seri metalleri ile birliktelikleri literatürle örtüşmektedir.^{40,41,97}

Kobalt pozitifliği olan olguların ise %57,5'ine (119/207) krom pozitifliği, %57'sine (118/207) de nikel pozitifliği eşlik etmiştir. Kobalt pozitifliği olan olguların yalnızca %6,8'i (14/207) izole kobalt pozitifliği şeklinde görülmüştür. Kobalt pozitifliği olanlarda, nikel pozitifliğinin oranı (%38,9-67,6) literatürle örtüşmektedir.^{40,41,75,97} Çalışmamızda, kobalt ve kromun birlikte pozitifliği literatüre göre daha yüksek, izole kobalt pozitifliği ise daha düşük olarak bulunmuştur.^{40,41,75,97} Bunun nedeni, çalışmamızdaki krom pozitifliği oranının, literatürdeki geniş olgu serilerine göre daha yüksek olması olabilir. Ortak temas kaynakları, kobalt ve kromun birlikte pozitifliğinin daha yüksek oranda görülmesine yol açmıştır. Bunun dolaylı bir sonucu olarak da, izole kobalt pozitifliğinin oranı görece düşük bulunmuş olabilir.

Krom pozitifliği olan olguların, %46,5'i (120/258) izole krom pozitifliği şeklinde görülmüştür. Bu olguların %46,1'ine (119/258) ise kobalt pozitifliği eşlik etmiştir. Krom pozitifliği olanlarda, nikel pozitiflik oranı %24 (62/258) olarak bulunmuştur. Krom pozitifliğinin standart seri metalleri ile ilişkisi, geniş olgu

serilerindeki oranlarla örtüşmektedir.^{40,97} Krom ve kobaltın ortak temas kaynaklarına bağlı olarak, yüksek oranda birliktelik göstermeleri beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Paladyum pozitifliği olan olguların, %97,7'sinde (250/256) nikel pozitifliği de görülmüştür. Paladyum pozitifliği olanların, yalnızca %1'inde (2/256) izole paladyum pozitifliği gözlenmiştir. Paladyum pozitifliği olanlarda, nikel pozitiflik oranı ve izole paladyum pozitiflik oranı (%0,2-%1) literatürdeki oranlarla örtüşmektedir.^{44,125}

Çeşitli faktörlerin yama testi sonuçları ile ilişkisi

Çalışmamızda, metal hassasiyeti öyküsü olanlarda, metal pozitiflik oranı anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 11). Metal hassasiyeti, metallerin iritan etkilerine ya da Tip IV reaksiyon oluşturmalarına bağlı olarak ortaya çıkar.³¹ Çalışmamızda, metal hassasiyetinin büyük oranda metal kontakt duyarlanması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu gözlemin bir sonucu olarak, dental işlemler başta olmak üzere, standart seri metallerini içeren malzemelerle uzun süreli temas gerektirecek tıbbi işlemler öncesinde, metal hassasiyeti anamnezi tarifleyen hastaların kontakt duyarlanma yönünden değerlendirilmeleri özellikle önem kazanmaktadır.

Nikel başta olmak üzere, metal duyarlanmasının ana nedeni erken yaşta kulak deldirme ve *piercing* kullanımıdır.¹⁶ Çalışmamızın retrospektif olmasının kısıtlayıcı etkisi nedeniyle, erken yaşta kulak deldirme anamnezinin 19 hastanın, *piercing* anamnezinin ise yalnızca 2 hastanın dosyasına not edilmiş olduğu görülmüştür. Bu sayıların, gerçek rakamların çok altında olduğu düşünülmektedir. Bu konudaki verimizin sınırlı olmasına karşın; erken yaşta kulak deldirme anamnezi olanlarda, beklendiği üzere, metal pozitifliği anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Çalışmamızda, başvuru şekli ile metal pozitiflik oranı arasındaki ilişki de incelenmiştir. Diş hekimliği başta olmak üzere, ortopedi ve kardiyoloji bölümlerinden tarafımıza yama testi yapılmak üzere hastalar yönlendirilmektedir. Bu bölümlerden yönlendirilen hastaların büyük bir çoğunluğu, tıbbi bir girişim öncesi değerlendirme amacıyla ya da daha az oranda AKD şüphesiyle tarafımıza yönlendirilmiştir.

Bu bölümlerden yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğu, metal kontakt duyarlanması şüphesi ile yönlendirilmiş olmalarına karşın, bu hastalarda metal duyarlanması oranında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bunun nedeni, metal hassasiyeti öyküsünün ve AKD'nin diğer branş hekimleri tarafından doğru değerlendirilmesinin zorluğu veya bu özellikler değerlendirilmeden rutin yama testi talebinde bulunulması olabilir.

Metallerle pozitif reaksiyon saptanan olguların neredeyse yarısında (%46), metal dışı kontakt alerjenlerle de pozitiflikler görülmüştür. Metal pozitifliği görülenlerde, metal dışı kontakt alerjenler ile pozitiflik oranı, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mesleki ya da meslek dışı temas kaynakları nedeniyle, birden çok alerjene eşzamanlı maruz kalınmasının bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Yama testi pozitiflik dereceleri, pozitifleşme zamanları ve iritan yama testi reaksiyonları

Yama testinde güçlü pozitif reaksiyon gösterme oranları sırasıyla; nikel pozitifliklerinin %72,9'unda, krom pozitifliklerinin %70,2'sinde, paladyum pozitifliklerinin %56,3'ünde ve kobalt pozitifliklerinin %45,4'ünde gözlenmiştir. Nikel ve paladyum pozitifliklerinin yarısından fazlasının güçlü reaksiyon göstermesi ve kobalt pozitifliklerinin çoğunluğunun zayıf pozitif reaksiyon göstermesi literatürle uyumlu bulunmuştur.^{45,97} Çalışmamızda, krom pozitifliklerinin güçlü reaksiyon gösterme oranı ise, Avrupa ülkelerindeki ortalama orandan (%47,6) daha yüksek olarak bulunmuştur.⁹⁷

Standart seri metalleri, olguların %95'inde erken pozitif reaksiyona (72. saat ve öncesi) neden olmuştur. Nikel, kobalt, krom ve paladyum ayrı ayrı incelendiğinde ise erken pozitif reaksiyon oranları benzer bulunmuştur (Tablo 15). Standart yama testi serisi metalleri, ön planda erken pozitifleşme paterni göstermelerine karşın, yama testi değerlendirilmesinin erken sonlandırılmasının, metal pozitifliklerinin en az %5'inin tanınamamasına neden olacağı görülmüştür. Geç okuma yapılmaması durumunda yama testi pozitifliklerinin %7-30 oranında gözden kaçırılacağı bilinmektedir.¹³ Bu nedenle, yalancı pozitif reaksiyonları ayırt etmek ve geç pozitiflikleri gözden kaçırmamak için, yama testinin 7. güne kadar rutin olarak değerlendirilmesi standart seri metalleri için de önemlidir.¹²⁹

Standart seri metallerinin uygulandığı 11624 test alanında, toplam 742 (%6,4) iritan reaksiyon kaydedilmiştir. İritan reaksiyonların; %43,1 eritem ve/veya kenar efekti şeklinde, %42,1'i ise peteşi ve/veya purpura şeklinde görülmüştür. En fazla iritan reaksiyon kobalt (380/2906, %13,1) ile görülmüştür. Kobalta bağlı iritan reaksiyonların büyük çoğunluğu, peteşi ve/veya purpura şeklinde izlenmiştir. Bunun dışında olguların %1'inde foliküler papül/püstül şeklinde iritan reaksiyonlar da kaydedilmiştir. Kobalt ile yama testinde, peteşi ve/veya purpura şeklinde iritan reaksiyonlar görülebildiği iyi bilinmektedir.^{76,77} İritan reaksiyon oranları, çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir.^{45,49,78,82} Hapten konsantrasyonu, test

popülasyonunun özellikleri, iklim ve hava koşulları, geç değerlendirmenin yapıp yapılmadığı gibi birçok faktör iritan reaksiyonların oranını etkilemektedir.¹³⁰

Yama testi pozitifliklerinin klinikle uyumu

Çalışmamızda, yama testi pozitifliklerinin klinikle uyumu COADEx sınıflamasına²⁴ göre değerlendirilmiştir. Standart seri metalleriyle pozitif reaksiyonların, %88,7'si (1188/1340) güncel veya geçmiş klinikle uyumlu olarak bulunmuştur.

Güncel klinik uyum oranları sıklık sırasıyla; krom pozitiflikleri için %67,4 (174/258), kobalt pozitiflikleri için %51,2 (106/207), paladyum pozitiflikleri için %27,7 ve nikel pozitiflikleri için %27,5 (170/619) olarak belirlenmiştir. Geçmiş klinikle uyum oranları ise sırasıyla; paladyum için %65,6 (168/256), nikel için %59,5 (368/619), kobalt için %38,2 (79/207) ve krom için %20,2 (52/258) olarak hesaplanmıştır.

Literatürdeki geniş olgu serisine sahip yayınların büyük bir bölümünde, metal pozitifliklerinin güncel ve geçmiş klinikle uyum (relevans) oranı değerlendirilmemiştir.^{40,97,120} Yayınların büyük çoğunluğu, AKD şüphesi ile yama testi yapılan olguların sonuçlarını içermektedir. Bu nedenle, klinikle uyum oranlarının belirtilmesi, kontakt alerjen ile temas kaynakları ve neden olduğu klinik durumlar arasındaki ilişkinin daha doğru anlaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmalarda, nikel ile pozitif reaksiyonların, güncel klinikle uyum oranları %6-89 arasında değişmektedir.^{52,117,118}

Çalışmamızda, metal pozitifliklerinin klinikle uyum oranı (geçmiş veya güncel) yüksek bulunmuştur. Klinikle uyumun belirlenemediği pozitiflik oranı %11,3 (151/1340) olarak saptanmış olup, aktif duyarlanma ise yalnızca bir olguda kobalt ile görülmüştür. Standart seri metallerinin, çalışmamızdaki konsantrasyonlarda, klinikle uyumunun yüksek, aktif duyarlanma riskinin ise oldukça düşük olduğu söylenebilir.

Metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD tanılı olguların yaş, cinsiyet, test yılı ve atopi açısından değerlendirilmesi

Meslek dışı temasa bağlı AKD tanısı alan olgularımızın; %69,8'i (118/169) 10-40 yaş arası kişilerden ve %74,8'i (128/171) kadınlardan oluşmaktaydı.

Meslek dışı AKD, 10-40 yaş arası kişilerde ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 21). 40 yaş üzerindeki kişilerde ise meslek dışı AKD oranı, anlamlı derecede daha az bulundu (Tablo 21).

Nikel başta olmak üzere, metallerle meslek dışı temasın en sık kaynakları metal takılar ve giysilerin metal aksesuarlarıdır.⁵² Meslek dışı metal temas kaynakları ve duyarlanma yolları nedeniyle, en çok etkilenen grup adölesan ve genç erişkin kadınlar olmaktadır. Çalışmamızda, literatürdeki verilerle uyumlu bir şekilde, 40 yaş altı bireylerde ve kadınlarda meslek dışı AKD oranı, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^{40,41,52,97,105}

Meslek dışı temasa bağlı AKD olgularının sıklığında, yıllara göre anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Tablo 21). Son 10-15 yılda giderek kullanımları yaygın hale gelen; cep telefonu, akıllı telefon, tablet ve dizüstü bilgisayarların önemli metal temas kaynakları olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur.¹³¹⁻¹³⁴ Çalışmamızda, yıllara göre meslek dışı AKD olgularının artış göstermemiş olması, yeni temas kaynaklarının etkisinin sınırlı olduğunu düşündürmüştür. Benzer şekilde, gelişen teknolojiyle beraber; ortopedik protezlerin, implante edilebilir tıbbi cihazların, perkütan endovasküler cihaz ve stentlerin yaygın kullanımının etkisinin de sınırlı olduğu söylenebilir.

