

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NİKEL KONTAKT DUYARLILIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Tuğçe KÖKSÜZ

Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NİKEL KONTAKT DUYARLILIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Tuğçe KÖKSÜZ

Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Tuğçe KÖKSÜZ'e ait "Nikel kontakt duyarlılığında risk faktörlerinin belirlenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 25.10. 2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. İlham SABUNCU Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.
Üye	Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.
Üye	Yrd. Doç. Dr. A. Esra KOKU AKSU Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübeleri ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlham SABUNCU'ya ve Yrd. Doç. Dr. A. Esra KOKU AKSU'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Köksüz, T. Nikel kontakt duyarlılığında risk faktörlerinin belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Nikel; hem olası allerjik kontakt dermatit tanısı ile yama testi yapılan hastalarda, hem de genel popülasyonda en sık görülen kontakt duyarlandırıcıdır. Nikelle duyarlanmada yaş ve cinsiyet dışında meslek, atopik dermatit varlığı, küpe takma, diş teli kullanımı, metal diş protezi ya da ortopedik protez varlığı, sigara kullanımı gibi faktörlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada kontakt dermatitli hastalara nikel maddesi ile yama testi uygulanarak duyarlı olan bireylerin belirlenmesi, duyarlanmaya neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması amaçlandı. Çalışmada 78'i kadın, 30'u erkek toplam 108 kontakt dermatitli hastaya %5 nikel sülfat ile yama testi uygulandı. Kırk ikinci saat ve 72. saatte değerlendirilmeleri yapıldı. Hastalara nikel duyarlanmasında risk faktörü olan ve olabileceği düşünülen etmenler hakkında anket soruları yöneltildi. Kulağı delik olanlar nikel pozitifliği açısından deldirmeyenlere göre 5,2 kat risk oluşturmaktaydı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($P<,05$ tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre). On sekiz - otuz yaş arasındaki bireyler 50 yaş üstü bireylere göre nikel duyarlılığı yönünden 8,5 kat riskli bulundu ve aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($P<,05$ tek değişkenli analize göre). Sigara içenler grubu hiç sigara kullanmamış olanlara göre nikel duyarlanma açısından 2,5 kat riskli bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<,05$ tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre). Bütün risk faktörleri beraber değerlendirildiğinde (çoklu regresyon) sadece sigara durumu ve kulak deldirme risk faktörü olarak görüldü. Sonuç olarak nikel duyarlanmasında genç yaş, kulak deldirme ve sigara içme bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Risk faktörü analizi için geniş sayıda hasta popülasyonu ile yapılan epidemiyolojik çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nikel kontakt allerji, risk faktörleri.

ABSTRACT

Koksuz, T. Determination of risk factors in nickel contact sensitivity. Eskisehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Dermatology and Venerology Thesis of Specialty. Eskisehir, 2010.

Nickel is the most common contact sensitizer both in patch tested patients with suspect of allergic contact dermatitis and also in general population. Besides age and sex, presence of atopic dermatitis, wearing earrings, having dental retainers, presence of metal dental prosthesis or orthopedic prosthesis and smoking have been suggested to have a role in nickel sensitivity. In this study, it was aimed to determine sensitive individuals by patch test with nickel element and risk factors causing this sensitivity. Patch test with 5% nickel sulphate was performed to 108 patients (78 women and 30 men) with contact dermatitis. Evaluations were done in 48. and 72. hours. A questionnaire form was filled about the factors associated with nickel sensitivity. Nickel positivity risk was 5.2 times greater in people with pierced ears than people with non-pierced ears and this was also statistically significant ($P<.05$, in univariant and multivariant analysis). Nickel sensitivity risk was 8.5 times greater in people between 18 and 30 years old than people more than 50 years old and there was significant difference between these two groups ($P<.05$, in univariant and multivariant analysis). Nickel sensitivity risk was 2.5 times greater in smoker group than persons never smoked and it was statistically significant ($P<.05$, in univariant and multivariant analysis). When all possible risk factors were evaluated together (multiple regression), only smoking and ear-piercing were found to be risk factors. In conclusion, young age, ear-piercing and smoking were found to be risk factors in nickel sensitivity. Larger epidemiological studies are needed for analysis of risk factors.

Key Words: Nickel contact allergy, risk factors.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.İmmünoloji	2
2.2.Nikel Kaynakları	3
2.3.Epidemiyoloji	3
2.4.Genetik	4
2.5.Prevelans	5
2.6.Nikel Dermatit Kliniği	6
2.7.Nikel Yama Testi	7
2.8.Nikel Duyarlılığında Risk Faktörleri	8
2.8.1.Nikel ve Kulak Deldirme	9
2.8.2.Nikel ve Ortodonti	9
2.8.3.Nikel ve Ortopedik İmplantlar	11
2.8.4.Nikel ve Atopik Dermatit	12
2.8.5.Nikel ve Sigara	13
2.8.6.Nikel ve Mesleki Maruziyet	14
2.8.7.Nikel ve Kalp-Endovasküler Protezler	16
2.8.8.Nikel ve Diğer Protezler	16
2.9.Nikel ve El Egzeması	17
2.10.Korunma	19
2.11.Regülasyon	20
2.12.Prognoz	21

	Sayfa
2.13.Spesifik Tedavi	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKD	Allerjik kontakt dermatit
AD	Atopik dermatit
NACDG	Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu
DMG	Dimetilgliyoksim
MKD	Mesleksel Kontakt Dermatit
IVDK	Dermatoloji Departmanları Bilgi Ağı

TABLULAR

	Sayfa
4.1.Yama testi yapılan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	24
4.2.Nikel yama testi yapılan hastaların test sonuçları	25
4.3.Yama testi yapılan hastalarda nikel kontakt allerji risk faktörlerinin belirlenmesi	26
4.4.Nikel yama testi (+) olan hastalarda nikel kontakt allerji risk faktörleri prevalansları	27
4.5.Kulak delinme-nikel allerji ilişkisi	28
4.6.Kulak delinme – nikel allerjisinin cinsiyete göre dağılımı	28
4.7.Nikel yama testi yapılan hastaların meslek dağılımı	30
4.8.Nikel yama testi pozitifliğinde risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları	31
4.9.Risk faktörlerinin lokalizasyona göre tek değişkenli analiz sonuçları	33

1. GİRİŞ

Nikel; hem olası allerjik kontakt dermatit tanısı ile yama testi yapılan hastalarda, hem de genel popülasyonda en sık görülen kontakt duyarlandırıcıdır. Metal allerjilerinin de başında gelmektedir. Nikel duyarlılığı prevalansı genel popülasyonda %0,7 ile %27,8 arasında değişmektedir ve bunların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. Nikel; kadınlarda en sık görülen kontakt dermatit sebebidir. Bundan 100 yıl öncesine kadar nikel allerjisi esas olarak erkekleri etkileyen bir meslek hastalığı olarak bilinmekteydi fakat günümüzde kaplama endüstrisinin de gelişmesi ile bujiteri gibi nikelden yapılan maddelerin üretimi ve kullanımı artarak genç bayanların duyarlanma oranlarında artış olmuştur.

Son 20-30 yılda modanın gelişimiyle orantılı olarak artan kulak deldirme (piercing) alışkanlığı duyarlanma için en önemli risk faktörü haline gelmiştir.

Nikelle duyarlanmada yaş ve cinsiyet dışında meslek, atopik dermatit varlığı, küpe takma, diş teli kullanımı, metal diş protezi ya da ortopedik protez varlığı, sigara kullanımı gibi faktörlerin de duyarlanmada rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Nikel ile oluşan dermatitlerin genel popülasyonda çok yaygın görülmesi, tekrarlayan karakterde olması, kişiye sosyal yönden rahatsızlık vermesi ve ayrıca iş gücü kayıplarına neden olmasından dolayı nikel duyarlı bireylerin belirlenmesi ve gerekli önlemler alınarak kontakt duyarlanmanın önlenmesi büyük önem arz etmektedir.

Bu çalışmada kontakt dermatitli hastalara nikel maddesi ile yama testi uygulanarak duyarlı olan bireylerin belirlenmesi, duyarlanmaya neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Nikel; gümüş parlaklığında, tel ve levha haline gelebilen, 1455° C'de eriyen, 2730° C'de kaynayan manyetik özelliği olan sert bir metaldir (1). Vücutta karbonhidrat metabolizması gibi bir takım kritik fizyolojik görevlerde rolü mevcuttur. İmmünotoksik, allerjen ve immünsupresan etkileri bulunmaktadır (1). Nikelin kendisi duyarlandırıcıdır. Nikel klorür (NiCl₂) ve nikel sülfat (NiSO₄) gibi suda ve terde çözünen tuzları daha güçlü duyarlandırıcı özelliğe sahiptirler (2, 3). NiO₃ ve (Ni(OH)₂) gibi bazı oksitler kontakt dermatit oluşturabilirler fakat ısıtılmış NiO buna neden olmamaktadır (2, 3).

Nikelin toksik etkisi esas olarak glutasyonu azaltması ve proteinin sülfidril gruplarına bağlanması ile oluşmaktadır (4). Nikel sülfid gibi formları metal fabrikalarında ve rafineri endüstrisinde çalışanlarda; özellikle sindirim kanalı, solunum organları ve böbreklerde kanser yapabilmektedir (1). Nikelin karbonil gazı toksik olan zehirli gazlardandır. Özellikle nikel tozu ve dumanına maruz kalanlarda karaciğer ve burun kanserine yakalanma oranları yüksektir (2).

2.1. İmmünoloji

Nikel duyarlılığı nikel spesifik T hücreleri ile ilişkili bir geç tip hipersensitivite reaksiyonudur. Nikel esas olarak geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluştursa da erken dönemde NK (natural killer) hücrelerini uyardığı ve Interferon-gamma salınımına neden olduğu da öne sürülmektedir (1). Antikor ilişkili erken tip ürtiker ve astıma neden olabilmektedir. Bazı olgularda ise deri, diyet, inhalasyon veya ortopedik implant yolu ile alındığında hem erken hem de geç tip reaksiyon oluşturabilmektedir.

Nonspesifik irritasyon ve nikel iyonları ile oluşan keratinosit hasarı duyarlanmada kilit rol oynayabilmektedir. Nikelin immünojenik formu olan iki değerli iyonun metalde oksidasyona uğrayarak deri ile teması; nikel allerjisinin etyolojisinde önemli bir faktördür (1).

2.2. Nikel Kaynakları

En çok rastlanan nikel kaynakları kaplama metallere ve bileşimleridir. Alman gümüşü (% 10-20 nikel), beyaz altın (%2-5) ve diğer metallerde de bileşik halinde bulunmaktadır. Çoğu paslanmaz çelik nikel içerir (yaklaşık %8 nikel, %18 krom) fakat kontakt dermatite neden olacak kadar nikel salınımına neden olmamaktadır. Duyarlanma daha çok korozyona uğramış maddelerle sık deri teması ile olmaktadır (4). Özellikle de musluklar gibi daha önce nikel ile kaplanıp daha sonra krom kaplama yapılan maddelerin uzun süreli kullanımlarında nikel yüzeye çıkarak duyarlanma oluşturmaktadır (2, 3). Musluk suyundaki nikelin dermatit oluşturması olası değildir (5).

Haftada 0,5 mikrogr/cm²'den daha fazla miktarda nikel salan metal maddelerle tekrarlayan kapalı temasın, nikel duyarlanmasında önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (3). Mücevherat ve giysilerin metal komponentleri uzun süreli deri kontaktında alışılmış nikel kaynaklarıdır. Nikel; sütyen kopçalarında, telli sütyenlerde, klipslerde, pantolonlarda, fermuarlarda, ayakkabı, kemer tokaları, çantalar gibi birçok eşyada mevcuttur.

Son zamanlarda mobil telefon ve çocuk giysilerinin çitçitleri gibi yeni nikel kaynakları da keşfedilmeye başlanmıştır (6, 7). Hastanelerde kullanılan infüzyon kanüllerinin de nikel duyarlanması yapabileceği belirtilmiştir. Dermojet kullanımı ile indüklenen vakalar da mevcuttur (5).

Yüksek miktarda nikel içeren gıdalar da nikel kaynağıdır. Bunlara örnek olarak konserveler, paslanmaz çelikte pişen asitli ve konserve yiyecekler, ringa balığı, istiridye, kuşkonmaz, fasulye, mantar, soğan, mısır, ıspanak, domates, bezelye, iri taneli un, taze ve pişmiş armut, çay, çikolata, kolalı içecekler, yeşil sebzeler sayılabilmektedir (2, 8).

2.3. Epidemiyoloji

Nikel duyarlanmasında cinsiyet ve yaş en önemli risk faktörleridir (9). Nikelle duyarlanma kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (9-15) ve nikel kadınlarda AKD'nin en sık nedenlerinden biridir (5). Bayan cinsiyet yaklaşık 4 kat riskli bulunmuştur (9). Bu bayan predominansı evrensel değildir. Kuveyt'te nikel allerjisinin erkeklerde daha yaygın, Nijerya ve Japonya'da ise

her iki cinste de aynı oranlarda bulunduğu belirtilmektedir (3). Çocuklarda cinsiyet farkı saptanmamıştır (16).

Test edilen bayanların relatif sayıları ile değişkenlik göstermekle birlikte yama testi ile saptanan nikel allerji sıklığı %15-30 arasındadır (3, 17). Bu yüksek sıklığın nedeni bayanların mücevherat ve kulak deldirme gibi yollarla kontrolsüz şekilde nikel maruz kalmasıdır (18).

Erkeklerde nikel allerjisi daha az oranda görülmektedir. Bunun nedeni küpe ve mücevherat kullanımının daha az olması, kulaklarını daha geç ve tek olarak deldirmeleri olabilir (17). Erkeklerde nikel allerjisine en çok endüstri alanında rastlanılmaktadır (2).

Nikel allerjisi genç bayanlarda özellikle de 40 yaş altında daha fazla görülmektedir (15,19-24). Kadınlarda nikel duyarlanma oranlarının 10 yaşından sonra artma gösterdiği saptanmıştır (3). Bir yaş gibi erken bir zamanda nikel antijenik cevap kazanıldığından dolayı nikel allerjisi bütün yaş gruplarını etkileyebilmektedir (25).

Günümüzde nikel düzenleme yasası yürürlüğe girmiş olan ülkelerde genç bayanlarda nikel allerji görülme sıklığı giderek azalmaya başlamıştır (15, 26).

Cinsiyetten bağımsız olarak yaşlılarda nikel duyarlanma daha düşük oranda görülmektedir. Yaşlı kadınlarda nikel duyarlanma oranının genç bayanlara göre düşük olmasının sebebi; kulakların daha çok genç yaşta deldirilmesi ve gençlerin nikel oranı yüksek imitasyon takıları daha fazla kullanmalarındandır (11).

2.4. Genetik

AKD'nin çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir deri hastalığı olduğu düşünülmektedir. İlk olarak kobaylarda yapılan araştırmalar ile kontakt duyarlılıkta genetik faktörlerin önemi vurgulanmıştır ve kontakt duyarlılıktaki genetik eğilimin direkt spesifik haptenlere yönelik olduğu öne sürülmüştür (27). Yapılan aile çalışmalarında aile bireyleri arasında AKD gelişim oranlarında bir artış gösterilmiştir fakat bu çalışmalarda çevresel faktörler kesin olarak kontrol altına alınabilmiş değildir (28). Nikel allerjisi üzerine yapılan genetik çalışmalarda net bir sonuca varılamamıştır

(28). Bir-on sekiz yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada nikel allerjisi için aile öyküsünün en iyi gösterge olduğu, geçiş yolunun otozomal dominant olabileceği öne sürülmüştür (25).

