

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Kontaktinė alergija augaliniams alergenams: šešerių metų analizė**

**Contact Allergy to Plant allergens: a Six-Year Analysis**

Studentė

Julija Žemaitytė, 17 grupė

**Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika**

Darbo vadovas

profesorė dr. Laura Malinauskienė

Konsultantas

dr. Kotryna Linauskienė

Katedros arba Klinikos vadovas

profesorius dr. Edvardas Danila

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data \_\_\_\_\_

(pildo atsakingas Katedros/ Klinikos darbuotojas)

Registracijos Nr. \_\_\_\_\_

(pildo atsakingas Katedros/ Klinikos darbuotojas)

2022m.

Studento elektroninio pašto adresas: julija.zemaityte@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

Augalai yra neatsiejama mūsų gyvenimo dalis, o augaliniai produktai dėl savo natūralumo tampa vis plačiau naudojami modernioje visuomenėje. Tačiau neretai augalinės medžiagos gali sukelti kontaktinį įsijautrinimą, kurio dažniausia klinikinė išraiška yra alerginis kontaktinis dermatitas. Kadangi alerginiam kontaktiniam dermatitui būdingi nespecifiniai odos bėrimai, diagnozės pagrindimui bei alergeno nustatymui indikuojama atlikti odos lopo mėginį. Šio tyrimo tikslas – pateikti literatūros apžvalgą apie kontaktinę alergiją augalinėms medžiagoms, retrospektyviai išnagrinėti kontaktinės alergijos dažnio tendencijas 2015-2020m. bei išanalizuoti tiriamųjų demografinius ir klinikinius ypatumus. Į tyrimą įtraukti 2007 tiriamieji, 1970 – atlikti odos lopo mėginiai su Europos bazinės serijos alergenais bei 37 – su augalų serijos alergenais. Tiriamuoju laikotarpiu bendras kontaktinio įsijautrinimo dažnis Europos bazinės serijos alergenams siekė 55,22% (PI 53,02-57,42%) tarp dermatitu sergančių tiriamųjų. Įsijautrinimas augalinėms medžiagoms lėtai kilo nuo 2015m. (9,13%, PI 5,22-13,04%), pasiekęs piką 2018m. (14,21%, PI 10,6-17,82%), lėtai leidosi iki 2020m. (13,57%, PI 9,56-17,58%), tačiau dažnio skirtumai statistiškai nereikšmingi ( $p=0,5706$ ). Iš augalinių alergenų grupės sensibilizacija dažniausiai stebėta Peru balzamui (7,05%), kanifolijai (4,56%), rečiausiai – seskviterpeno laktonų mišiniui (0,81%). Įsijautrinimas augaliniams alergenams dažniau patvirtintas moterims ( $p=0,001416$ ), tiriamiesiems, sergantiems gretutinėmis alerginėmis ligomis ( $p=0,000352$ ). Vyresnio amžiaus grupėse kontaktinės alergijos dažnis statistiškai reikšmingai mažėjo ( $p=0,0001$ ). Pirminė alerginio kontaktinio dermatito sritis dažniausiai yra veido oda ( $p=0,012773$ ). Specifinio etiologinio gydymo kontaktinei alergijai nėra, tad kontaktinių alergenų nustatymas odos lopo mėginiais, jų vengimas yra pagrindinis alerginio kontaktinio dermatito kontrolės uždavinys.

Raktažodžiai: kontaktinė alergija, alerginis kontaktinis dermatitas, odos lopo testas, Europos bazinė serija, augalinių medžiagų alergenai, Peru balzamas, kanifolija, seskviterpeno laktonas.

## SUMMARY

Plants and plant products play a vital role in our daily life. Because of their naturalness, plant-based goods are becoming increasingly popular in modern world. However, plant-based products can induce allergic contact dermatitis, the most common clinical manifestation of contact allergy. Skin patch testing should be done since allergic contact dermatitis is characterized by unspecific skin rashes. The goal of this research is to conduct a literature review

on contact allergy to plants or plant materials, assess contact allergy frequency changes from 2015 to 2020 and determine demographic and clinical characteristics of the individuals. This study included 2007 patients, 1970 of them were examined with European baseline and 37 with plant series allergens. The incidence of at least one positive reaction to the baseline series was 55,22% (CI 53,02-57,42%). Plant induced allergic contact dermatitis prevalence increased from 9,13%, CI 5,22-13,04% in 2015, peaked in 2018 (14,21%, CI 10,6-17,82%), and then declined to 13,57%, CI 9,56-17,58% in 2020, but findings were statistically insignificant ( $p=0,5706$ ). Sensitization to balsam of Peru was found in 7,05% of patients examined for suspected allergic contact dermatitis and was the most prevalent plant allergen in European baseline series. Sensitization to colophony was 4,56%, and sensitization to sesquiterpene lactone mix – 0,81%. Woman ( $p=0,001416$ ) and atopic patients with allergy histories ( $p=0,000352$ ) are more likely to develop contact allergy to plants. The incidence of contact allergy decreased statistically significantly in the elderly groups ( $p=0,0001$ ). Allergic contact dermatitis was mostly causing face skin rashes ( $p=0,012773$ ). Because there is no specific etiological treatment, the main aim of controlling contact dermatitis is to identify allergens using skin patch testing and prevent them.

Key words: contact allergy, allergic contact dermatitis, skin patch test, European baseline series, plant allergens, Peru balsam, colophony, sesquiterpene lactone.

## ĮVADAS

### Problemos aktualumas

Augalai ir augaliniai produktai yra neatsiejama mūsų gyvenimo dalis, supanti mus namuose, darbovietėje, gamtoje. Rytą pradedame puodeliu kavos ar arbatos, ruošiamo maistą, kasdien naudojame prausiklius, drėkinamuosius kremus, šampūnus ar kitas buitines chemijos priemones, turinčias augalinės kilmės ingredientų, iš kurių populiariausi – tikrasis alavijas (*Aloe vera*), vaistinė ramunė (*Chamomilla officinalis*), tikroji levanda (*Lavandula angustifolia*), siauralapė ežiuolė (*Echinacea angustifolia*) ir daugybė kitų (1). Augaliniai preparatai mėgiami dėl savo natūralumo, tikima, kad jie yra saugesni, sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių lyginant su dirbtinai sintetintais preparatais, tad tampa plačiai naudojami modernioje visuomenėje ir gydomaisiais tikslais, peršalimui, raumenų skausmams, nudegimams ar žaizdoms gydyti. Tačiau

neretai augalinės medžiagos gali sukelti įsijautrinimą (2). Skaičiuojama, kad bent vienam alergenui iš Europos bazinės serijos yra įsijautrinę 19,2-21,4% populiacijos (3). Dauguma asmenų, kuriems pasireiškia lengvi kontaktinės alergijos požymiai, nesikreipia į gydymo įstaigą, tad tikslesnį dažnį nustatyti sunku, nors pastebima, kad alerginio kontaktinio dermatito (AKD) atvejų dažnėja (4). Remiantis jau atliktais tyrimais, kontaktinė alergija dažnesnė 20 - 69m. asmenims, o pasireiškimo tikimybė moterų tarpe yra didesnė nei vyrų (5). Rizikos grupės, kurie dažniau įsijautrina augalams – sodininkai, ūkininkai, miškininkai, kariai, floristai, kosmetologai, muzikantai, bitininkai, staliai, virėjai bei iškylautojai (4,6). Taip pat, kontaktinio dermatito rizika didėja sergant kitomis odos ligomis, kai susilpnėja odos barjerinė funkcija, o alerginės ar dirginančios medžiagos lengviau patenka į gilesnius epidermio sluoksnius (7). Alergijos pasireiškimo sunkumas priklauso nuo alergeno koncentracijos, kontakto su alergenu trukmės, odos būklės (vientisumo). AKD sukelia psichologinių sunkumų, o tiesioginės sveikatos priežiūros išlaidos, susijusios su kontaktine alergija ir AKD Europos Sąjungoje kasmet siekia ~2,3 mlrd. eurų (8).

### Darbo tikslas

Įvertinti dermatitu sergančių pacientų įsijautrinimą Europos bazinės serijos bei augaliniams alergenams ir su juo susijusius veiksnius, pateikti literatūros apžvalgą apie kontaktinę alergiją, augalinių alergenų sudėtį, šaltinius bei augalų sukulto alerginio kontaktinio dermatito klinikinius ypatumus.

### Darbo uždaviniai

1. Pateikti literatūros apžvalgą apie kontaktinę alergiją, augalinių alergenų sudėtį, šaltinius ir augalų sukulto alerginio kontaktinio dermatito klinikinius ypatumus;
2. Įvertinti tiriamųjų, kuriems buvo atlikti Europos bazinės ir augalų serijų odos lopo mėginiai, demografinius bei alerginio kontaktinio dermatito klinikinius ypatumus;
3. Nustatyti įsijautrinimo Europos bazinės serijos bei augaliniams kontaktiniams alergenams dažnį tarp dermatitu sergančių pacientų;
4. Įvertinti alerginio kontaktinio dermatito Europos bazinės serijos ir augaliniams alergenams dažnio kitimo tendencijas 2015-2020m.

## LITERATŪROS APŽVALGA

Kontaktinė alergija – sensibilizacija, organizmo jautrumo padidėjimas kartotinam specifinių aplinkos alergenų poveikiui. Kontaktinė alergija pagal savo klinikinį pasireiškimą gali būti skirstoma į alerginį kontaktinį dermatitą, mechaninį iritacinį dermatitą, cheminį iritacinį dermatitą, fotodermatitą, pseudofitodermatitą (6).

Alerginis kontaktinis dermatitas – po kartotino hapteno sąlyčio su oda dėl lėto (IV) tipo hiperjautrumo reakcijos pasireiškianti uždegiminė odos liga. Haptenai – nevisaverčiai antigenai, imuninį atsaką sukeltantys tik prasiskverbę per odos barjerą ir susijungę su baltymais. Dažniausi AKD augaliniai alergenai yra fenoliai,  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolaktonai, kvinonai, terpenai, disulfidai, izotiocianatai bei poliacetileno derivatai (4,6). AKD skirstomas į ūminį ir lėtinį. Ūminis AKD pasireiškia niežtinčiu makulopapuliniu ar vezikulobulioziniu bėrimu, edema, kurie vystosi palaipsniui, praėjus 48-72 val. po kontakto su alergenu (4). Lėtiniam AKD būdingos hiperkeratozės su skausmingais odos įtrūkimais. Lėtinis AKD dažnesnis tam tikrų profesijų atstovams – sodininkams (dažnai liečiant tulpių, narcizų, hiacintų svogūnėlius) ar floristams (4). AKD blogina sergančiųjų gyvenimo kokybę, darbingumą, ypatingai, kai yra pažeidžiamos rankos, veidas.

Alergenai gali plisti kartu su dulkėmis, garais ar aerozoliais (oru) ir sukelti lakių medžiagų AKD. Šis AKD dažniausiai pažeidžia drabužių nedengiamas vietas - viršutinius akių vokus, veido ir kaklo raukšles, užausio sritį, taip pat vietas, kur drabužių kraštas liečiasi prie odos, nes ten susikaupia dauguma alergenų. Dažniausi sukėlėjai – astrinių (*Asteraceae*) šeimos augalai, alergenai kerpėse, sakuose, taip pat junginiai, išsiskiriantys degant raugmedžių (*Toxicodendron*) šeimos augalams (4).



**1 paveikslas.** Skaistažiedė (*Chrysanthemum*), astrinių šeimos augalų genties augalas (9).



**2 paveikslas.** Nuodingasis raugmedis (*Toxicodendron radicans*), raugmedžių šeimos augalas (10).

Iritacinio kontaktinio dermatito (IKD) išsivystymo mechanizmus galima skirstyti į mechaninį ir cheminį. Mechaniniai pažeidimai gali atsirasti dėl spyglių, dyglių trauminio poveikio į odą, pavyzdžiui, kaktusų (*Cactuses*, *Cactaceae* šeima) ilgieji spygliai skirti apsaugai, tačiau reikšmingesnę odos reakciją sukelia beveik nematomi kaktuso plaukeliai, vadinami glochidėmis. Cheminiai pažeidimai dažniausiai atsiranda dėl rūgštinių bei fermentinių savybių turinčių augalinių komponentų. Neretai dirginančio poveikio augalai yra naudojami liaudies medicinoje. Karpažolinių (*Euphorbiaceae*) augalų šeimos atstovai, pavyzdžiui vėdrynas (*Ranunculus*), yra aplikuojamas ant skaudančio, uždegiminio sąnario, tikima, kad jis malšina nugaros skausmus. Išskirdamas dirginančio poveikio sultis, vėdrynas sukelia cheminį nudegimą (4). Dermatito klinika atsiranda ne dėl imunologinės reakcijos, o dėl tiesioginio toksinio poveikio, pažeidus apsauginį epidermio barjerą ir iš keratonocitų atsipalaidavus citokinams (6). IKD pasireiškia erozijomis, pūslelėmis, pustulėmis, lichenifikacijomis, kurios stebimos lokaliai, kontakto su augalu ribose, kartais gali išplisti (4).



**3 paveikslas.** Opuncija (*Opuntia*) kaktusinių šeimos augalų gentis (11).



**4 paveikslas.** Vėdrynas (*Ranunculus*), karpažolinių šeimos augalas (12).

Šviesos išprovokuotas dermatitas gali būti skirstomas į fitofotodermatitą arba fotoalerginį kontaktinį dermatitą. Fitofotodermatitas - reakcija odoje, atsirandanti dėl augalo fototoksinių cheminių medžiagų, psoralenų, bei ultravioletinių A (UVA) spindulių sąveikos. Fotoalerginis kontaktinis dermatitas – po pirminio įsijautrinimo psoralenui kliniškai pasireiškianti lėto tipo hiperjautrumo reakcija (6). Šios reakcijos tipiška pasireiškia eritema, edema, skausmingu, aiškių ribų vezikulobulioziniu bėrimu, atsirandančiu per 1-2 dienas po kontakto su augalu, saulės paveiktose, drabužiais neuždengtose vietose, dažniausiai veide, kakle, krūtinėje, plaštakų nugariniame paviršiuje, moterims blauzdose (4,7). Nykstant bėrimui, stebima pažeistos odos srities hiperpigmentacija (4,6). Rizikos grupės – sodininkai, iškylautojai, lauke žaidžiantys vaikai. Plačiai žinomas fitofotodermatito sukėlėjas - Sosnovskio barštis (*Heracleum Sosnowskyi*),

augantis centrinėje Europoje, žydintis nuo birželio vidurio iki liepos pabaigos, siekiantis 1,5-3,5m aukštį, savo sultyse turi toksinio furanokumarino. Furanokumarinas pažeidžia epidermį ir saulės paveiktose vietose pasireiškia į nudegimą panašūs požymiai, vandeningos pūslės, eritema, retais atvejais - odos nekrozė (13). Invazinis Sosnovskio barštis plačiai auga parkuose, atvirose žemės ūkio paskirties plotuose, miškuose, pievose, pažeidžia ekologinę pusiausvyrą, išstumia vietinę florą, tad svarbu kontroliuoti šio augalo plitimą.