Atopi oranı, AKD olgularında %14,6 (25/171), AKD olmayan olgularda ise %10,9 (301/2761) olarak bulunmuştur. Atopi oranı, metale bağlı meslek dışı AKD hastalarında daha yüksek oranda olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 21). Daha önce değinildiği üzere, atopi ile metal duyarlanması arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ancak istatistiksel anlamlılık görülmesi bile, atopi oranının AKD olgularında yaklaşık 1,5 kat daha yüksek bulunmuş olması dikkat çekicidir.

Metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD olgularında sorumlu kontakt alerjenlerin sıklığı ve dağılımı

Nikel, olguların %85,4'ünde (146/171) pozitif olarak saptanmış, bunu sırasıyla %34,5 (59/171) ile paladyum, %20,5 (35/171) ile kobalt ve %19,9 (34/171) ile krom takip etmiştir. Nikel, meslek dışı metal duyarlanmasının ve buna paralel olarak metale bağlı meslek dışı AKD'nin en sık sorumlusudur.^{41,97,105,124} Literatürle uyumlu bir şekilde; nikel, çalışmamızda da en sık sorumlu metal kontakt alerjen olarak belirlenmiştir. İzole nikel, kobalt ve krom pozitifliklerinin, meslek dışı AKD'den sorumlu olabilmesine karşın, izole paladyum pozitifliği ile meslek dışı AKD görülmemiş olması dikkat çekicidir (Grafik 12).

Çeşitli faktörlerin meslek dışı temasa bağlı AKD ile ilişkisi

Çalışmamızda, metal hassasiyeti öyküsü olanlarda, metallere bağlı meslek dışı AKD oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 23). Daha önce metal hassasiyeti anamnezinin, metal kontakt duyarlanması ile ilişkisi belirtilmişti. Bu ilişkinin, meslek dışı AKD hastalarında da devam ettiğinin görülmesi dikkat çekicidir. Bu durum, meslek dışı metal temas kaynaklarının yaygınlığı hakkında da dolaylı bir fikir vermektedir.

Benzer şekilde, erken yaşta kulak deldirme ve/veya *piercing* kullanımı da metal duyarlanması ile ilişkili bulunmuştur. Penetran metal takılar, meslek dışı duyarlanma ve temas kaynaklarının başında yer alırlar. Bununla ilişkili olarak, meslek dışı AKD hastalarında anlamlı derecede daha yüksek oranda görülmüşlerdir (Tablo 23).

Başvuru şekli ile meslek dışı AKD arasında anlamlı bir ilişki görülmemesi, kontakt dermatit ve stomatit tablolarının diğer branş hekimleri tarafından yorumlanmasının ve değerlendirilmesinin zorluğu veya böyle bir değerlendirme yapılmaksızın rutin yama testi talebinde bulunulması ile ilişkilendirilmiştir.

Metal pozitifliği gösteren olguların aksine, meslek dışı AKD olgularında, metal dışı kontakt alerjenlerin pozitifliği anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 23). Meslek dışı metal temas kaynaklarının ağırlıkla; takılar, giysilerin metal aksesuarları ve besinler olduğu⁵² göz önüne alındığında, eş zamanlı metal dışı kontakt alerjen temasının düşük olması beklenebilir.

Metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD'nin sık etkilediği bölgeler ve anatomik lokalizasyonlar ile ilişkisi

Meslek dışı AKD, olguların yarısından fazlasında (100/171, %58,5) metal eşya temas yerinde ekzema şeklinde görülmüştür (Tablo 26). Metal eşyaların birbirinden farklı kullanım amaçları olması ve çok çeşitli vücut bölgeleri ile uzun süreli temas etmeleri nedeniyle “metal eşya temas yeri” kavramının anatomik lokalizasyonlardan daha kapsayıcı olduğu düşünülmüştür. Ancak, metal eşya temas yerinde meydana gelen ekzemaların bir bölümünün İKD ile ilişkili olabileceği de gözden kaçırılmamalıdır (Tablo 26).

Anatomik lokalizasyonlara göre değerlendirildiğinde ise tek el, el bileği, gövde (karın çevresi, sırt bölgesi, göğüs ön yüzü, bel bölgesi), kulak ve boyun bölgesi ekzemalarının, meslek dışı AKD hastalarında anlamlı oranda yüksek bulunduğu görüldü (Tablo 26). İlgili anatomik lokalizasyonların, takı ve giysi metal aksesuarlarının en sık temas ettiği alanlar ile aynı olması dikkat çekiciydi. (Tablo 28).

Çalışmalarda nikel başta olmak üzere, metallere bağlı meslek dışı ekzemaların en sık metal eşya temas alanlarında ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{31,52}

Yüz ve periorbital bölgenin, kozmetik topikal ürünler ve makyaj malzemelerindeki metallere etkilenebildiği iyi bilinmektedir.^{22,52,135,136} Ancak çalışmamızda, yüz ve periorbital bölge ekzeması nedeniyle test yapılmış hastalarda, metallere bağlı meslek dışı AKD oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 27). Bu sonuç, metal kontakt alerjenlerin bu bölgelerde AKD'ye yol açabildiği ancak sık rastlanan nedenlerden biri olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bu konuda literatürde birbirine karşıt görüşler bulunmaktadır. Metal duyarlanmasının, makyaj malzemeleri aracılığıyla periorbital ekzema için risk faktörü olmadığını gösteren yayınlar¹³⁷⁻¹³⁹ olduğu gibi, makyaj malzemeleri ile ilişkili periorbital ekzemanın en sık nedenlerinden birinin metal kontakt alerjenler olduğunu gösteren çalışmalar^{22,52,140} da bulunmaktadır.

Yüz ve özellikle periorbital bölge ekzemalarının, çok çeşitli etiyolojik nedenleri olabilmektedir. Kozmetik ürünlere bağlı İKD, atopik dermatit, *airborne* ekzemalar da yüz ve periorbital bölge ekzeması nedenleri arasında yer almaktadır. Literatürdeki farklılık, klinikle uyumun değerlendirilmesi ile ilişkili olabilir. Periorbital ekzema, çoğunlukla kadınları etkilemektedir.^{135,138} Metal duyarlanmasının da kadınlarda daha sık bulunması, periorbital ekzemada, klinikle uyumun değerlendirilmesini zorlaştırabilmekte ve yanlış yorumlamalara da neden olabilmektedir. Periorbital bölgenin etkilendiği hastalarda, metal kontakt alerjen ile güncel klinik uyumu anlamının en önemli yolu, hastaların kendi malzemeleri ile test yapılmasıdır. Çalışmamızda olduğu gibi, hastaların kendi malzemeleri ile yapılan testler nedenselliği ortaya koymakta ve klinik yorumun doğruluk payını arttırmaktadır (Tablo 22).

Her iki elin birlikte etkilendiği ekzema olgularında, meslek dışı AKD görülme oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç, yaygın bulunan meslek dışı metal temas kaynaklarının, her iki ele birden temas etme olasılığının düşük olmasıyla ilişkili olabilir.

Meslek dışı AKD olgularında metal eşya temas yeri ekzemasının kontakt alerjenlerle ilişkisinin değerlendirilmesi

Metal eşya temas yerinde AKD olan olgularda nikel ve paladyum pozitifliği oranları anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Tablo 29). Kobalt ve krom pozitifliği oranları ise, anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (Tablo 29).

Metal eşya temas yeri ekzeması olgularında; nikel ve paladyumun birlikte pozitifliği de anlamlı oranda yüksekken, kobalt ve kromun birlikte pozitifliği anlamlı oranda düşüktür (Tablo 29). Nikel ve kobaltın birlikte pozitif olduğu olgularda ise metal eşya temas yeri ekzeması oranı yüksek olmasına karşın, istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (Tablo 29).

Metal eşya temas yeri ekzeması, temas kaynakları hakkında dolaylı da olsa fikir vermektedir. Nikel ve paladyumun en sık duyarlanma ve temas kaynakları; takılar ve giysilerin metal aksesuarlarıdır.^{44,45,52} Bunun bir sonucu olarak da ön planda metal eşya temas yerlerinde ekzema ile karşımıza çıkmaları beklenir.

Kromun ana temas kaynakları ise çimento ve deri ürünlerdir.⁸² Kromun temas kaynaklarının farklılığının bir sonucu olarak, metal eşya temas yeri ekzemasındaki rolünün oldukça az olduğu söylenebilir. Ancak metal takı ve objelerin birçoğunun krom içerdiği de iyi bilinmektedir.¹⁴¹ Metal takı ve eşyaların krom duyarlanmasında geri planda kalması ilginçtir. Krom ile duyarlanmadan sorumlu olan heksavalent krom oluşumu için yüksek alkali bir ortam gereklidir. Metal eşya temas alanlarında ileri derecede alkali bir ortam oluşması, deri pH'sı ve terin hafif asidik karakteri de göz önüne alındığında, olası değildir. Bu nedenle krom duyarlanmasında takıların ve giysi metal aksesuarlarının rolünün tartışmalı olduğu söylenebilir. Bu görüşü destekleyen 848 farklı takının değerlendirildiği bir çalışmada, eşyaların tamamında DPC testi negatif olarak bulunmuştur.¹⁴² Aynı çalışmada takıların önemli bir kısmında krom varlığı X ışını floresan spektrofotometri yöntemi ile gösterilmiştir.¹⁴² Ancak DPC'nin yalnızca heksavalent krom ile reaksiyon gösterdiğini ve diğer krom bileşiklerini tespit edemediğini de akılda tutmak gerekir.⁸³ Bu nedenle metal takıların krom duyarlanmasındaki rolü, diğer krom bileşikleri aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir. Bu bileşiklerin epidermisten geçişleri heksavalent kroma göre oldukça az olduğu için, krom duyarlanmasının bu yolla meydana gelme olasılığı da daha düşüktür. Metalik kromun ise duyarlandırıcı olmadığı kabul edilmektedir.¹⁶ Özet olarak, krom duyarlanmasında metal takı ve giysi metal aksesuarlarının rolünün anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Kobaltın ise duyarlanma ve temas kaynakları açısından iki farklı yönü olduğunu söylemek yanlış olmaz. Nikel ve kromun duyarlanma ve temas kaynakları, aynı zamanda kobaltın da duyarlanma ve temas kaynaklarını oluşturur.^{73,78} Kobalt ve nikelin birlikte pozitif olduğu olgularda, metal eşya temas yeri ekzeması oranının, istatistiksel anlamlılık olmasa bile, yüksek bulunması, kobalt ve kromun birlikte

pozitif olduğu olgularda ise metal eşya temas yeri ekzemasının hiç görülmemiş olması, kobaltın bu iki farklı yönünün yansımaları olarak değerlendirilmiştir.

Sistemik alerjik dermatit (SAD) olgularının değerlendirilmesi

Metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD hastalarının %19,3'ü (33/171) SAD olarak değerlendirilmiştir. Olguların 29'unda nikel tek başına sorumlu kontakt alerjen olarak bulunmuş, 3 hastada yalnızca krom ve 1 hastada ise nikel, kobalt ve krom birlikte sorumlu kontakt alerjen olarak belirlenmiştir.