Nikel allerjisinin genetik faktörlerden etkilendiği ve bunun dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında monozigotik ikizlerde daha baskın olduğu gösterilmiştir (29). Fakat daha sonra yapılan ikiz çalışmalarında çevresel faktörlerin önemi vurgulanmış, genetiğin çok az bir rolü olduğu öne sürülmüştür (21, 27, 30). Nikele karşı kontakt duyarlanmada filaggrin gen mutasyonlarının da risk faktörü olabileceği (stratum korneumda spesifik nikel bağlayıcı gücün yokluğu ve genel defektif deri bariyeri ile) saptanmıştır (31).

2.5. Prevelans

Nikel en sık görülen kontakt allerjendir. Son 30 yılın popülasyon bazlı çalışmalarının değerlendirilmesi ile oluşturulan derlemede ortalama nikel allerji prevelansı %8,6 (%0,7-27,8) iken kadınlarda bu oran %17,1 (%3,9-38,8), erkeklerde ise %3 (%0,7 - 6,8) olarak bulunmuştur (32).

Genel popülasyonda nikel allerjisi prevelansını saptamaya yönelik yapılmış epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu'nun (NACDG) verilerine göre nikel; 1992'den beri 65 allerjen içeren tarama paneli içinde en sık saptanan pozitif alerjendir (30). Nikel yama testi pozitifliği 1992-1995 yılları arasında %14,5 iken, 2003-2004 yılları arasında %18,8, 2005-2006 yılları arasında ise %19,9 olarak saptanmıştır (33).

Danimarka'da 1991 yılında yürürlüğe giren nikel düzenleme yasası sonrası genç bayanlardaki nikel duyarlanma oranlarında belirgin düşüşler olmuştur (15, 26).

Kontakt dermatitli hastalarda yapılan prevelans çalışmalarında nikel duyarlılık oranları %16,8-24,4 arasında bulunmuştur (19, 22-4, 34).

Geniş sayılarla yapılan çalışmalarda hastaların kendi beyanlarına dayalı anket sistemi kullanılmaktadır. Yama testine dayanılarak elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında kişinin metal allerjisi konusundaki kendi beyanının nikel allerji prevelansını fazla tahmin etmeye neden olduğu saptanmış ve düşük geçerliliğe sahip olduğu bulunmuştur (35, 36). Bu ise

daha çok metallere bağlı iritan reaksiyonlar ve yanlış negatif yama testi reaksiyonlarına bağlanmaktadır (35, 37).

2.6. Nikel Dermatit Kliniği

Nikel dermatiti iki şekilde görülmektedir (5):

- 1) Primer: Metalle direkt kontakt halinde olan yerlerde görülmektedir. Genellikle egzematöz, nadiren paplerdir.
- 2) Sekonder: Dermatit yayıldığı zaman simetrik olarak selektif bölgeler olaya dahil olmaktadır.

Klasik nikel allerjisi metal objelerin direkt temas ettiği bölgelerde sıklıkla kpelerden dolayı kulaklarda, bilezik ve saatlerden dolayı bileklerde, kolyeden ve klipslerden dolayı boyunda, styenden dolayı sırtın ortası ve göğüs üstünde, pantolon düğmesi ya da fermuar nedenli karın ortasında, ayakkabı tokalarından dolayı ayak sırtında, gözlük erevesi nedenli yanak üst kısmında ve burun kenarlarında keskin sınırlı, eritamatoz, egzematöz plaklar olarak görülmektedir (2, 3, 5).

Sekonder erüpsiyonlar nikel dermatitinin karakteristik özelliğidir. Primer erpsiyondan kısa süre sonra; bazen de aynı zamanda başlamaktadır. Bu sekonder erüpsiyonun otoegzematizasyon ya da hematojen yayılım sonucu görülen id reaksiyonu benzeri bir immün reaksiyon olduğu kabul edilmektedir (2, 5, 30). Bu reaksiyon nadiren eritema multiforme benzeri, ürtiker ya da prurigo benzeri egzematöz olmayan dermatit şeklinde de görülebilmektedir.

Sekonder erüpsiyon; yüzü (zellikle göz kapaklarını), boynu, bilek, bacak ve kolların fleksr yüzlerini simetrik olarak tutmaktadır. Bazen jeneralize hale gelebilmektedir. Göz kapağı dermatitli hastalarda allerjik kontakt dermatit (AKD) etkeni olarak klinik ile uyumlu görülen en sık allerjenin nikel olduğu saptanmıştır (38). Fleksural lezyonlar tekstil dermatitini veya atopik dermatiti (AD) taklit edebilmektedir (2, 3, 5, 30).

Dizhidrotik tip nikel dermatitlerinde sık görülmektedir. Sistemik nikel hipersensitivitesinin en sık görülen formudur (1). Yapılan bazı çalışmalarda oral yoldan nikel alınmasının dizhidrotik tipte el egzemasını alevlendirdiği ve nikelden fakir diyet önerildiğinde lezyonların gerilediği gözlenmiştir (5).

Günlük hayatta diyetle alınan nikel miktarının mevcut egzemayı alevlendirmesi şüpheli ve tartışmalıdır (3).

Çok daha ender olarak nikel bağılı vaskülit, astım ve anaflaktoid reaksiyonlar oluşabilmektedir (5).

Terleme nikel dermatiti oluşması için bir risk faktörüdür. Ter ile nikel tuzlarının çözülmesi daha fazla olacağından özellikle terleyen parmakların nikel ile kontaminasyonu yaygın nikel dermatitine sebep olabilmektedir. Sürtünme ve basınç da nikel dermatiti için önemlidir. Yeterli miktarda basınç nikel dermatiti gelişmesi için gereklidir. Basınç engellendiğinde belirgin nikel dermatiti olan bir hastada bile dermatit oluşmayabilmektedir. Bir diğer risk faktörü ise mevsimlerdir. Yaz aylarında nikel duyarlı bireylerin nikel dermatitlerinde kötüleşme olmaktadır. Bu bireyler terledikleri zaman metal objelerin 15-20 dakika içinde kaşıntıya yol açtığını, 45-60 dakika içinde de erüpsiyon oluştuğunu belirtilmektedir (2,5).

Çocuklarda süregelen periumblikal pruritik papüller; erken yaşlardan itibaren metal düğmeli kot giyme alışkanlığından dolayı nikel bağılı AKD'nin en sık görülen işareti gibi görünmektedir (25).

Nikel allerjisinin çoğunlukla klinik ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (6). Mevcut dermatit kliniği ile nikel uyumluluğu %37,5 ile %69 arasında farklı oranlarda bulunmuştur (19, 35).

2.7. Nikel Yama Testi

Çoğu araştırmacı nikel kaynağı olarak nikel sülfatı, taşıyıcı olarak da vazelin tercih etmektedir. Nikel sülfatın sıvı formunun daha gerçek sonuçlar verdiğini düşünenler de mevcuttur (5).

Nikel sülfatın daha çok %5'lik formu kullanılmaktadır. Bu konsantrasyonda pozitif reaksiyon oranı yüksek, iritan reaksiyon oranı düşüktür (2). %2,5 veya daha yüksek konsantrasyonda nikel klorid; %5 nikel sülfata göre daha duyarlı fakat daha iritandır. Buna rağmen %1 nikel klorid ile %5 nikel sülfat sonuçları birbirine paraleldir (13). %2,5 nikel veya %2 sıvı nikel ile yanlış negatif reaksiyonlar siktir. Nikel iyonlarının deriye yavaş penetre olmasından dolayı %5 nikel sülfat ile de yanlış negatif sonuçlar

çıkabilmektedir (3). Böyle durumlarda test %5 nikel klorid ya da %5 sıvı formu ile tekrarlanabilmektedir (5, 18).

Özellikle atopik bireylerde derin eritem ve püstül oluşumu ile seyreden folliküler iritan yanlışı pozitif reaksiyonlar görülebilmektedir, fakat bu reaksiyonlar klinik olarak anlamlı değildir (2, 3, 5, 18). Zayıf gerçek pozitif reaksiyonlar da folliküler patern gösterebilmektedir (3, 18). Şüphede halinde tuzlu su içinde 1 mol/lit nikel sülfat cilt içine yapılarak hastanın gerçekten nikel duyarlı olup olmadığı ortaya konabilmektedir (3, 5).

Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada nikelde yapılan yama testinde yalnızca 2. günde okumanın pozitiflikte yaklaşık % 18,2-29,6 oranında kayıp yaratacağı belirtilmiştir (39). Bundan dolayı 72. ya da 96. saatte ikinci bir okuma önerilmektedir.

Nikel allerjisi ile birlikte sıklıkla kobalt, bakır ve paladyum allerjilerine de rastlanmaktadır. Nikel duyarlanmasının diğer maddelere karşı duyarlanma olasılığını arttırabileceği gösterilmiştir. Nikele en sık eşlik eden allerjen olarak kobalt bulunmuştur (1, 17).

Metal dermatiti için pozitif hikaye verip, yama testi negatif çıkan olgularda in vitro bir test olan lenfosit transformasyon testi yapılabilmektedir. Bu hastalarda testin yüksek çıkabileceği öne sürülmüştür fakat bu bulgunun geçerliliği henüz yoktur (18).

2.8. Nikel Duyarlılığında Risk Faktörleri

Cinsiyet ve yaş dışında nikel duyarlanmasında rol aldığı düşünülen diğer risk faktörleri kulak deldirme, atopik dermatit, dental aparatlar, ortopedik, dental ve kalp kapak protezleri, bazı meslek grupları ve aşırı sigara kullanımıdır.

Deri deldirme işlemi (piercing) nikel allerjisi ile belirgin olarak ilişkilidir (7, 13, 40). O anda vücutta mevcut olan metal kontaktının da nikel duyarlılığında deri deldirme işlemi kadar önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir (13). Gövde ve üst ekstremitelerde tutulumunun da nikel duyarlılığı için risk faktörü olduğu bulunmuştur (22). Baş bölgesinin; özellikle de kulak loblarının en riskli, bacağına ise en az riskli anatomik bölge olduğu rapor edilmiştir (9).

2.8.1. Nikel ve Kulak Deldirme

Kulak deldirme nikel duyarlılığı için çok önemli bir risk faktörüdür (10-1, 41). Bu risk özellikle de kadınlarda belirgin olarak artmıştır (10, 11, 13, 35, 42). Kadınlarda ortalama küpe takma prevalansı %81,5'dir (32). Kulağı delik olan bayanların olmayanlara göre nikel duyarlanma riski 3 kat daha fazladır ve bayan olguların 2/3'ünden fazlasında kulak deldirme tek neden olarak gösterilebilmektedir. Yapılan popülasyon çalışmalarında kulağı delik bayanlar ile erkekler arasında nikel duyarlılığı yönünden değişik prevalans oranları verilmektedir (10, 11, 43). Bayanlarda daha küçük yaşta kulağın delinmesi ile daha uzun süre maruziyet; cinsiyet farklılığı için geçerli bir açıklama olabilir. Fakat ilk kulak delinme yaşı ile nikel duyarlanması arasında pozitif bir ilişki olmadığını savunan yayınlar da bulunmaktadır (13). Her iki cinste de nikel allerji riski kulak deliği sayısı ile paralellik göstermektedir. Bu ilişki bayanlarda daha belirgindir. Bu etken-yanıt ilişkisi kulak deldirme ve nikel allerjisi arasındaki sebep-sonuç ilişkisini destekler niteliktedir (10, 35, 42).

Erkeklerde kulak delinmesi ile nikel duyarlılığı arasında korelasyon olduğunu düşünen çalışmalar olduğu gibi (20, 44), istatistiksel olarak anlamlı bulmayan çalışmalar da mevcuttur (13, 35, 41, 42).

Birçok insan metal aletler ile kulak delinme işlemi sonrasında nikel duyarlanmış olmaktadır. Fakat tek başına bu işlem nikel allerjisinden sorumlu değildir, daha çok delinme sonrası takılan küpeler allerji sebebidir. Kulak delinmesi ile küpe takılması arasındaki epitelizasyon için gereken en az 3 haftalık süre duyarlanma için önemli bir faktördür çünkü hasarlanmış deri ile nikel teması AKD gelişimine yol açacak ve nikel duyarlılığı indüklenmiş olacaktır (5). Ayrıca küpeler yerindeyken saç yıkanması halinde şampuanlara bağlı iritan kontakt dermatit gelişebilir ve bu da nikel duyarlanmasını indükleyebilir (5).

2.8.2. Nikel ve Ortodonti

Ortodontik aletler ile görülen metal kaynaklı kontakt dermatitlerin en sık nedeni nikeldir. Nikel-titanyum ve paslanmaz çelik gibi nikel içeren metal bileşimler ortodontik uygulama da sıklıkla kullanılmaktadır. Nikel-titanyum bileşimler %50'den fazla oranda nikel içerebilir ve bu da ağız içinde AKD

oluşturacak kadar yeterli potansiyelde nikel salınımına neden olmaktadır (45). Nikele bağlı görülen ortodontik reaksiyonların sıklığı azdır (> 33.000 hastada %0,03 prevelansta) (46). Paslanmaz çelik yaklaşık %8 oranında nikel içerir ve genellikle güvenli olduğu bilinir fakat bununla gelişen allerjik reaksiyon olguları da rapor edilmiştir (46, 47).

Nikelin ağız içinde allerjik bir reaksiyon yaratması için deriye göre daha yüksek konsantrasyonda bulunması gerektiği düşünülmektedir (48). Sabit ortodontik aletlerin uygulanmasından sonra serum ve tükürükte nikel konsantrasyonlarının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (45). Özellikle de floridli ortamda tükürüğe daha fazla nikel salınımı olmaktadır (48).

Nikel allerjisine bağlı görülen oral klinik semptomlar ve bulgular şunlardır: ağız içinde görülenler; yanma hissi, stomatiti gösteren eritem, metalik tat hissi ya da tat kaybı, uyuşukluk, jinjival hiperplazi, dil kenarında acıma, angüler keilit, plak olmaksızın şiddetli jinjivit, papüler perioral döküntü, labial deskuamasyon, eritema multiforme, periodontit; ağız dışında görülenler ise yaygın ürtiker ve egzema, yüz egzeması (49) ve allerjik dermatitin alevlenmesidir (45, 46, 48). Ağız dışındaki reaksiyonlar daha sık görülmektedir (45).

Allerjik bireylerde ortodontik tedavi sırasında salınan nikelin kümülatif etkisi ile klinik olarak belirgin periodontal anormallikler görüldüğü öne sürülmektedir (50).

Ortodontik aparatlar ile oral nikel maruziyetinin duyarlı bireylerde nikel allerjisi yönünden tolerans oluşturduğunu ve nikel allerjisi prevelansını düşürdüğünü öngören çalışmalar mevcuttur (20, 35, 41, 43).

Özellikle de kulak delinme öncesi kullanılan ortodontik aletlerin nikel toleransı oluşturduğu öne sürülmektedir (11, 20, 35, 41, 43). Bazı çalışmalar ise dental aparatların nikel duyarlanmasını indüklediğini savunmaktadır (40).

Ekonomik nedenlerle kullanımı son yıllarda artan ucuz metal alaşımlardan yapılan diş protezlerinin nikel ile duyarlanmada önemli rol aldığı düşünülmektedir (51).

Nikel allerjik bireylerde diş hekimlerinin ortodontik aparatlar konusunda daha dikkatli olması gereklidir. Paslanmaz çelik teller ve destekler güvenli

gibi görünmektedir. Yüksek içerikli nikel-titanyum tellerinden nikel duyarlı bireylerde uzak durmak gerekmektedir (45).