**5 paveikslas.** Sosnovskio barštis (*Heracleum sosnowskyi*) (14).

Pseudofitodermatitas nėra tiesiogiai išprovokuotas augaliniu alergenu ar iritacija augalu, tačiau atsiranda dėl vabzdžių ar nariuotakojų, kurie apsigyvena augaluose (6). Pseudofitodermatitas neretai pasireiškia ūkininkams, kurie atsitiktinai kontaktuoja su vabzdžiais (pavyzdžiui, erkėmis), chemikalais, esančiais ant šių augalų paviršiaus (6).

Efektyviai diagnostikai ir gydymui svarbu suprasti AKD patomechanizmus. AKD sukelia mažos molekulinės masės (< 500 Da) cheminės medžiagos - haptenui. Dėl mažos molekulinės masės ir tirpumo riebaluose, jie lengvai prasiskverbia į epidermį, jungiasi su ekstraląsteliniais bei ląsteliniais baltymais ir tampa imunogeniški (3,5). Po kontakto su haptenu – baltymo kompleksu epidermyje aktyvuojami keratinocitai, imuninės sistemos ląstelės ima sintetinti uždegiminius citokinus (5). Po pirmojo kontakto su haptenu, nesubrendusios dendritinės ląstelės ima bręsti, migruoti į regioninius limfmazgius, pristatydamos antigeną naiviems T limfocitams. Jie po kontakto su antigenu bręsta, proliferuoja, diferencijuojasi į antigenui specifiskus CD8+ ir CD4+ T limfocitus ir migruoja atgal į odą. Įsijautrinimo fazė trunka 10-15 dienų, o per šį laikotarpį kliniškai simptomų nestebima. Pasikartojus kontaktui su alergenu (haptenu), prasideda efektorinė fazė (7). Alergenui specifiniai T limfocitai, susijungę su alergenu, išskiria citokinus bei pritraukia uždegimines ląsteles (labiausiai makrofagus) į kontakto vietą, taip sukeldami dermatitą (5,15). (7). Ši fazė dažniausiai trunka iki 2-3 parų.

AKD diagnostika susideda iš anamnezės surinkimo, klinikinės išraiškos vertinimo bei lopo testo atlikimo. Būtina įvertinti bėrimų atsiradimo laiką, lokalizaciją, alergeno poveikio įtaką dermatito eigai (ar kontaktas su alergenu pablogina dermatito eigą), dermatito sąveiką su darbo aplinka, kokios medžiagos naudojamos darbe, asmeninės apsaugos priemonės, taip pat nagrinėjami namų ruošos įpročiai, hobiai, odos, nagų, plaukų priežiūros, kosmetikos produktai, UV poveikis (7). Kadangi AKD būdingi nespecifiniai odos bėrimai, diagnozės pagrindimui bei alergeno nustatymui indikuojama atlikti odos lopo testą. Lopo testas – tiriamosios cheminės medžiagos aplikacija ant nepažeistos odos (dažniausiai nugaros), atliekamas nustatyti, ar testuojama medžiaga išprovokuoja lėto tipo hiperjautrumo reakciją tiriamajam (7). Lopo testas, pirmą kartą atliktas ir apibrėžtas 1895m. vokiečių dermatologo Josef Jadassohn (1863-1936m.), vis dar yra auksinis standartas AKD diagnostikoje. Lopo mėginys atliekamas ir vertinamas remiantis gairėmis, kurias parengė Europos kontaktinio dermatito draugija (angl. *European Society of Contact Dermatitis - ESCD*).

Siekiant patogumo ir standartizacijos, klinikinėje praktikoje skirtingi alergenai yra sugrupuoti į testų serijas, pavyzdžiui, Europos bazinė serija, kosmetikos serija, odontologinė serija, augalų serija. Europos bazinę seriją (S1000) sudaro 30 dažniausiai kontaktinę alergiją sukeliančių alergenų, kurių sąrašas pateikiamas 1 priede. S1000 serijoje alergenai dar smulkiau suskirstomi į devynias funkcines grupes: metalai, konservantai, kvapai, gumos, dervos, augalinės medžiagos, vaistinės medžiagos, dažai bei kitos. Šiame darbe bus akcentuojama augalinių medžiagų grupė, kurią sudaro trys alergenai: kanifolija, peruvinio taukmino sakai ir seskviterpeno laktonų mišinys. Europos bazinės serijos alergenai nuolat peržiūrimi, atnaujinami, išbraukiami alergenai, kuriems teigiamos reakcijos lopo mėginiu nustatytos < 0,5-1% atvejų, papildomai pridedami nauji alergenai, vadovaujantis atliktais eksperimentiniais ir epidemiologiniais tyrimais (7). Augalų seriją (PL1000) sudaro 18 kontaktinę alergiją sukeliančių alergenų rinkinys, kurio sąrašas pateikiamas 2 priede. Odos lopo testams gali būti naudojami ne tik standartizuota augalinių alergenų serija, bet ir atskiros augalų dalys – svogūnėlis, stiebas, lapai, žiedas ar antriniai augalų metabolitai, augalų ekstraktai, kurie išskiriami tirpinant augalą įvairiuose tirpikliuose, pavyzdžiui, vandenyje ar dietilo eteri (6). Atliekdami lopo testą su natyviu augalu didiname įsijautrinimo riziką (4).

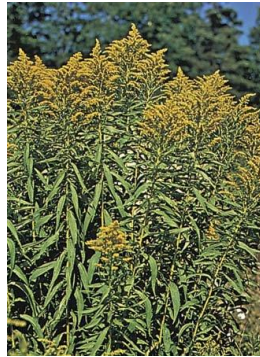


## Augalinių alergenų, sukeliančių kontaktinę alergiją, apžvalga

**Seskviterpeno laktonai (SL)** - augalinės kilmės alergenai, sukiantys AKD, pirmąkart aprašyti 1967m. (4). Tai izopreno polimerizacijos produktas, susidedantis iš trijų izopreno molekulių, neretai susijungusių su  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolaktono žiedu, kuris lemia SL biologinį aktyvumą (4,6). Iš viso skaičiuojama daugiau nei 250 skirtingų SL, besiskiriančių savo anglies atomų skeletu, iš kurių ~100 yra potencialūs alergenai (4). Į Europos bazinę seriją įtrauktas 0,1% koncentracijos SL mišinys, kurį sudaro alantolaktonas 0,033%, dehidrokostus laktonas ir kostunolidas 0,067%. Manoma, jog 0,1% koncentracija yra balansas tarp efektyvaus jautrumo nustatymo bei naujo įjautrinimo tikimybės. SL mišinys yra įtrauktas į Europos, Šiaurės Amerikos, Australijos bazines serijas siekiant diagnozuoti kontaktinę alergiją astrinių šeimos augalų atstovams (4). Astrinių (*Asteraceae seu Compositae*) šeimai priklauso daugiau nei dvidešimt tūkstančių augalų rūšių, pavyzdžiui, ambrozija (*Ambrosia*), saulainė (*Helenium*), skaistažiedė (*Chrysanthemum*), sėjamoji salota (*Lactuca sativa*) ir t.t., iš kurių ~200 būdingas kontaktinis įsijautrinimas (4). Vasarą Europos pakelės, pievos, parkai yra nusėti įvairiomis žydinčiomis astrinių šeimos augalų gentimis: paprastoji baltagalvė (*Leucanthemum vulgare*), paprastoji kiaulpienė (*Taraxacum officinale*), paprastoji kraujažolė (*Achillea millefolium*) (4). Vaistinė ramunė (*Matricaria chamomilla*), vaistinė medetka (*Calendula officinalis*) plačiai naudojamos liaudies medicinoje, kosmetikos pramonėje. Dermatitas išsivysto po tiesioginio ar netiesioginio kontakto su alergenu arba alergenui plintant oru. Rizikos grupės - ūkininkai, miškininkai, floristai, gėlių augintojai, virėjai (4). Alergeno plitimas oru dažnesnis karšto, sauso klimato kraštuose, todėl Europos šalyse būdingas rečiau. SL ant odos gali patekti netiesiogiai nuo alergenų užterštų skrybėlių, batų, ūkininkams nuo karvių tešmenų. Dermatitas pažeidžia rankų, kaklo, dekolte, veido odą, neretai bėrimai atsiranda ant akių vokų, smakro bei užausio srityse. Būdingas vezikulinis, kasmet pasikartojantis bėrimas, dažniausiai atsirandantis vasarą. SL kostunolidas bei laurenobiolidas randami kilniojo lauramedžio (*Laurus nobilis*) sudėtyje. Lauramedžio lapai yra naudojami maisto ruošime, liaudies medicinoje vabzdžių įkandimų reakcijoms malšinti. Šis augalas gali kryžmiškai reaguoti su *Asteracea* šeimos augalų sudėtyje esančiais SL ir sukelti AKD (4). Remiantis jau atliktais tyrimais, SL įsijautrinę 0,98% bendros populiacijos (16).



**6 paveikslas.** Paprastoji baltagalvė (*Leucanthemum vulgare*) (17).



**7 paveikslas.** Paprastoji rykštenė (*Solidago Virgaurea*) (18).



**8 paveikslas.** Paprastoji kraujažolė (*Achillea millefolium*) (19).

Pušūnai - *Pinus massoniana*, augantis Kinijoje, *Pinus sylvestris*, augantis Rusijoje, *Pinus nigra*, *Pinus banksiana*, *Pinus cembra*, augantys Lietuvoje – **kanifolijos** šaltinis (4,20). Kanifolija – lipni, vandeniui atspari, gintaro atspalvių nehomogeniška liekamoji medžiaga, gaunama iš spygliuočių sākų distiliuojant terpentiną. Kanifolija 90% sudaryta iš dervų rūgščių: abieta rūgšties bei jos izomero – primaro rūgšties bei 10% neutralių medžiagų - angliavandenilių (21). Pagrindiniai kanifolijos alergenai – šių rūgščių oksidacijos produktai. Kasmet pasaulyje pagaminama 1,2 mln. tonų kanifolijos, kuri naudojama įvairiems produktams gaminti: kosmetikos gaminiams (depiliacijos priemonės, blakstienų tušas ir pan.), medicininiam pleistrams, kljams, kanifolijai styginiam instrumentams, dažams, lakams (4,22). Jungtinių Tautų Ekonominės ir socialinės tarybos komitetas (angl. *ECOSOC*), siekdamas sudaryti tinkamas sąlygas prekybos sektoriuje, sveikatos apsaugos sistemoje, parengė cheminių medžiagų klasifikavimo bei ženklavimo rekomendacijas, Pasauliniu mastu suderintą sistemą (angl. *Globaly Harmonised System -GHS*), o 2008m. Europos Sąjunga priėmė reglamentą Nr. 1272/2008, kuris nurodo, kad produktai, savo sudėtyje turintys daugiau nei 1% kanifolijos, turi būti pažymėti ženklu „H317: gali sukelti alerginę odos reakciją”, taip pat mišiniai, turintys bent 0,1% koncentracijos kanifolijos, turi būti pažymėti „EUH208: sudėtyje yra kanifolija. Gali sukelti alerginę reakciją” (23). Kanifolijos sukeltos kontaktinės alergijos, patvirtintos lopo mėginiu, dažnis Europoje svyruoja tarp 1,4-5,2% (22,24). Įvairių tyrimų duomenimis, atopiškiems pacientams, sergantiems alergine bronchine astma, alerginiu rinitu bei atopiniu dermatitu, įsijautrinimo kanifolijai dažnis gali siekti 41,3-52,6% (25). Sensibilizacija kanifolijai dažniau patvirtinama su pušų mediena dirbantiems staliams,

apdailininkams po kontakto su dažais, lakais, kosmetikos priemonių naudotojams, muzikantams, sodininkams, nenaudojantiems apsauginių pirštinių (26). Įvairiuose literatūros šaltiniuose plačiai aprašomas įsijautrinimas neapdirbtai kanifolijai muzikantams, grojantiems mediniais instrumentais. AKD klinikinė išraiška vadinama pagal grojamo instrumento pavadinimą bei bėrimo atsiradimo lokalizaciją – “smuikininko kaklas”, “violončelininko krūtinė/ kelis”, “fleitininko smakras”, “klarnetininko cheilitas” (27). Pažeistose vietose stebimos lichenifikacijos, odos hiperpigmentacija, eritema, papulės, pustulės, dėl dažno odos traumavimo instrumentu bei ilgo kontakto su alergenu, gali atsirasti į aknę panašūs pažeidimai, kaklo cistos, kaklo edema. Dėl struktūrinio panašumo tarp baltymų iš skirtingų medžiagų, esant įsijautrinimui kanifolijai, dažnai pasitaiko kryžminės alerginės reakcijos Peru balzamai, kvapniosioms medžiagoms, terpentino aliejui (25). Kryžminė sąveika kliniškai pasireiškia imunine reakcija be prieš tai buvusio kontakto su alergenu.



**9 paveikslas.** Juodoji pušis (*Pinus nigra*) (28).



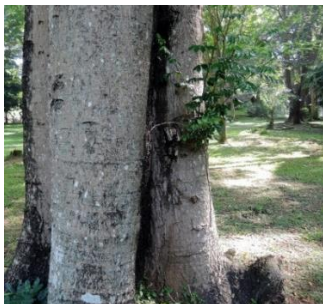
**10 paveikslas.** Bankso pušis (*Pinus banksiana*) (29).