SAD'ın en sık nedenlerinden biri, nikel başta olmak üzere metal kontakt alerjenlerdir.¹¹ Metallerle bağlı SAD ile ilgili çok sayıda olgu bildirisi bulunmasına karşın, metale bağlı AKD içerisindeki sıklığı hakkındaki yayınlar sınırlıdır.⁵² Metallerle bağlı SAD, sıklıkla nikel duyarlanması olan kişilerde, eşik değerin üzerinde oral nikel teması sonrası karşımıza çıkmaktadır. Batı tipi günlük diyetle, ortalama 0,3 mg nikel maruz kaldığı tahmin edilmektedir.^{16,63} Bu miktarın, nikel duyarlanması olanların %1'inde sistemik yakınmalara yol açtığı, yaklaşık 2-3 katına çıkması durumunda ise nikel duyarlanması olanların %10'unda sistemik yakınmalara neden olabileceği gösterilmiştir.²⁵ Çalışmamızda, nikel pozitifliği olan olgular içerisinde, nikel ile bağlı SAD oranı %4,9 (30/619) olarak bulunmuş olup, bu orandan yola çıkarak nikel pozitifliği olan olgularımızın günlük ortalama nikel temas miktarlarının batı tipi diyetten 1,5-2 kat daha fazla olduğu varsayımı yapılabilir. Nikelden zengin beslenme ve arıtılmış musluk suyu kullanımının bu miktarı artırdığı bilinmektedir, ancak ülkemizde günlük diyetle maruz kalınan ortalama nikel miktarı hakkında bir veri bulunmamaktadır.

Nikel ile bağlı SAD'nin, kesin tanısında oral provokasyon önemli bir yere sahiptir.²⁵ Ancak, günlük pratikte oral provokasyon testleri nadiren yapılmakta ve sıklıkla araştırmalarla sınırlı kalmaktadır.⁵² Oral provokasyonun, hangi dozda yapılacağı ve nasıl değerlendirilmesi gerektiği ile ilgili bir standardizasyonun da olmadığı söylenebilir.²⁵ Bizim çalışmamızda da, olgulara oral provokasyon uygulanmamıştır. Klinikle uyum; nikel kısıtlama diyeti ile yakınmalarda azalma ve/veya nikelden zengin beslenme ile yakınmalarda artış olmasına göre değerlendirilmiştir.

Nikel dışında, kobalt ve kromdan zengin besinler ya da vitamin takviyeleri ile de SAD olguları bildirilmiştir.^{143,144} Çalışmamızda da nikel dışında, multivitaminler içindeki krom ile SAD olgusu görülmüştür. Bunun dışında, kobalt ve kromdan zengin besinlerin de SAD'a neden olduğu olgular gözlenmiştir.

SAD olgularının %51,6'sında (17/33) dishidroiform el-ayak ekzeması görülmüştür. Literatürde de metale bağlı SAD olguları, en sık dishidroiform el-ayak ekzemaları ile ilişkilendirilmektedir.^{144,145} Dishidroiform el-ayak ekzemalarında, metal kontakt alerjisi önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir.^{146,147} Çalışmamızda da literatüre paralel olarak; dishidroiform el-ayak ekzeması nedeniyle yama testi yapılan hastalarda, metallere bağlı meslek dışı AKD anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Tablo 26). Bunun dışında SAD ile ilişkilendirilmiş diğer klinik durumlar⁶⁴ olan; yaygın numuler ekzema, jeneralize ekzema, foliküler papüler ekzema ve fleksural ekzemalı olgular da çalışmamızda görülmüştür.

Metallere bağlı alerjik kontakt stomatit ve keilit olgularının değerlendirilmesi

Standart seri metalleri, kontakt stomatit etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiş alerjenlerdir.^{93,148,149} Çalışmamızda, 5 olguda metale bağlı alerjik kontakt stomatit ve 1 olguda alerjik kontakt keilit saptanmıştır. Metale bağlı alerjik kontakt stomatit olgularının sayısının az olmasına karşın, farklı klinik görünümünün görülmüş olması dikkat çekicidir.

Metal duyarlanması olanlarda, oral mukoza hastalıkları ile klinik uyumu belirlemenin zorluğu birçok çalışmada vurgulanmıştır.^{93,148,149} Özellikle likenoid stomatit ile metal kontakt alerjisi arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır.^{8,149} Oral mukoza hastalıklarının birden çok uzmanlık alanını ilgilendirmesi, sistemik ya da dermatolojik hastalıkların oral mukoza tutulumları yapabilmesi, alerjik kontakt stomatit tanısını daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle, standart seri metallerinin kontakt stomatit etiyolojisindeki rolü konusunda çokça görüş ayrılığı bulunmaktadır.^{93,149,150}

Bu görüş ayrılıklarının muhtemel nedeni, alerjik kontakt stomatit tanısında nedenselliğin ortaya konulmasının zor olmasıdır. Birden çok dental işlem yaptırmış hastada, şüpheli temas kaynağını belirlemek pratikte kolay olmayabilir. Ayrıca, şüphelenilen dental malzemelerin uzaklaştırılması da teknik ya da hastayla ilgili kişisel nedenlerden ötürü bazen mümkün olamamaktadır. Bütün bu nedenlerden ötürü, güncel bilgiler ışığında alerjik kontakt stomatit etiyolojisinde standart seri metallerinin gerçek sıklığını belirlemek oldukça zordur. Çalışmamızda, likenoid stomatit nedeniyle yama testi yapılan olguların %1,8'inde (1/55) nikel ve kobalt pozitifliğine bağlı alerjik kontakt stomatit tanısı konulmuştur. Yalnızca alerjik kontakt stomatit şüpheli olgulara test yapıldığı göz önüne alındığında, çalışmamızdaki sonuçlara göre, likenoid oral

mukoza lezyonlarında standart seri metallerinin rolünün oldukça az olduğu söylenebilir.

Meslek dışı AKD olgularında duyarlanma ve temas kaynakları

Literatürle uyumlu olarak, metale bağlı meslek dışı AKD olgularında en sık temas kaynağı takılar (62/171, %36,3) olarak bulunmuştur. Bunu, metalden zengin besinler (33/171, %19,3) ve giysilerin metal aksesuarları (24/171, %14) takip etmiştir. Nikel, kobalt, krom ve paladyumun temas kaynaklarının bir arada değerlendirildiği, geniş olgu serisine sahip bir yayına literatürde rastlanmamıştır. Ancak, çalışmamızın NACDG'nin nikel temas kaynakları ile ilgili 6009 hastanın incelendiği yayını ile büyük oranda benzerlik gösterdiği görülmüştür.⁵² Metale bağlı meslek dışı AKD'de, en sık kontakt alerjen nikel olduğu için, bu benzerlik beklenen bir durumdur.

Makyaj malzemeleri (özellikle göz çevresi ürünleri) başta olmak üzere, topikal kozmetik ürünlerin de sık olmamakla birlikte, metale bağlı meslek dışı AKD'nin iyi tanımlanmış nedenleri arasında olduğu, “metallerle meslek dışı temasa bağlı AKD'nin sık etkilediği bölgeler ve anatomik lokalizasyonlar ile ilişkisi” başlığı altında tartışılmıştı. Çalışmamızda, topikal kozmetik ürünlerin ve makyaj malzemelerinin, meslek dışı temas kaynaklarının %5,8'ini (10/171) oluşturduğu görülmüştür. Bu olguların; 8'inde (8/10, %80) nikel tek başına sorumlu kontakt alerjen olarak bulunmuşken, 1'inde (1/10, %10) nikel ve kobalt, 1'inde (%10) ise nikel, kobalt ve krom sorumlu alerjen olarak belirlenmiştir. En sık sorumlu eşya; rimel (5/10, %50) olarak bulunmuş olup, bunu sınıflandırılmamış göz makyaj malzemeleri (3/10, %30), yüz ve göz çevresi kremi (2/10, %20), rimel ve göz kalemi (rimel pozitif olgulardan birinde) (1/10, %10) takip etmiştir. Bu olguların %60'ında (6/10), hastaların kendi malzemeleri ile test sonucunun da pozitif olması, klinikle uyumu desteklemiştir. Özellikle topikal kozmetik ürünlerin üretim aşamalarında, metal bulaşının söz konusu olduğu iyi bilinmektedir.²² Kozmetik ürünlerde kullanılan mineral boyalar, doğal olarak önemli ölçüde metal iyonu içerebilmektedir. Kozmetik ürünlerin ve makyaj malzemelerinin metal temas kaynakları içerisindeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için, şüphelenilen olgularda, hastaların kendi malzemeleri ile de yama testi yapılmasının ve ürün içerik bilgisinin gerekirse üretici firmadan temin edilmesinin büyük önemi vardır.

Cerrahi implant, stent ve ortopedik protez gibi tıbbi cihazların metal kontakt alerjisi ile ilişkisi olduğunu gösteren çok sayıda derleme ve yayın bulunmaktadır.^{31,34,151} Çalışmamızda, yalnızca 1 olguda derin beyin stimülatörü

kablosu ile AKD tanısı konulmuştur. Bu hastaların, dermatoloji hekimine direkt başvurusu olası değildir, sıklıkla sorumlu hekimler tarafından dermatoloji kliniklerine yönlendirilmektedirler. İmplant başarısızlığı ve enfeksiyon gibi durumlarda implant bölgesinde kızarıklık, ödem gibi bulgular izlenebilmektedir. AKD'nin de kısmen benzer bulgulara sahip olması, tarafımıza daha az hasta yönlendirilmiş olması ile ilişkili olabilir. Bu konuda farkındalığın artması ve disiplinler arası çalışmalar ile vaka sayılarının da artacağı düşünülebilir.

Metalle mesleksel temasa bağlı AKD tanılı olguların yaş grubu, cinsiyet, test yılı ve atopi açısından değerlendirilmesi

Standart seri metallerine bağlı mesleksel AKD olgularının, tamamı erişkindi (≥ 18). Mesleksel AKD olguları içerisinde, 18-40 yaş arasında olanlar anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 32). Bu durum, bu yaş grubunun çalışma hayatındaki rolünün ve payının daha fazla olması ile açıklanabilir. Metal teması ile ilişkili mesleklerin, genellikle fiziksel dayanıklılık ve güç gerektirdiği de düşünülecek olursa, 40 yaş sonrası kişilerde mesleksel metal temas oranının görece daha az olması anlaşılabilir gözükmektedir.

Mesleksel AKD olguları içerisinde, erkek olguların oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 32). İnşaat sektörü, ağır metal sanayii gibi metal duyarlanması açısından riskli iş kollarında, ağırlıklı olarak erkekler çalışmaktadır. Buna bağlı olarak da standart seri metallerine bağlı mesleksel AKD'nin, erkekleri daha sık etkilediği görülmektedir.^{40,43,152}

Metallere bağlı mesleksel AKD sıklığının, yaklaşık 5 yıllık periyotlara göre değişiminde anlamlı farklılık görüldü. 1996-2000 yıllarındaki olguların oranı, anlamlı derecede yüksek bulundu. Meslek gruplarına göre bakıldığında ise, anlamlılığın inşaat sektörü çalışanları grubunda daha da arttığı görüldü (Tablo 32). Daha önce krom pozitifliği oranlarının, yıllara göre azalma gösterdiği ve en yüksek oranın 1996-2000 yılları arasında olduğu belirtilmişti. Krom pozitifliğinin, çoğunlukla inşaat işçilerinde mesleksel AKD ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.^{42,43,152}

Yine daha önce değinildiği üzere, ülkemizde çimento içeriği ile ilgili halihazırda yürürlükte olan bir düzenleme olmamasına karşın, yıllar içerisinde inşaat işçilerinde krom duyarlanması oranı azalmış gözükmektedir. Bunun en önemli nedeninin, inşaat sektöründeki teknolojik değişimler olduğu düşünülmektedir. Çelik konstrüksiyonlu binaların inşaatlarının artışı, eski tip betonarme binaların oranının görece azalması, çimentonun harç haline getirilmesi ve kullanılmasında makinaların rolünün artması

muhtemel nedenler olarak sıralanabilir. Bu dönüşümlerin bir sonucu olarak, çimento harcını kendisi hazırlayan ve genellikle sınırlı ekipman ve aletlerle çalışan duvar ve sıva ustalarının inşaat sektöründeki rolü geri plana düşmüş olabilir.