2.8.3. Nikel ve Ortopedik İmplantlar

Yapay eklemler metal-metal, metal-plastik, seramik-seramik komponentleri şeklinde yapılabilmektedir (7). İmplantlarda kullanılan ortak metaller paslanmaz çelik, titanyum, titanyum bileşimleri ve vitalyumdur (8). Paslanmaz çelik sık kullanılan bir bileşiktir ve % 8,5-14,4'ü nikeldir (52).

1960-1970'lerde artroplastilerde metal-metal protezler kullanılmaktaydı. Bu protezlerden kana ve idrara fazla miktarda kobalt, nikel ve krom salınımı olmakta ve bunun da protez gevşekliğine sebep olduğu düşünülmekteydi. 1970-1980'lerde polietilen-metal protezler kullanılmaya başlandıktan sonra metal allerjisine daha az rastlanmaya başlanmış ve protez başarısızlığına neden olmadığı düşünülmüştür. Fakat günümüzde birtakım avantajları nedeni ile özellikle de genç hastalarda yeni jenerasyon metal-metal protezlerin tekrar kullanılmaya başlanması ile metal allerji konusu tekrar gündeme gelmiştir (52, 53).

Bazı araştırmalar sonucunda protez başarısızlığı olan hastalarda nikel duyarlılığı daha fazla saptanmıştır (54-56). İmplant işlevi yerinde olan hastaların metal duyarlılık prevalansı yaklaşık %25, yani genel popülasyonunun kabaca 2 katıdır. İşlevi zayıflayan ya da başarısız olmuş implantlı hastalarda metal duyarlılık prevalansı ise yaklaşık %60'tır yani genel popülasyonun 6, sağlam implantlıların ise 2-3 katıdır. Fakat bu direkt nedensel bir ilişkinin göstergesi değildir (57). Protez başarısızlığı ile nikel duyarlanması arasında net bir ilişki olmadığını savunanlar çalışmalar da vardır (53, 58, 59).

Protezler ile metal duyarlılığı arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Protezlerin metal duyarlılığını indüklediğini gösterenler olduğu gibi (54, 55, 59, 60), duyarlanmaya sebep olmadığını (53, 58) hatta protez öncesi pozitif olan yama testini negatifleştirerek metale tolerans oluşturduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (58).

Metal duyarlılığının protez gevşekliğinin bir sebebi mi sonucu mu olduğu henüz çözülmemiştir. Çünkü duyarlanma gevşeyen protezden metal iyon salınımı sonucu da olabilir (52, 59).

Metal allerji öyküsü olanlar (mücevherat ya da herhangi bir metalik eşya); allerji öyküsü olmayanlara göre implantlara daha fazla reaksiyon gösterme eğilimindedir (57). Özellikle de total diz artroplastisi yapılanlarda bu oran 4 kat daha fazladır ve protez başarısızlığı için önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir. Bu bireylerde implant ömrü negatif olarak etkilenmektedir (59). Şu an için yama testi pozitif fakat metal allerji hikayesi olmayan hastalarda implant reaksiyonu için artmış bir risk olduğunu gösteren kanıt yoktur (57).

Statik metal implantlara ve eklem protezlerine karşı gelişen ve implantın kaldırılması ile gerileyen egzematöz reaksiyon olguları bildirilmiştir fakat sık değildir (56, 61, 62). Bu reaksiyonlar metal implantlar ile daha fazla olmaktadır (60). Özellikle de operasyon sonrası implantın yanında veya çevresinde egzematöz erüpsiyon geliyorsa ve kullanılan implant vida gibi statik tipte ise implanta bağlı AKD aklımıza gelmelidir.

Bütün bu implant reaksiyonları nadir olarak görülse de hastaya operasyon öncesi en azından nikel, kobalt ve krom ile yama testi yapılmalıdır. Nikel pozitifliği saptanan hastalarda nikel içermeyen alaşımlar (özellikle titanyum) kullanılmaya çalışılmalıdır (8, 57).

2.8.4. Nikel ve Atopik Dermatit

Atopinin nikel duyarlılığı ve kontakt duyarlılığı üzerine olan etkileri net değildir. AD'de hücre aracılı immünitenin baskılandığı ve beraberinde kontakt allerji geliştirme kapasitesinin azalmış olduğu iddia edilmekteydi (10). Bu düşük duyarlanma; Th₂ (yardımcı T lenfositler) dominansı, artmış interlökin 4 ve IgE üretimi ve azalmış interferon gamma seviyeleri ile açıklanmaktaydı. Fakat bugün AD'de görülen kontakt sensitizasyon insidansının normal popülasyonda saptanan veriler ile uyumluluk gösterdiği görülmektedir (63). AD'li olguların hasarlanmış epidermal bariyeri allerjenlerin penetrasyonuna zemin hazırlar ve bu da duyarlanmayı tetikleyebilir (42, 63). Kontakt

dermatitin atopik bireylerde daha fazla görüldüğünü savunan çalışmalar olduğu gibi (42), böyle bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (23, 64).

Atopik bireylerde nikel duyarlılığı konusunda yapılan bazı çalışmalar duyarlanmanın atopik bireylerde daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir (13, 19, 22, 65). Fakat ikisi arasında herhangi bir ilişki saptamayan (9, 10, 34, 35, 66) ya da duyarlanmanın atopik bireylerde daha düşük olduğunu iddia edenler de (13) mevcuttur.

Çocuklarda yama testi ile en sık saptanan allerjen nikeldir ve AD; AKD için çocuklarda erişkinlere göre daha önemli bir risk faktörüdür (67). Ailede nikel bağı AKD öyküsünün olması; çocukta atopi varlığı ile ilişkili bulunmamıştır (25). Nikel atopik yetişkinlerde de en sık görülen kontakt allerjenlerden biridir (63).

AD olarak rapor edilen olguların çoğu metal egzema için pozitif öyküsü olan fakat negatif yama testi olan hastalardır (10). Fleksural egzema olarak tarif edilen atopik olgularda atopik olmayan olgulara göre metal dermatiti sorusuna yüksek oranda yanlış pozitif cevaplar verilmektedir. Buna sebep olarak atopik derinin sağlıklı deriye göre iritanlara daha duyarlı olması gösterilmektedir (10, 13, 36, 65). Kontakt allerji ile AD 'in tutmaya eğilimli olduğu bazı bölgeler (örneğin yüz, boyun, bilek ve eller) ortak olduğu için aralarındaki ilişkiyi değerlendirmede hatalar ortaya çıkabilmektedir (42).

2.8.5. Nikel ve Sigara

Kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmasa da sigaranın immün sistem üzerinde zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu immünolojik etkiler tip 1 yardımcı T hücre kaynaklı immün reaksiyonların düzenlenmesinde rol oynamakta ve bu yolla kontakt allerji gelişimini kolaylaştırmaktadır. Sigaranın ayrıca derideki kan akımını azaltması gibi immünolojik olmayan etkileri de mevcuttur. Bunun da yama testi reaksiyon aktivitesinde değişiklik yapıyor olması muhtemeldir (68).

Kadın içicilerde kontakt duyarlılıkta belirgin artış bulunmuş ve sigara içmenin kontakt duyarlanmada risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (42).

Sigaranın nikel allerjisi ile ilişkisi olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (42, 68, 69). Nikel duyarlı bireylerde nikel hiperreaktivitesini

tetikleyebildiği gösterilmiştir (69). Bu ilişki özellikle bayanlarda daha belirgin olarak bulunmuştur. (42, 68, 69). Erkeklerde böyle bir ilişki saptanmamıştır (42, 44).

2.8.6. Nikel ve Mesleki Maruziyet

Nikel şüphesiz bazı mesleklerde önemli bir kontakt alerjendir (70). Çalışma hijyeninin artmasına rağmen mesleksi nikel maruziyeti hala morbiditeye yol açabilmektedir (6). Yapılan çalışmalarda nikel allerji ile uyumlu mesleksi kontakt dermatit (MKD) oranları %6,9–30,7 arasında değişmektedir (70-3). Nikele bağlı mesleksi AKD'ler kadınlarda daha fazla görülmektedir (71). Mesleksi nikel problemlerinin çoğunluğunun primer duyarlanma sonrası değil sekonder kontakt sonucu oluştuğu düşünülmektedir (70).

Mesleksi nikel allerjisi olanların çoğu el egzemasına sahiptir. Nikel allerjik bir hastada el egzemasının mevcut olması nikelin mesleksi allerjen olarak rol alma olasılığını arttırmaktadır (7, 70).

NACDG 'ın 1994-2000 yılları arasında el egzemalılardan elde ettiği verilerde nikele karşı olan reaksiyonların %8'i mesleksi olarak uyumlu bulunmuştur (7).

Nikelin allerjen olarak klinik ile uyumlu olduğu meslekler daha çok metal ve/veya ıslak işlerdir (70). Nikele maruziyet için yüksek risk altında olan meslekler; kasiyerler, tezgahlar, kuaförler, metal çalışanları, temizlikçiler, hazır yemek sanayi çalışanlarıdır (9, 30, 37, 70). Erkeklerde nikele bağlı mesleksi AKD'de en sık nedenler metal iş aletleri ve metal iş endüstrisindeki metaller ile temastır (74).

İngiltere'de mesleksi hastalıkları rapor eden izlem projelerinden birine göre klinik ile uyumlu nikel MKD oranı %12'dir ve en yüksek görüldüğü meslekler kuaförler, temizlikçiler ve aşçılar olarak belirtilmiştir. Diğer projede ise bu oran % 2 olarak saptanmış ve riskli meslekler elektronik montajcılar, hemşireler, satış asistanları ve genel toptancılar olarak bulunmuştur (72)

Dermatoloji Departmanları Bilgi Ağı'nın (IVDK) 1992-2000 yılları arasında 74,940 hastada nikel kontakt allerjideki risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmada mesleksi olarak en yüksek nikel kontakt allerji

riski metal mobilya operatörleri ve galvanizcilerde bulunmuştur. Nikel duyarlanmada yüksek riskli olarak beklenen kasiyerler ve kuaförler ise bu çalışmada orta riskli olarak değerlendirilmiştir (9).

Pozitif yama testine rağmen nikel her zaman klinik olarak uyumlu allerjen olarak düşünülmemektedir. Özellikle bu daha çok kuaförler, güzellik uzmanları, hemşireler ve yiyecek satıcıları için geçerlidir. Diğer taraftan başka mesleki ajanların tespit edilemediği tezgahlar, kasiyerler (72), para kontrol operatörleri gibi metal para ile teması olan mesleklerde nikel karşı yama test pozitifliği MKD kliniği ile daha uyumlu olarak düşünülmektedir (70,72). Kasiyerlerde nikelin major etyolojik faktör olmadığını düşünenler de mevcuttur (70).

Mesleki el egzemasının uzun dönem prognozunun kötü olduğu düşünülmektedir (7). Çeşitli çalışmalar tüm mesleki el egzeması olgularının neredeyse yarısının kronik hale geldiğini, persistan dermatit geliştirdiklerini hatta bu yüzden iş değiştirmek zorunda kaldıklarını göstermiştir (74).

Kuaförlerde nikel duyarlılığının yüksek olduğu konusunda görüş birliği vardır (5, 38, 66, 70, 75-6) % 27-38'inin nikel allerjik olduğu belirtilmiştir (3). Fakat bunun mevcut dermatitleri ile uyumlu olup olmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur. Bayan kuaförlerdeki duyarlanmanın mesleki maruziyetten çok kulak delinmesi ile olduğu öne sürülmüştür (76). Kuaförlerin el dermatitlerinde nikel sekonder kontakt duyarlanmanın daha önemli olduğu da düşünülmektedir (66).

Nikel allerji prevalansı genç kuaförlerde yaşlı kuaförlere göre daha az bulunmuştur. Bu durum Avrupa Birliği nikel direktifi ile beraber salonlarda nikel salınımı yapan iş aletlerinin kullanımının azalması sonucu olabilir (75).

Kuaförlerdeki duyarlanma daha çok makas ve klips gibi aletler ile olur (5). DMG testi ile makas ve saç tığlarından fazla miktarda nikel salınımı olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca perma sıvıları içindeki amonyum tiyoglikolat nikel ile kompleks oluşturarak duyarlanmaya katkıda bulunabilir. Bu ticari perma sıvılarının nikel kaplama aletlerden nikel salınımına sebep olduğu fakat paslanmaz çelikten böyle bir salınım gerçekleşmediği gösterilmiştir.

Bundan dolayı kuaförler paslanmaz çelikten yapılmış makas ve klipsler kullanmalıdırlar (5).

Kuaförlerde, temizlikçilerde, ev ve hastanede ıslak işle çalışanlarda su, deterjanlar ve diğer iritanlar deri bariyer fonksiyonunu bozarak nikelin penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır (37, 72). Deterjanlardaki nikel oranının dermatit oluşturacak kadar fazla olmadığından dolayı ev kadınlarındaki el egzemalarının eğer klinik ile uyumlu bir metal hikayesi yok ise ıslak ev işlerine ve alkali deterjanlara bağlı oluşan iritan dermatit olarak kabul edilmesi gerektiği öngörülmektedir (19).

Çoğu madeni para genellikle nikel salan bakır/nikel gibi alaşımlardan yapılmıştır. Ellenen paraların nikel duyarlı bireylerde el egzemasına neden olduğu ya da alevlendirdiği konusu kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Nikel içeren madeni paralar nikel duyarlı birey terlemiyor ya da parayla uzun süreli kontakt kurmuyorsa nadiren dermatit oluşturabilmektedir (5). Fakat mesleki temasın kaynak olabileceğini düşünenler yayınlar da mevcuttur (70, 72).

2.8.7. Nikel ve Kalp-Endovasküler Protezler

Koroner içi stentlerin büyük çoğunluğu paslanmaz çelikten yapılır ve %12 oranında nikel ve diğer metalleri (krom ve molibden) içermektedir (6). Bazı çalışmalarda, koroner stentin tekrarlayan stenozunun nikel allerjisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (77, 78). Böyle bir ilişki saptamayan araştırmalar da vardır (79, 80).

Duyarlanma sonrası oluşabilecek semptomlar dispne, ateş, jeneralize pruritus, perikardit, yeni başlayan ya da şiddetini arttıran migren baş ağrılarıdır (7).

Nikel duyarlılığı ile stentin tekrarlayan stenozları ya da septal kapatma komplikasyonları arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamışsa da nikel duyarlı bireylerde nikel içermeyen protezlerin kullanılması önerilmiştir (5).

2.8.8. Nikel ve Diğer Protezler

Kardiak stent tekrarlı stenozlarına ek olarak nikel allerjisine bağlı olarak tıkanan bir metalik bilier stentli olgu rapor edilmiştir. Bu hastada nikel allerjisi tanısı hikaye ile konmuş, stentin kaldırılmasından sonraki patolojik

değerlendirmesinde allerjik reaksiyonu destekleyen inflamatuvar infiltrat gösterilmiştir (81).

2.9. Nikel ve El Egzeması

Nikel el egzemasını 4 çeşit patojenik mekanizma ile indükleyebilir ya da alevlendirebilir (18).

- 1) Nikelin yüksek konsantrasyonları ile mesleksi maruziyet (örn. galvaniz sanayinde)
- 2) 10-100 ppm (mg/kg) arasındaki orta derecedeki nikel maruziyeti (örn. endüstri alanındaki birçok iş kolu)
- 3) Uzun süreli deri kontaktı olan metallere salınan nikelin transkutanöz absorpsiyonu (mücevherat, düğme vb.)
- 4) Sistemik nikel maruziyeti (yiyecekler, dental teller vb.)

Yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda nikel duyarlı bireylerde kümülatif el egzeması prevalansının %30-46 bulunduğu kontrol grubunda ise %15-19 arasında saptandığı rapor edilmiştir (37, 82).