**11 paveikslas.** Kedrinė pušis (*Pinus cembra*) (30).

**Peruvinio taukmino sakai** išgaunami iš Amerikos žemyne, Salvadore augančių tropinių medžių *Myroxylon balsamum* (s. *M. pereirae*) žievės. Peruvinio taukmino sakai XVI a. į Europą atkeliavo iš Peru uostamiesčio Kaljao, todėl dažniau vartojamas labiau visuomenėje žinomas šios medžiagos pavadinimas – Peru balzamas. Nuo inkų imperijos laikų dėl antiseptinių, priešgrybelinių bei priešparazitinių savybių šis balzamas naudojamas gydyti peršalimui, bronchitui, egzemai, hemorojui bei niežams (31). Dėl saldaus medienos kvapo, primenančio cinamoną ar vanilę, Peru balzamas iki šiol plačiai naudojamas eterinių aliejų gamyboje, kosmetikos, medicininės paskirties gaminiuose ar net maisto pramonėje (32). Peru balzamas yra fenolio eugenolio, lakaus aliejaus cinameino, benzoinės rūgšties derivatų, ferulinės rūgšties,

glikozido koniferino mišinys (33). Kontaktinės alergijos dažnis šiam alergenui populiacijoje siekia 2,8-11,8% (34,35). Nuo 1982m. Tarptautinė kvapiųjų medžiagų asociacija (angl. *International Fragrance Association – IFRA*) uždraudė naudoti neapdirbtus peruvinio taukmino sakus kaip kvapniąją medžiagą parfumerijos ir kosmetikos pramonėje. Ekstraktų naudojimas gaminiuose leidžiamas, kai alergeno koncentracija produkte yra iki 0,03-0,7%. 2003m. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministras patvirtino įsakymą Nr. V-757 „Dėl higienos normos HN 62:2003 „Kosmetikos gaminiai: bendrieji reikalavimai, draudžiamos ir ribojamos medžiagos“, kuris reglamentuoja, kad ekstraktai ir distiliatai, gaunami iš *Myroxylon balsamum*, gali būti naudojami kosmetikos gaminiuose, tik jei neviršijama 0,4% koncentracija. Taip pat šis įsakymas draudžia naudoti neperdirbtą Peru balzamą kaip kvapų ingredientą (36).



**12 paveikslas.** Peru balzamo medis (*Myroxylon balsamum*) (37).

## TIRIAMIEJI IR METODAI

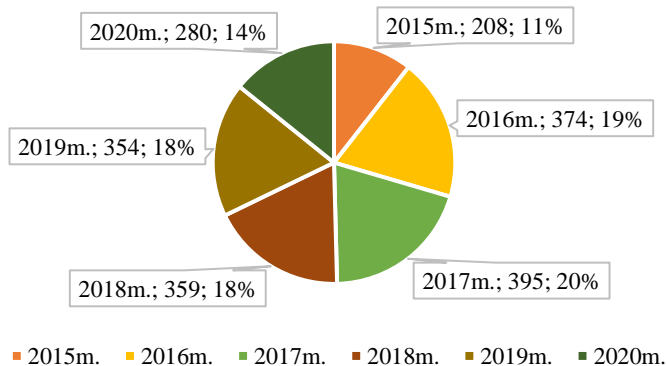
Tyrime retrospektyviai išnagrinėti 2015-2020m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) Pulmonologijos ir alergologijos centro dienos stacionare atliktų odos lopo mėginių rezultatai. Biomedicininis tyrimas atliktas gavus leidimą Nr.158200-16-847-355, kuris pateikiamas 3 priede. Mėginiai atlikti 2007 pacientams (303 vyrams ir 1704 moterims), kuriems buvo įtariamas AKD. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 43,3m. Odos lopo mėginiai su Europos bazinės serijos alergenais (S1000) atlikti 1970 tiriamųjų ir 37 – su augalų serija (PL1000) (*Chemotechnique Diagnostics*). Ant plokštelėse esančio filtrinio popieriaus, lašinamas 15μl skystas, standartinės koncentracijos paruoštas vandeninio pagrindo alergeno tirpalas. Jei alergenas yra pusiau skystos formos, tiesiai į plokštelę dedama 20mg vazeline ištirpinto alergeno. Vazelinai renkamas kaip tirpiklis, nes jis yra nebrangus, patogus, sudarantis gerą okliuziją, gali būti maišomas su daugybe įvairių medžiagų (38). Paruoštos plokštelės (lopai) klijuojamos ant tiriamojo

nugaros odos, paliekamos 48val. (ilgesnis okliuzijos laikas nerekomenduojamas), vėliau nuimamos (38). Viršutinė nugaros dalis retai pažeidžiama įvairių odos ligų, retai paveikiama saulės spindulių bei sunkiai pasiekiamo kasymui vieta, tad geriausiai tinka lopo mėginiams klijuoti. Odos reakcija vertinamos remiantis apžiūros ir apčiuopos rezultatais po 48 ir 72val. ir 7 parų, nuo + iki +++ pagal Tarptautines kontaktinio dermatito tyrimų grupės (ang. *International Contact Dermatitis Research Group, ICDRG*) parengtas gaires, pateikiamas 4 priede (39,40). Lopo testo rezultatas laikytas teigiamu, jei kontakto su tiriamu alergenu vietoje atsirado odos paraudimas, infiltracija ar papulės.

Duomenų sisteminiui, apdorojimui ir analizei naudotos Microsoft Excel 14.4.8 ir IBM SPSS Statistics 29.0.1 programos. Neparametrinių rodiklių medianų panašumai vertinti naudojant Vilkoksono kriterijus. Skirtumai tarp parametrinių rodiklių nustatyti pagal Chi ( $\chi^2$ ) bei Fišerio kriterijus. Rodiklių skirtumai – statistiškai reikšmingi, kai apskaičiuotas reikšmingumo lygmuo p mažesnis už 0,05. Teigiamų lopo mėginių dažnumo populiacinėms charakteristikoms įvertinti skaičiuoti 95% pasikliautiniai intervalai.

## REZULTATAI

2015-2020m. VUL SK Alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo dienos stacionare atlikti 1970 odos lopo mėginiai su S1000 serijos alergenais: 882 vyrams bei 1669 moterims, kuriems buvo įtariamas AKD. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 41,52m. 13 paveiksle nurodytas atliktų testų pasiskirstymas pamečiui. Daugiausiai mėginių atlikta 2017m. (395, 20%), mažiausiai – 2015m. (208, 11%).



**13 paveikslas.** Atliktų odos lopo testų skaičius 2015-2020m.

Įsijautrinimas nustatytas 1088 asmenims (55,22%, PI 53,02-57,42%). Iš 1088 teigiamų lopo testų rezultatų, visi 30 S1000 serijos alergenai fiksuoti bent po 1 kartą. Pirmaujantis kontaktinę alergiją sukeliantis alergenai yra nikelio sulfatas (488 atvejai, 44,85% (PI 40,44 - 49,26%)) bei metilizotiazolinonas (214 atvejai, 19,66% (PI 14,34-24,98%)). Rečiausiai fiksuoti yra izopropilfenilparafenilendiaminas ir merkaptų mišinys - atitinkamai 2 (0,18%, PI -5,69-6,05%) ir 4 (0,36%, PI -5,51-6,23%) atvejai. Išsamus sensibilizacijos įvairiais Europos bazinės serijos alergenais dažnis pateikiamas 5 priede.

Remiantis MOAHLFAP (angl. *M – male*, vyriška lytis; *O – occupation-related contact dermatitis*, profesinių veiksmų nulemtas dermatitas; *A – atopic eczema*, atopinis dermatitas; *H – hands*, pirminė dermatito sritis yra ranka; *L – legs*, pirminė dermatito sritis yra koja; *F – face*, pirminė dermatito sritis yra veidas; *A – age >40 years*, amžius 40 metų ir daugiau; *P – at least one positive reaction to the baseline series*, daugiau negu viena teigiama odos lopo reakcija), įvertintos pagrindinės demografinės bei klinikinės imties charakteristikos, kurių rezultatai pateikiami 1 lentelėje. Tiriamajoje grupėje stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis įsijautrinimo dažnis moterims negu vyrams ( $p=0,001416$ ), teigiami rezultatai vyrams patvirtinti 124 atvejais (6,29%, PI 4,85-7,73%). Daugiausiai teigiamų reakcijų vyrams užfiksuota 2018m., tačiau dažnis siekė tik 18,66% (PI 14,63-22,69%) visų 2018m. atliktų odos lopo mėginių. S1000 serijos alergenams įsijautrinusių vyresnių nei 40m. amžiaus grupę, sudarė 507 tiriamieji (25,73%, PI 23,13-28,33%). Šios amžiaus grupės įsijautrinimas daugiausiai patvirtintas 2020m. – 148 atvejai (52,85%, PI 47-58,7%). Gretutinėmis alerginėmis ligomis serga 288 (14,61%, PI 12,51-16,71%) tiriamieji, kontaktinės alergijos dažnis tarp atopinėmis ligomis sergančių pacientų smarkiai kilo nuo 2015m., kai siekė 22,11% (PI 16,47-27,75%), piką pasiekė 2018m., kai alergija patvirtinta kas trečiam tiriamajam (32,86%, PI 28-37,72%), vėliau šis dažnis mažėjo. Sergantiesiems alerginėmis ligomis statistiškai reikšmingai dažniau patvirtintas įsijautrinimas S1000 serijos alergenams ( $p=0,000352$ ). Pirminė dermatito pasireiškimo sritis dažniausiai yra veidas: veido odos dermatitas patvirtintas 458 (23,24%, PI 20,73-25,75%) tiriamųjų, rankų dermatitas - 337 (17,10%, PI 14,86-19,34%) tiriamųjų, o kojų dermatitas – 45 (2,28%, PI 1,39-3,17%) tiriamųjų. Veido alerginis dermatitas dažniausiai fiksuotas 2015m. – 99 kartus per metus, 47,59% (PI 40,8-54,38%) visų minėtu laikotarpiu patvirtinto dermatito atvejų. Vėliau, ryškesnių dažnio pokyčių nestebėta. Rankų dermatitas daugiausiai patvirtintas 2015m. – 68 tiriamųjų (32,69% (PI 26,32-39,06%)), vėliau šios lokalizacijos dermatito dažnis kasmet nežymiai mažėjo. Kojų dermatitas daugiausiai patvirtintas

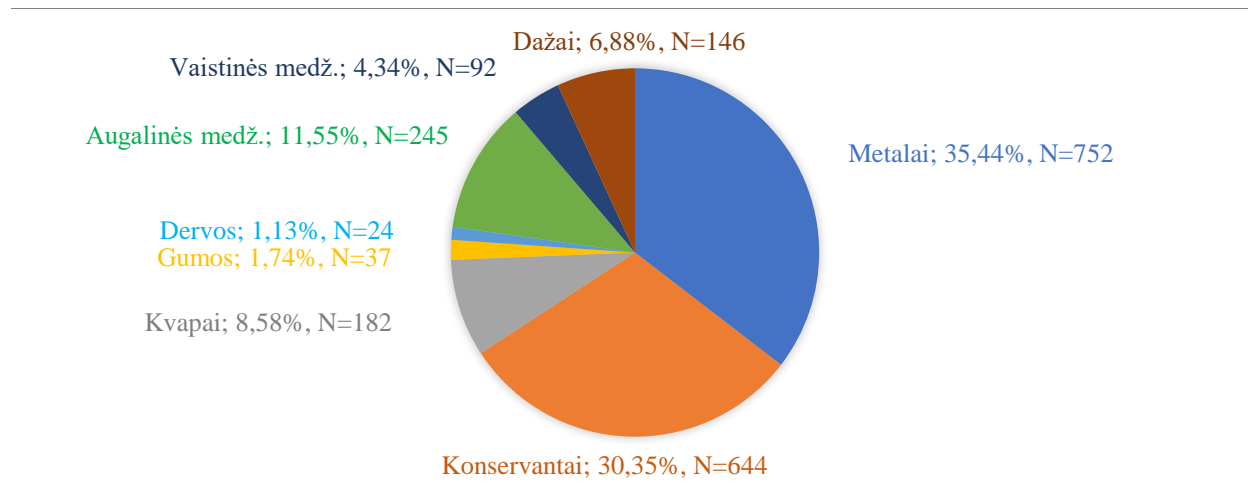
2020m. – 17 atvejai (6,07%, PI (14,63-22,69%)) per metus. Veidas išliko statistiškai reikšmingai dažniausia, o kojos - rečiausia dermatito lokalizacija kiekvienais metais nuo 2015m. iki 2020m. ( $p=0,012773$ ). Siekiant gauti išsamius imties analizės rezultatus, 6 priede pavaizduotos MOAHLFAP charakteristikų tendencijos pamečiui nuo 2015 iki 2020m.

**I lentelė.** Pagrindinės demografinės bei klinikinės imties charakteristikos pagal MOAHLFAP 2015-2020m.

Charakteristika		Atliktų testų skaičius, N	Teigiamų reakcijų skaičius, N	Teigiamų reakcijų kiekis procentais, %	Pasikliautinis intervalas (95%)
<b>M</b>	Vyriška lytis	1970	124	6,29%	4,85-7,73%
<b>O</b>	Profesinis dermatitas	nevertinta			
<b>A</b>	Atopinės ligos	1970	288	14,61%	12,51-16,71%
<b>H</b>	Rankų dermatitas	1970	337	17,10%	14,86-19,34%
<b>L</b>	Kojų dermatitas	1970	45	2,28%	1,39-3,17%
<b>F</b>	Veido dermatitas	1970	458	23,24%	20,73-25,75%
<b>A</b>	Amžius >40m.	1970	507	25,73%	23,13-28,33%
<b>P</b>	≥ 1 teigiama odos lopo reakcija	1970	1088	55,22%	53,02-57,42%

Dažniausios alergenų grupės, sukeliančios kontaktinę alergiją yra metalai ir konservantai, atitinkamai 35,44% (PI 32,02-38,86%) ir 30,35% (PI 26,8-33,9%) visų teigiamų mėginių. Esant įsijautrinimui metalams, veido dermatitas pasireiškia 15,08% atvejų, įsijautrinus konservantams - 12,74% atvejų. Rečiausiai pasitaikantys alergenai iš dervų ir gumų grupių, atitinkamai pasireiškiantys 1,13% (PI -3,1-5,36%) ir 1,74% (PI -2,47-5,95%) atvejų. Augalinės medžiagos sudaro 11,55% (PI 7,55-15,55%) teigiamų reakcijų ir pagal dažnį yra trečia dažniausiai pasitaikanti alergenų grupė. Veido srities dermatitas pasireiškia 5,08% augalinėms medžiagoms įsijautrinusių tiriamųjų. Sensibilizacija kvapų funkcinės grupės atstovams fiksuojama 8,58% (PI 4,51-12,65%) atvejų, vaistinių medžiagų grupei – 4,34% (PI 0,18-8,5%) atvejų. Rečiausiai kontaktinę alergiją sukelia gumos (1,74%, PI 2,47-5,95%), įsijautrinus gumoms, dažniausiai stebimas rankų odos

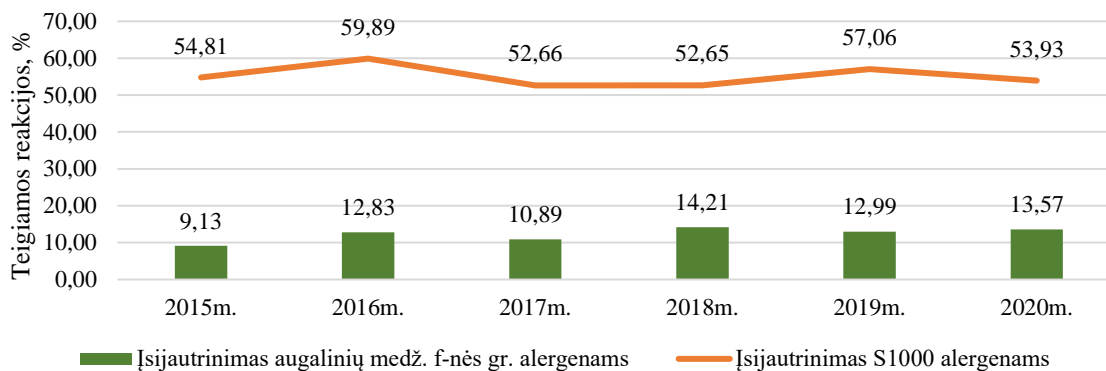
dermatitas (0,91%). Lyginant įsijautrinimą S1000 serijos alergenų grupėms tarp vyrų ir moterų, pastebėta, kad kontaktinė alergija visų grupių alergenams statistiškai reikšmingai dažnesnė moterims ( $p=0,001416$ ). 84,9% tiriamųjų, įsijautrinusių augalinėms medžiagoms yra moteriškos lyties. Didžiausias dažnio skirtumas tarp skirtingų lyčių stebimas dažų grupėje - 93,84% atvejais kontaktinė alergija patvirtinta moterims. Sensibilizacijos dažnumas skirtingoms Europos bazinės serijos alergenų grupėms vaizduojamas 14 paveiksle.