Mesleksel AKD olgularında, atopi sıklığı da anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (Tablo 32). İlk bakışta, atopik bireylerin daha kolay duyarlanabileceği, hiç olmazsa en az atopik olmayanlar kadar duyarlanması gerektiği düşünülebilir. Ancak bu mesleklerin sürdürülebilmesi için, genellikle iritan maddelerden ve tozlu ortamlardan daha az etkilenmek gerektiği açıktır. Atopik kişilerin, bu meslekleri baştan itibaren tercih etmemeleri veya bir süre sonra mecburen yapamamaları atopi oranının düşüklüğünün nedeni olabilir. Ancak, bu meslek gruplarında ve genel toplumdaki atopi oranları bilinmeden kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

Çeşitli faktörlerin metale bağlı mesleksel AKD ile ilişkisi

Metale bağlı mesleksel AKD tanılı olgularda, metal hassasiyeti öyküsü anlamlı derecede daha az bulunmuştur (Tablo 33). Metal hassasiyeti öyküsü, geçmişte metal eşya temas yerinde ekzema oluşup oluşmadığını belirtir. Metal eşya temas yeri ekzemasının en sık kaynakları; takılar ve giysilerin metal aksesuarları olup, bu durumdan ağırlıklı olarak kadınlar etkilenmektedir. Mesleksel AKD olgularının, en sık temas kaynağının çimento olması ve çoğunlukla erkekleri etkilemesi nedeniyle, bu grupta metal hassasiyeti öyküsü daha az oranda bulunmuştur.

Metal dışı kontakt alerjen pozitifliği, meslek dışı AKD olgularının aksine, mesleksel AKD olgularında anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 33). Mesleksel AKD olgularında, metal dışı kontakt alerjen pozitifliğinin yüksek oranda görülmesi, mesleksel temasın eş zamanlı birden çok alerjenle duyarlanmaya yol açabilmesi ile ilişkilendirilmiştir. İnşaat işlerinde kullanılan; eldiven, boya ve yapıştırıcı özellikte maddelere eş zamanlı temas edilmesi çoklu duyarlanmayı kolaylaştırabilmektedir.

Metallere bağlı mesleksel AKD olgularında sorumlu kontakt alerjenler

Metaller, mesleksel AKD'den en sık sorumlu kontakt alerjenler arasında yer alırlar.¹⁵³ Çalışmamızda, mesleksel AKD'den sorumlu kontakt alerjenler; sıklık sırasıyla krom (139/155, %89,7), kobalt (70/155, %45,2), nikel (27/155, %17,4) ve paladyum (14/151, %9,3) olarak bulunmuştur (Tablo 37).

Meslek dışı AKD olguları ile karşılaştırıldığında, krom ve kobaltın mesleksel AKD'de ön plana çıktığı görülmektedir. Nikel ve paladyum pozitiflikleri, büyük oranda meslek dışı AKD ile ilişkili gözükürken, kobalt ve krom pozitiflikleri ise

mesleksel AKD ile daha ilişkili gözükmemektedir. Literatürde, bu gözlemimizi doğrulayan çok sayıda çalışma yer almaktadır.^{40,152,154} Meslek ve meslek dışı uyum oranları arasındaki farkın en az kobaltta görülmesi, daha önce bahsedildiği üzere kobaltın iki farklı yönü ile ilişkilidir. Kobaltın temas kaynaklarının çeşitliliği, mesleksel ve meslek dışı AKD'den sorumlu olma oranlarının birbirine yakın olmasının nedenidir. Çalışmamızdaki krom pozitiflik oranının, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerine kıyasla daha yüksek oluşu, kobalt pozitifliğinin de çoğunlukla mesleksel uyumla ilişkili olmasına neden olmuştur.

Metallere bağlı mesleksel AKD olgularında klinik özellikler

Mesleksel AKD olgularının hemen hemen tümü, el ekzeması (154/155, %99,4) şeklinde görülmüştür. Bunların 103'ünde (103/155, %66,5) izole el ekzeması görülürken, 51 olguda el ekzemasına kol ve ön kol, ayak, yüz başta olmak üzere diğer bölge tutulumları eşlik etmekteydi.

El ekzeması görülmeyen tek mesleksel AKD olgusu ise, metal buharına bağlı *airborne* ekzema şeklinde görülmüştü.

Standart seri metallerine bağlı mesleksel AKD, sıklıkla el ekzeması şeklinde görülmektedir.^{82,101} Çalışmamızda da, mesleksel AKD olgularında el ekzeması anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 36). Metal buharı ve çimentonun *airborne* teması ile yüz, periorbital bölge ya da kol gibi vücudun açıkta kalan alanlarının etkilenebildiği iyi bilinmektedir.^{101,155} Çalışmamızda, mesleksel AKD hastalarında en sık çimento tozuna bağlı *airborne* ekzema görülmüş olmasına karşın, *airborne* ekzeması olup yama testi yapılanlarda, metale bağlı mesleksel AKD oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 36). Bu durum metal temas kaynaklarının, yapıştırıcılar ve koku alerjenleri gibi uçucu alerjenlere göre daha az oranda *airborne* ekzemaya neden olmasıyla ilişkili olabilir.

El ekzemalarında, el ile birlikte en sık etkilenen alanlar kol ve önkol (30/155, %19,4) olarak bulunmuştur. Mesleksel temas kaynaklarının komşuluk ve/veya *airborne* dağılımı nedeniyle kol ve ön kol bölgesini ikinci sıklıkta etkilemesi, beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

El-ayak ekzemasının, inşaat sektörü çalışanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görülmesi de dikkat çekicidir (Tablo 36). İnşaat sektörü çalışanlarında, en sık metal alerjen temas kaynağı çimentodur.⁴³ Bu durumda, çimento harcı ile ayağın direkt temasının inşaat sektörü çalışanlarındaki el-ayak ekzemalarından sorumlu olduğu söylenebilir. Yetersiz koruyucu ekipman ve çalışma

ortamı hijyeninin eksik olduğu durumda, çimentonun ayakkabılardan girerek doğrudan ayakla teması mümkün olabilmektedir.¹⁵⁶ Alerji birimimiz tarafından, 1996-2019 yılları arasındaki mesleksel AKD olgularını inceleyen çalışmada da, el-ayak ekzeması inşaat sektörü çalışanlarında anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.¹⁵⁷

İnşaat işçilerinde, ayakların korunması için, kaymaz ve delinmeye karşı dayanıklı tabanlı iş ayakkabıları veya botların giyilmesi önerilmektedir. Ülkemizde, iş sağlığı ve güvenliği konusunda bilincin artmasına karşın, ufak bir *google* araması ile inşaat sahalarında, terlikle ya da uygunsuz ayakkabılar ile çalışmanın sık karşılaşılan ihmallerden olduğu görülebilir. Ülkemizin iklim koşulları da göz önüne alındığında, özellikle yaz ve bahar aylarında terlik, sandalet gibi ayakkabı çeşitleri ile dahi inşaat alanlarında çalışılmaktadır. Tüm bu nedenlerden ötürü, inşaat işçilerinde çimentoya bağlı el-ayak ekzeması görülebilmektedir.

Metallerle mesleksel duyarlanma ve temas kaynakları

Metallerle mesleksel temasın, en sık sorumlusu çimento (127/155, %81,9) olarak bulunmuştur. Bununla ilişkili olarak, inşaat sektörü çalışanları (128/155, %82,6) da en sık meslek grubu olarak saptanmıştır. Duvar ustaları, inşaat sektörü çalışanları içerisinde en sık etkilenen meslek olmuştur. Duvar ustalarının, çimento ile uzun süre ve yüksek miktarda temas etmesi bu duruma neden olmaktadır. Daha önce değinildiği üzere, çimento içeriğindeki hekzavalent krom miktarı ile ilgili ülkemizde halihazırda yürürlükte olan bir kısıtlamanın olmayışı, İstanbul ve çevresindeki illerde yoğunlaşan inşaat faaliyetleri, yetersiz koruyucu ekipmanla çalışma ve iş güvenliği bilinci konusunda farkındalığın hala yetersiz oluşu gibi birçok nedenin bu sonuçla ilişkili olduğu söylenebilir. Buna rağmen, krom duyarlanmasının yıllara göre anlamlı derecede azalma göstermiş olması dikkat çekicidir ve inşaat teknolojisindeki değişimlerle (torba çimento yerine daha fazla hazır beton blok kullanılması gibi) ilişkili olabilir.¹⁵⁷ Ayrıca, Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada 2008 yılındaki uluslararası finansal kriz sonrası meydana gelen ekonomik gerilemenin, mesleksel deri hastalıklarının prevalansında genel bir azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir.¹⁵⁸

Mesleksel metal temasının diğer önemli kaynakları; metal alet ve araçlar ile metal ve/veya metal buharıdır.^{44,73,101,102} Bu malzemeler, çalışmamızda da çimentodan sonra, birbirinden farklı mesleklerde en sık tespit edilen temas kaynakları olarak bulunmuşlardır. Metallerin farklı iş alanlarında ve birbirinden farklı amaçlarla kullanımının, bu durumdan sorumlu olduğu söylenebilir.

İnşaat sektörü çalışanlarının ardından, mesleksel AKD görülen en sık meslek grubu metal işçileri olarak bulunmuştur. Metal işçileri grubunda ise, kuyumcu ve takı üreticileri en sık saptanan meslek kolu olmuştur. İstanbul’da, el işçiliği takı üretimi merkezlerinin yaygın olması bu sonuçla ilişkilendirilebilir.

Mesleksel AKD olgularında, deri ürünlere bağlı duyarlanmanın, yalnızca 2 hastada görülmesi dikkat çekicidir. Üstelik, bu olgulardan yalnızca 1 tanesi deri tabaklama işçisi olup, diğeri deri ürün üretiminin daha ileri basamaklarında çalışmaktaydı. Deri tabaklanmasında, krom tuzlarının kullanıldığı iyi bilinmektedir. Ancak, kullanılan krom tuzları ağırlıklı olarak +3 değerliklidir.¹⁶ Deri tabaklamada, hekzavalent krom kullanılmaması, bu meslek grubunda krom duyarlanması oranının, inşaat işçilerindeki gibi yüksek olmamasının ana nedenidir.^{82,159} İstanbul ve çevresindeki illerde, deri tabaklama atölyeleri bulunmasına karşın, çalışmamızda yalnızca 1 hastanın deri tabaklama işçisi olması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Metallerle mesleksel temasa bağlı AKD, birden çok meslek grubunu etkileyebilmesine karşın, inşaat işçilerindeki çimentoya bağlı AKD en öncelikli sorun olarak gözükmektedir. Kuzey Avrupa ülkeleri başta olmak üzere, çimento ile ilgili düzenlemelerin yapıldığı ülkelerde, inşaat işçilerindeki krom duyarlanması prevalansında dramatik azalmalar kaydedilmiştir.^{82,102,105} Ülkemizde, 2022 yılından itibaren yürürlüğe girecek olan, çimentodaki hekzavalent krom miktarı kısıtlamasının, bu sorunun çözümüne büyük katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Nikel, kobalt ve kromun izole ya da farklı kombinasyonlar halinde pozitifliklerinin çeşitli faktörlerle ilişkisi