El egzeması ve nikel sensitivitesi arasındaki ilişki komplekstir. Buna rağmen iyi kontrollü istatistiksel çalışmalar el egzeması ve nikel allerji arasında ilişki olduğunu (32, 35, 83-85) ve nikel duyarlı kadınların el egzeması gelişmesi için daha yatkın olduğunu öne sürmektedir (83, 85). Kadınlar için böyle bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (13). Bu durum erkekler için şüphelidir (44, 85).

El egzeması sıklıkla iritanlar ve kontakt allerjenler gibi ekzojen, AD gibi endojen faktörleri içeren multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir (83). Kadınlarda el egzema sıklığındaki yükseklik; erkeklerle karşılaştırıldığında genetik faktörlerden çok çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. İkizlerdeki el egzema alevlenmelerinde nikel allerjisinin çok küçük bir rolü vardır (21, 27)

Atopi; el egzemasında önemli bir faktördür. Nikel allerjisi ile birlikte atopik duyarlanma mevcudiyetinin el egzeması riskini arttırmadığını gösteren yayınlar olduğu gibi (13) çocukluk çağı egzema öyküsü ile beraber olmasının el egzemasında kümülatif bir etki gösterdiğini bulan yayınlar da mevcuttur (82). Nikele duyarlı olduğunu tarif eden kişilerde el egzeması daha fazla

rapor edilmiştir ve bunun tekrarlayan yama testleri ile doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır (84).

Çocuklukta nikel bağı gelişen kontakt allerji daha sonraki hayatta el egzeması prevalansını artırıyor gibi görünmemektedir (84). Kadınlarda el egzeması gelişiminde AD hikayesi nikel duyarlılığına göre çok daha önemli bir risk faktörüdür. Nikel duyarlılığının yalnızca vezikül ve erozyon oluşumu riskini arttırdığı ön görülmüştür (86).

Nikel allerjisi direkt mesleksi orijini olabilir ve bunların da yarısından fazlası ellerden başlar. Orta ve yüksek konsantrasyondaki nikelin el egzemasını indüklediği gösterilmiştir (3, 18). Özellikle de erkeklerdeki nikel bağı el egzemaları sıklıkla endüstriyel maruziyete bağlıdır. İşlerini değiştirmeleri ya da bırakmaları halinde endüstri çalışanlarındaki el egzemasının prognozunu iyi olduğu belirtilmektedir (5).

Nikel duyarlı bireylerde el egzeması sıklıkla avuç içi ve parmak yan yüzlerinde kaşıntılı veziküller ile seyreden (volar patern) pomfoliks tipi ile karşımıza çıkmaktadır. İmitasyon mücevheratlardaki nikelin deri yoluyla absorpsiyonu ile veziküller el egzeması gelişebilmektedir. Kontakt dermatite neden olan metal objelerin elimine edilmesi ile çok sayıda hastanın el egzemasında gerileme ya da tamamen kaybolma görülmüştür (18).

Rekürren veziküller palmar egzema paterni diyetle nikel alımına bağı da görülmektedir. Yüksek nikel içerikli yiyeceklerle veya diş telleri ve metal protezlerden nikel salınımı sonucu oluşan sistemik kontakt dermatitlerin bir parçası olarak da görülebilmektedir. Eğer bu tip hastalarda standart tedaviler yetersiz kalırsa düşük nikelli bir diyet yardımcı olabilmektedir (18). Fakat el egzemalarında; özellikle de nikel yama testi pozitifliği olan dizhidrotik el egzemalı hastalarda diyetle alınan nikelin rolü tartışmalıdır ve henüz netliğe kavuşmamıştır (3, 38). Ellerin veziküller erüpsiyonu ile nikel allerjisi arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır (87).

Nikele duyarlı bireylerde el egzeması kötü prognozlu olarak bilinir ve bazı olgularda tedaviye dirençli olabilir ve yıllarca kalabilmektedir (37). Pomfoliks tipinin ise daha kötü prognozlu olduğu söylenmektedir (5). Literatürde kötü prognozlu olarak bilinmesine karşın popülasyonda sessiz

seyreden hafif tutulumlu olgular çoğunluğu oluşturmaktadır. Kötü prognoza katkıda bulunan faktörler sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, atopi, çok sayıda kontakt allerjen ve transkutan ya da sistemik olarak sık nikel maruziyetidir.

Son yıllarda nikel maruziyetine karşı oluşturulan ve yürürlüğe giren yasaların genç bayan popülasyonunda nikelin el egzeması üzerindeki etkisini ve morbiditesini azalttığı düşünülmektedir (14).

2.10. Korunma

Nikel kontakt dermatitten korunmada en efektif yöntem allerjenden kaçınmadır. Kıyafetlerdeki düğmeler ve metal fermuarlar yerine lastik olanları kullanılabilir. Mücevheratlar tırnak cilası, resin solusyonu veya kuyumcu tarafından rodyum ile kaplanabilir fakat bunlar bir süre sonra çizilip kalkabilir (3, 5, 30). Düğmelerin veya çitçitlerin iç tarafları koli bandı yapıştırarak kapatılabilir.

Hastalar evde, iş yerlerinde kullandıkları kişisel eşyalar ve ticari olarak aldığı ürünlerin nikel içerip içermediğini anlamak amaçlı DMG testini kullanabilirler. Bu test nikel tuzları ile nitral asetik asitli veya amonyaklı çözeltilerde parlak pembe-kırmızı renkte, çözünmeyen tuzlar oluşturma esasına dayanan, 10 ppm'den itibaren metal objelerde mevcut olan nikeli ya da haftada 0,5 mikrogram/cm²'den fazla nikel salan maddelerdeki nikeli saptamaya yönelik olan, uygulanması kolay, pratik bir testtir (2, 5, 17). Eğer bir metal nikel içeriyorsa pamuğa dökülen DMG ile silindiğinde pamuk pembe renk almaktadır. Demir, kobalt ve bakır tuzları ve oksitlenmiş maddeler yalancı pozitif sonuçlar verebilir (5, 17). Çoğunlukla bu testin negatif çıkması o madde ile dermatit oluşması olasılığını dışlar.

Nikel allerjik bireylerde paslanmaz çelik, sterlin gümüşü, platin ve titanyum genellikle güvenlidir. On sekiz ayardan daha düşük sarı altın ve beyaz altın allerjenik olacak miktarda nikel içerebilirler (8, 30).

Kulak deldirme işlemi paslanmaz çelik bir iğne ile yapılmalı ve nikelle duyarlanmayı önlemek için en az 3 hafta sonra (epitelizasyon dönemi geçtikten sonra) DMG testi negatif saptanan ya da paslanmaz çelikten yapılmış bir küpe takılması önerilmektedir (5).

Pişirme kapları olarak aliminyum, teflon, emaye ve paslanmaz çelik tercih edilmelidir. Fakat paslanmaz çelik tencere içindeki suyun pH'ı asitse (özellikle asitli meyvaları kaynatırken) ya da tuzluysa nikel açığa çıkabilir, bu konuda dikkatli olunmalıdır (2, 3, 5, 8).

Endüstri alanında çalışan bireyler nikeli geçirdiğinden dolayı lastik eldiven yerine ağır vinil iş eldivenlerini tercih etmelidirler (3).

Ortopedik ya da dental müdahalelerde nikel duyarlı bireylerde paslanmaz çelik ya da titanyum malzemeler tercih edilmelidir. Farklı olarak pozitif iyon şarjını şelatlayarak metali inaktif forma çeviren ya da nikelin penetrasyonunu engelleyen bariyer kremler mevcuttur. Disodyum etilendiamin tetra-asetat (5, 30) ve dietilentriaminpentaasetik asit (88) içeren kremlerin yama testi öncesinde uygulandıklarında nikel kaynaklı AKD'i azalttıkları ya da engelledikleri gösterilmiştir. Silikon içeren bariyer kremler veya Vioform hidrokortizon krem nikel allerjili hastalarda yararlı olabilir (38). Deri nemlendiricilerinin de düzenli kullanımı deri bariyer hasarını engelleyerek nikel allerjik bireylere yardımcı olabilmektedir.

2.11. Regülasyon

Nikel duyarlılığı prevelansındaki artıştan dolayı bazı Avrupa kentleri mücevherattan ve deri ile yakın temasta bulunan diğer objelerden salınan nikel miktarına limit getiren uygulamaları yürürlüğe koymuşlardır. İlk olarak 1990'da Danimarka'da daha sonra ise değiştirilerek ve birtakım ek sınırlamalar getirilerek 1994'te Avrupa'da uygulanmaya başlanmış, 2004'de en son halini almıştır. Avrupa Birliği nikel direktifine göre deri ile uzun süreli ve direkt kontakt halindeki objelerden (küpe, kolye, kol saati, düğme, fermuar, gözlük çerçevesi gibi) nikel salınımı 2 yıllık normal kullanım süresi boyunca en fazla 0,5 mikrogr/cm²/hafta olacak şekilde sınırlandırılmıştır. Ayrıca vücutta herhangi bir yerde delme işlemi için kullanılan aletlerin nikel içeriğine 0,2 mikrogram/cm²/hafta sınırı getirilmiştir. Mesleksel maruziyet yaratan objeler ya da para gibi maddeler bu regülasyona dahil değildir (7, 18, 30).

Regülasyon nikel duyarlanma oranlarını başarı ile düşürmüştür. Danimarka'da 1985-2007 yılları arasındaki dermatitli bayan hastaların nikel prevelans farkları retrospektif olarak değerlendirilmiş, 5-30 yaş arasındaki

bayanlarda 1985'teki oran (%27,6) ile 2007'deki oran (%16,8) karşılaştırıldığında nikel duyarlanma prevalansında anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($P<0.002$). Bu ise 1990'da yürürlüğe giren nikel direktifinin genç nesil üzerindeki etkisine bağlanmıştır (15). Bu düşüşü gösteren başka yayınlar da mevcuttur (26).

2.12. Prognoz

Mücevherat ve giyim kaynaklı olan nikel dermatitlerinde nikel kaplamalı ürünleri kullanmaktan kaçınılırsa prognoz oldukça iyidir. El egzeması ise kronik hale gelebilir. Nikelin sindirim yoluyla alınımı kronikleşmenin olası bir nedenidir (3, 17).

2.13. Spesifik Tedavi

Kliokinol maddesinin nikeli bağladığı bilinmektedir ve topikal kliokinol-steroid kombinasyonu tedavi olarak düşünülebilir (3, 8).

Nikeli bağlayan tetraetiltiuram disülfid (disülfiram, Antabuse) ile tedavi yararlı olarak rapor edilmiştir fakat belirgin yan etki prevalansı vardır (2, 3, 5, 8, 18).

Nikel içeriği düşük diyetin eldeki veziküler erüpsiyonun kaybolmasında rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bu diyete en az 4 hafta devam edilmelidir. Fakat bu uyulması zor bir diyettir ve genellikle de yardımcı olmamaktadır (2, 3, 5, 8).

Dizhidrotik egzemalı ve nikel allerjisi bulunan ve düşük nikel diyeti ile düzelmeyen hastalarda nikel emilimini düşüren oral disodyum kromoglikat faydalı olabilmektedir (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için 19.11.09 tarihli 09 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Hastalara yama testi uygulaması ve görülebilecek yan etkiler konusunda bilgi verildi. İmzalı onamları alındı.

Polikliniğimize başvuran ve klinik olarak kontakt dermatit tanısı konulan 78'i kadın, 30'u erkek toplam 108 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; 18 yaş altında olma, aktif dermatitinin olması, yaygın deri hastalığı olması, test yapılacak bölgeye en az 1 haftadır lokal steroid tedavisi uygulanıyor olması, en az 3 haftadır sistemik steroid tedavisi alıyor olması, en az 5 gündür antihistaminik kullanıyor olması, 3 hafta içinde UV ışınına maruz kalmış olması, immünsüpresif ya da sitostatik ilaç kullanması, hücrel immüniteyi bozan sistemik hastalığı olması, hamilelik, kişinin aşırı terlemesi, terlemeye neden olan işi olması veya her gün yıkanma ihtiyacının olması, yama testini okutmaya gelemeyecek olanlar, çalışmaya katılmak istememe olarak belirlendi.

Yama testi için IQ chamber ve vazelin içinde %5 nikel sülfat heksahidrat (Chemotechnique, Sweden) kullanıldı. Hastaların sırt üst kısmına; hipoallerjik flasterler ile üzerine vazelin içinde %5 nikel sülfat konulan diskler yapıştırıldı. Hastalara bu dönemde banyo yapmamaları, aşırı terlemeye yol açacak hareketlerden kaçınmaları, kortizol hapi ve kaşıntı ilaçları kullanmamaları konusunda bilgi verildi. Test yeri 48 saat kapalı tutulduktan sonra açıldı. İlk değerlendirme 30 dakika sonra, 2. değerlendirme ise 72. saatte yapıldı. Test sonuçları Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun (ICDRG) önerdiği şekilde değerlendirildi. Reaksiyon yok ise (-); maküler, homojen, infiltrasyon olmaksızın zayıf eritem varsa şüpheli reaksiyon; eritem, infiltrasyon, olası papül varsa zayıf pozitif reaksiyon (+); ek olarak vezikül varsa kuvvetli pozitif reaksiyon (++); veziküller birleşiyorsa ve bül oluşumu varsa şiddetli pozitif reaksiyon (+++); folliküler ve püstüler reaksiyon, 1. okumada (+) iken 2. okumada (-)'leşen reaksiyonlar ve dağınık,

yamalı infiltrasyonsuz eritem ise iritan reaksiyon (IR) olarak değerlendirildi. (+) ile (+++) arası nikel duyarlılığı için anlamlı (allerjik) kabul edildi. Risk faktörlerini belirlemek için hastalara yaş, cinsiyet, meslek, mevcut olan egzema lokalizasyonu, egzemanın mevsim farklılığı gösterip göstermediği, egzemanın sürtünen ya da basınca maruz kalan yerlerde daha fazla olup olmadığı, metal allerji hikayesi, kulak delinme yaşı, kulak delinme ile küpe takılma arasındaki süre, sigara kullanımı, diş teli kullanımı ve kullandıysa kulak delinme öncesi mi sonrası mı olduğu, metal diş protezi veya ortopedik protez varlığı, varsa protez sonrası gelişen yan etkilerin var olup olmadığı ve bu nedenle protezin değiştirilip değiştirilmediği, kalp kapak protezinin varlığı ve protez başarısızlığı nedeniyle protez değişimi yapıp yapılmadığı, el parmaklarında hiperhidroz olup olmadığı soruldu. Atopik dermatit tanısı "Birleşik Krallık Çalışma Grubunun Atopik Dermatit Tanı Kriterleri" (89)'ne göre konuldu.

Nikel yama testi pozitif olarak değerlendirilen hastalara 'nikele duyarlı bireyler için talimatlar' adı altında uymaları gereken önlemler ile ilgili bilgilendirici broşür verildi.

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Bağımsız gruptan oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veri grupları, "One-Way ANOVA" ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerden oluşan veri gruplarına "Kruskall Wallis Testi" uygulandı. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Nikel duyarlanma ile risk faktörleri ve etkileyen diğer faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için "Pearson Ki kare Testi", olası risk faktörleri ve nikel duyarlanma arasındaki bağımsız ilişkiyi ölçmek için de "Çoklu Lojistik Regresyon Analizi" kullanıldı.