**14 paveikslas.** S1000 serijos alergenų dažnio pasiskirstymas pagal funkcines grupes.

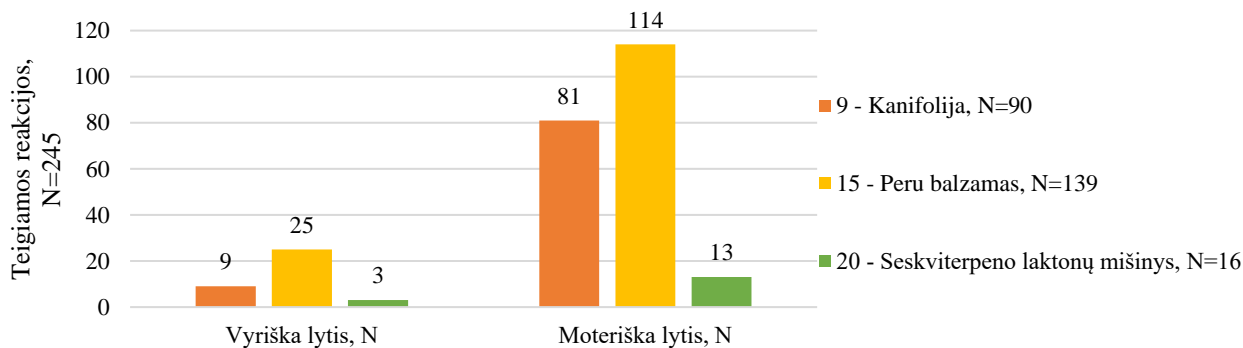
Odos lopo mėginių, patvirtinusių įsijautrinimą bent vienam alergenui iš S1000 serijos, dažnio kitimas per metus palyginimas su įsijautrinimo dažniu tik augalinių medžiagų grupei pateikiamas 15 paveiksle. Teigiamų odos lopo testų augalinės kilmės alergenams dažnis lėtai kilo nuo 2015m. (9,13%, PI 5,22-13,04%), pasiekęs piką 2018m. (14,21%, PI 10,6-17,82%), iki 2020m. lėtai leidosi (13,57%, PI 9,56-17,58%), tačiau dažnio skirtumai yra statistiškai nereikšmingi ( $p=0,5706$ ). Bendrai teigiamų reakcijų skaičius bent vienam Europos bazinės serijos alergenui 2015m. buvo žemiausias (54,81%, PI 48,05-61,57%), 2016m. – aukščiausias (59,89%, PI 54,92-64,86%). Vėliau aiškios tendencijos nestebima, dažnio skirtumai statistiškai nereikšmingi ( $p=0,7743$ ), įsijautrinimo dažnis svyruoja 52-57% ribose.





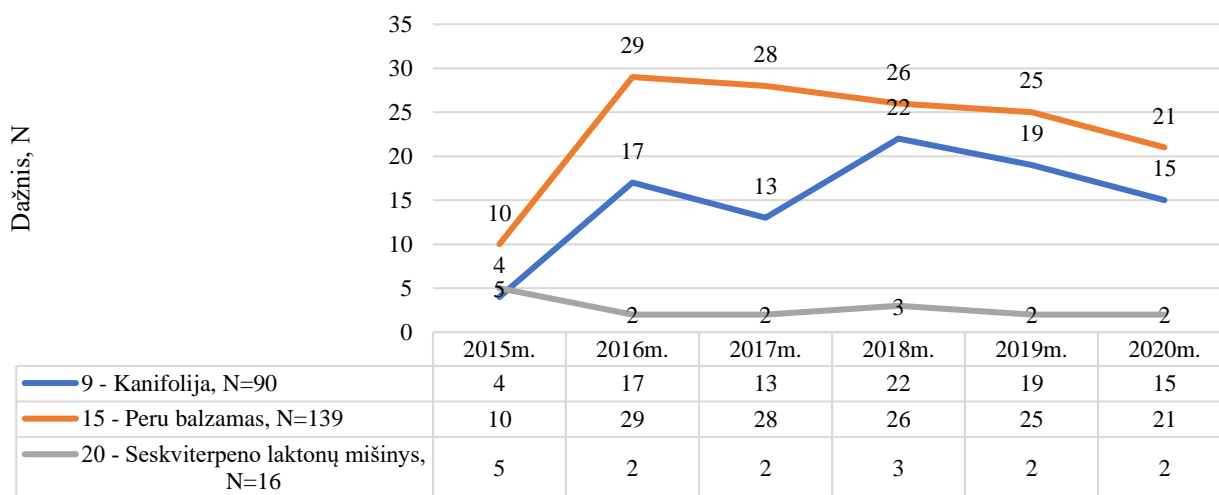
**15 paveikslas.** Pacientų, įsijautrinusių bent vienam S1000 alergenui dažnio palyginimas su įsijautrinimu augalinių medžiagų grupei 2015-2020m.

Iš viso analizuojamu laikotarpiu 206 tiriamųjų stebėtos 245 teigiamos reakcijos augalinių medžiagų grupės alergenams, vidutiniškai po 1,18 reakcijos. Dažniausiai fiksuotas įsijautrinimas Peru balzamui – 139 (7,05%), kiek rečiau stebėta sensibilizacija kanifolijai – 90 (4,56%) ir 16 (0,81%) atvejų kontaktinė alergija patvirtinta SL mišiniui. Tik vienam iš trijų minėtos grupės alergenų įsijautrinę 178 (86,40%), dviems iš trijų alergenų – 25 (12,13%), visiems trims šios funkcinės klasės alergenams buvo jautrūs 3 tiriamieji (1,45%). Kanifolijai įsijautrinusių tiriamųjų amžiaus vidurkis 43,29m., Peru balzamui – 46,99m., SL mišiniui – 45,94m. Kaip ir visų funkcinių grupių atveju, kontaktinė alergija augaliniams alergenams dažniau pasireiškia moterims nei vyrams. AKD augaliniams alergenams dažnio pasiskirstymas vyrų ir moterų grupėse vaizduojamas 16 paveiksle. Šiame tyrime nustatyta 90 įsijautrinimo kanifolijai atvejų, iš kurių 90% atvejų patvirtinta moterims. Įsijautrinimas Peru balzamui nustatytas 139 tiriamųjų – 82,01% moterims. Seskviterpeno laktonų mišiniui jautrūs 16 tiriamųjų, 81,25% atvejų – moterys.



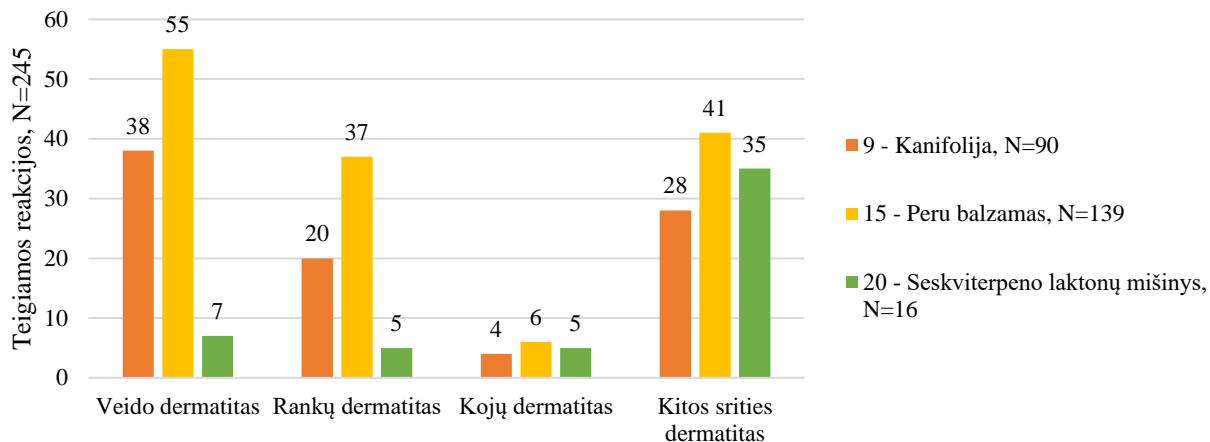
**16 paveikslas.** AKD augaliniams alergenams dažnio pasiskirstymas vyrų ir moterų grupėse

Įsijautrinimo augalinių medžiagų grupės atskiriems alergenams dažnio tendencijos vaizduojamos 17 paveiksle. Didžiausias kontaktinės alergijos atvejų skaičius kasmet fiksuojamas Peru balzamui – daugiausiai atvejų stebėta 2016m. – 29 (7,75%). Nuo 2016m. įsijautrinimas Peru balzamui mažėjo ir 2020m. siekė 7,5%, tačiau dažnio skirtumai yra statistiškai nereikšmingi ( $p=0,8347$ ). Kontaktinė alergija kanifolijai dažniausiai patvirtinta 2018m. – 22 atvejai (6,21%), vėliau įsijautrinimas kanifolijai mažėjo, tačiau statistiškai nereikšmingai ( $p=0,3811$ ). Rečiausiai fiksuota alergija SL mišiniui – įsijautrinimas siekė 2-3 atvejus per metus (4,16-5,88%), dažnio skirtumai statistiškai nereikšmingi ( $p=0,3579$ ).



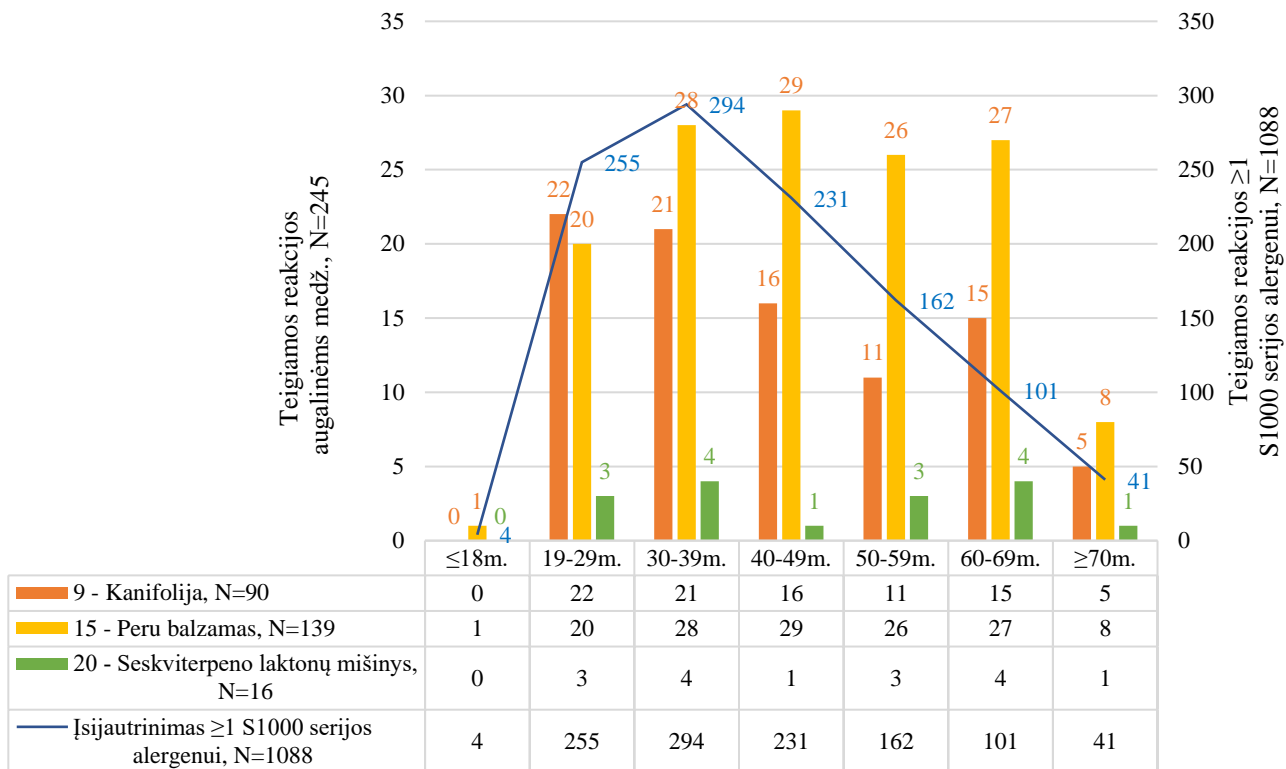
**17 paveikslas.** Įsijautrinimas augalinių medž. grupės alergenams pamečiui.

Vertinant kontaktinės alergijos augaliniams alergenams pasireiškimo lokalizaciją, stebima, kad įsijautrinimas kanifolijai dažniausiai pasireiškia veido srities dermatitu (38 atvejai, 4,4% visų patvirtintų veido dermatito atvejų), antroje vietoje šis įsijautrinimas pasireiškia kitų lokalizacijų dermatitu (28 atvejai, 5,36% nuo visų patvirtintų kitų sričių dermatito atvejų). Veido dermatitas, sukeltas Peru balzamo tyrime patvirtintas 55 kartus (6,37% veido dermatito atvejų). Antroje vietoje pagal dažnumą Peru balzamas sukelia kitų sričių dermatitą (41 atvejai, 7,85% kitų sričių dermatito atvejų). Seskviterpeno laktonų mišinys 35 tiriamiesiems sukėlė kitų sričių dermatitą (6,70%), veido odos dermatitas pasireiškė 7 tiriamiesiems, rankų, kojų dermatitas stebėtas po 5 kartus. Duomenys pateikiami 18 paveiksle.