İzole nikel pozitifliğinde; kadın cinsiyet, 40 yaş altında olmak, meslek dışı klinikle uyum varlığı, metal hassasiyeti öyküsü ve metal eşya temas yeri ekzeması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda görülmüştür. Mesleksel uyum ve el ekzeması ise anlamlı derecede daha az görülmüştür (Tablo 40). Kadın cinsiyet, 40 yaş altında olmak, metal hassasiyeti öyküsü varlığı, el ekzeması olmaması lojistik regresyon analizinde de bağımsız risk faktörleri olarak izlenmiştir (Tablo 41). Nikel, kobalt ve krom pozitifliklerini benzer şekilde inceleyen, 1995-2002 yılları arasında Almanya ve Avusturya’dan 57341 hastanın değerlendirildiği, Hegewald ve ark.’nın çalışmasının⁴⁰ bu konudaki en kapsamlı yayın olduğu söylenebilir. Bu çalışmada da, izole nikel pozitifliğinde; kadın olmanın ve 40 yaş altında olmanın bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Çalışmamızda, nikelin mesleksel uyumu düşük bulunmasına karşın, Hegewald ve ark.’nın çalışmasında, izole nikel pozitifliği ile

mesleksel uyum da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak, Hegewald ve ark.'nın çalışmasında meslek ayrıntıları hakkında bilgi verilmemiştir. Ayrıca, mesleksel uyumun istatistiksel gücünün, yaş ve cinsiyet parametrelerindeki ilişkiye kıyasla düşük olduğu da vurgulanmıştır.⁴⁰ Olgu sayısının 1187 olduğu, Kuzey Amerika kaynaklı başka bir çalışmada ise, izole nikel pozitifliğinde mesleksel uyum çalışmamızdakine benzer şekilde daha düşük oranda görülmüştür.¹⁵⁴ Mesleksel uyum konusundaki bu farklılık, Avrupa ülkelerine kıyasla, ağır metal sanayii ve otomotiv gibi nikel duyarlanması açısından riskli iş alanlarının, ülkemizde görece az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, izole nikel pozitifliği olan olgularda el ekzemasının daha düşük oranda görülmüş olması da dikkat çekicidir. Çünkü nikelin birden çok yolla el ekzeması ile ilişkili olabildiği iyi bilinmektedir.¹⁶ Özellikle, nikelaj gibi işlemler esnasında, yüksek miktarda nikel temas edilmesi durumunda; iritan el ekzeması, ya da metal sanayinde nikel alaşımlarına ve/veya tuzlarına maruz kalınması sonrası mesleksel alerjik el ekzeması görülebilmektedir.¹⁶ Metal aletlerin ve araçların kullanılması sonrası da mesleksel ya da meslek dışı alerjik el ekzeması meydana gelebilmektedir. Nikel ile ilişkili bir diğer el ekzeması şekli ise, nikelden zengin besinlerin yoğun tüketimi sonrası ya da nikel salınımı olan metal obje (takı ve giysilerin metal aksesuarı gibi) ile uzun süreli temas sonrası oluşan, dishidroziform el ekzemasıdır.¹⁶

NACDG'nin, 1998-2016 yılları arasında, nikel bağli mesleksel AKD olgularını incelediği çalışmada, en sık klinik görünüm el ekzeması olarak bulunmuştur.¹⁰¹ Aynı çalışmada, nikel pozitifliği olan olguların; %3,4'ü mesleksel AKD olarak bulunmuş olup, bu oran çalışmamızdaki orana (27/619, %4,4) oldukça yakındır. Bizim çalışmamızda da; kontakt alerjiden bağımsız olarak, mesleksel AKD olgularının hemen hemen tamamında (154/155, %99,4) el ekzeması izlenmiştir. Çalışmamızda, nikel bağli mesleksel AKD en sık inşaat işçilerinde (12/155, %7,7), ardından ise metal işçilerinde (9/155, %5,8) saptanmıştır. Bu meslek gruplarını, tekstil işçileri (3/155, %1,9) ve diğer meslek grupları (3/155, %1,9) takip etmiştir. NACDG'nin çalışmasında ise, berber-kuaför-kozmetologlar en sık meslek grubu olarak izlenmiş olup, bunu metal işçileri takip etmiştir. İnşaat işçileri ise olguların %3,4'ünü (9/268) oluşturmuştur.

Bizim çalışmamız ve NACDG'nin çalışması göz önüne alındığında, nikel bağli mesleksel AKD sıklıkla el ekzemasına neden olmakla birlikte, nikel pozitifliklerinin

az bir bölümü meslekle uyumlu bulunmuştur. Meslek gruplarına göre dağılımın farklılığı ise, ülkeler arasındaki ekonomik şartlar ve iş alanları ile ilişkili gözükmektedir. Mesleksel temas oranının azlığı ve meslek dışı temas kaynaklarının çoğunlukla el ekzemasına yol açmaması; izole nikel pozitifliğinde, el ekzemasının daha düşük görülmesinin nedenlerinden olabilir.

İzole kobalt pozitifliğinde, mesleksel uyum anlamlı derecede yüksek oranda iken diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo 40). İzole kobalt pozitifliğinin, duyarlanma ve temas kaynakları güncel bir tartışma konusudur.^{16,73,78,160} Ağır metal sanayi ile cam ve seramik işçilerinde, izole kobalt pozitifliği görülebildiği iyi bilinmektedir.^{16,160} Çalışmamızdaki izole kobalt pozitifliğine bağlı mesleksel AKD görülen; 2 olgudan biri ağır metal sanayi işçisi, diğeri ise kuyumcu olarak izlenmiştir. Hegewald ve ark.'nın çalışmasında, izole kobalt pozitifliği ile mesleksel AKD arasında bağımsız ilişki bulunmuştur.⁴⁰

İzole krom pozitifliğinde; erkek cinsiyet, non-atopik olmak, 40 yaş üstü olmak, mesleksel uyum varlığı, el ekzeması varlığı ve çalışmanın erken döneminde (2008 yılı ve öncesi) tanı almış olmak istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sıktı. Metal hassasiyeti öyküsü ve metal eşya temas yeri ekzeması ise anlamlı derecede daha az görüldü (Tablo 40). Erkek cinsiyet, 40 yaş üstünde olmak, meslek dışı uyum göstermek, mesleksel uyum göstermek, metal hassasiyeti öyküsü bulunmaması ve çalışmanın erken döneminde (2008 yılı ve öncesi) tanı almış olmak lojistik regresyon analizinde de bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Krom pozitifliğinde, nikelden farklı olarak, güncel klinikle uyumun yüksek olmasının neticesinde, meslek dışı AKD de bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (Tablo 41). Hegewald ve ark.'nın çalışmasında da, izole krom pozitifliğinde; erkek cinsiyet, 40 yaş üzerinde olmak ve mesleksel uyum bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.⁴⁰

El ekzemasının, izole krom pozitifliğinde daha sık görülmesi ama bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmemesi, izole krom pozitifliğinin, mesleksel uyumunun yüksek olmasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. İzole krom pozitifliğinin, 2008 yılı ve öncesinde daha yüksek olması, bahsedildiği üzere inşaat sektöründeki teknolojik gelişmeler ve çalışma koşullarıyla ilişkilendirilmiştir. Non-atopik olguların daha yüksek oranda olması ise dikkat çekicidir. Krom duyarlanması için riskli kabul edilen mesleklerde, çalışma koşullarının atopik bireyler için zorlayıcı olduğu açıktır. Daha önce bahsedildiği üzere, bu mesleklerin atopik kişiler tarafından tercih edilmemesine ya da kısa sürede işi bırakma zorunluluğunun ortaya çıkmasına bağlı

olarak, non-atopik kişiler daha yüksek oranda bulunmuş olabilir. Non-atopik olmanın, bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmemiş olması da bu görüşü desteklemektedir. Ancak genel toplumda ve ilgili meslek gruplarında, atopi prevalansı hakkında bir veri olmaması nedeniyle bu yorum spekülasyon olarak kalmaktadır.

Nikel ve kobaltın birlikte pozitifliğinde; kadın cinsiyet, atopik olmak, meslek dışı klinikle uyum, metal hassasiyeti öyküsü, metal eşya temas yeri ekzeması ve çalışmanın ikinci yarısında (2009 yılı ve sonrasında) tanı almak, istatistiksel olarak anlamlı derecede sık görülmüştür. El ekzeması ise anlamlı derecede daha az oranda izlenmiştir (Tablo 40). Hegewald ve ark.'nın çalışmasında da, nikel ve kobalt pozitifliğinde; kadın cinsiyet ve meslek dışı klinikle uyum bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.⁴⁰ Nikel ve kobalt pozitifliği olan olguların, genel olarak izole nikel pozitifliği olguları ile benzer özellikler gösterdiği sonucu çıkarılabilir. Farklı olarak, atopi oranının anlamlı derecede daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Ancak atopik yapı, lojistik regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmemiştir (Tablo 41). Bir diğer dikkat çeken özellik ise, 2009 yılı ve sonrasındaki pozitiflik oranının anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olmasıdır. Kobaltın, özellikle daha mat görünümlü ve koyu renk takılarda daha yüksek oranda bulunduğu gözlenmektedir.⁷³ Bu yükselme, takılardaki estetik algısının değişiminin bir sonucu olabilir.

Nikel ve kromun birlikte pozitifliğinde, metal hassasiyeti öyküsünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer parametreler ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, Hegewald ve ark.'nın çalışmasında da; nikel, kobalt ve krom birlikteliklerinin görece en az görülen kombinasyonu nikel ve krom birlikteliğidir.⁴⁰ Bu birlikteliğin görece daha az görülmesi, ön planda nikel ve kromun duyarlanma ve temas kaynaklarının farklılığına bağlanmıştır. Ancak ortak duyarlanma kaynakları olduğu da akılda tutulmalıdır.¹⁵⁴

Kobalt ve kromun birlikte pozitifliğinde; erkek cinsiyet, 18 yaş üstünde olmak, mesleksi uyum ve el ekzeması istatistiksel olarak anlamlı derecede sık görülmüştür. Diğer parametrelerle, anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 40). Eş zamanlı duyarlanma ve temas kaynaklarının benzer olması nedeniyle, bulgular izole krom pozitifliği ile birçok açıdan örtüşmektedir. Erkek cinsiyetin ve mesleksi AKD'nin OR katsayısının, izole krom pozitifliğindekinden daha yüksek bulunmuş olması ise dikkat çekicidir (Tablo 41). İzole krom pozitifliğine göre, kobalt ve krom birlikteliğinin erkek cinsiyet ve mesleksi uyum ile ilişkisi, daha güçlü gözükmektedir. Bu durum, kobalt

ve kromun çimento içindeki iki önemli alerjen olmalarından kaynaklanmaktadır. Kobalt ve krom pozitifliğinin inşaat işçileri başta olmak üzere, mesleksel klinik uyumla güçlü ilişkisi olduğu benzer çalışmalarda gösterilmiştir.⁴³ Alerji birimimizin, 1996-2019 yılları arasında mesleksel AKD hastalarını incelediği çalışmada da, kobalt ve krom pozitifliği inşaat işçilerinde anlamlı oranda yüksek olarak bulunmuştur.¹⁵⁷

Nikel, kobalt ve kromun birlikte pozitifliğinde; 18 yaş üstünde olmak, meslek dışı klinikle uyum, mesleksel uyum, metal hassasiyeti öyküsü, el ekzeması ve metal eşya temas yeri ekzeması istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görülmüştür (Tablo 40). Nikel, kobalt ve krom pozitifliği, yalnızca aynı metal içinde birarada olmalarına bağlı bağlaşım alerjisi yoluyla değil, hastalar özelinde birden çok metal temas kaynağıyla duyarlanma ile de meydana gelebilmektedir.⁴⁰ Her 3 metalin birlikte pozitif olduğu durumlarda; meslek ve meslek dışı klinikle uyumun, metal eşya temas yeri ekzeması ve el ekzemasının sıklığı, hastalarda birden çok duyarlanma ve temas kaynağına işaret eden bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Lojistik regresyon analizinde de; erkek cinsiyetin, meslek ve meslek dışı klinikle uyumun, metal hassasiyeti anamnezinin, metal eşya temas yeri ekzemasının bağımsız risk faktörleri olduğu gözlenmiştir. Bu değişkenlerin bağımsız risk faktörü olarak da izlenmesi, birden çok temas kaynağı ile duyarlanmanın göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Nikel ve paladyum ilişkisinin değerlendirilmesi

Paladyum pozitifliklerinin, klinik önemi ve nikel pozitifliği ile ilişkisi tartışılmalı bir konudur.^{44,45,91,161} Paladyum ile nikelin, periyodik tabloda aynı sütunda yer almaları nedeniyle, paladyum pozitifliklerinin önemli bir bölümünün nikel ile çapraz reaksiyona bağlı olduğu yaygın bir görüştür.^{16,44}

Paladyum duyarlanması ile ilgili olarak, metal takılar ve dental malzemeler olmak üzere 2 temel kaynak üzerinde durulmaktadır.⁴⁴ Çalışmamızda, paladyum pozitifliğine 2 olgu dışında, daima nikel pozitifliğinin eşlik ettiği görülmüştür. İzole paladyum pozitifliği olan bu 2 olguda ise klinikle uyum görülmemiştir. Bu iki olguda, paladyum klorür %1 ile pozitif reaksiyon kaydedilmiştir. Yıllara göre pozitiflik oranlarına bakıldığında; paladyum pozitifliği oranlarının, nikel pozitifliği oranları ile paralellik göstermesi de dikkat çekicidir (Grafik 10). İlginç olan bir başka gözlem ise, takı ve mücevherata bağlı AKD hastalarındaki paladyum pozitifliği oranının (30/62), giysilerin metal aksesuarlarına bağlı AKD hastalarındakine (20/24) göre düşük oranda bulunmuş olmasıdır (Tablo 30). Paladyumun, platin grubu pahalı bir metal olduğu göz önüne alındığında, paladyuma bağlı AKD'nin ön planda takılarla olması beklenirdi.