4. BULGULAR

Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik olarak kontakt dermatit tanısı konulup nikel yama testi yapılan 108 hastanın 78'i (%72,2) kadın, 30'u (%27,7) erkekti. Yaş ortalaması $36,31 \pm 13,26$ (19–69) olup, kadınlarda $35,05 \pm 1,39$ (19–69) , erkeklerde ise $39,60 \pm 2,80$ (19–67) idi. Kadınların çoğunluğu (%27,8) 18-30 yaş aralığında, erkekler ise 50 yaş üstü (%9,3) grupta yer almaktaydı. Hastaların cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Yama testi yapılan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş	Allerji (+)						Allerji (-)						Toplam	
	K		E		Toplam		K		E		Toplam			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18-29	10	41,7	1	4,2	11	45,8	20	23,8	7	8,3	27	32,1	27	32,1
30-39	7	29,2	1	4,2	8	33,3	18	21,4	8	9,5	26	31,0	26	31
40-49	4	16,7	0	0	4	16,7	7	8,3	3	3,6	10	11,9	10	11,9
50+	0	0	1	4,2	1	4,2	12	14,3	9	10,7	21	25,0	21	25
Toplam	21	87,5	3	12,5	24	100	57	67,9	27	32,1	84	100	84	100

Yama testi sonucunda nikel karşı pozitif reaksiyon gösteren bireyler allerjik olarak kabul edildi. Nikel (+) bireylerin yaş ortalaması $31,46 \pm 1,81$ (19–50), kadınlarda $31 \pm 1,75$, erkeklerde $34,67 \pm 8,95$ olarak bulundu. Yaş ortalaması yönünden allerjik olanlar ve olmayanlar arasında farklılık gözlenmedi. Allerjik olan bireylerde de cinsiyete göre yaş farklılığı saptanmadı. Nikel (+) bireyler en çok 18–30 yaşları arasındaydı (%45,8). Bu dağılım kadınlarda korunurken erkeklerde böyle bir dağılım görülmedi. Nikel allerjik kadınlarda artan yaşla beraber nikel yama testi pozitiflik oranlarının azaldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > ,05$). Erkeklerde ise artan yaşla pozitiflik arasında ilişki saptanmadı.

Nikele karşı pozitif yama testi reaksiyonu hastaların % 22,2'sinde (24/108), kadınların % 26,9'unda (21/78) , erkeklerin ise % 10'unda (3/30) saptandı. Bu 24 hastanın %87,5'u kadın, %12,5'u erkekti. Genel olarak tüm

hastalara bakıldığında nikel (+)'lik açısından cinsler arasında fark gözlenmedi ($P>,05$). Yama testi yapılan hastaların reaksiyon sonuçları tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Nikel yama testi yapılan hastaların test sonuçları.

Cinsiyet	Patch Testi Sonuçları										Toplam	
	-		+		++		+++		IR		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kadın	38	35,2	5	4,6	15	13,9	1	0,9	19	17,6	78	72,2
Erkek	22	20,4	1	0,9	2	1,9	0	0	5	4,6	30	27,8
Toplam	60	55,6	6	5,6	17	15,7	1	0,9	24	22,2	108	100

Tüm hastalar kulak deldirme, atopik dermatit, diş teli, ortopedik protez, dental protez ve kalp kapak protezi kullanımı, sigara içme durumu, metal egzeması öyküsü ve el egzeması yönünden sorgulandı. Yama testi yapılan hastalar ve nikel (+) olan hastalardaki nikel kontakt allerji risk faktörleri prevalansları Tablo 3 ve Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 3. Yama testi yapılan hastalarda nikel kontakt allerji risk faktörleri prevalansları.

RİSK FAKTÖRLERİ	E n(%)	K n(%)	TOPLAM n(%)
Cins	30(27,8)	78(72,2)	108
Kulak Deldirme	2(1,9)	77(71,3)	79(73,1)
Atopik Dermatit	2(1,9)	8(7,4)	10(9,3)
Diş Teli Kullanma	1(0,9)	2(1,9)	3(2,8)
Ortopedik Protez Kullanma	0	2(1,9)	2(1,9)
Dental Protez Kullanma	2(1,9)	15(13,9)	17(15,8)
Kalp Kapak Protez Kullanma	0	0	0
Sigara Durumu			
İçenler*	24(22,2)	29(26,9)	53(49,1)
İçmeyenler	6(5,6)	49(45,4)	55(51,0)
Metal Egzeması Öyküsü	4(3,7)	42(38,9)	46(42,6)
EI Egzeması	27(25)	67(62)	94(87)

*mevcut sigara içenler ve daha önce içip bırakmış olanlar.

Tablo 4. Nikel yama testi (+) olan hastalarda nikel kontakt allerji risk faktörleri prevalansları.

RİSK FAKTÖRLERİ	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam n(%)
Cinsiyet	3(12,5)	21(87,5)	24
Kulak Deldirme	1(4,1)	21(87,5)	22(91,6)
Atopik Dermatit	0	2(8,3)	2(8,3)
Diş Teli Kullanma	0	0	0
Ortopedik Protez Kullanma	0	1(4,2)	1(4,2)
Dental Protez Kullanma	0	4(16,7)	4(16,7)
Kalp Kapak Protez Kullanma	0	0	0
Sigara Durumu			
İçenler*	3(12,5)	13(54,2)	16(66,7)
İçmeyenler	0	8(33,3)	8(33,3)
Metal Egzeması Öyküsü	2(8,3)	15(62,5)	17(70,8)
El Egzeması	3(12,5)	17(70,8)	20(83,3)

*mevcut sigara içenler ve daha önce içip bırakmış olanlar

108 hastada kulak delinme oranı %73,1(79) idi. Bunlardan %71,3'ü kadın, %1,9'u ise erkekti. Kadınlarda kulak delinme oranı %98,7 (77/78), erkeklerde ise %6,7 (2/30) idi. Kulağı delik olanlarda total nikel allerji prevalansı %20,4 (22/108) iken kulağı delik olmayanlarda bu oran %1,9 (2/108)'du ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($P<,001$). Kulağı delik olup nikel testi (+) olanların %95,5'i kadın, %4,5'i erkekti. Kulağı delik bayanların % 27,3'ü (21/77) nikel yama testi pozitifliği gösterdi. Nikel (+)

bireylere bakıldığında kadınların erkeklere göre daha fazla kulak deldirdiği saptandı ($P<,001$). Kadınlarda kulağını deldirmeyen 1 kişi olduğundan erkeklerde ise sayı az olduğu için kulağı delik olanlar ve olmayanlar arasında cinsiyet yönünden istatistik yapılamadı. Kulak delinme - nikel allerji ilişkisi tablo 5'te, kulak delinme – nikel allerjisinin cinsiyete göre dağılımı ise Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 5. Kulak delinme - nikel allerji ilişkisi.

	Allerji (+)		Allerji (-)		Toplam	
	n	%	Th	%	Th	%
Kulak Delinme						
Var	23	21,1	57	52,3	80	73,4
Yok	2	1,8	27	24,8	29	26,6
Toplam	25	22,9	84	77,1	109	100

Tablo 6. Kulak delinme – nikel allerjisinin cinsiyete göre dağılımı.

	Allerji (+)		Allerji (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kadın						
Kulak Delinme Var	21	26,9	56	71,8	77	98,7
Kulak Delinme Yok	0	0	1	1,3	1	1,3
Toplam	21	26,9	57	73,1	78	100
Erkek						
Kulak Delinme Var	1	3,3	1	3,3	2	6,7
Kulak Delinme Yok	2	6,7	26	86,7	28	93,3
Toplam	3	10	27	90	30	100

Kulağı delik olanların ortalama yaşı 30,4'tü. Kulak deldirme yaş ortalaması kadınlarda 6,64, erkeklerde ise 19'du. Kulak deldirme yaşı açısından cinsiyetler arasında fark saptanmadı ($P>,05$). Nikel (+) bireylerde nikel (-) bireylere göre kulak delinme yaşı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>,05$). Kulak delindikten sonra 3 hafta içinde küpe takanlar (%16,5) ile 3 haftadan sonra küpe takanlar (%11,4) arasında da nikel duyarlanma yönünden fark saptanmadı ($P>,05$).

Hastaların %42,6'sı (kadınların % 38,9'u, erkeklerin %3,7'i) metal ile allerji öyküsü verdi (Tablo 3). Metal allerji öyküsü verme yönünden kadınlar ile erkekler arasında ileri düzeyde farklılık mevcuttu ($P<,001$). Metal ile allerji öyküsü veren hastaların %37,0'ında nikel yama testi (+), %63'ünde (-) olarak bulundu. Nikel allerjisi olanlarda metal allerjisi tarifleme oranı daha yüksekti (%70,8) ($P<,05$). Atopik bireyler (%80) atopik olmayan bireylere göre (%38,8) yüksek oranda metal allerjisi öyküsü verdi ($P<,05$). Metal allerji öyküsü pozitif, yama testi negatif olan hastalara atopiklerde (%60) atopik olmayanlara göre (%23,5) daha fazla rastlandı ($P<,05$).

Yama testi yapılan hastalarda atopik dermatit görülme oranları %9,3, kadınlarda %7,4, erkeklerde ise %1,9 olarak bulundu (tablo 3). Atopik dermatitlilerde nikel allerji pozitiflik oranı %20 (2/10) idi. Atopik bireylerde atopik olmayanlara göre nikel duyarlanma yönünden farklılık saptanmadı. Atopikler ve atopik olmayanlar arasında nikel yama testi sonucunda iritan reaksiyon görülme oranı yönünden fark bulunmadı.

Nikel (+) hastalarda egzema lokalizasyonu olarak en sık elin palmar bölgesi saptandı (%62,5). Bunu el dorsumu (%58,5) ve kol (%20,8) takip etmekteydi. Nikel (+) bayanlarda el egzeması oranı %80,9 (17/21) idi. Nikel (+) erkeklerin hepsinde el egzeması vardı. El egzeması nikel allerjik bireylerin %83,3'ünde, allerjik olmayanların ise %88,1'inde mevcuttu (Tablo 4). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>,05$). Cinsiyete göre bakıldığında da farklılık görülemedi. Metal allerjisi öyküsü verme ve el egzeması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P>,05$). Nikel pozitifliği ve atopik dermatitin beraber bulunmasının el egzeması üzerindeki etkileri atopik-allerjik 2 kişinin olmasından dolayı değerlendirilemedi. Nikel (+) bayanlarda el egzeması en çok öğrenci (%14,3), hemşire (%14,3) ve ev hanımlarında (%14,3) görüldü.

Nikel (+) bireylerde meslek olarak en çok hemşire (n=4), ev hanımı (n=4) ve öğrenci (n=3) gözlemlendi. Bu kişilerden %16'sının (n=4) nikelle mesleksen uyum gösteren egzeması vardı (yemekhane garsonu, satış temsilcisi, temizlik personeli, kuaför). Bu 4 kişiden hepsinde el egzeması mevcuttu. Üçünde palmar 1'inde dorsal yüzde bulunmaktaydı. El egzeması yönünden mesleksen olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark

saptanmadı ($P>,05$). Yama testi yapılan bireylerde meslek dağılımı ve nikel allerji ilişkisi Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Nikel yama testi yapılan hastaların meslek dağılımı.

Meslek	Nikel (+) Bireyler		Nikel(-) Bireyler		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Öğrenci	3	12,5	12	14,3	15	26,8
Hemşire	4	16,7	3	3,6	7	20,3
Memur	1	4,2	2	2,4	3	6,6
Sekreter	1	4,2	1	1,2	2	5,4
Mimar	1	4,2	0	0	1	4,2
Ev hanımı	4	16,7	34	40,5	38	57,2
Yemekhane garsonu*	1	4,2	0	0	1	4,2
Satış temsilcisi*	1	4,2	1	1,2	2	5,4
Elektronik mühendisi	1	4,2	0	0	1	4,2
Danışma	1	4,2	0	0	1	4,2
Öğretmen	1	4,2	1	1,2	2	5,4
Emekli	1	4,2	7	8,3	8	12,5
Temizlik personeli*	1	4,2	1	1,2	2	5,4
Muhasebe	1	4,2	0	0	1	4,2
Kuaför*	1	4,2	0	0	1	4,2
Laboratuar teknisyeni	1	4,2	1	1,2	2	5,4
İşçi	0	0	12	14,3	12	14,3
Diğer	0	0	9	10,7	9	10,7
Toplam	24	100	84	100	108	100

*nikel ile uyumlu egzema oluşturan meslekler

Yama testi yapılan hastalarda diş teli kullananlar %2,8, dental protez kullananlar %15,8, ortopedik protez kullananlar %1,9 oranındaydı (Tablo 3).

Kalp kapak protezi olan hasta tespit edilemedi. Bir hasta dışında protez kullananların hiçbirinde nikel allerjisine ait yan etkiler ya da protez kaybı saptanmadı. Nikel pozitifliği ve ortopedik protezi olan bu hastada protez bölgesinde operasyondan sonra gelişen egzema bulguları mevcuttu.

Nikel allerjisi olanlarda egzemanın mevsimsel farklılık gösterdiği ve daha çok yazın görüldüğü saptandı ($P<,05$). Friksiyon ve basınç ile nikel egzeması arasında pozitif bir ilişki bulunamadı ($P>,05$). Sayı yetersizliğinden dolayı hiperhidroz ile nikel ilişkisi değerlendirilemedi.

Olası risk faktörleri ve nikel duyarlanma arasındaki bağımsız ilişkiyi ölçmek için "Çoklu Lojistik Regresyon Analizi" kullanıldı. Risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Nikel yama testi pozitifliğinde risk faktörlerinin tek değişkenli analizi Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Nikel yama testi pozitifliğinde risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları.

Risk Faktörleri	OR*	%95 CL	P
Cins (k vs e)	3,31	0,91-12	0,069
Yaş			
18-29 vs 50+	8,55	1,02-71,6	0,048**
30-39 vs 50+	6,46	0,75-55,8	0,090
40-49 vs 50+	8,40	0,83-85,2	0,072
Kulak Deldirme (var vs yok)	5,21	1,14-23,7	0,033**
Atopik Dermatit	0,86	0,17-4,3	0,859
Diş Teli Kullanımı (var vs yok)	0,00	(-)	0,999
Ortopedik Protez Kullanımı (var vs yok)	3,61	0,22-59,9	0,371
Dental Metal Protez Kullanımı (var vs yok)	1,09	0,32-3,7	0,888
Sigara (içenler vs içmeyenler)	2,54	1-6,58	0,050**

** $P<,05$ anlamlı. * bütün veriler kullanılarak hesaplanmıştır.

Tek değişkenli analize göre kadınlar nikel pozitifliği açısından erkeklere göre 3,31 kat fazla riski bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>,05$).

18–30 yaş arasındaki bireyler 50 yaş üstü bireylere göre 8,5 kat riskli bulundu ve aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($P<,05$) (Tablo 8). Diğer yaş gruplarında 50 yaş üstüne göre anlamlı farklılık saptanmadı ($P>,05$).

Nikel pozitiflik riski her 1 yaşta 1,04 kat, her 10 yaşta ise 1,5 kat azalmaktaydı. Bayanlarda her 3 yaş aralığında da 50 yaşına göre anlamlı farklılık saptanmadı ($P>,05$). Nikel duyarlanma açısından 18–30 yaş arası bayanlar 30 yaş üstü bayanlar ile karşılaştırıldığında 1,68 kat, 40 yaş altı bayanlar 40 yaş üstü bayanlarla karşılaştırıldığında 1,96 kat, 40 yaş altı bayanlar aynı yaş grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında 3,2 kat riskli bulundu. Üçünde de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>,05$).

Kulağı delik olanlar nikel pozitifliği açısından deldirmeyenlere göre 5,2 kat risk oluşturmaktaydı. İstatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($P<,05$) (tablo 8). Kulak deldirme açısından 40 yaş altı ve üstü grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($P>,05$). Kulağını deldirmeyen kadın sayısı yalnızca 1 kişi olduğundan ve erkeklerin sayısı da yetersiz olduğundan dolayı cinsiyete göre çok değişkenli analiz yapılamadı.