**18 paveikslas.** AKD Europos bazinės serijos augaliniams alergenams pasireiškimo vietos ir dažnio pasiskirstymas.

Norint atlikti išsamią duomenų analizę ir nustatyti sensibilizacijos S1000 serijos alergenams paplitimą pagal amžių, tiriamieji buvo suskirstyti į septynias amžiaus grupes. Daugiausiai kontaktinė alergija bent vienam S1000 serijos alergenai patvirtinta 30-39m. grupėje – 294 atvejai (27,02%). Vyresnio amžiaus grupėse kontaktinės alergijos dažnis statistiškai reikšmingai mažėja ( $p=0,0001$ ). Mažiausią teigiamų testų dalį sudaro  $\leq 18$ m. amžiaus tiriamieji – 4 atvejai (0,36%). Kontaktinė alergija Peru balzamui statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė vyresnio amžiaus tiriamiesiems ( $p=0,0001$ ), dažniausiai 40-49m. amžiaus grupėje – 29 atvejai (20,86%). Kanifolija daugiausiai įsijautrinę tiriamieji, esantys 19-29m. grupėje (22 atvejai, 24,44%), su amžiumi įsijautrinimas kanifolijai statistiškai reikšmingai mažėja ( $p=0,0346$ ). Kontaktinės alergijos SL mišiniui dažnio skirtumai amžiaus grupėse skiriasi statistiškai nereikšmingai ( $p=0,4421$ ), dažniausiai patvirtinta 30-39m. bei 60-69m. amžiaus grupėse – po 4 kartus (25%). Vyriausias tiriamasis analizės metu buvo 87m. amžiaus, jauniausias – 18m. Detali įsijautrinimo Europos bazinės serijos bei atskiriems augaliniams alergenams skirtingose amžiaus grupėse analizė pateikiama 19 paveiksle.



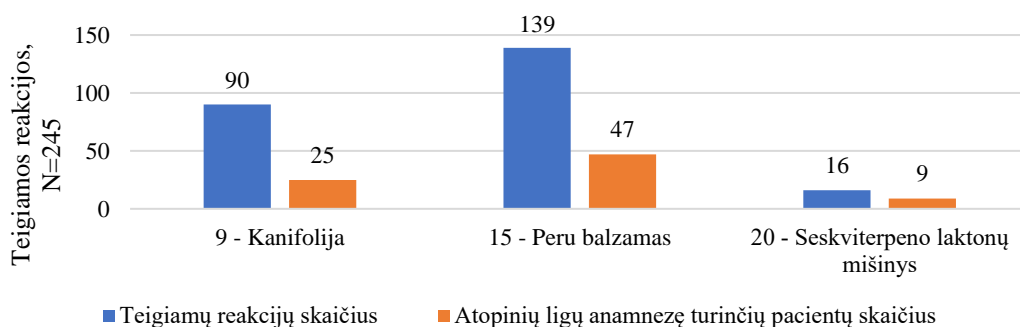
**19 paveikslas.** Įsijautrinimo S1000 serijos ir augalinių medž. alergenams dažnis skirtingose amžiaus grupėse

2 lentelėje pateikiama pacientų, įsijautrinusių bent vienam alergenui, dažnio palyginimas su kitomis gretutinėmis alerginėmis ligomis sergančiais tiriamaisiais, kuriems 2015-2020m. lopo mėginiu buvo patvirtinta kontaktinė alergija. 41,67% (PI 21,95-61,39%) dervoms įsijautrinusių tiriamųjų turi atopinių ligų anamnezę. Antroje vietoje pagal atopinių ligų dažnį – augalinių medžiagų grupė, iš 245 augalinių medžiagomis sensibilizuotų tiriamųjų, 81 (33,06%, PI 27,17-38,95%) serga gretutinėmis alerginėmis ligomis. Mažiausia dalis (20,65%, PI 12,38-28,92%), sergančių kitomis atopinėmis ligomis fiksuota vaistinėms medžiagoms įsijautrinusiems tiriamiesiems.

**2 lentelė.** Pacientų, įsijautrinusių bent vienam S1000 serijos alergenui dažnio palyginimas su atopinę anamnezę turinčiais tiriamaisiais, kuriems lopo mėginiu buvo patvirtinta kontaktinė alergija

Alergenų grupės (alergenų eilės numeris)	Teigiamų reakcijų skaičius, N	Atopinių ligų anamnezę turinčių tiriamųjų skaičius, N	Atopinių ligų anamnezę turinčių tiriamųjų skaičius, %	Pasikliautinis intervalas (95%)
Metalai (1,5,7)	752	201	26,73	23,57-29,89%
Konservantai (10,18,21,23,26,29)	644	172	26,71	23,29-30,13%
Kvapai (19,27,28)	182	58	31,87	25,1-38,64%
Gumos (3,11,13,17)	37	10	27,03	12,72-41,34%
Dervos (14, 16)	24	10	41,67	21,95-61,39%
Augalinės medžiagos (9, 15, 20)	245	81	33,06	27,17-38,95%
Vaistinės medžiagos (4, 6, 8, 24, 25)	92	19	20,65	12,38-28,92%
Dažai (2, 30)	146	31	21,23	14,6-27,86%

Kontaktinės alergijos atskirų augalinių medžiagų grupės alergenams ryšys su gretutinėmis alerginėmis ligomis sergančiais tiriamaisiais pateikiamas 20 paveiksle. Iš 90 tiriamųjų, įsijautrusių kanifolijai - 25 (27,78%), iš 139 Peru balzamo sukeltų kontaktinių alergijų atvejų - 47 (33,81%) turi atopinių ligų anamnezę. Didžiausia dalis tiriamųjų (9 tiriamieji iš 16 (56,25%)), sergančių gretutinėmis alerginėmis ligomis, įsijautrinę SL mišiniui.



**20 paveikslas.** Pacientų, įsijautrusių augaliniams alergenams dažnio palyginimas su atopinę anamnezę turinčiais tiriamaisiais, kuriems lopo mėginiu buvo patvirtinta kontaktinė alergija.

Dėl mažos tiriamųjų imties (37 tiriamieji), detali odos lopo mėginių augalų serijos alergenais analizė nebuvo atliekama. Tiriamųjų demografinės bei klinikinės charakteristikos, įsijautrinimo tiksliais PL1000 serijos alergenams sąrašas pateikiamas 7 priede.

Tyrime gauti duomenys palyginti su anksčiau 2006-2008m. (A. Beliauskienė, S. Valiukevičienė), 2010-2012m. (M. Isaksson), 2014-2015m. (K. Linauskienė, L. Malinauskienė) Lietuvoje atliktomis S1000 serijos alergenų analizėmis. Tiriamųjų imties demografinių požymių, dermatito klinikinės išraiškos tendencijų, įsijautrinimo dažnio skirtingoms alergenų grupėms pokyčių rezultatai pateikiami 8 priede.

## REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikus retroperspektyvinę analizę stebima, kad 2015-2020m. kontaktiniams alergenams yra įsijautrinę 55,22% (PI 53,02-57,42%) dermatitu sergančių tiriamųjų. Nagrinėjamu laikotarpiu įsijautrinimas bent vienam S1000 serijos alergenui kasmet viršijo 50% dažnį: 2015m. – 54,81% (PI 48,05-61,57%), 2015m. – 59,89% (PI 54,92-64,86%), 2017m. – 52,66% (PI 47,74-57,58%), 2018m. – 52,65% (PI 47,49-57,81%), 2019m. – 57,06% (PI 51,9-62,22%), 2020m. – 53,93% (48,09-59,77%). Remiantis tyrimais, odos lopo mėginio atlikimo indikacijos AKD diagnozuoti yra tinkamos, kai odos lopo testais AKD diagnozuojamas 50% tiriamųjų (41). Atliktoje analizėje AKD dažnis yra didesnis nei 50% tad taikyti atrankos kriterijai odos lopo mėginiui atlikti yra pagrįsti. Jei alergenų sukeltas įsijautrinimo dažnis yra <0,5-1%, Europos kontaktinio dermatito draugija (angl. *European Society of Contact Dermatitis – ESCD*) rekomenduoja atlikti testinius, didesnių apimčių klinikinius tyrimus šių medžiagų tinkamumui Europos bazinėje serijoje įvertinti (42). Šioje analizėje kontaktinė alergija izopropilfenilparafenilendiaminui ir merkaptų mišiniui nustatyta <0,5%, atitinkamai 0,18% (PI -5,69-6,05%) ir 0,36% (PI -5,51-6,23%). Anksčiau atliktuose tyrimuose jau kurį laiką stebima, kad įsijautrinimo šioms medžiagoms dažnumas siekia 0,1% (<0,5%), tad reikėtų svarstyti tolimesnius, išsamesnius tyrimus su šiais alergenais (7).

Sensibilizacija įvairiems alergenams yra susijusi su demografiniais ir klinikiniais veiksniais (amžiumi, lytimi, pirmine dermatito lokalizacija, gretutinėmis alerginėmis ligomis). Į tyrimą įtrauktų tiriamųjų amžius svyruoja nuo 18m. iki 87m., dauguma priskiriami jaunesnio amžiaus grupei (<40m.) – tik 25,73% (PI 23,13-28,33%) kontaktinės alergijos atvejų fiksuota vyresniems nei 40m. asmenims. Vyresnio amžiaus grupėse alergijos dažnis statistiškai reikšmingai mažėja ( $p=0,0001$ ). Daugiausiai alergija patvirtinta 30-39m. grupėje (27,22% visų patvirtintų

AKD atvejų). Remiantis Europoje atliktais tyrimais, kontaktinė alergija dažniau pasireiškia vyresniems nei 40m. asmenims (44,3-72,9%) (16,40). Odos senėjimas vyresniame amžiuje pasireiškia struktūriniais ir imunologiniais pokyčiais - dėl lėtinių gretutinių susirgimų (stazinio dermatito, lėtinio venų nepakankamumo) sutrinka epidermio barjerinė-apsauginė funkcija, sulėtėja odos regeneracija, o tai gali lemti didesnę alerginių medžiagų patekimą į odą. Kita vertus, senstant silpnėjanti imuninės sistemos funkcija, gali sumažinti polinkį išsivystyti AKD. Taigi, kontaktinės alergijos vertinimas vyresnio amžiaus asmenims gali būti painus (43). Kaip ir kituose atliktuose tyrimuose, kontaktinė alergija dažniau nustatoma moterims nei vyrams ( $p=0,001416$ ). Net 84,9% visų įsijautrinimo bent vienam S1000 serijos alergenui atvejų patvirtinta moterims. Šios analizės rezultatus galėjo paveikti tai, kad į tyrimą įtraukta 1704 moterų (84,9%) ir 303 vyrų (15,1%). Jungtinėje Karalystėje atliktoje studijoje nustatyta, kad moterys 32% dažniau nei vyrai rūpinasi savimi ir dėl savo sveikatos būklės kreipiasi į pirminę asmens sveikatos priežiūros įstaigą ištyrimui (44). Dažniausiai įsijautrinimas pasireiškia veido dermatitu - 23,24% atvejų (PI 20,73-25,75%). Veido srities AKD daugiausiai fiksuotas 2015m. – 47,59% atvejų (PI 40,8-54,38%). Antroje vietoje pagal bėrimų atsiradimo lokalizaciją yra rankų oda – 17,10% atvejų (PI 14,86-19,34%). Daugiausiai rankų dermatito atvejų fiksuota 2015m. – 32,69% visų patvirtintų dermatito atvejų (PI 26,32-39,06%). Kojų dermatitas kasmet išliko rečiausia (2,28%, PI 1,39-3,17%) pirmine dermatito atsiradimo sritimi. Daugiausiai šios lokalizacijos AKD atvejų stebėta 2020m. – 6,07% (PI 3,27-8,8%). Veidas statistiškai reikšmingai išliko dažniausia, o kojos - rečiausia dermatito lokalizacija kiekvienais metais nuo 2015m. iki 2020m. ( $p=0,012773$ ). Literatūroje nurodoma, kad rankų dermatitas yra dažniausiai pasitaikanti pirminė dermatito lokalizacija (22% dermatito atvejų), veido dermatito dažnis siekia 16,9%, o kojų dermatito – 3,7% (45). Dermatitui būdingi bėrimai yra nespecifiniai, todėl reikėtų atidžiai diferencijuoti IKD ir silpnai teigiamą AKD reakciją. Nustatyta, kad IKD dažniau būdingi bėrimai rankose. 26,47% tiriamųjų, kuriems lopo testu patvirtinta kontaktinė alergija, serga gretutinėmis alerginėmis ligomis. Tyrimo metu nustatyta, kad sergantiems alerginėmis ligomis statistiškai reikšmingai dažniau patvirtintas įsijautrinimas S1000 serijos alergenams ( $p=0,000352$ ). 41,67% (PI 21,95-61,39%) dervoms įsijautrinusių tiriamųjų turi alerginių ligų anamnezę. 33,06% (PI 27,17-38,95%) tiriamųjų, įsijautrinusių augalinėms medžiagoms, serga gretutinėmis alerginėmis ligomis. Atopinėmis ligomis, pavyzdžiui, atopiniu dermatitu, sergančių asmenų odos barjerinė funkcija pažeidžiama dėl baltymo filagrino mutacijų, tai lemia lengvesnę alergenų penetraciją į epidermį. Taip pat

pacientams su atopijos anamneze būdinga padidėjusi Th2 citokinų, antigenų pateikiančių ląstelių koncentracija odoje, kuri predisponuoja AKD išsivystymą (46,47).