Bu iki temas kaynağına bağlı AKD olgularının, tamamında nikel pozitifliğinin görülmüş olması, paladyum pozitifliklerinin önemli bir bölümünün nikel ile çapraz reaksiyona bağlı olabileceği görüşünü destekler niteliktedir. Alerjik kontakt stomatit olgularının hiçbirinde, paladyum pozitifliği görülmemiş olması da dikkat çekicidir.

Literatürde, izole paladyum pozitifliği ile ilişkili çok sayıda AKD vakası bildirilmiştir.⁴⁴ Çalışmamızda, paladyum pozitifliğini değerlendirmek için hapten olarak, paladyum klorür vazeline %2 konsantrasyonda (1996-2000 yılları arasında vazeline %1 konsantrasyonda) test edilmiştir. İzole paladyum pozitifliği görülen 2 olguda, test yapılan yıl ile ilişkili olarak paladyum klorür %1 hapten olarak kullanılmıştır. Ancak paladyum klorürün, sodyum tetrakloropalladata göre kontakt duyarlanma göstergesi olarak duyarlılığının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir.⁹⁰ Paladyum klorür ile yapılan testlerde, paladyum pozitifliklerinin önemli oranlarda gözden kaçabileceği iddia edilmektedir.^{16,41} Paladyumun gerçek duyarlanma oranının ve klinikle uyumunun anlaşılabilmesi için, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır. Hapten olarak, sodyum tetrakloropalladatın kullanılması ise sonuçların duyarlılığını arttıracaktır.

MOAHLFAP indeksleri

MOAHLFAP indekse göre karşılaştırıldığında, metallere bağlı meslek dışı AKD ve mesleksi AKD olgularında göze çarpan farklılıklar olmuştur (Tablo 41).

Meslek dışı AKD grubunda; kadın cinsiyet, atopi varlığı ve 40 yaş altında olma yüksek oranda görülmektedir. Meslek dışı AKD’de, en sık sorumlu kontakt alerjen nikel olarak bulunmuştur. Bunun sonucu olarak, meslek dışı AKD olgularının, izole nikel pozitifliği olan olguların özelliklerini yansıttığı söylenebilir.

Mesleksi AKD grubunda ise; erkek cinsiyet, non-atopik yapı ve el ekzeması yüksek oranda görülmektedir. Mesleksi AKD’de, en sık sorumlu kontakt alerjenler krom ve kobalt olarak bulunmuştur. Bunun sonucu olarak, mesleksi AKD olgularının, izole krom pozitifliği ile kobalt ve krom pozitifliği gösteren olguların özelliklerini yansıttığı görülmektedir.

6.SONUÇ

1996-2021 yılları arasında, standart seri metalleri ile yama testi uygulanan 2932 hastanın, 832'sinde (%28,4) en az bir metal ile kontakt duyarlanma görülmüştür. Bu 832 hastanın, 326'sında (%39,2) metal kontakt alerjenler güncel klinik durumdan sorumlu bulunarak, AKD tanısı konmuştur. AKD tanısı konan hastaların; 171'inde (%52,5) meslek dışı nedenlerle, 155'inde ise (%47,5) mesleksen nedenlerle AKD meydana gelmiştir.

Yama testinde, en sık nikel ile (%21,1) pozitif reaksiyon görülmüş olup bunu krom (%8,9), paladyum (%8,9) ve kobalt (%7,1) izlemiştir. Güncel klinikle uyum oranları ise en yüksek olarak krom (174/258, %67,4) ve kobalt ile (106/207, %51,2), daha düşük oranda ise paladyum (71/256, %27,7) ve nikel (170/619, %27,5) ile bulunmuştur. Krom (139/258, %53,9) ve kobalt pozitifliklerinin (70/207, %33,8) önemli bölümü meslekle ilişkili olup, paladyum (14/256, %5,4) ve nikel (27/619, %4,3) pozitifliklerinde bu oran daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Standart seri metallerine bağılı meslek dışı AKD olgularının; ağırlıkla 40 yaş altı, kadın, metal hassasiyeti anamnezi gösteren, çoğunlukla metal eşya temas yeri ekzeması şeklinde görülen ve sorumlu kontakt alerjenin büyük oranda nikel olduğı olgulardan oluşması dikkati çekmiştir.

Mesleksen AKD olguları ise; ağırlıkla 40 yaş üstü erkeklerden oluşan, metal hassasiyeti öyküsü olmayan, hemen hemen tamamında el ekzemasının olduğı ve sorumlu kontakt alerjen olarak izole krom ya da kobalt ve kromun bulunduğı olgular olarak görülmüştür. Mesleksen AKD olgularının; ağırlıkla inşaat işçilerinden oluşması, bunların %16,4'ünde (21/128) el-ayak ekzeması görülmesi de yine öne çıkan özellikler olarak dikkati çekmiştir.

Bütün bu bulgular göz önüne alındığında, nikel ve kromun birbirinden farklı iki duyarlanma paterni gösterdiği açık olarak görülmüştür. Literatürle uyumlu bir şekilde, nikel duyarlanmasının ağırlıkla kadınlarda ve ön planda meslek dışı temas kaynakları ile kromun ise, erkeklerde ve özellikle inşaat sektörü çalışanları başta olmak üzere mesleksen temas ile ilişkisi net olarak izlenmiştir. Kobalt pozitif reaksiyonlarının ise, nikel ve krom pozitifliklerinden hangisine eşlik ediyorsa, onun özelliklerini gösterdiği; çalışmamızdaki yüksek krom duyarlanması sonucu olarak da ağırlıkla krom pozitifliğinin özelliklerini gösterdiği izlenmiştir.

Çimento ile ilgili yasal düzenlemelerin yapıldığı ülkelerde, krom duyarlanmasının mesleksel yönü azalırken, özellikle deri aracılığıyla meslek dışı duyarlanma ön plana çıkmaya başlamıştır. Ülkemizde ise, çimento içeriğindeki hegzavalent krom miktarı ile ilgili halihazırda yürürlükte olan bir yasal düzenleme bulunmamasına karşın, çalışmamızda krom duyarlanması prevalansında yıllar içerisinde düşüş izlenmiştir. Bu düşüş, inşaat sektöründeki teknolojik değişimler, iş yeri hijyeninin artışı ve koruyucu ekipman kullanımının artışı ile açıklanmıştır. Ancak bu düşüşe rağmen, çalışmamızda krom duyarlanmasındaki ana temas kaynağı çimento olmaya devam etmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında, krom duyarlanması prevalansındaki düşüşe rağmen, birçok ülkeye göre daha yüksek oranda pozitifliğin görülmesi; nikel, kobalt ve paladyum pozitiflik oranlarının ise, düşme eğilimi göstermemiş olması birtakım önlemlerin alınmasını gerekli kılmaktadır. Çalışmamızdaki sonuçların da gösterdiği üzere, ülkemizde nikel temas kaynaklarına yönelik kısıtlayıcı düzenlemelerin yürürlüğe girmiş olması, çimento içeriğindeki hegzavalent krom miktarı ile ilgili düzenlemelerin ise 2022 yılından itibaren yürürlüğe girecek olması, ülkemiz açısından çok önemlidir. Bu düzenlemeler sonucunda, özellikle kadınlarda nikel duyarlanması prevalansında ve inşaat işçilerinde krom duyarlanması prevalansında önemli düşüş görülmesi beklenmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Özkaya E. Alerjik Deri Hastalıklarında Tanı Testleri İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
2. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000;9:165-9.
3. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am* 2020;104:61-76.
4. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:141-52.
5. Schmidt M, Goebeler M. Immunology of metal allergies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:653-60.
6. Ale IS, Maibacht HA. Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:291-310.
7. Brasch J, Becker D, Aberer W, et al. Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:943-51.
8. Suter VG, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med* 2016;45:48-57.
9. Novak-Bilic G, Vucic M, Japundzic I, Mestrovic-Stefekov J, Stanic-Duktaj S, Lugovic-Mihic L. Irritant and Allergic Contact Dermatitis - Skin Lesion Characteristics. *Acta Clin Croat* 2018;57:713-20.
10. Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:171-80.
11. Veien NK. Systemic contact dermatitis. *Int J Dermatol* 2011;50:1445-56.
12. Baruffi FY, Venkatesh KP, Nelson KN, Powell A, Santos DM, Ehrlich A. Systemic Contact Dermatitis: A review. *Dermatol Clin* 2020;38:379-88.
13. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
14. Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80:1-4.
15. Patch Test Products. 2021. 2021, at
16. Thyssen JP, Ahlström MG, Bruze M, Rustemeyer T, Lidén C. Contact Allergy to Metals. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin J-P, Frosch PJ, eds. *Contact Dermatitis*. Cham: Springer International Publishing; 2021:757-802.
17. Bruze M, Conde-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White IR. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. *The European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis* 1999;41:241-50.
18. Yu J, Bai H, Brod B. The North American Baseline Series. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin J-P, Frosch PJ, eds. *Contact Dermatitis*. Cham: Springer International Publishing; 2021:709-15.
19. Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S, et al. Proposal for a revised international standard series of patch tests. *Contact Dermatitis* 1997;36:121-3.
20. Alikhan A, Cheng LS, Ale I, et al. Revised minimal baseline series of the International Contact Dermatitis Research Group: evidence-based approach. *Dermatitis* 2011;22:121-2.
21. SmartPractiseCanada/Allergens. 2021. at
22. Oh JE, Lee HJ, Choi YW, Choi HY, Byun JY. Metal allergy in eyelid dermatitis and the evaluation of metal contents in eye shadows. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1518-21.