Atopik dermatit, dental ve ortopedik protez kullanımının risk faktörü olarak nikel pozitifliği ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Nikel (+) bireyler içinde diş teli kullanan olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Yama testi yapılan hastalarda hiç sigara içmemiş olanlar %50,9 ($n=55$), sigara içenler grubu (daha önce kullanıp bırakmış olanlar ve mevcut içiciler) ise, %49,1 ($n=53$) oranındaydı. Nikel allerjik bireylerde ise bu oran % 33,3'e % 66,7 idi. Sigara içenler grubu hiç sigara kullanmamış olanlara göre nikel duyarlanma yönünden 2,5 kat artmış risk bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<,05$) (Tablo 8). Hasta sayısı yetersizliğinden dolayı cinsiyete göre çok değişkenli analiz yapılamadı.

Egzema lokalizasyonları risk faktörü olarak incelendiğinde yalnızca baş bölgesinde artmış bir risk söz konusuydu (16 kat) ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<,05$). Risk faktörlerinin lokalizasyona göre tek değişkenli analizi Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Risk faktörlerinin lokalizasyona göre tek değişkenli analiz sonuçları.

Lokalizasyon	OR*	%95 CL	P
Yüz	0,87	0,09-8,17	0,903
Baş	16,6	1,76-156,7	0,014**
Boyun	1,36	0,33-5,5	0,672
Göz	1,86	0,43-8,05	0,408
Gövde	1,86	0,43-8,05	0,408
Fleksürler	0,56	0,65-4,94	0,606
Koltuk altı	0,00	0,00	0,999
Kol	1,74	0,54-5,63	0,351
Bacak	0,60	0,12-2,93	0,531
El palmar	1,25	0,49-3,17	0,639
El dorsal	0,82	0,32-2,06	0,672
Ayak	0,85	0,25-2,83	0,791
Anogenital	0,00	0,00	1,00

** P<,05 anlamlı. * bütün veriler kullanılarak hesaplanmıştır.

Tek düze (uniform) dağılıma bakıldığında (One - Sample Kolmogorov Smirrow testi ile) nikel pozitif olanlarda meslek gruplarına göre anlamlı farklılık görülmedi (P>,05). Bütün risk faktörleri incelendiğinde (çoklu regresyon analizi) sadece sigara durumu (OR 2.54, 95% CI 1-6.581) ve kulak deldirme (OR 5.211, 95% CL 1.142-23.781) risk faktörü olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Nikel allerji en sık görülen metal allerjisidir. Yama testi yapılan hastalarda en sık saptanan allerjendir (30). Önceleri daha çok mesleki maruziyet ile erkekleri etkilerken; günümüzde imitasyon takıların kullanımının artmasıyla birlikte özellikle genç yaştaki kadınlarda daha fazla görülmeye başlamıştır. Son birkaç dekattır kulak deldirme duyarlanma için çok önemli bir faktör haline gelmiştir (37).

Nikel duyarlanmada bilinen en önemli risk faktörleri bayan cinsiyet ve genç yaştır (9, 30). Bunların dışında bazı meslek grupları, ortodontik aparatlar, ortopedik ve dental protezler, sigara gibi birtakım faktörlerin de nikel duyarlanmasında rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Bu çalışmada kontakt dermatitli hastalara nikel yama testi uygulanmış, hastalar risk faktörleri yönünden sorgulanmış ve bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

1966 ve 2007 yılları arasında Kuzey Amerika ve Batı Avrupa kaynaklı popülasyon bazlı çalışmaların değerlendirilmesi ile oluşturulan derlemede ortalama nikel allerji prevelansı %8,6 (%0,7-27,8) iken, kadınlarda bu oran %17,1 (%3,9 ile 38,8 arasında), erkeklerde ise %3 (%0,7 ile 6,8 arasında) olarak bulunmuştur (32).

Akyol ve ark. (30)'nın kontakt dermatit tanısı ile yama testi yaptıkları 1038 hastada nikel (+)'lik oranı %17,6, kadınlarda %23,6, erkeklerde ise %4,8 olarak bulunmuştur. Çakmak (90)'ın kontakt dermatit tanısı konulan ve yama testi uygulanan 200 hastada yaptığı çalışmada kadınlarda bu oran %28,3, erkeklerde ise %12,1 olarak bulunmuştur. Astman ve ark. (24)'nın 943 şüpheli kontakt dermatitli hastada yaptıkları çalışmada nikel pozitifliği %17,4 iken; kadınlarda %25,5, erkeklerde %5,7 oranında bulunmuştur. Lam ve ark. (22)'nin Hong Kong'ta 1995-1999 yılları arasında, kontakt dermatit tanısı ile yama testi yapılmış 2585 hastanın verileri ile yaptıkları retrospektif çalışmada toplam nikel (+)'lik oranı %24,4, kadınlarda %29,7, erkeklerde ise %16,6 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada nikele karşı pozitif yama testi reaksiyonu hastaların %22'sinde; kadınların % 26,9'unda, erkeklerin ise % 10'unda saptandı.

Nikelle duyarlanma kadınlarda erkeklere göre 2-10 kat daha fazla görülmektedir. Uter ve ark. (9)'nın 1992-2000 yılları arasında, 33 Alman ve Avustralya kontakt dermatit biriminin bağlı olduğu IVDK'dan elde edilen 74,940 hastanın nikel yama testi sonuçları ile yaptıkları çalışmada kadın cinsiyet yaklaşık 4 kat riskli bulunmuştur.

Smith-Sivertsen ve ark. (10)'nın birbirine komşu iki şehirdeki 1767 kişi üzerinde nikele bağlı hava kirliliği, AD ve kulak deldirmenin nikel allerji üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada kadınlarda nikel allerji oranı %27,5'e %31,1, erkeklerde ise %5,1'e %5,0 olarak bulunmuştur. Astman ve ark. (24)'nin (%25,5 K - %5,7 E), Akyol ve ark. (23)'nin (%23,6 K-%4,8 E) çalışmalarında olduğu gibi birçok çalışmada da kadın predominansı görülmektedir (11-15).

Bu çalışmada nikel pozitif hastaların %87,5'i kadın, %12,5'i erkekti. Kadınlar nikel duyarlanma yönünden erkeklere göre 3,31 kat riskli bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR: 3,31, %95 CL: 0,91-12,0, P=0,069). Kadınlardaki duyarlanma oranının erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının en muhtemel sebebi hasta sayısı yetersizliğidir.

Nikel allerjisi genç bayanlarda özellikle de 40 yaş altında daha fazla görülmektedir (15, 19-24). Akasya-Hillenbrand ve ark. (19)'nin 1996-1999 yılları arasında yama testi yapılan 542 şüpheli kontakt dermatitli hastanın verileri ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmaya göre 40 yaş altı bayanlarda erkeklere göre nikel pozitifliğinde anlamlı fark mevcuttu (P<,001) . Lam ve ark. (22)'nin yaptıkları çalışmada her iki cinste de 40 yaş altında 40 yaş üstüne göre nikel allerji oranları belirgin olarak yüksek çıkmıştır (P<,001). Akyol ve ark. (23)'nin 1038 kontakt dermatitli hastada yaptıkları çalışmada nikel duyarlılığı 40 yaş altında belirgin şekilde yüksek ve aynı yaş grubundaki erkeklere göre kadınlarda 4,9 kat daha fazla bulunmuştur (P<,001). Van Hoogstraten ve ark. (20)'nin 2176 hastada retrospektif olarak yaptıkları

çalışmada ise 35 yaş ve altı, kulağı delik bayanlarda nikel duyarlanma riski belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ($P<,0001$).

Bu çalışmada nikel (+) kadınlar en çok 18-30 yaşları arasında dağılım göstermekteydi (%41,7), erkeklerde ise böyle bir dağılım görülmedi. On sekiz-otuz yaş arasındaki bireyler 50 yaş üstü bireylere göre nikel duyarlanma açısından 8,5 kat riskli bulundu ve aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttu (OR:8,55, %95 CL:1,02-71,6, $P=,048$). Bayanlarda her 3 yaş aralığında da 50 yaşına göre anlamlı farklılık saptanmadı. Nikel duyarlanma açısından 18-30 yaş arası bayanlar 30 yaş üstü bayanlar ile karşılaştırıldığında 1,68 kat, 40 yaş altı bayanlar 40 yaş üstü bayanlarla karşılaştırıldığında 1,96 kat, 40 yaş altı bayanlar aynı yaş grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında 3,2 kat riskli bulundu ama üçünde de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada nikel alerjisi yönünden 30 yaş altı bireylerde 50 yaş üstüne göre istatistiksel fark bulunması diğer çalışmalardaki bulguları desteklemekteydi.

Nielsen ve ark. (11)'nin 15-69 yaşları arasında 567 Danimarkalı hastada yaptığı çalışmada cinsiyetten bağımsız olarak nikel duyarlanma oranının yaşlılarda belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir ($P<,01$). Uter ve ark. (9)'nin yaptığı çalışmada nikel pozitiflik riskinin her iki cinsten yaş arttıkça belirgin olarak azaldığı, Sivertsen ve ark. (10)'nin yaptığı çalışmada ise kadınlarda belirgin düşme eğrisi çizdiği ($P<,05$) fakat erkeklerde böyle bir eğriye rastlanmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki veriler de böyle bir eğim olduğunu desteklemektedir fakat fark anlamlı bulunamamıştır.

Çalışmada nikel allerjik kadınlarda artan yaşla beraber nikel allerji prevalansının azaldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Erkeklerde ise böyle bir eğri saptanmadı. Nikel pozitiflik risk oranının her 1 yaşta 1,04 kat, her 10 yaşta ise 1,5 kat azaldığı bulundu.

Kulak deldirme nikel duyarlılığı için çok önemli bir risk faktörüdür (10, 11, 86). Bu risk özellikle de kadınlarda belirgin olarak artmıştır (10, 11, 13, 35, 42). Todd ve ark. (41)'nin 294 kişide kulak delinmenin ve ortodontik tedavinin nikel alerjisi üzerine olan etkilerini araştırdığı çalışmada kulağı delik olanlarda nikel allerji prevalansı %31,2 oranında iken, delik olmayanlarda bu

oran %56,4 olarak bulunmuştur ($P<,01$). Mortz ve ark. (35)'nin 12-16 yaş arası Danimarkalı 1501 okul çocuğunda yaptıkları araştırmada kulağı delik kızlarda nikel allerji prevalansı %15,9 iken, kulağı delik olmayan kızlarda %3,6 olarak bulunmuştur. Kulak deldirmenin nikel duyarlanma için güçlü bir risk faktörü olduğunu ($P<,004$), kızlarda bu ilişkinin belirgin olduğu ($P<,002$), erkeklerde ise risk faktörü olmadığını saptamışlardır. Nielsen ve ark. (11)'nin yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş nikel duyarlanma riskinin kulağı delik olanlarda belirgin olarak arttığını bulmuşlardır (OR 4,5 %95 CL 1,5-13,0). Dotterud ve ark. (42)'nin genel yetişkin popülasyonda 1236 kişide, allerjik kontakt sensitizasyonu saptamak için yaptıkları çalışmada kadınlarda kulak deldirme duyarlanma için güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur (RR=3,30 %95 CI=2,01 - 5,43), erkeklerde ise, böyle bir ilişki bulunmamıştır. Meijer ve ark. (44)'nin 520 askeri servis elemanında yaptıkları çalışmada nikel/kobalt yama testi (+)'liği kulağı delik olan erkeklerde (%7,9) delik olmayan erkeklere göre (%2,7) belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($P<,05$). Van Hoogstraten ve ark.(20) da genç küpeli erkeklerde artmış nikel duyarlılığı bulmuşlardır ($P<,0001$).

Yapılan çalışmalarda kadınlarda ortalama küpe takma prevalansı %81,5 olarak bulunmuştur (32). Sivertsen ve ark.(10) (%86,9 bayan- %5,8 erkek) ve Nielsen ve ark.(11) (%91,5 genç bayan-%30,5 genç erkeklerde) da kadınlarda benzer sonuçlar bulmuşlardır.

Bu çalışmada kadınlarda kulak delinme oranı %98,7 (77/78), erkeklerde ise %0,6 (2/30) idi. Nikel (+)'liği yönünden kulağı delik olan (%20,4; 22/108) ile delik olmayan (%1,9; 2/108) bireyler arasında ileri düzeyde fark mevcuttu ($P<,001$). Tek değişkenli analize göre nikel duyarlanma açısından kulağını deldirenler deldirmeyenlere göre 5,2 kat riskli bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($P<,05$). Çoklu regresyon analizinde de kulak deldirme nikel duyarlanmada risk faktörü olarak görüldü (OR: 5.211, 95% CL:1.142-23.781, $P<,05$).

Çalışmada yüksek kulak deldirme oranından dolayı duyarlanma riski, diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek bulundu. Kulağını deldirmeyen kadın sayısı yalnızca 1 kişi olduğundan ve erkeklerin sayısı da istatistiksel

değerlendirme için yetersiz olduğundan dolayı cinsiyete göre çok değişkenli analiz yapılamadı. Bundan dolayı nikel duyarlanma açısından kulağı delik kadınların ve erkeklerin delik olmayanlara göre kaç kat riskli olduğunu gösterilemedi.

Bu çalışmada kadınların kulak delinme oranının yüksek çıkmasının sebebi Türkiye’de bebeklik yaşlarından itibaren kulak delinme geleneğinin yerleşmiş olmasından dolayı olabilir. Erkeklerde kulak delinme ve diğer deri delme işlemi (piercing) alışkanlıkları buldukları ülkelere ve sosyoekonomik düzeye göre değişebilmektedir. Bu çalışmada erkeklerdeki düşük frekansın muhtemel sebebi ise Türkiye’deki erkek popülasyonunda kulak delinme alışkanlığının az olmasıdır.

Atopinin nikel duyarlılığı ve kontakt duyarlılığı üzerine olan etkileri net değildir. Akasya-Hillenbrand ve ark. (19)’nın kontakt dermatitli 542 hastanın yama testi sonuçları ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada nikel kontakt duyarlılığı atopiklerde belirgin olarak yüksek çıkmıştır ($P<,001$). Lam ve ark. (22)’nin yaptıkları çalışmada da atopikler atopik olmayanlara göre daha riskli olarak bulunmuştur (OR 1,84, CL 1,38-2,46, $P<,001$). Bunu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (13, 65).

Mortz ve ark. (35)’nin adolesanlarda yaptıkları çalışmada nikel duyarlanma ile atopik dermatit arasında ilişki saptanmamıştır. Uter ve ark. (9)’larının çalışmasında da atopi risk faktörü olarak bulunmamıştır. Hatta zayıf olarak azalmış bir risk gösterilmiştir. Atopi ile ilişki saptamayan farklı çalışmalar da mevcuttur (10, 23, 34, 66).

Duyarlanmanın atopik bireylerde daha düşük olduğunu iddia edenler çalışmalar da vardır (9,13). Mattila ve ark. (13)’nin 284 üniversite öğrencisinde nikel allerji prevalansını araştırdıkları çalışmada nikel pozitiflik oranı atopiklerde %52, atopik olmayanlarda ise %57 oranında bulunmuştur ($P>,05$).

Bu çalışmada nikel pozitifliği yönünden atopik bireyle atopik olmayan birey arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>,05$). Tek değişkenli analize göre AD nikel duyarlanmada bir risk faktörü olarak saptanmadı ($P>,05$).