Dažniausiai kontaktinę alergiją sukelia S1000 metalų grupė. 2015-2020m. metalų grupės sukeltas AKD odos lopo mėginis patvirtintas 35,44% atvejų (PI 32,02-38,86%), o išanalizavus anksčiau Lietuvoje atliktus tyrimus nustatyta, kad metalų sukeltos kontaktinės alergijos dažnumas statistiškai reikšmingai didėjo nuo 2006-2008m. stebėto dažnio ( $p < 0,05$ ). Sensibilizacija nikelio sulfatui nustatyta 44,85% tiriamųjų (PI 40,44-49,26%). Tai dažniausias alergenai, sukeliantis kontaktinę alergiją, nors 1994m. pristatyta Europos Sąjungos nikelio direktyva, Lietuvoje įsigaliojusi nuo 2005m., draudžianti prekybą metalo dirbiniais ir lydiniais, turinčiais prailgintą kontaktą su oda, išskiriančiais  $>0,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  nikelio per savaitę, (40). Nikelis neretai įeina į sagų, auskarų ar kitų juvelyrinių dirbinių sudėtį taip dažniau sukeldamas AKD moterims. Remiantis 44 atliktomis studijomis Europoje, kontaktinio įsijautrinimo dažnis nikeliumi bendroje populiacijoje siekia 11,4% (3). Antroje vietoje pagal dažnumą – konservantų funkcinės grupės alergenai, sukėlę 30,35% (PI 26,8-33,9%) patvirtintos kontaktinės alergijos atvejų. Konservantų sukeltos AKD dažnis taip pat statistiškai reikšmingai didėjo nuo 2006-2008m. stebėto dažnio ( $p < 0,05$ ). Trečioje vietoje – augalinių medžiagų grupė, kurios dažnis, remiantis anksčiau Lietuvoje atliktais tyrimais, statistiškai reikšmingai padažnėjo nuo 3,1-5,0%, iki šioje analizėje fiksuoto 11,55% (PI 10,97-13,89%) dažnio ( $p < 0,05$ ). Teigiamų odos lopo mėginių augalinėms medžiagoms dažnis 2015m. siekė 9,13% (PI 5.22-13.04%), pasiekė piką 2018m. - 14,21% (PI 10.6-17.82%), leidosi iki 2020m. (13,57%, PI 9.56-17.58%), tačiau dažnio pokyčiai tiriamuoju laikotarpiu yra statistiškai nereikšmingi ( $p = 0,5706$ ). Populiarėjant natūralios kilmės produktams, plačiai naudojamiems kosmetikos pramonėje, buityje, tikėtina, kad įsijautrinimas augalinėms medžiagoms bei jų sukeltas AKD gali dažnėti, išlikti aktualia problema, su kuria labiau susiduria moterys. 84,9% patvirtinto AKD atvejų fiksuota moteriškos lyties tiriamosios. Labiausiai paplitusi įsijautrinimą sukelianti augalinė medžiaga – Peru balzamas, teigiamą odos lopo reakciją sukėlęs 7,05% tiriamųjų. Šiame tyrime gautas dažnis yra panašus kaip kitų Europos šalių tyrimuose nustatytasis (2,6–7,8%) (34,35). Daugiausiai atvejų Peru balzamui stebėta 2016m. – 7,75%, vėliau šis dažnis mažėjo, tačiau statistiškai nereikšmingai ( $p = 0,8347$ ). AKD Peru balzamui dažniausiai pasireiškė 40-49m. amžiaus grupėje, 33,81% šia medžiaga įsijautrinusių tiriamųjų serga gretutinėmis alerginėmis ligomis. Kanifolijos sukeltos kontaktinės alergijos, patvirtintos lopo mėginis, dažnis Europoje svyruoja tarp 1,4% ir 5,2% (25). Šiame tyrime nustatytas



įsijautrinimo kanifolijai dažnis yra panašus - 4,56%. Didžiausias kanifolijos sukulto AKD dažnis fiksuotas 2018m. – 6,21%, su amžiumi įsijautrinimas kanifolijai statistiškai reikšmingai mažėja ( $p=0,0346$ ). Kontaktinė alergija kanifolijai moterims nustatyta dažniau nei vyrams, tikėta dėl dažnesnio kosmetikos priemonių naudojimo, kurių sudėtyje randama kanifolijos. 90% patvirtintos kontaktinės alergijos kanifolijai yra patvirtinta moteriškos lyties atstovėms. Kanifolija labiausiai sensibilizuoti tiriamieji, esantys 19-29m. amžiaus grupėje, 27,78% tiriamųjų turi atopinių ligų anamnezę. Kaip ir kitų S1000 alergenų grupių atveju, augalinių medžiagų alergenai (Peru balzamas ir kanifolija) dažniausiai sukelia veido srities dermatitą. 5,08% veido dermatito atvejų yra sukelti šių augalinių medžiagų. SL tyrime įsijautrinę 0,81% tiriamųjų. Remiantis Europoje atliktais tyrimais, kontaktinės alergijos dažnis SL siekia 0,98% (16). SL sukulto AKD dažnis skirtingose amžiaus grupėse skiriasi statistiškai nereikšmingai ( $p=0,3579$ ), dažniau fiksuotas 30-39m. bei 60-69m. amžiaus grupėse. Įsijautrinimas SL dažniau stebimas tiriamiesiems, sergantiems gretutinėmis alerginėmis ligomis - 56,25% tiriamųjų, kuriems patvirtinta kontaktinė alergija SL turi atopinių ligų anamnezę. SL dažniausiai sukėlė kitų sričių dermatitą – 6,70% visų patvirtintų kitų sričių dermatito atvejų.

## IŠVADOS

- Kontaktinė alergija – sensibilizacija kartotinam specifinių aplinkos alergenų poveikiui, kurio dažniausia klinikinė išraiška yra alerginis kontaktinis dermatitas. Augaliniai alergenai, įtraukti į Europos bazinę seriją, galintys sukelti AKD yra seskviterpeno laktonų mišinys, kanifolija ir Peru balzamas. SL - izopreno polimerizacijos produktas, kuris susideda iš trijų izopreno molekulių, tiriamas, siekiant nustatyti kontaktinę alergiją astrinių (*Asteraceae seu Compositae*) šeimos augalams. Kanifolija yra sudaryta iš abioto, primaro rūgšties ir angliavandenilių, plačiai naudojama kosmetikos gaminiuose, klijuose, kanifolijoje styginiams instrumentams, dažuose, lakuose. Peru balzamas - eugenolio, cinameino, benzoinės rūgšties derivatų, ferulinės rūgšties, glikozido koniferino mišinys, išgaunamas iš *Myroxylon balsamum (s. M. pereirae)* žievės, naudojamas eterinių aliejų gamyboje, kosmetikos, medicininės paskirties gaminiuose ar net maisto pramonėje.
- Remiantis odos lopo mėginių, atliktų su Europos bazinės ir augalų serijos alergenais, rezultatais stebima, kad kontaktinė alergija statistiškai reikšmingai dažniau patvirtinama moterims, tiriamiesiems, sergantiems gretutinėmis alerginėmis ligomis. Vyresnio amžiaus

grupėse alergijos dažnis statistiškai reikšmingai mažėja. Pirminė AKD sritis dažniausiai yra veido oda.

- Bendras įsijautrinimas bent vienam Europos bazinės serijos alergenai siekia 55,22%. AKD dažniausiai sukelia metalai, konservantai ir augalinės medžiagos. Dažniausiai fiksuojamas alergenai - nikelio sulfatas. Įsijautrinimo augalinėms medžiagoms 2015-2020m. siekia 11,55%. Iš augalinių alergenų dažniausiai sensibilizacija stebėta Peru balzamui (7,05%), antroje vietoje – kanifolijai (4,56%), trečioje – SL mišiniui (0,81%).
- Bendras įsijautrinimo dažnis Europos bazinės serijos alergenams 2015-2020m. išlieka stabilus, dažnio pokyčiai tiriamuoju laikotarpiu statistiškai nereikšmingi. Įsijautrinimo augalinėms medžiagoms pikas stebėtas 2018m., vėliau šis dažnis mažėjo, tačiau statistiškai nereikšmingai.

### PASIŪLYMAI

- Siekiant kontroliuoti kontaktinės alergijos dažnio didėjimą, reikėtų įvesti pirminės profilaktikos priemones, kurios sumažintų rizikos veiksnių poveikį populiacijai. Svarbu stebėti dažniausiai įsijautrinimą sukeliančius alergenai, juos eliminuoti, pakeisti ar sumažinti ir teisiškai reglamentuoti jų leistinas koncentracijas įvairių produktų sudėtyse.
- Antrinės profilaktikos priemonės, siekiančios anksti diagnozuoti AKD, reikalauja asmens sveikatos būklės stebėjimo, AKD požymių ir simptomų supratimo, o atsiradus į AKD panašioms bėrimams, indikuojama atlikti odos lopo mėginį.
- Pacientai, sergantys AKD, turi būti prižiūrimi tarpdisciplininėje komandoje, kurią sudaro dermatologas, alergologas-klinikinis imunologas, šeimos gydytojas, bendros praktikos slaugytojas, kad būtų užtikrinamas tretinės profilaktikos tikslas – sustabdyti dermatito vystymąsi, pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę skiriant tinkamą gydymą.
- Specifinio etiologinio gydymo kontaktinei alergijai nėra, tad kontaktinių alergenų nustatymas, jų vengimas yra pagrindinis AKD kontrolės uždavinys. Rekomendacijų rinkinio rengimas pacientams, įsijautrinusiems augalinėms medžiagoms, gali padėti kontroliuoti AKD:
  - Švietimas apie galimus augalinių alergenų šaltinius. Peru balzamas randamas vaisvandeniuose, prieskoniuose (cinamonas, vanilė, paprika, karis), repelentuose, kosuli gerinančiuose preparatuose ir pan. Kanifolija gali būti kosmetikos gaminių sudėtyje, pavyzdžiui, depiliacijos priemonėse, blakstienų tušuose, pleistruose, klijuose ar dažuose.

Seskviterpeno laktonai - pievose, parkuose žydinčiuose astrinių šeimos augaluose, kai kuriose kosmetikos priemonėse.

- Informavimas apie priemones, galinčias padėti sumažinti kontaktą su alergenais: emolientai palaiko odos barjerinę funkciją, apsauginės pirštines, naudojamos darbo metu, kosmetikos ir kitų buitinių produktų sudėties stebėjimas, augalinės kilmės medžiagų juose vengimas, asmens higiena, rankų plovimas po kontakto su alergenais tekančiu vandeniu bei muilu mažina ekspozicijos alergenais riziką.
- Jau išsivysčius kontaktinei alergijai ūminių simptomų malšinimui (uždegimui bei niežuliui) kasdien naudojami vietiniai kortikosteroidų tepalai. Taip pat gali būti naudojamos šalčio aplikacijos arba antihistamininiai preparatai. Bėrimams veido srityje rekomenduojami vietiniai kalcineurino inhibitorių tepalai (pavyzdžiui, takrolimas). Retesniais atvejais skiriami sisteminiai kortikosteroidai. Lėtiniam dermatitui, ypač sukeltam *Asteraceae* šeimos augalų, neretai skiriama sisteminė ciklosporino, metotreksato ar azatiopirino terapija.

## PRIEDAI

### 1 priedas. Europos bazinės serijos alergenai, jų grupės (*Chemotechnique Diagnostics*).

Numeris	Alergenas	Koncentracija	Metalai	Konservantai	Kvapiai	Gumos	Dervos	Augalinės medž.	Vaistinės medž.	Dažai	Kita
1.	Kalio dichromatas	0,5% vaz.	+								
2.	P-fenilendiaminas (PPD)	1% vaz.								+	
3.	Tiuramų mišinys: dipentametiltiuramo disulfidas, tetrametiltiuramo disulfidas, tetraetiltiuramo disulfidas, tetrametiltiuramo monosulfidas	1% vaz.: 0,25 %, 0,25 %, 0,25 %, 0,25 %				+					

4.	Neomicino sulfatas	20% vaz.								+		
5.	Kobalto chloridas	1% vaz.	+									
6.	Benzokainas	5% vaz.								+		
7.	Nikelio sulfatas	5% vaz.	+									
8.	2-Hidroksietilo metakrilatas (HEMA)	2% vaz.								+		
9.	Kanifolija	20% vaz.							+			
10.	Parabenu mišinys: butilparabenas, metilparabenas, etilparabenas, propilparabenas	16% vaz.: 4%, 4%, 4%, 4%		+								
11.	Izopropilfenilparafenilendia- minas (IPPD)	0,1% vaz.				+						
12.	Lanolinas	30% vaz.										+
13.	Merkaptų mišinys	2% vaz.				+						
14.	Epoksidinės dervos	1% vaz.					+					
15.	Peruvinio taukmino sakai	25% vaz.							+			
16.	p-Butilfenolformaldehido derva (PTBP)	1% vaz.					+					
17.	Merkaptobenzotiazolis	2% vaz.				+						
18.	Formaldehidas	2% vand.		+								
19.	Kvapiųjų medžiagų mišinys I: A amilcinamaldehydas, cinamono aldehydas, cinamono alkoholis, eugenolis, geraniolis, hidroksicitronelalis, izoeugenolis,	8,0% vaz.: 1%, 1%, 1%, 1%, 1%, 1%, 1%			+							

	Evernia Prunastri	1%									
20.	Seskviterpeno laktonų mišinys: dehidrokostus laktonas ir kostunolidas, alantolaktonas	0,1% vaz.: 0,067%, 0,033%						+			
21.	Kvaterniumas-15	1% vaz.		+							
22.	Propolis	10% vaz.									+
23.	Metilzotiazolinonas ir metilchloroizotiazolinonas	0,02% vand.		+							
24.	Budezonidas	0,01% vaz.							+		
25.	Tiksokortolio pivalatas	0,1% vaz.							+		
26.	Metildibromogliutaronitrilas	0,5% vaz.		+							
27.	Kvapiųjų medžiagų mišinys II: heksilio cinamaldehydas, citrinalis, citronelalis, farnesolis, kumarinas, hidroksiizoheksilcikloheksen- karbaldehydas (HICC)	14% vaz.: 5%, 1%, 0,5%, 2,5%, 2,5%, 2,5%			+						
28.	Liralis	5% vaz.			+						
29.	Metilzotiazolinonas	0,2% vand.		+							
30.	Tekstilės dažų mišinys: Disperse Blue 35, Disperse Orange 1, Disperse Orange 3, Disperse Red 1, Disperse Red 17, Disperse Yellow 3, Disperse Blue 106,	6,6% vaz.: 1%, 1%, 1%, 1%, 1%, 1%, 0,3%,								+	

	Disperse Blue 124	0,3%								
--	-------------------	------	--	--	--	--	--	--	--	--

**2 priedas.** Augalų serijos alergenai (*Chemotechnique Diagnostics*).

Numeris	Alergenai	Koncentracija
1.	Tauriojo bobramunio <i>Anthemis nobilis</i> ekstraktas	1% vaz.
2.	Dialilo disulfidas	1% vaz.
3.	Kalninės arnikos ( <i>Arnica montana</i> ) ekstraktas	0,5% vaz.
4.	Paprastosios kiaulpienės ( <i>Taraxacum officinale</i> ) ekstraktas	2,5% vaz.
5.	Paprastosios kraujažolės ( <i>Achillea millefolium</i> ) ekstraktas	1% vaz.
6.	Propolis	10% vaz.
7.	Pilkalapio skaistenio ( <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> ) ekstraktas	1% vaz.
8.	Seskviterpeno laktonų mišinys	0,1% vaz.
9.	$\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolaktonas	0,01% vaz.
10.	Paprastosios bitkrėslės ( <i>Tanacetum vulgare</i> ) ekstraktas	1% vaz.
11.	Alantolaktonas	0,033% vaz.
12.	Kerpių rūgšties ekstraktas	0,3% vaz.
13.	Partenolidas	0,1% vaz.
14.	Vaistinės ramunės ( <i>Chamomilla recutita</i> ) ekstraktas	1% vaz.
15.	Kedeninė rūgštis	0,1% vaz.
16.	Usnino rūgštis	0,1% vaz.
17.	Benzoinė rūgštis	0,1% vaz.
18.	Priminas	0,01% vaz.