23. Ozkaya E. Patch testing with used and unused personal products: a practical way to show contamination with contact allergens. *Contact Dermatitis* 2016;75:328-30.
24. Spiewak R. Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *The Open Allergy Journal* 2008;1:42-51.
25. Jensen CS, Menne T, Johansen JD. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2006;54:79-86.
26. Uter W, Schwitulla J, Thyssen JP, Frosch PJ, Statham B, Schnuch A. The 'overall yield' with the baseline series - a useful addition to the array of MOAHLFA factors describing departmental characteristics of patch tested patients. *Contact Dermatitis* 2011;65:322-8.
27. Briant C. The properties and uses of refractory metals and their alloys. *MRS Online Proceedings Library (OPL)* 1993;322.
28. Cutler CP. Use of metals in our society. *Metal Allergy: Springer*; 2018:3-16.
29. Fischer LA, Menne T, Johansen JD. Experimental nickel elicitation thresholds--a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis* 2005;52:57-64.
30. Julander A, Hindsen M, Skare L, Liden C. Cobalt-containing alloys and their ability to release cobalt and cause dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009;60:165-70.
31. Ahlstrom MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menne T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis* 2019;81:227-41.
32. Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002;46:17-23.
33. Tsang ACO, Nicholson P, Pereira VM. Nickel-Related Adverse Reactions in the Treatment of Cerebral Aneurysms: A Literature Review. *World Neurosurg* 2018;115:147-53.
34. Baumann CA, Crist BD. Nickel allergy to orthopaedic implants: A review and case series. *J Clin Orthop Trauma* 2020;11:S596-S603.
35. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol* 2016;174:319-29.
36. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2019;80:77-85.
37. Goldenberg A, Vassantachart J, Lin EJ, Lampel HP, Jacob SE. Nickel Allergy in Adults in the U.S.: 1962 to 2015. *Dermatitis* 2015;26:216-23.
38. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007;57:287-99.
39. Group EW. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:174-81.
40. Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, IvdK. A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy* 2005;60:372-8.
41. Rosholm Comstedt L, Dahlin J, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy to metals: nickel, palladium, and cobalt in Southern Sweden from 1995-2016. *Contact Dermatitis* 2020;82:218-26.
42. Peltonen L, Fraki J. Prevalence of dichromate sensitivity. *Contact Dermatitis* 1983;9:190-4.
43. Uter W, Ruhl R, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, Gefeller O. Contact allergy in construction workers: results of a multifactorial analysis. *Ann Occup Hyg* 2004;48:21-7.
44. Faurschou A, Menne T, Johansen JD, Thyssen JP. Metal allergen of the 21st century--a review on exposure, epidemiology and clinical manifestations of palladium allergy. *Contact Dermatitis* 2011;64:185-95.
45. Muris J, Goossens A, Goncalo M, et al. Sensitization to palladium in Europe. *Contact Dermatitis* 2015;72:11-9.

46. Boyvat A, Kalay Yildizhan I. Patch test results of the European baseline series among 1309 patients in Turkey between 2013 and 2019. *Contact Dermatitis* 2021;84:15-23.
47. Koca R, Kocaturk E, Savk E, et al. Patch Test Results to European Baseline Series in Turkey: A Prospective and Multicenter Study. *Dermatitis* 2021.
48. About Nickel. 2021. 2021, at <https://nickelinstitute.org/about-nickel/>.)
49. Goldminz AM, Scheinman PL. Comparison of Nickel Sulfate 2.5% and Nickel Sulfate 5% for Detecting Nickel Contact Allergy. *Dermatitis* 2018;29:321-3.
50. Jensen P, Thyssen JP, Johansen JD, Skare L, Menne T, Liden C. Occupational hand eczema caused by nickel and evaluated by quantitative exposure assessment. *Contact Dermatitis* 2011;64:32-6.
51. Honari G, Ellis SG, Wilkoff BL, Aronica MA, Svensson LG, Taylor JS. Hypersensitivity reactions associated with endovascular devices. *Contact Dermatitis* 2008;59:7-22.
52. Warshaw EM, Zhang AJ, DeKoven JG, et al. Epidemiology of nickel sensitivity: Retrospective cross-sectional analysis of North American Contact Dermatitis Group data 1994-2014. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:701-13.
53. Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, Menne T, Johansen JD. Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br J Dermatol* 2012;166:1255-61.
54. Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:232-7.
55. Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund E. Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:726-35.
56. Thyssen JP, Skare L, Lundgren L, et al. Sensitivity and specificity of the nickel spot (dimethylglyoxime) test. *Contact Dermatitis* 2010;62:279-88.
57. Ozkaya E, Ekinci A. Metal contact sites: a hidden localization for nail varnish allergy? *Clin Exp Dermatol* 2010;35:e137-40.
58. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol* 2002;82:359-64.
59. Rustemeyer T, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, Bruynzeel DP, Scheper RJ. Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1458-66.
60. Wu X, Roelofs-Haarhuis K, Zhang J, et al. Dose dependence of oral tolerance to nickel. *Int Immunol* 2007;19:965-75.
61. Calnan CD. Nickel dermatitis. *Br J Derm* 1956;68:229-36.
62. Marcussen PV. Spread of nickel dermatitis. *Dermatologica* 1957;115:596-607.
63. Sharma AD. Low nickel diet in dermatology. *Indian J Dermatol* 2013;58:240.
64. Veien NK. Systemic Contact Dermatitis. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin J-P, Frosch PJ, eds. *Contact Dermatitis*. Cham: Springer International Publishing; 2021:391-405.
65. Darlenski R, Kazandjieva J, Pramatarov K. The many faces of nickel allergy. *Int J Dermatol* 2012;51:523-30.
66. Militello M, Hu S, Laughter M, Dunnick CA. American Contact Dermatitis Society Allergens of the Year 2000 to 2020. *Dermatol Clin* 2020;38:309-20.
67. The Commission of the European Communities. European Parliament and Council Directive 94/27/EC of 30 June 1994 amending for the 12th time Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations. *Off J Eur Union* 1994:L188:1-2.
68. The Commission of the European Communities. Commission Directive 2004/96/EC of 27 September 2004 amending Council Directive 76/769/EEC as regards restrictions on the

- marketing and use of nickel for piercing post assemblies for the purpose of adapting its Annex I to technical progress. Off J Eur Union2004:L301:51-2.
69. The Commission of the European Communities. Commission regulation (ec) no 552/2009 of June 2009 amending regulation (ec) no 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals (REACH) as regards to annex XVII. Off J Eur Union2009:L64:7-31.
70. Prolonged Contact With The Skin - Definition Building For Nickel. 02.04.2014. at https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/nickel_restriction_prolonged_contact_skin_en.pdf/b6f35357-da40-4a04-8085-fe42f6f543ab.)
71. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete Sayı : 30105 (Mükerrer)2017:113-4.
72. About Cobalt. 2021. at <https://www.cobaltinstitute.org/about-cobalt/>.)
73. Fowler JF, Jr. Cobalt. Dermatitis 2016;27:3-8.
74. Kurt OK, Basaran N. Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases. Curr Allergy Asthma Rep 2020;20:38.
75. Isaksson M, Hagvall L, Glas B, et al. Suitable test concentration of cobalt and concomitant reactivity to nickel and chromium: A multicentre study from the Swedish Contact Dermatitis Research Group. Contact Dermatitis 2021;84:153-8.
76. Storrs FJ, White CR, Jr. False-positive "poral" cobalt patch test reactions reside in the eccrine acrosyringium. Cutis 2000;65:49-53.
77. Schmidt H, Larsen FS, Larsen PO, Sogaard H. Petechial reaction following patch testing with cobalt. Contact Dermatitis 1980;6:91-4.
78. Liden C, Andersson N, Julander A, Matura M. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. Contact Dermatitis 2016;74:360-7.
79. Thyssen JP, Menne T, Johansen JD, et al. A spot test for detection of cobalt release - early experience and findings. Contact Dermatitis 2010;63:63-9.
80. Waage S, Glent JC. Corrosive burns from wet cement. Tidsskr Nor Lægeforen 2014;134:845.
81. Lindemann M, Rietschel F, Zabel M, Grosse-Wilde H. Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. Clin Exp Allergy 2008;38:1468-75.
82. Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Menne T, Thyssen JP. Chromium allergy and dermatitis: prevalence and main findings. Contact Dermatitis 2015;73:261-80.
83. Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Thyssen JP. Chromium(VI) release from leather and metals can be detected with a diphenylcarbazide spot test. Contact Dermatitis 2015;73:281-8.
84. Hansen MB, Menne T, Johansen JD. Cr(III) reactivity and foot dermatitis in Cr(VI) positive patients. Contact Dermatitis 2006;54:140-4.
85. The Commission of the European Communities. Directive 2003/53/EC Of The European Parliament And Of The Council of 18 June 2003 amending for the 26th time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (nonylphenol, nonylphenol ethoxylate and cement). Off J Eur Union2003:L178:24-27.
86. European Chemicals Agency. Entry 47-Chromium VI compounds. ANNEX XVII TO REACH – Conditions of restriction.
87. The Commission of the European Communities. Commission Regulation (EU) No 301/2014 of 25 March 2014 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards chromium VI compounds. Off J Eur Union2014:L90:1-3.
88. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete Sayı : 30105 (Mükerrer)2017:121-2.

89. Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik. 23.06.2017. 12. Kısım, 2.Bölüm, at <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/06/20170623M1-18.htm>.)
90. Muris J, Kleverlaan CJ, Rustemeyer T, et al. Sodium tetrachloropalladate for diagnosing palladium sensitization. *Contact Dermatitis* 2012;67:94-100.
91. Larese Filon F, Uderzo D, Bagnato E. Sensitization to palladium chloride: a 10-year evaluation. *Am J Contact Dermat* 2003;14:78-81.
92. Durosaro O, el-Azhary RA. A 10-year retrospective study on palladium sensitivity. *Dermatitis* 2009;20:208-13.
93. Kitagawa M, Murakami S, Akashi Y, et al. Current status of dental metal allergy in Japan. *J Prosthodont Res* 2019;63:309-12.
94. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014;170 Suppl 1:2-6.
95. Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;144:50-4.
96. Diepgen T, Fartasch M, Hornstein O. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Dermatosen in Beruf und Umwelt* 1991;39:79-83.
97. Uter W, Larese Filon F, Rui F, et al. ESSCA results with nickel, cobalt and chromium, 2009-2012. *Contact Dermatitis* 2016;75:117-21.
98. Davis MD, Wang MZ, Yiannias JA, et al. Patch testing with a large series of metal allergens: findings from more than 1,000 patients in one decade at Mayo Clinic. *Dermatitis* 2011;22:256-71.
99. Thyssen JP, Ross-Hansen K, Menne T, Johansen JD. Patch test reactivity to metal allergens following regulatory interventions: a 33-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 2010;63:102-6.
100. Rui F, Bovenzi M, Prodi A, et al. Nickel, cobalt and chromate sensitization and occupation. *Contact Dermatitis* 2010;62:225-31.
101. Warshaw EM, Schlarbaum JP, DeKoven JG, et al. Occupationally Related Nickel Reactions: A Retrospective Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data 1998-2016. *Dermatitis* 2019;30:306-13.
102. Aalto-Korte K, Koskela K, Pesonen M. Construction workers' skin disorders in the Finnish Register of Occupational Diseases 2005-2016. *Contact Dermatitis* 2020;83:437-41.
103. Thyssen JP, Menne T. Metal allergy--a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol* 2010;23:309-18.
104. Yilmaz Z, Ozkaya E. Patch-test results in terms of the recently recommended allergens in children and adolescents: A retrospective cohort study over 22 years from Turkey. *Contact Dermatitis* 2021.
105. Rui F, Bovenzi M, Prodi A, et al. Nickel, chromium and cobalt sensitization in a patch test population in north-eastern Italy (1996-2010). *Contact Dermatitis* 2013;68:23-31.
106. Ahlstrom MG, Menne T, Thyssen JP, Johansen JD. Nickel allergy in a Danish population 25 years after the first nickel regulation. *Contact Dermatitis* 2017;76:325-32.
107. Tam I, Schalock PC, Gonzalez E, Yu J. Patch Testing Results From the Massachusetts General Hospital Contact Dermatitis Clinic, 2007-2016. *Dermatitis* 2020;31:202-8.
108. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis* 2018;29:297-309.
109. DeKoven JG, Silverberg JI, Warshaw EM, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2017-2018. *Dermatitis* 2021;32:111-23.
110. Machovcova A, Dastychova E, Kostalova D, et al. Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12,058 patients with suspected contact dermatitis*. *Contact Dermatitis* 2005;53:162-6.
111. Goon AT, Goh CL. Metal allergy in Singapore. *Contact Dermatitis* 2005;52:130-2.
112. Lazarov A. European Standard Series patch test results from a contact dermatitis clinic in Israel during the 7-year period from 1998 to 2004. *Contact Dermatitis* 2006;55:73-6.