Metal intoleransı öyküsü nikel allerjisi olanlarda daha fazla verilse de tek başına nikel duyarlılığını yansıtmada yetersiz kalmaktadır ve genellikle nikel allerji oranını yanlış olarak yükseltmektedir (35, 36, 64). Bu daha çok metallere bağlı iritan reaksiyonlar ve yanlış negatif yama testi reaksiyonlarına bağlanmaktadır (35, 37). Mortz ve ark. (35) yaptıkları çalışmada metal ile egzema tarifleyenlerin %30,7'sinde nikel yama testi (+) liği bulmuşlardır. Schafer ve ark. (64) genel popülasyondan 1141 yetişkinde kontakt duyarlanma oranları ile ilgili yaptıkları çalışmada mücevherat ile intolerans tarifleyenlerde tariflemeyenlere göre daha yüksek oranda nikel (+) liği saptamışlardır (%45 vs %8,8, OR:8,64, %95 CL:5,67-13,17).

Bu çalışmada metal ile allerji öyküsü veren hastaların yalnızca %37'sinde nikel yama testi (+) olarak bulundu. Metal allerji öyküsü verme yönünden kadınlar ile erkekler arasında ileri düzeyde farklılık mevcuttu ($P<,001$). Nikel allerjisi olanlarda metal allerjisi tarifleme oranı daha yüksekti ($P<,05$).

AD olarak rapor edilen olguların çoğunun metal egzema için pozitif öyküsü olan fakat negatif yama testi olan hastalar olduğu öne sürülmüştür (10). Buna sebep olarak atopik derinin sağlıklı deriye göre iritanlara daha duyarlı olması gösterilmektedir (10, 13, 36, 65).

Mattila ve ark. (13)'nin yaptığı çalışmada nikel allerjisi; metal allerji öyküsü verip atopik olmayanlarda %57 oranında iken metal öyküsü veren atopiklerde %52 oranında bulunmuştur. Atopik bireylerin bir şekilde nikel allerjisini fazla rapor ettikleri öne sürülmüştür. Smith-Sivertsen ve ark. (10)'nin çalışmasında atopik bireylerde metal dermatit öyküsü (+), yama testi (-) olanlara daha yüksek oranda rastlanmıştır ($P<,001$).

Bu çalışmada atopik bireyler (%80) atopik olmayan bireylere göre (%38,8) yüksek oranda metal allerji öyküsü verdi ($P<,05$). Metal allerji öyküsü pozitif, yama testi negatif olan hastalara atopiklerde (%60) atopik olmayanlara göre (%23,5) daha fazla rastlandı ($P<,05$).

Uter ve ark. (9)'nin çalışmasında baş; özellikle de kulak lobları nikel duyarlanmasında en fazla riskli, bacak ise en az riskli anatomik bölge olarak rapor edilmiştir. Lam ve ark. (22)'nin çalışmasında gövde ve üst ekstremiteler

tutulunun nikel duyarlılığı için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Başın en sık görülen risk faktörü olmasının sebebi imitasyon mücevherat kullanımına bağlı görülen kulak lobu dermatitidir.

Bu çalışmada nikel (+) hastalarda egzema lokalizasyonu olarak en sık elin palmar bölgesi saptandı (%62,5), bunu el dorsumu (%58,5) ve kol (%20,8) takip etmekteydi. Egzema lokalizasyonları risk faktörü olarak incelendiğinde yalnızca baş bölgesinde artmış bir risk söz konusuydu (16 kat) ve istatistiksel olarak anlamlıydı (OR 16,6, CL 1,75-156,7) ($P<,05$). Bu çalışmadaki veriler Uter ve ark.'nın verileri ile uyumludur.

El egzeması ve nikel allerji arasında ilişki olduğu (32, 35, 83-85) ve nikel duyarlı kadınların el egzeması gelişmesi için daha yatkın olduğu öne sürülmektedir (83, 85). Mortz ve ark. (35) adolesanlarda nikel allerji ile el egzeması arasında güçlü bir birliktelik olduğunu göstermişlerdir ($P<,002$). Josefson ve ark. (84) 30-40 yaşları arasında 369 kadın hastada nikel allerji ve el egzeması arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik yaptıkları çalışmada çocukluk egzeması tariflemeyen nikel pozitif kadınlarda 2 kat fazla el egzeması riski bulmuşlardır fakat bütün katılımcıları incelediklerinde nikel (+) kadınlar ile nikel (-) kadınlar arasında el egzeması gelişimi açısından istatistiksel olarak belirgin fark bulamamışlardır ($P>,05$).

Nielsen ve ark. (85)'nin Danimarkada yürürlüğe giren nikel yasasından sonra el egzeması ve nikel allerji oranlarındaki değişimi saptamak amacı ile 1990 ve 1998 yıllarında, 15-41 yaşları arasındaki popülasyonda yaptıkları çalışmada 1990 senesinde nikel allerji ve nikel AKD ile el egzema öyküsü veren bayanlar arasında belirgin ilişki bulunmuşken ($P>,05$); 1998 yılında böyle bir ilişki saptanamamıştır.

Mattila ve ark.(13) bayanlarda mevcut el egzeması ile nikel allerji arasında bir ilişki gösterememişler, ayrıca nikel allerjisi ile birlikte atopik duyarlanma beraberliğinin el egzeması riskini arttırmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada da el egzeması ile nikel allerjisi arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır. Josefson ve ark. (84)'nın kadınlarda nikel allerji ve el egzeması arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik yaptıkları 20 yıllık gözlem çalışmasında nikel duyarlı olduğunu tarif eden kişilerde el egzeması daha

fazla rapor edilmiş ve bunun tekrarlayan yama testleri ile doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu çalışmada el egzeması nikel allerjik bireylerin %83,3'ünde, allerjik olmayanların ise %88,1'inde mevcuttu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>,05$). Cinsiyete göre bakıldığında da farklılık görülemedi. Metal allerjisi öyküsü verme ve el egzeması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P>,05$).

Nikel şüphesiz bazı mesleklerde önemli bir kontakt alerjendir (70). Kanerva ve ark. (71)'nin 1991-1997 yılları arasında toplanmış 7 yıllık mesleksel AKD verilerinde insidans oranlarını bulmak amacı ile yaptıkları çalışmada nikel bağılı mesleksel AKD oranı %6,9 olarak saptanmış, kadınlarda nikel bağılı mesleksel AKD oranı daha fazla bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda nikel allerji ile uyumlu mesleksel kontakt dermatitler %12 (72), %22,8 (70), %30,7 (73) gibi değişik oranlarda bulunmuştur.

Nikel allerjik bir hastada el egzemasının mevcut olması nikelin mesleksel allerjen olarak rol alma olasılığını arttırmaktadır (7, 70). Shah ve ark. (70)'nin 5 yıl boyunca 368 nikel allerjik hastada nikel bağılı mesleksel maruziyeti saptamak amacı ile yaptıkları çalışmada mesleksel olmayan nikel allerjik grupla karşılaştırdıklarında mesleksel olma ihtimali olan nikel allerjik grupta daha yüksek bir el egzeması prevalansı saptamışlardır ($P<,001$).

Bu çalışmada nikel (+) bireylerin %16'sının nikel mesleksel uyum gösteren egzeması mevcuttu (yemekhane garsonu, satış temsilcisi, temizlik personeli, kuaför). Bu 4 kişiden 3'ü bayandı ve 4'ünde de el egzeması mevcuttu. Tek düze dağılıma bakıldığında (One Sample Kolmogorov Smirrow testi ile), nikel pozitif olanlarda meslek gruplarına göre anlamlı farklılık görülmedi. El egzeması yönünden mesleksel uyum gösteren grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>,05$).

Nikelin allerjen olarak klinik ile uyumlu olduğu meslekler daha çok metal ve/veya ıslak işlerdir (70). Nikele maruziyet için yüksek risk altında olan meslekler; kasiyerler, tezgahçılar, kuaförler, metal çalışanları, temizlikçiler, hazır yemek sanayi çalışanlarıdır (9, 30, 37, 70). Bu çalışmada nikel (+) bireylerde meslek olarak en çok hemşire (n=4), ev hanımı (n=4) ve öğrenci

(n=3) gözlemlendi. Hasta sayısı yetersizliğinden dolayı istatistiksel olarak risk faktörü olabilecek bir meslek gösterilemedi.

Sigara T hücre kaynaklı immün reaksiyonların düzenlenmesinde rol oynamakta ve bu yolla kontakt allerji gelişimini kolaylaştırmaktadır. (68) Dotterud ve ark.(42) kadın içicilerde kontakt duyarlılıkta belirgin artış bulmuşlar (OR 1,42, CL 1,01-1,99) ve sigara içmenin kontakt duyarlanmada risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Regland ve ark. (69)'nın kronik yorgunluk sendromu ve kas ağrısı olan ve bu nedenle immünstimülasyon tedavisi alan 204 bayanda nikel allerji ve sigara ilişkisini araştırdıkları çalışmada immünstimulan tedaviye cevap; nikel allerjik olmayan ve sigara içmeyen grupta, nikel allerjik içicilere göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (P<,05). Ayrıca sigarayı bıraktıktan sonra ya da diyetle nikel alımını azalttıktan sonra şikayetleri gerileyen olgular sunmuşlardır. Bu çalışma ile sigaranın nikel duyarlı bireylerde nikel hiperreaktivitesini tetikleyebildiği gösterilmiştir.

Linneberg ve ark.(68) Danimarkada kontakt allerji ile sigara arasındaki ilişkiyi saptamak için genel popülasyondan 15-69 yaşları arasındaki 1056 kişide yaptıkları çalışmada özellikle de kadınlarda mevcut sigara içimi ile nikel kontakt allerji arasında doz-cevap eğrisi gösteren güçlü bir ilişki saptanmıştır (P<,05). Bu çalışma sigaranın kontakt allerji riskini arttırdığı hipotezini desteklemektedir. Meijer ve ark. (44)'nın yaptığı çalışmada sigara içenler ile içmeyenler arasında nikel ve kobalt duyarlanma oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmada sigara içenler grubu (mevcut sigara içimi bulunanlar ve daha önceden içmiş olanlar) hiç sigara kullanmamış olanlara göre nikel duyarlanma açısından 2,5 kat riskli bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (P<,05). Çoklu regresyon analizinde de sigara içme nikel duyarlanma yönünden risk faktörü olarak görüldü (OR 2.54, 95% CI 1-6.581, P<,05).

Ekonomik nedenlerle kullanımı son yıllarda artan değersiz metal alaşımlardan yapılan diş protezlerinin nikel ile duyarlanmada önemli rol aldığı düşünülmektedir (51). Özşeker ve ark. (51) diş protezinin yerleştirmesinden iki ay sonra anjiyoödem tablosu geliştiren, uygulanan dental seri yama

testinde 3+ nikel duyarlılığı saptanan, protezin çıkarılmasını takiben tüm yakınmaları kaybolan bir olgu sunmuşlardır.

Bu çalışmada nikel (+) hastaların %16,7'sinde dental metal protez kullanım öyküsü mevcuttu. Hiçbirinde protez sonrası gelişebilecek nikel bağı yan etkilere rastlanmadı.

Protezler ile metal duyarlılığı arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Thomas ve ark. (62) 35 yaşında, tibia kırığı sonrasında metal plaka fiksasyonu uygulanan, sonrasında bacağında egzema geliştiren, nikel yama testi (+) bulunan bir olgu sunmuşlardır. Buna benzer başka yayınlar da mevcuttur (56, 61).

Krecisz ve ark.(55) implanta karşı zayıf tolerans gösteren (deri reaksiyonları, deri fistülleri vb.) 14 hastada metal kontakt allerji sıklığını araştırmışlar, 14 hastadan 8 inde metale karşı (7'si nikel karşı) duyarlılık saptamışlardır. Üç hasta tekrar opere edilerek protezleri değiştirilmiş ve operasyon sonrası şikayetleri gerilemiş, fistüllerin iyileşmeye başladığı rapor edilmiştir. Bu çalışma ile protezlerin metal duyarlılığını indüklediği öne sürülmüştür. Bu hipotezi destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (54, 59, 60). Rooker ve ark.(58) ise metal-plastik total kalça replasmanı yaptıkları hastalarda operasyon sonrası duyarlanma prevelanslarında artış bulmadıklarını rapor etmişlerdir. Kutanoz duyarlılığın protez gevşekliğinin sebebi değil daha çok sonucu olabileceğini hatta protezin operasyon öncesi pozitif olan yama testini negatifleştirerek metale tolerans oluşturduğunu savunmuşlardır. Protezin duyarlanmada rolü olmadığını düşünen farklı çalışmalar da mevcuttur (53).

Bu çalışmada nikel (+) hastalarda ortopedik protez görülme sıklığı %1,9 olarak bulundu. Bir hasta dışında diğerlerinde protez sonrası başlayan yan etki ya da protez kaybı saptanmadı. Bu hasta 1 sene önce servikal vertebraya implant uygulanmasından 2 ay sonrasında operasyon bölgesinde başlayan ve hala devam eden kızarıklık, yanma ve zaman zaman kaşıntı şikayetleri tarifliyordu. Hastanın dermatolojik muayenesinde boyun ön yüzde kesi skarı etrafında kızarıklık ve hafif likenifikasyon mevcuttu. Hastaya yapılan nikel yama testi (++) olarak değerlendirildi. Hastanın mevcut

şikayetlerinin implanta bağlı olduğu düşünöldü fakat implant çıkarılmadığı için kesin neden ortaya konulamadı.

Terleme nikel dermatiti oluşması için bir risk faktörüdür. Yaz aylarında nikel duyarlı bireylerin nikel dermatitlerinde kötüleşme olmaktadır (2, 5). Literatürde mevsim farkını istatistiksel olarak gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada nikel allerjisi olanlarda egzemanın mevsimsel farklılık gösterdiği ve daha çok yazın görüldüğü saptandı ($P<,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 78'i kadın, 30'u erkek toplam 108 kontakt dermatitli hastaya, %5 nikel sülfat ile yama testi uygulandı. Nikele karşı pozitif yama test reaksiyonu hastaların % 22,2'sinde (24/108), kadınların % 26,9' unda (21/78), erkeklerin ise % 10'unda (3/30) saptandı.

2) Kadınlar nikel pozitifliği açısından erkeklere göre 3,31 kat fazla riski bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>,05$).

3) Nikel (+) kadınlar da en çok 18-30 yaşları arasındaydı (%41,7), erkeklerde ise böyle bir dağılım görülmedi. Nikel allerjik kadınlarda artan yaşla beraber nikel yama testi pozitiflik oranlarının azaldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>,05$). Erkeklerde ise böyle bir eğri saptanmadı.

4) Tek değişkenli analize göre 18-30 yaş arasındaki bireyler 50 yaş üstü bireylere göre nikel duyarlılığı yönünden 8,5 kat riskli bulundu ve aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($P>,05$). Fakat çok değişkenli analizde (bütün risk faktörleri bir arada değerlendirildiğinde) risk faktörü olarak görülmedi. Nikel pozitiflik riski her 1 yaşta 1,04 kat, her 10 yaşta ise 1,5 kat azalmaktaydı.

5) Nikel duyarlanma açısından 18-30 yaş arası bayanlar 30 yaş üstü bayanlar ile karşılaştırıldığında, 1,68 kat, 40 yaş altı bayanlar 40 yaş üstü bayanlarla karşılaştırıldığında 1,96 kat, 40 yaş altı bayanlar aynı yaş grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında 3,2 kat riskli bulundu ama üçünde de fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P>,05$).

6) Nikel (+)'liği yönünden kulağı delik olan (%20,4; 22/108) ile delik olmayan (%1,9; 2/108) bireyler arasında ileri düzeyde fark mevcuttu ($P<,001$). Kulağı delik olanlar nikel pozitifliği açısından deldirmeyenlere göre 5,2 kat risk oluşturmaktaydı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($P<,05$, tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre).