### 3 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.



#### VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. mf@mf.vu.lt

#### VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2016-05-10 Nr.158200-16-847-355

Tyrimo pavadinimas:

**Alerginių ir imunodeficitinių ligų prognoziinių veiksnių ir eigos stebėjimo tyrimas**

Protokolo Nr.:	1.0
Versija:	3.0
Data:	2016-05-09
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	
Versija:	2.0
Data:	2016-05-06
Priedas Nr. 1	Dilgėlinės anketa
Versija:	1.0
Data:	2016-03-21
Priedas Nr. 2	Specifinės imunoterapijos anketa
Versija:	1.0
Data:	2016-03-21
Priedas Nr. 3	Šalčio dilgėlinės anketa
Versija:	1.0
Data:	2016-03-21
Priedas Nr. 4	Dilgėlinės aktyvumo įvertinimas po gydymo
Versija:	1.0
Data:	2016-03-21
Pagrindiniai tyrėjai:	<b>Laura Malinauskienė</b>
Įstaigos pavadinimas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos
Adresas:	Pulmonologijos ir alergologijos centras Santariškių g. 2, Vilnius LT-08661
Leidimas galioja iki:	<b>2026-05-15</b>

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2016/05), vykusio 2016 m. gegužės 10 d. sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylius	medicina	taip
9	Ugnė Šakūnienė	patentų teisės	ne

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

LR Asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 10 str. 3 punktą numato, jog asmens duomenys apie asmens sveikatą automatiškai būdu, taip pat mokslinio **medicininio tyrimo tikslais** gali būti tvarkomi tik pranešus Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai. Šiuo atveju Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija privalo atlikti išankstinę patikrą.

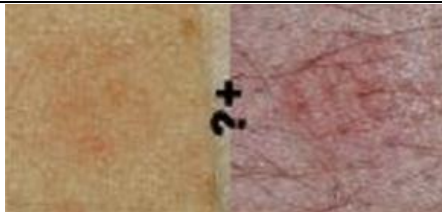
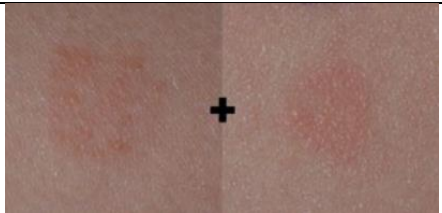

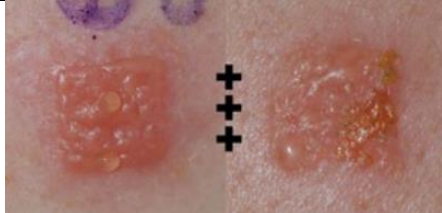

**Pasibaigus tyrimui, tyrėjas ar tyrimo užsakovas privalo informuoti VRBTEK raštu apie tyrimo pabaigą bei pateikti tyrimo ataskaitos santrauką.**

Reikalavimas pateikti pranešimą apie tyrimo pabaigą bei ataskaitos santrauką įsigaliojo nuo 2010 m. gegužės 6 d. Ši reikalavimą rasite Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo "Dėl leidimų atlikti biomedicininį tyrimą išdavimo tvarkos aprašo patvirtinimo" (Žin., 2008, Nr. 6-225; 2010, Nr. 55-2706; 2011, Nr. 233-1570; Nr. 67-3184) 18<sup>l</sup> punkte „*Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą galioja iki biomedicininio tyrimo paraiškoje nurodytos tyrimo pabaigos datos. Biomedicininų tyrimų užsakovas, jo įgaliotas atstovas ir (ar) pagrindinis tyrėjas per 30 kalendorinių dienų privalo raštu pranešti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusiai institucijai (Lietuvos bioetikos komitetui ar regioniniam biomedicininų tyrimų etikos komitetui) apie tyrimo pabaigą ir per 90 kalendorinių dienų pateikti tyrimo vykdymo ataskaitos santrauką*“.

Įsakymo nuostata taikoma visiems biomedicininėms tyrimams.



**4 priedas.** Tarptautinės kontaktinio dermatito tyrimų grupės (angl. *International Contact Dermatitis Research Group - ICDRG*) gairės odos lopo testų rezultatų vertinimui.

Reakcijos vertinimas	Morfologiniai požymiai	
Neigiama	Odos reakcijos nėra	
Abejotina	Nežymi, blanki eritema	
Silpnai teigiama	Eritema su palpuojama odos infiltracija, kelios papulės	
Vidutiniškai teigiama	Ryškėjanti eritema su infiltracija, daug papulių, pavienės pustulės	
Stipriai teigiama	Ryški eritema su infiltracija, susiliejančios pūslelės	
Iritacinė reakcija		

**5 priedas.** Sensibilizacijos Europos bazinės serijos alergenais dažnio palyginimas.

<b>Alergenas</b>	<b>Teigiamų testų skaičius, N</b>	<b>Įsijautrinimo dažnumas, %</b>	<b>Pasikliautinis intervalas (95%)</b>
Nikelio sulfatas	488	44,85	40,44-49,26%
Metilizotiazolinonas	214	19,66	14,34-24,98%
Metilizotiazolinonas ir metilchlorozotiazolinonas	155	14,24	8,74-19,74%
Kobalto chloridas	149	13,69	8,17-19,21%
Formaldehidas	147	13,51	7,98-19,04%
Peruvinio taukmino sakai	138	12,68	7,13-18,23%
Kvapiųjų medžiagų mišinys	118	10,84	5,23-16,45%
Kalio dichromatas	117	10,75	5,14-16,36%
Kanifolija	90	8,27	2,58-13,96%
Metildibromogliutaronitrilas	81	7,44	1,73-13,15%
P-fenilendiaminas (PPD)	75	6,89	1,16-12,62%
Tekstilės dažų mišinys	73	6,70	0,96-12,44%
Kvapiųjų medžiagų mišinys II	46	4,22	-1,59-10,03%
Kvaterniumas-15	35	3,21	-2,63-9,05%
Neomicino sulfatas	32	2,94	-2,91-8,79%
2-Hidroksietilo metakrilatas (HEMA)	32	2,94	-2,91-8,79%
Lanolinas	29	2,66	-3,2-8,52%
Tiuramų mišinys	24	2,20	-3,67-8,07%
Epoksidinės dervos	18	1,65	-4,24-7,54%
Liralis	18	1,65	-4,24-7,54%
Seskviterpenlaktonų mišinys	16	1,47	-4,43-7,37%
Propolis	15	1,37	-4,51-7,25%
Benzokainas	12	1,10	-4,8-7%
Parabenu mišinys	12	1,10	-4,8-7%
Merkaptobenzotiazolis	8	0,73	-5,17-6,63%

<b>Alergenas</b>	<b>Teigiamų testų skaičius, N</b>	<b>Įsijautrinimo dažnumas, %</b>	<b>Pasikliautinis intervalas (95%)</b>
Budezonidas	8	0,73	-5,17-6,63%
Tiksokortolio pivalatas	8	0,73	-5,17-6,63%
p-Butilfenolformaldehido derva (PTBP)	6	0,55	-5,37-6,47%
Merkaptų mišinys	4	0,36	-5,51-6,23%
Izopropilfenilparafenilendiaminas (IPPD)	2	0,18	-5,69-6,05%

**6 priedas.** Imties charakteristikų tendencijos 2015-2020m. pagal MOAHLFAP.

<b>Metai</b>	<b>Atliktų testų skaičius, N</b>	<b>Veido dermatitas</b>		<b>Rankų dermatitas</b>		<b>Kojų dermatitas</b>		<b>Vyriška lytis</b>		<b>&gt;40m. amžius</b>		<b>Atopinės ligos</b>	
		<b>N</b>	<b>% (PI 95%)</b>	<b>N</b>	<b>% (PI 95%)</b>	<b>N</b>	<b>% (PI 95%)</b>	<b>N</b>	<b>% (PI 95%)</b>	<b>N</b>	<b>% (PI 95%)</b>	<b>N</b>	<b>% (PI 95%)</b>
2015m.	208	99	47,59 (40,8-54,38%)	68	32,69 (26,32-39,06%)	13	6,25 (2,96-9,54%)	24	11,53 (7,19-15,87%)	109	52,40 (45,61-59,19%)	46	22,11 (16,47-27,75%)
2016m.	374	177	47,32 (42,26-52,38%)	115	30,74 (26,06-35,42%)	18	4,81 (2,64-6,98%)	44	11,76 (8,5-15,02%)	151	40,37 (35,4-45,34%)	86	22,99 (18,73-27,25%)
2017m.	395	177	44,81 (39,91-49,71%)	116	29,36 (24,87-33,85%)	22	5,56 (3,3-7,82%)	66	16,70 (13,02-20,38%)	177	44,81 (39,91-49,71%)	116	29,36 (24,87-33,85%)
2018m.	359	148	41,22 (36,13-46,31%)	91	25,34 (20,84-29,84%)	13	3,62 (1,69-5,55%)	67	18,66 (14,63-22,69%)	159	44,28 (39,14-49,42%)	118	32,86 (28-37,72%)
2019m.	354	129	36,44 (31,43-41,45%)	99	27,96 (23,28-32,64%)	10	2,82 (1,1-4,54%)	50	14,12 (10,49-17,75%)	171	48,30 (43,09-53,51%)	66	18,64 (14,58-22,7%)
2020m.	280	118	42,14 (36,36-47,92%)	80	28,57 (23,28-33,86%)	17	6,07 (3,27-8,8%)	51	18,21 (13,69-22,73%)	148	52,85 (47-58,7%)	67	23,92 (18,92-28,92%)

N – teigiamų testų skaičius per metus; % - teigiamų testų kiekis procentais nuo vieneriais metais atliktų odos lopo testų; PI – pasikliautinis intervalas (95%);

## 7 priedas. Augalų serijos rezultatų analizė.

Odos lopo mėginiai su PL1000 serija atlikti 37 tiriamiesiems: 36 moterims ir 1 vyrui. 3 lentelėje pateikiamos tiriamųjų demografinės bei klinikinės charakteristikos pagal MOAHLFAP. 7 (18,91%, PI 6,29-31,53%) odos lopo tyrimai buvo teigiami. Teigiamas rezultatas vyrams patvirtintas 1 kartą (2,70%, PI -2,52-7,92%). PL1000 serijos alergenams įsijautrinusių vyresnių nei 40m. amžiaus grupę, sudarė 3 tiriamieji (8,10%, PI -0,69-16,89%). Gretutinėmis alerginėmis ligomis serga 2 (5,40%, PI -1,88-12,68%) tiriamieji. Pirminė dermatito pasireiškimo sritis dažniausiai yra veidas: veido odos dermatitas patvirtintas 4 (10,8%, PI 0,8-20,8%) tiriamiesiems, rankų dermatitas - 1 (2,70%, PI -2,52-7,92%) tiriamajam, o kojų dermatitas nestebėtas.

**3 lentelė.** Pagrindinės demografinės bei klinikinės tiriamųjų charakteristikos pagal MOAHLFAP.

Charakteristika	N	Teigiamų reakcijų skaičius, N	Teigiamų reakcijų dalis, %	Pasikliautinis intervalas (95%)
Vyriška lytis	37	1	2,70%	-2,52-7,92%
Profesinis dermatitas	37	nevertinta		
Atopinės ligos	37	2	5,40%	-1,88-12,68%
Rankų dermatitas	37	1	2,70%	-2,52-7,92%
Kojų dermatitas	37	0	0%	-
Veido dermatitas	37	4	10,8%	0,8-20,8%
Amžius >40m.	37	3	8,10%	-0,69-16,89%
≥ 1 teigiama odos lopo reakcija	37	7	18,91%	6,29-31,53%

Įsijautrinimo tiksliais PL1000 serijos alergenams sąrašas pateikiamas 4 lentelėje. Matoma, kad po 2 kartus (5,40%, PI -1,88-12,68%) kontaktinė alergija patvirtinta partenolidui ir vaistinės ramunės (*Chamomilla recutita*) ekstraktui, o alantolaktonui, SL mišiniui, pilkalapio skaistenio (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) ir paprastosios kraujažolės (*Achillea millefolium*) ekstraktams kontaktinė alergija patvirtinta po 1 kartą (2,70%, PI -2,52-7,92%). Likusiems PL1000 serijos alergenams kontaktinė alergija nepatvirtinta.

**4 lentelė.** Sensibilizacijos Europos bazinės serijos alergenais dažnio palyginimas.

<b>Alergenai</b>	<b>Teigiami lopo mėginiai, N</b>	<b>Įsijautrinimo dažnumas, %</b>	<b>Pasikliautinis intervalas (95%)</b>
Paprastosios kraujažolės ( <i>Achillea millefolium</i> ) ekstraktas	1	2,70%	-2,52-7,92%
Pilkalapio skaistenio ( <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> ) ekstraktas	1	2,70%	-2,52-7,92%
Seskviterpeno laktonų mišinys	1	2,70%	-2,52-7,92%
Alantolaktonas	1	2,70%	-2,52-7,92%
Partenolidas	2	5,40%	-1,88-12,68%
Vaistinės ramunės ( <i>Chamomilla recutita</i> ) ekstraktas	2	5,40%	-1,88-12,68%

**8 priedas.** Atliktos analizės rezultatų palyginimas su Lietuvoje anksčiau publikuotais tyrimais.

Pagrindinių demografinių ir klinikinių tiriamųjų charakteristikų pagal MOAHLFAP tendencijos pateikiamos 5 lentelėje. Bendras kontaktinės alergijos dažnis visuose tyrimuose išlieka panašus, stebimas nežymus dažnio didėjimas nuo 47,4% (PI 43,97-50,83%) 2006-2008m. iki 55,22% (PI 53,02-57,42%) 2015-2020m., tačiau pokyčiai yra statistiškai nereikšmingi ( $p=0,848677$ ). Vyrų, kuriems patvirtinama kontaktinė alergija skaičius mažėja: 2006-2008m. vyrų dalis siekė 26,3% (PI 23,28-29,32%) visų teigiamų odos lopo mėginių, 2015-2020m. – 6,29% (PI 5,22-7,36%) ( $p=0,002123$ ). Atopinių ligų anamnezę turinčių pacientų, kuriems patvirtinta kontaktinė alergija, skaičius mažėja nuo 2010-2012m. atlikto tyrimo - 72,4% (PI 66,41-78,39%) atvejų, 2014-2015m. siekė 23,6% (PI 18,77-28,43%), o atliktame tyrime 2015-2020m. – 14,61% (PI 13,05-16,17%) ( $p<0,05$ ). Remiantis atlikta analize, galime teigti, kad įsijautrinimo Europos bazinės serijos alergenams vyresnių nei 40 metų amžiaus asmenų grupėje dažnis statistiškai reikšmingai mažėja. 2006-2008m. kontaktinė alergija patvirtinta 60,8% (PI 57,45-64,15%) vyresniems nei 40 metų tiriamiesiems, 2010-2012 – 39,3% (PI 32,76-45,84%), 2014-2015m. – 54,4% (PI 48,74-60,06%), o 2015-2020m. – 25,73% (PI 23,8-27,66%) ( $p=0,000911$ ). Rankų

dermatito dažnio pokyčiai statistiškai nereikšmingi ( $p>0,05$ ), tačiau buvo stebimas veido bei kojų dermatito dažnio didėjimas ( $p<0,05$ ).