113. Cheng TY, Tseng YH, Sun CC, Chu CY. Contact sensitization to metals in Taiwan. *Contact Dermatitis* 2008;59:353-60.
114. Thyssen JP, Johansen JD, Carlsen BC, Menne T. Prevalence of nickel and cobalt allergy among female patients with dermatitis before and after Danish government regulation: a 23-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:799-805.
115. Garg S, Thyssen JP, Uter W, et al. Nickel allergy following European Union regulation in Denmark, Germany, Italy and the U.K. *Br J Dermatol* 2013;169:854-8.
116. Uter W, Gefeller O, Geier J, Schnuch A. Contact sensitization to cobalt--multifactorial analysis of risk factors based on long-term data of the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis* 2014;71:326-37.
117. Garcia-Rabasco AE, Zaragoza-Ninet V, Garcia-Ruiz R, de la Cuadra-Oyanguren J. Allergic contact dermatitis due to nickel: descriptive study in a tertiary hospital, 2000-2010. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:590-6.
118. Almutairi N, Almutawa F. Allergic contact dermatitis pattern in Kuwait: nickel leads the pack. In-depth analysis of nickel allergy based on the results from a large prospective patch test series report. *Postepy Dermatol Alergol* 2017;34:207-15.
119. Silverberg JI, Hou A, Warshaw EM, et al. Prevalence and Trend of Allergen Sensitization in Adults and Children with Atopic Dermatitis Referred for Patch Testing, North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2853-66 e14.
120. Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, et al. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis* 2021;84:109-20.
121. Dugonik A, Dugonik B, Podgorelec V, Brezocnik L. Associated positive patch test reactions to standard contact allergens: 10-year data from the Slovenian E-Surveillance System. *Contact Dermatitis* 2021;85:17-25.
122. Uter W. [Prevalence of contact sensitization in the general population and in patch tested patients]. *Hautarzt* 2020;71:166-73.
123. Linauskiene K, Malinauskiene L, Blaziene A. Time trends of contact allergy to the European baseline series in Lithuania. *Contact Dermatitis* 2017;76:350-6.
124. Fall S, Bruze M, Isaksson M, et al. Contact allergy trends in Sweden - a retrospective comparison of patch test data from 1992, 2000, and 2009. *Contact Dermatitis* 2015;72:297-304.
125. Gonzalez-Ruiz L, Vergara De Caso E, Pena-Sanchez R, Silvestre-Salvador JF. Delayed hypersensitivity to palladium dichloride: 15-year retrospective study in a skin allergy unit. *Contact Dermatitis* 2019;81:249-53.
126. Ahlstrom MG, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive - a review. *Contact Dermatitis* 2017;77:193-200.
127. Schnuch A, Schwitulla J. Decrease in nickel allergy in women after the second EU nickel directive. *Contact Dermatitis* 2013;69:253-6.
128. Türkiye'de Yapısal Çelik Sektörü ve Yeni Gelişimler. 2005. 2021, at <https://www.imo.org.tr/resimler/ekutuphane/pdf/11059.pdf>.
129. Forkel S, Schubert S, Dickel H, et al. The benefit of late readings in patch testing depends both on allergen and patient characteristics. *Allergy* 2021.
130. Uter W, Hegewald J, Pfahlberg A, Pirker C, Frosch PJ, Gefeller O. The association between ambient air conditions (temperature and absolute humidity), irritant sodium lauryl sulfate patch test reactions and patch test reactivity to standard allergens. *Contact Dermatitis* 2003;49:97-102.
131. Aquino M, Mucci T, Chong M, Lorton MD, Fonacier L. Mobile Phones: Potential Sources of Nickel and Cobalt Exposure for Metal Allergic Patients. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:181-6.
132. Hafner MFS, Chen JCS, Lazzarini R. Evaluation of nickel and cobalt release from mobile phone devices used in Brazil. *An Bras Dermatol* 2018;93:151-3.
133. Jensen P, Johansen UB, Johansen JD, Thyssen JP. Nickel may be released from iPhone((R)) 5. *Contact Dermatitis* 2013;68:255-6.

134. Midander K, Hurtig A, Borg Tornberg A, Julander A. Allergy risks with laptop computers - nickel and cobalt release. *Contact Dermatitis* 2016;74:353-9.
135. Landeck L, John SM, Geier J. Periorbital dermatitis in 4779 patients - patch test results during a 10-year period. *Contact Dermatitis* 2014;70:205-12.
136. Castanedo-Tardan MP, Zug KA. Patterns of cosmetic contact allergy. *Dermatol Clin* 2009;27:265-80, vi.
137. Borghi A, Corazza M, Maietti E, et al. Eyelid Dermatitis and Contact Sensitization to Nickel: Results from an Italian Multi-Centric Observational Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19:38-45.
138. Feser A, Plaza T, Vogelgsang L, Mahler V. Periorbital dermatitis--a recalcitrant disease: causes and differential diagnoses. *Br J Dermatol* 2008;159:858-63.
139. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Nielsen NH, Johansen JD. No association between nickel allergy and reporting cosmetic dermatitis from mascara or eye shadow: a cross-sectional general population study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:722-5.
140. Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994-2016. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:953-64.
141. Wennervaldt M, Ahlstrom MG, Menne T, et al. Chromium and cobalt release from metallic earrings from the Danish market. *Contact Dermatitis* 2021;85:523-30.
142. Bregnbak D, Johansen JD, Hamann D, et al. Assessment of chromium(VI) release from 848 jewellery items by use of a diphenylcarbazide spot test. *Contact Dermatitis* 2016;75:115-7.
143. Fowler JF, Jr. Systemic contact dermatitis caused by oral chromium picolinate. *Cutis* 2000;65:116.
144. Stuckert J, Nedorost S. Low-cobalt diet for dyshidrotic eczema patients. *Contact Dermatitis* 2008;59:361-5.
145. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1002-7.
146. Nishizawa A. Dyshidrotic Eczema and Its Relationship to Metal Allergy. *Curr Probl Dermatol* 2016;51:80-5.
147. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin* 2009;27:337-53, vii.
148. Itoh E, Furumura M, Furue M. Rate of actual metal allergy prior to dental treatment in subjects complaining of possible metal allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:186-9.
149. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis* 2009;60:339-43.
150. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Review: allergic contact stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;123:559-65.
151. Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:72-85.
152. Duarte I, Mendonca RF, Korkes KL, Lazzarini R, Hafner MFS. Nickel, chromium and cobalt: the relevant allergens in allergic contact dermatitis. Comparative study between two periods: 1995-2002 and 2003-2015. *An Bras Dermatol* 2018;93:59-62.
153. Bensefa-Colas L, Telle-Lamberton M, Paris C, et al. Occupational allergic contact dermatitis and major allergens in France: temporal trends for the period 2001-2010. *Br J Dermatol* 2014;171:1375-85.
154. Ruff CA, Belsito DV. The impact of various patient factors on contact allergy to nickel, cobalt, and chromate. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:32-9.
155. Ghosh S. Airborne-contact dermatitis of non-plant origin: an overview. *Indian J Dermatol* 2011;56:711-4.
156. Hedberg YS, Gumulka M, Lind ML, Matura M, Liden C. Severe occupational chromium allergy despite cement legislation. *Contact Dermatitis* 2014;70:321-3.
157. Ozkaya E, Elinc Aslan MS. Occupational allergic contact dermatitis: A 24-year, retrospective cohort study from Turkey. *Contact Dermatitis* 2021;85:503-13.

158. Aalto-Korte K, Koskela K, Pesonen M. 12-year data on dermatologic cases in the Finnish Register of Occupational Diseases I: Distribution of different diagnoses and main causes of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2020;82:337-42.
159. Hansen MB, Menne T, Johansen JD. Cr(III) and Cr(VI) in leather and elicitation of eczema. *Contact Dermatitis* 2006;54:278-82.
160. Hamann D, Hamann CR, Kishi P, Menne T, Johansen JD, Thyssen JP. Leather Contains Cobalt and Poses a Risk of Allergic Contact Dermatitis: Cobalt Indicator Solution and X-ray Florescence Spectrometry as Screening Tests. *Dermatitis* 2016;27:202-7.
161. Hindsen M, Spiren A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis* 2005;53:2-8.



KATILDIĞI ULUSLARARASI KONGRELER

*29th EADV Congress, Ekim 2020, Virtual- katılımcı

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR VE KURSLAR

*Olgularla Allerji Kursu, İstanbul 2017

*Endokrinoloji Dermatoloji Buluşması, İstanbul 2019

*6. Pediatrik Dermatoloji Kursu, İstanbul 2019

ULUSAL KONGRELERDEKİ SÖZLÜ VE POSTER SUNUMLARI

*Özkaya E, Babuna Kobaner G, Polat Ekinci A, Akarca Kutlay A, Çopur Ş, Günay MB, Gül Çiftçi FK. Kliniğimizde 1996-2019 yılları arasında takip edilen atopik dermatitli olguların epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi: Retrospektif, kesitsel, gözlemsel bir çalışmanın ön bulguları- sözlü sunum- 28.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Ekim 2019

*Günay MB, Bölük KN, Baykal C. Rituksimab ile tedavi edilen Crosti lenfoma olgusu- poster sunum- 28.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Ekim 2019

*Küçüköğlü R, Günay MB, Yılmaz Z. Şiddetli büllöz pemfigoid ile piyoderma gangrenozum birlikteliği: İntravenöz imünglobulin ile iyi yanıt- 28.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Ekim 2019

*Günay MB, Büyükbabani N, Baykal C. Çocuk hastada tek lezyonlu folikülotropik mikozis fungoides- 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Ekim 2018

ULUSLARARASI KONGRELERDEKİ SÖZLÜ VE POSTER SUNUMLARI

*Küçüköğlü R, Yılmaz Z, Günay MB. Efficacy and safety of high dose intravenous immunoglobuline in the treatment of recalcitrant pemphigus- 28th EADV Congress, Madrid 2019

KİTAP VE KİTAP BÖLÜMÜ

*Günay MB, Baykal C. Erdheim-Chester Disease, Skin and the Heart, Salavastru C, Murrell D.F, Otton J. Springer, Zürich, ss.467-474, 2021

BİLİMSEL YAYINLAR

- * Çinier G, Tekkeşin Aİ, Çelik TY, Mercan Ö, Tanboğa Hİ, Günay MB, Türkkan C, Hayiroğlu Mİ, Alexander B, Alper AT, Baranchuk A. Value of Interatrial Block for the Prediction of Silent Ischemic Brain Lesions. J Atr Fibrillation. 2018;11:2037.
- * Hayiroğlu Mİ, Keskin M, Dönmez C, Günay MB, Ünal Dayı Ş. Antithrombin III deficiency concomitant with atrial fibrillation causes thrombi in all chambers: 2D and 3D echocardiographic evaluation. Anatol J Cardiol. 2016;16:21-2.
- * Hayiroğlu Mİ, Keskin M, Uzman O, Günay MB, Özgür M, Uzun AO, Eren M. Acute anterior myocardial infarction accompanying metastatic intracavitary colorectal carcinoma causing right ventricular outflow obstruction: a rare mixture. Anatol J Cardiol. 2016;16:4-6.
- * Keskin M, Hayiroglu M, Cinier G, Gunay M, Eren M. A Non-Rheumatic Giant Left Atrium: CR19. Echocardiography. 2015;32.