7) Metal ile allerji öyküsü veren hastaların %37,0'ında nikel yama testi (+) olarak bulundu. Nikel allerjisi olanlarda metal allerjisi tarifleme oranı daha

yüksekti ($P<,05$) Atopik bireyler (%80) atopik olmayan bireylere göre (%38,8) yüksek oranda metal allerjisi öyküsü verdi ($P<,05$). Metal allerji öyküsü pozitif, yama testi negatif olan hastalara atopiklerde (%60) atopik olmayanlara göre (%23,5) daha fazla rastlandı.

8) Nikel (+) hastalarda egzema lokalizasyonu olarak en sık elin palmar bölgesi saptandı (%62,5). Egzema lokalizasyonları risk faktörü olarak incelendiğinde yalnızca baş bölgesinde artmış bir risk söz konusuydu (16 kat) ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<,05$).

9) El egzeması nikel allerjik bireylerin %83,3'ünde, allerjik olmayanların %88,1'inde mevcuttu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P>,05$) Nikel (+) bayanlarda el egzeması en çok öğrenci (%14,3), hemşire (%14,3) ve ev hanımlarında (%14,3) görüldü.

10) Nikel (+) bireylerde meslek olarak en çok hemşire ($n=4$), ev hanımı ($n=4$) ve öğrenci ($n=3$) gözlemlendi. Bu kişilerden %16'sının ($n=4$) nikel mesleksi uyum gösteren egzeması mevcuttu (yemekhane garsonu, satış temsilcisi, temizlik personeli, kuaför). El egzeması yönünden mesleksi uyumlu grup ile olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tek düze (uniform) dağılıma bakıldığında nikel pozitif olanlarda meslek gruplarına göre anlamlı farklılık görülmedi ($P>,05$).

11) Atopik dermatitli hastalar ile atopik olmayanlar arasında nikel pozitifliği yönünden fark bulunmadı ($P>,05$).

12) Sigara içenler grubu (mevcut sigara içimi bulunan ve daha önce içmiş olanlar), hiç sigara kullanmamış olanlara göre nikel duyarlanma açısından 2,5 kat riskli bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<,05$, tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre).

13) Bütün risk faktörleri incelendiğinde (çoklu regresyon) sadece sigara durumu ve kulak deldirme risk faktörü olarak bulundu ($P<,05$).

14) Nikel allerjisi olanlarda egzemanın mevsimsel farklılık gösterdiği ve daha çok yazın görüldüğü saptandı ($P<,05$).

KAYNAKLAR

1. Guy RH, Hostynek JJ, Hinz RS, Lorence CR. Metals and the Skin. New York: Marcel Dekker, 1999:283-311.
2. Atmanoğlu N. Kontakt Dermatit. İstanbul: Hürriyet Ofset, 1988:283-295.
3. Beck MH, Wilkinson SM. Contact Dermatitis: Allergic. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). Rook's Textbook of Dermatology. 7th edition, Oxford: Blackwell Science, 2004:20.37-20.39.
4. Grandjean P, Nielsen GD, Andersen O. Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach HI, Menne T (eds.) Nickel and the skin: immunology and toxicology. US: CRC Press, 1989; 10-20.
5. Fisher AA. Contact Dermatitis. 3.rd edition, Philadelphia: Lea and Febiger, 1986:745-760.
6. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy-a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. Chem Res Toxicol 2010;23(2):309-18.
7. Schram SE, Warshaw EM, Laumann A. Nickel hypersensitivity: a clinical review and call to action. Int J Dermatol 2010;49(2):115-125.
8. Scheman A, Jacob S, Zirwas M, Warshaw E, Nedorost S, Katta R, Cook J, Castanedo-Tardan MP. Contact Allergy: alternatives for the 2007 North American contact dermatitis group (NACDG) Standard Screening Tray. Dis Mon 2008;54(1-2):7-156.
9. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Geier J, Schnuch A. Risk factors for contact allergy to nickel - results of a multifactorial analysis. Contact Dermatitis 2003;48(1):33-8.
10. Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund EJ. 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(5 Pt 1):726-35.

11. Nielsen NH, Menné T. Nickel sensitization and ear piercing in an unselected Danish population. Glostrup Allergy Study. *Contact Dermatitis* 1993;29(1):16-21.
12. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Vølund A, Menné T. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* 2002;146(4):636-42.
13. Mattila L, Kilpeläinen M, Terho EO, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Prevalence of nickel allergy among Finnish university students in 1995. *Contact Dermatitis* 2001;44(4):218-23.
14. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The association between hand eczema and nickel allergy has weakened among young women in the general population following the Danish nickel regulation: results from two cross-sectional studies. *Contact Dermatitis* 2009;61(6):342-8.
15. Thyssen JP, Johansen JD, Carlsen BC, Menné 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(5):799-805.
16. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 2000;105(1):e3.
17. Akasya E, Özkaya Bayazit E. Avrupa standart yama testi serisi. *TURKDERM* 2001;35(4): 265-276.
18. Liden C, Bruze M, Menne T. Metals. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin JP (eds.). *Contact Dermatitis*. 4 th edition, Berlin: Springer, 2006;537-546.
19. Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002;46(1):17-23.

20. Van Hoogstraten IM, Andersen KE, Von Blomberg BM, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, Kraal G, Lahti A, et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991;85(3):441-5.
21. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol* 2003;149(6):1214-20.
22. Lam WS, Chan LY, Ho SC, Chong LY, So WH, Wong TW. A retrospective study of 2585 patients patch tested with the European standard series in Hong Kong (1995-99). *Int J Dermatol* 2008;47(2):128-33.
23. Akyol A, Boyvat A, Peksari Y, Gürgey E. Contact sensitivity to standard series allergens in 1038 patients with contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2005;52(6):333-7.
24. Freireich-Astman M, David M, Trattner A. Standard patch test results in patients with contact dermatitis in Israel: age and sex differences. *Contact Dermatitis* 2007;56(2):103-7.
25. Silverberg NB, Licht J, Friedler S, Sethi S, Laude TA. Nickel contact hypersensitivity in children. *Pediatr Dermatol* 2002;19(2):110-3.
26. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. Nickel allergy in Danish women before and after nickel regulation. *N Engl J Med* 2009;360(21):2259-60.
27. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol* 2004;123(6):1025-9.
28. Schram SE, Warshaw EM. Genetics of nickel allergic contact dermatitis. *Dermatitis* 2007;18(3):125-33. Review.
29. Menné T, Holm NV. Nickel allergy in a female twin population. *Int J Dermatol* 1983;22(1):22-8.

30. Lu LK, Warshaw EM, Dunnick CA. Prevention of nickel allergy: the case for regulation? *Dermatol Clin* 2009;27(2):155-61. Review.
31. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, Heinrich J, Behrendt H, Ring J, Wichmann E, Illig T, Weidinger S. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008;128(6):1430-5.
32. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population-prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007;57(5):287-99. Review
33. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr, Maibach HI, Belsito DL, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Mathias CG, Deleo VA, Rietschel RL, Marks J. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis* 2009;20(3):149-60.
34. Cheng TY, Tseng YH, Sun CC, Chu CY. Contact sensitization to metals in Taiwan. *Contact Dermatitis* 2008;59(6):353-60.
35. 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(5):359-64.
36. Fors R, Persson M, Bergström E, Stenlund H, Stymne B, Stenberg B. Nickel allergy-prevalence in a population of Swedish youths from patch test and questionnaire data. *Contact Dermatitis* 2008;58(2):80-7.
37. Meding B. Epidemiology of nickel allergy. *J Environ Monit* 2003;5(2):188-9. Review.
38. Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther* 2004;17(4):321-7. Review.
39. Thyssen JP, Jensen CS, Johansen JD, Menné T. Results from additional nickel patch test readings in a sample of schoolgirls from the general population. *Contact Dermatitis* 2008;59(5):317-8.

40. Kalimo K, Mattila L, Kautiainen H. Nickel allergy and orthodontic treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(5):543-5.
41. Todd DJ, Burrows D. Nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous nickel contact. *Ulster Med J* 1989;58(2):168-71.
42. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007;56(1):10-5.
43. Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E, Kanerva L, Hensten-Pettersen A. Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;109(2):148-54.
44. Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widström L. Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. *Contact Dermatitis* 1995;32(3):147-9.
45. Rahilly G, Price N. Current Products and Practice: Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod* 2003;30(2):171-174.
46. Volkman KK, Inda MJ, Reichl PG, Zacharisen MC. Adverse reactions to orthodontic appliances in nickel-allergic patients. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(4):480-4.
47. De Silva BD, Doherty VR. Nickel allergy from orthodontic appliances. *Contact Dermatitis* 2000;42(2):102-3.
48. Noble J, Ahing SI, Karaiskos NE, Wiltshire WA. Nickel allergy and orthodontics, a review and report of two cases. *Br Dent J* 2008;204(6):297-300. Review.
49. Feilzer AJ, Laeijendecker R, Kleverlaan CJ, van Schendel P, Muris J. Facial eczema because of orthodontic fixed retainer wires. *Contact Dermatitis* 2008;59(2):118-20.
50. Pazzini CA, Júnior GO, Marques LS, Pereira CV, Pereira LJ. Prevalence of nickel allergy and longitudinal evaluation of periodontal

abnormalities in orthodontic allergic patients. *Angle Orthod* 2009;79(5):922-7.

51. Özşeker F, Gelincik AA, Büyüköztürk S, Ak G. Nikel İçeren Dental Proteze Karşı Alerjik Reaksiyon: Bir Olgu Nedeniyle. *Astım Allerji İmmünoloji* 2006;4(1):26-29.
52. Gawkrödger DJ. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. *Br J Dermatol* 2003;148(6):1089-1093.
53. Thyssen JP, Jakobsen SS, Engkilde K, Johansen JD, Søballe K, Menné T. The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop* 2009;80(6):646-52.
54. Antony FC, Holden CA. Metal allergy resurfaces in failed hip endoprostheses. *Contact Dermatitis* 2003;48(1):49-50.
55. Krecisz B, Świerczyńska MK, Mitura KB. Allergy to metals as a cause of orthopedic implant failure. *IJOMEH* 2006;19(3):178–180.
56. Dietrich KA, Mazoochian F, Summer B, Reinert M, Ruzicka T, Thomas P. Intolerance reactions to knee arthroplasty in patients with nickel/cobalt allergy and disappearance of symptoms after revision surgery with titanium-based endoprostheses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(5):410-3. Review.
57. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(3):428-36. Review.
58. Rooker GD, Wilkinson JD. Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1980;62-B(4):502-5.
59. Granchi D, Cenni E, Tigani D, Trisolino G, Baldini N, Giunti A. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. *Biomaterials* 2008;29(10):1494-500.

60. Deutman R, Mulder TJ, Brian R, Nater JP. Metal sensitivity before and after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(7):862-5.
61. Kanerva L, Förström L. Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. *Contact Dermatitis* 2001;44:10.
62. Thomas P, Gollwitzer H, Maier S, Rueff F. Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity in a nickel allergic patient. *Contact Dermatitis* 2006;54:222–225.
63. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, Sas A, Temesvári E, Kárpáti S. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(11):1346-55.
64. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001;56(12):1192-1196.
65. Dotterud LK, Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatr* 1995;84(4):402-6.
66. Wahlberg JE. Nickel allergy and atopy in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1975;1(3):161-5.
67. Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM, Taylor JS, Rietschel RL, Maibach HI, Belsito DV, Fowler JF Jr, Storrs FJ, DeLeo VA, Marks JG Jr, Mathias CG, Pratt MD, Sasseville D. Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001-2004. *Arch Dermatol* 2008;144(10):1329-36.
68. Linneberg A, Nielsen NH, Menné T, Madsen F, Jørgensen T. Smoking might be a risk factor for contact allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):980-4.
69. Regland B, Zachrisson O, Stejskal V, Gottfries CG. Nickel Allergy is Found in a Majority of Women with Chronic Fatigue Syndrome and Muscle Pain—and may be Triggered by Cigarette Smoke and Dietary Nickel Intake. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2000;8(1): 57–65.

70. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Nickel as an occupational allergen. A survey of 368 nickel-sensitive subjects. *Arch Dermatol* 1998;134(10):1231-6.
71. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A. Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermat* 2000;11(3):155-60.
72. Shum KW, Meyer JD, Chen Y, Cherry N, Gawkrödger DJ. Occupational contact dermatitis to nickel: experience of the British dermatologists (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) surveillance schemes. *Occup Environ Med* 2003;60(12):954-7.
73. Kiec-Swierczynska M. Occupational allergic contact dermatitis in Lodz: 1990-1994. *Occup Med (Lond)* 1996;46(3):205-8.
74. Skoet R, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, Agner T. A survey of occupational hand eczema in Denmark. *Contact Dermatitis* 2004;51(4):159-66.
75. Thyssen JP, Milting K, Bregnhøj A, Søsted H, Duus Johansen J, Menné T. Nickel allergy in patch-tested female hairdressers and assessment of nickel release from hairdressers' scissors and crochet hooks. *Contact Dermatitis* 2009;61(5):281-6.
76. Sutthipisal N, Mcfadden JP, Cronin E. Sensitization in atopic and non-atopic hairdressers with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1993;29(4):206–209.
77. Saito T, Hokimoto S, Oshima S, Noda K, Kojyo Y, Matsunaga K. Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2009;10(1):17-22.
78. Iijima R, Ikari Y, Amiya E, Tanimoto S, Nakazawa G, Kyono H, Hatori M, Miyazawa A, Nakayama T, Aoki J, Nakajima H, Hara K. The impact of metallic allergy on stent implantation: metal allergy and recurrence of in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2005;104(3):319-25.

79. Hillen U, Haude M, Erbel R, Goos M. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 2002;47(6):353-6.
80. Svedman C, Ekqvist S, Möller H, Björk J, Pripp CM, Gruvberger B, Holmström E, Gustavsson CG, Bruze M. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries. *Contact Dermatitis* 2009;60(3):158-64.
81. Khan SF, Sherbondy MA, Ormsby A, Velanovich V. Occlusion of metallic biliary stent related to nickel allergy. *Gastrointest Endosc* 2007;66(2):413-4.
82. Meding B, Lidén C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults. Results from a population survey in Stockholm. *Contact Dermatitis* 2001;45(6):341-5.
83. Josefson A, Färm G, Magnuson A, Meding B. Nickel allergy as risk factor for hand eczema: a population-based study. *Br J Dermatol* 2009;160(4):828-34.
84. Josefson A, Färm G, Stymne B, Meding B. Nickel allergy and hand eczema--a 20-year follow up. *Contact Dermatitis* 2006;55(5):286-90.
85. Nielsen NH, Linneberg A, Menné T, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. The association between contact allergy and hand eczema in 2 cross-sectional surveys 8 years apart. *Contact Dermatitis* 2002;47(2):71-7.
86. Nilsson EJ, Knutsson A. Atopic dermatitis, nickel sensitivity and xerosis as risk factors for hand eczema in women. *Contact Dermatitis* 1995;33(6):401-6.
87. Bryld LE, Agner T, Menne T. Relation between vesicular eruptions on the hands and tinea pedis, atopic dermatitis and nickel allergy. *Acta Derm Venereol* 2003;83:186–188.
88. Wöhrl S, Kriechbaumer N, Hemmer W, Focke M, Brannath W, Götz M, Jarisch R. A cream containing the chelator DTPA

(diethylenetriaminepenta-acetic acid) can prevent contact allergic reactions to metals. *Contact Dermatitis* 2001;44(4):224-8.

89. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406-416.
90. Çakmak HB. Kontakt dermatitli hastalarda patch test sonuçları. Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, 2001.