**5 lentelė.** Tiriamųjų pagrindinių demografinių bei klinikinių charakteristikų pagal MOAHLFAP pokyčiai.

Charakteristika		2015-2020m.			2014-2015m.			2010-2012m.			2006-2008m.			p-reikšmė
		Tiriamųjų skaičius, N	Teigiamų reakcijų skaičius, N (%)	PI (95%)	Tiriamųjų skaičius, N	Teigiamų reakcijų skaičius, N (%)	PI (95%)	Tiriamųjų skaičius, N	Teigiamų reakcijų skaičius, N (%)	PI (95%)	Tiriamųjų skaičius, N	Teigiamų reakcijų skaičius, N (%)	PI (95%)	
M	Vyriška lytis	1970	6,29	5,22-7,36%	297	13,5	9,61-17,39%	214	12,1	7,73-16,47%	816	26,3	23,28-29,32%	0,002123 (<0,05)
O	Profesinis dermatitas	nevertinta									816	23,5	20,59-26,41%	-
A	Atopinės ligos	1970	14,61	13,05-16,17%	297	23,6	18,77-28,43%	214	72,4	66,41-78,39%	816	17,9	15,27-20,53%	8,52E-15 (<0,05)
H	Rankų dermatitas	1970	17,1	15,44-18,76%	297	30,7	25,45-35,95%	214	28,5	22,45-34,55%	816	33,5	30,26-36,74%	0,129329 (>0,05)
L	Kojų dermatitas	1970	2,28	1,62-2,94%	297	5,4	2,83-7,97%	214	15,9	11-20,8%	816	9,6	7,58-11,62%	0,005719 (<0,05)
F	Veido dermatitas	1970	23,24	21,37-25,11%	297	47,3	41,62-52,98%	214	55,6	48,94-62,26%	816	30,6	27,44-33,76%	0,000732 (<0,05)
A	Amžius >40m.	1970	25,73	23,8-27,66%	297	54,4	48,74-60,06%	214	39,3	32,76-45,84%	816	60,8	57,45-64,15%	0,000911 (<0,05)
P	≥ 1 teigiama odos lopo reakcija	1970	55,22	53,02-57,42%	297	55,4	49,75-61,05%	214	53,7	47,02-60,38%	816	47,4	43,97-50,83%	0,848677 (>0,05)

PI – pasikliautinis intervalas (95%).

Įsijautrinimo skirtingoms funkcinėms grupėms pokyčiai, pateikiami 6 lentelėje. Kiekviename tyrime stebima, kad dažniausiai kontaktinę alergiją sukelia metalų funkcinės grupės alergenai, o jų sukeltos kontaktinės alergijos dažnumas statistiškai reikšmingai didėjo nuo 2006-2008m. – 8,5% (PI 7,4-9,6%) iki 2015-2020m. – 38,17% (PI 36,02-40,32%) ( $p < 0,05$ ). 2015-2020m. atliktoje analizėje fiksuotas ryškus konservantų sukeltų alergijų dažnio padidėjimas, 2006-2008m. tesiekęs 3% (PI 2,48%-3,52%), 2010-2012m. – 3,7% (PI 2,67-4,73%), 2014-2025m. – 5,2% (PI 4,17-6,23%), atliktame tyrime 2015-2020m. – 32,69% (30,62-34,76%) dažnį ( $p < 0,05$ ). Įsijautrinimas augalinėms medžiagoms statistiškai reikšmingai padažnėjo – anksčiau atliktuose tyrimuose šios grupės dažnis svyravo tarp 3,1-5,0%, o šioje analizėje fiksuotas 11,55% (PI 10,97-13,89%) dažnis ( $p < 0,05$ ). Kitų funkcinų grupių pokyčiai statistiškai nereikšmingi, apskaičiuotos  $p$  reikšmės yra didesnės už 0,05.

**6 lentelė.** Įsijautrinimo skirtingoms alergenų funkcinėms grupėms pokyčiai.

Alergenų grupės	2015-2020m.			2014-2015m.			2010-2012m.			2006-2008m.			p-reikšmė
	Atliktų testų skaičius. N	Teigiamų reakcijų skaičius. N (%)	PI (95%)	Atliktų testų skaičius. N	Teigiamų reakcijų skaičius. N (%)	PI (95%)	Atliktų testų skaičius. N	Teigiamų reakcijų skaičius. N (%)	PI (95%)	Atliktų testų skaičius. N	Teigiamų reakcijų skaičius. N (%)	PI (95%)	
Metalai	1970	38,17	36,02-40,32%	891	14,5	12,19-16,81%	642	13,1	10,49-15,71%	2448	8,5	7,4-9,6%	2,65E-06 (<0,05)
Konservantai	1970	32,69	30,62-34,76%	1782	5,2	4,17-6,23%	1283	3,7	2,67-4,73%	4080	3	2,48-3,52%	4,9E-12 (<0,05)
Kvapai	1970	9,23	7,95-10,51%	891	2,4	1,4-3,4%	428	3,7	1,91-5,49%	2448	2,5	1,88-3,12%	0,070389 (>0,05)
Gumos	1970	1,87	1,27-2,47%	891	0,6	0,09-1,11%	642	0,8	0,11-1,49%	2448	0,3	0,08-0,52%	0,666352 (>0,05)

Dervos	1970	1,21	0,73- 1,69%	594	0,3	-0,14- 0,74%	428	1,2	0,17- 2,23%	1632	1,1	0,59- 1,61%	0,895573 (>0,05)
Augalinės medžiagos	1970	11,55	10,97- 13,89%	891	3,1	1,96- 4,24%	642	3,2	1,4- 4,56%	2448	5	4,14- 5,86%	0,019669 (<0,05)
Vaistinės medžiagos	1970	4,67	3,74- 5,6%	1485	0,8	0,35- 1,25%	856	1	0,33- 1,67%	3264	1,3	0,91- 1,69%	0,15966 (>0,05)
Dažai	1970	7,41	6,25- 8,57%	297	5,3	2,75- 7,85%	214	4,2	1,51- 6,89%	1632	5,8	4,67- 6,93%	0,815543 (>0,05)

PI – pasikliautinasis intervalas (95%)

#### LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Plant Associated Irritant & Allergic Contact Dermatitis (Phytocontact Dermatitis) - ClinicalKey [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0733863520300206?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0733863520300206%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
2. Gilissen L, Huygens S, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical herbal remedies: importance of patch testing with the patients' own products. *Contact Dermatitis*. 2018;78(3):177–84.
3. 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(2):77–85.
4. Lovell C, Paulsen E, Lepoittevin JP. Adverse Skin Reactions to Plants and Plant Products. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ, editors. *Contact Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2022 Feb 1]. p. 1–49. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72451-5\\_88-2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72451-5_88-2)
5. Esser PR, Mueller S, Martin SF. Plant Allergen-Induced Contact Dermatitis. *Planta Med*. 2019 May;85(7):528–34.
6. Watchmaker L. Plant Dermatitis: More Than Just Poison Ivy. *Cutis* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jan 31];108(3). Available from:



<https://www.mdedge.com/dermatology/article/245810/contact-dermatitis/plant-dermatitis-more-just-poison-ivy>

7. Beliauskienė A. DERMATITU SERGANČIŲ PACIENTŲ ĮSIJAUTRINIMO KONTAKTINIAMS ALERGENAMS IR SU JUO SUSIJUSIŲ VEIKSNIŲ TYRIMAS. :145.
8. Sætterstrøm B, Olsen J, Johansen JD. Cost-of-illness of patients with contact dermatitis in Denmark. *Contact Dermatitis*. 2014;71(3):154–61.
9. Asteraceae | plant family | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/Asteraceae>
10. poison ivy | Description & Poison | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/poison-ivy-plant>
11. cactus | Description, Distribution, Family, & Facts | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/cactus>
12. buttercup | Description, Species, & Facts | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/buttercup>
13. Jakubowicz O, Żaba C, Nowak G, Jarmuda S, Żaba R, Marcinkowski JT. *Heracleum sosnowskyi* Manden. *Ann Agric Environ Med*. 2012 Jun 27;19(2):327–8.
14. hogweed | plant, *Heracleum* genus | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/hogweed>
15. Martin SF, Rustemeyer T, Thyssen JP. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. *F1000Research*. 2018 Jun 20;7:F1000 Faculty Rev-810.
16. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Buhl T, et al. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCAA and the EBSB working groups of the ESCD, and the GEIDACC. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):379–89.
17. oxeye daisy | plant | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/oxeye-daisy>
18. goldenrod | plant | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/goldenrod>
19. milfoil | plant | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/milfoil>
20. Kugler S, Ossowicz P, Malarczyk-Matusiak K, Wierzbicka E. Advances in Rosin-Based Chemicals: The Latest Recipes, Applications and Future Trends. *Molecules*. 2019 Apr 26;24(9):1651.

21. Keira T, Aizawa Y, Karube H, Niituya M, Shinohara S, Kuwashima A, et al. Adverse Effects of Colophony. *Ind Health*. 1997;35(1):1–7.
22. Pesonen M, Suuronen K, Suomela S, Aalto-Korte K. Occupational allergic contact dermatitis caused by colophonium. *Contact Dermatitis*. 2019;80(1):9–17.
23. CLP–klasifikavimas, ženklinimas, pakavimas [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://am.lrv.lt/lt/veiklos-sritys-1/cheminiu-medziagu-valdymas/clp-klasifikavimas-zenklinimas-pakavimas>
24. Karlberg AT, Hagvall L. Colophony: Rosin in Unmodified and Modified Form. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI, editors. *Kanerva's Occupational Dermatology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2022 May 8]. p. 607–24. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68617-2\\_41](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68617-2_41)
25. A Review of Colophonium. *The Dermatologist* [Internet]. 2015 Aug 26 [cited 2022 Apr 19];(8). Available from: <https://www.hmpglobelearningnetwork.com/site/thederm/site/cathlab/event/review-colophonium>
26. Downs AMR, Sansom JE. Colophony allergy: a review. *Contact Dermatitis*. 1999 Dec;41(6):305–10.
27. Gambichler T, Boms S, Freitag M. Contact dermatitis and other skin conditions in instrumental musicians. *BMC Dermatol*. 2004 Apr 16;4:3.
28. Enescu CM, de Rigo D, Caudullo G, Mauri A, Durrant TH. *Pinus nigra* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. :2.
29. jack pine | tree | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/jack-pine>
30. Swiss Stone Pine (*Pinus cembra*) at Millcreek Nursery Ltd [Internet]. Millcreek Nursery Plant Search Resource. [cited 2022 May 6]. Available from: [http://search.millcreeknursery.ca/11050005/Plant/300/Swiss\\_Stone\\_Pine](http://search.millcreeknursery.ca/11050005/Plant/300/Swiss_Stone_Pine)
31. de Groot AC. Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru) – A critical review of the literature and assessment of the significance of positive patch test reactions and the usefulness of restrictive diets. *Contact Dermatitis*. 2019;80(6):335–53.
32. Orra S, Boyajian MK, Bryant JR, Talbet JH, Mulliken JB, Rogers GF, et al. Balsam of Peru: History and Utility in Plastic Surgery. *J Craniofac Surg*. 2021 May;32:1209–10.
33. Allergic contact dermatitis to balsam of Peru - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1081120616303362?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1081120616303362%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

34. Guarneri F, Corazza M, Stingeni L, Patruno C, Napolitano M, Pigatto PDM, et al. Myroxylon pereirae (balsam of Peru): Still worth testing? *Contact Dermatitis*. 2021;85(3):269–73.
35. Wolf R, Orion E, Ruocco E, Baroni A, Ruocco V. Contact dermatitis: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul 1;31(4):467–78.
36. V-757 Dėl Lietuvos higienos normos HN 62:2003 „Kosmetikos gaminiai: bendrieji reikalavimai, draudžiamos... [Internet]. [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://www.e-tar.lt/portal/legalAct.html?documentId=TAR.0A02F2837EAB>
37. Myroxylon pereirae | tree | Britannica [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/Myroxylon-pereirae>
38. Johansen J, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen K, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015 Jul 14;73.
39. Linauskienė K, Malinauskienė L, Blažienė A. Time trends of contact allergy to the European baseline series in Lithuania. *Contact Dermatitis*. 2017;76(6):350–6.
40. Beliauskiene A, Valiukeviciene S, Uter W, Schnuch A. The European baseline series in Lithuania: results of patch testing in consecutive adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(1):59–63.
41. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Arnold R, Uter W. Surveillance of contact allergies: methods and results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Allergy*. 2012 Jul;67(7):847–57.
42. Bruze M, Conde-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White IR. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. *Contact Dermatitis*. 1999;41(5):241–50.
43. Prakash AV, Davis MDP. Contact Dermatitis in Older Adults. *Am J Clin Dermatol*. 2010 Dec 1;11(6):373–81.
44. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open*. 2013 Aug 17;3(8):e003320.
45. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020 Jan;104(1):61–76.
46. Slodownik D, Rabah SM, Levi A, Moshe S, Lapidoth M, Ingber A, et al. The relationship between atopy and allergic contact dermatitis in Israeli patients. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2022 Feb;39(1):159–63.
47. Kirchhof MG, de Gannes GC. Atopy Associated With Positive Patch Test and Possible Allergic Contact Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018 Jul 1;22(4):405–10.