

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KONTAKT DERMATİTLİ OLGULARDA TOPIKAL İLAÇLARA  
BAĞLI KONTAKT DUYARLILIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bilge BÜLBÜL ŞEN**

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayşe BOYVAT**

**ANKARA  
2009**

## **KABUL VE ONAY**

## ÖNSÖZ

Allerjik kontakt dermatit deriye temas eden maddelere karşı gelişen geç tip bir hipersensitivite reaksiyonudur. Allerjik kontakt dermatite en sık neden olan allerjenler zaman içinde değişiklik göstermektedir. Günümüzde topikal tedavilere bağlı kontakt duyarlılık ön plana çıkmaya başlamıştır. Ülkemizde allerjik kontakt dermatit ön tanısı ile patch test yapılan hastalarda kontakt duyarlılık oranları ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık insidansını değerlendirmek amacıyla planlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve katkıları nedeniyle başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aynur Akyol olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın bütün öğretim üyelerine, gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tez çalışmamın her aşamasında her türlü ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen sorumlu tez hocam Prof. Dr. Ayşe Boyvat'a ve sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire ve personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilge BÜLBÜL ŞEN

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kontakt Dermatit.....	3
2.2. Allerjik Kontakt Dermatit .....	3
2.3. Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.4. Kontakt Allerjenler.....	5
2.5. Tanı.....	6
2.5.1. Anamnez .....	6
2.5.2. Fizik Muayene .....	7
2.5.3. Patch Test .....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. Hasta Seçimi .....	12
3.2. Çalışma Planı.....	12
3.3. İstatistiksel Analiz .....	14
4. BULGULAR.....	15
4.1. Yaş .....	15
4.2. Cinsiyet.....	15
4.3. Hastalık Süresi .....	16
4.4. Lezyonların Lokalizasyonu .....	16
4.5. Hastalık Türü .....	16
4.6. Patch Test Sonuçları .....	18
4.6.1. Patch Test Pozitiflik Oranları.....	18
4.6.2. Medikamentlere Göre Patch Test Pozitiflik Oranları.....	18

4.6.3. Hastaların Kendi İlaçları İle Patch Test Pozitiflik Oranları .....	20
4.6.4. Yaşa Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları .....	27
4.6.5. Cinsiyete Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları .....	28
4.6.6. Hastalık Türüne Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları.....	28
4.6.7. Lokalizasyona Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları.....	29
4.6.8. Çoklu Patch Test Pozitiflik Oranları .....	30
4.6.9. Topikal Antibakteriyellerle Patch Test Pozitiflik Birlikteliği .....	31
4.6.10. Topikal Antifungallerle Patch Test Pozitiflik Birlikteliği .....	31
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇLAR.....	52
ÖZET.....	54
SUMMARY .....	56
KAYNAKLAR .....	58
EKLER.....	69
Ek.1. Etik Kurul Onayı.....	69
Ek.2. Avrupa Standart Patch Test Serisi.....	71
Ek.3. Medikament Patch Test Serisi .....	72

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**AKD:** Allerjik kontakt dermatit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 3.1.</b> Hastalara Avrupa standart patch test serisi, Medikament patch test serisi ve bazı hastalara kullanmış oldukları topikal ilaçlarla test yapıldı.....	12
<b>Şekil 3.2.</b> Avrupa standart patch test serisi.....	12
<b>Şekil 3.3.</b> Medikament patch test serisi .....	13
<b>Şekil 4.1.</b> Venöz yetmezlik ve bacak ülseri nedeniyle çeşitli topikal ilaçlar kullanan hastanın klinik tablosu (a), standart seri, medikament serisi ve bacak ülseri serisi ile yapılan patch test (b) ve 96. saatte çok sayıda alerjenle saptanan patch test pozitiflikleri (c).....	21
<b>Şekil 4.2.</b> Venöz yetmezlik nedeniyle çeşitli topikal ilaçlar kullanan hastanın klinik tablosu (a) basitrasın, polimiksin B sülfat, caine miks III ve neomisinle saptanan patch test pozitiflikleri (b,c,d).....	22
<b>Şekil 4.3.</b> Eldeki kesi nedeniyle Furacin pomad kullanımı sonrasında AKD gelişen ve patch testinde nitrofurazon ve Furacin pomadın kendisi ile pozitiflik saptanan hastanın klinik tablosu (a,b) .....	22
<b>Şekil 4.4.</b> Staz ülseri nedeniyle çeşitli topikal ilaçlar kullanan hastanın klinik görünümü (a,b,c), kullandığı topikal ilaçlar (d) ve nitrofurazonla patch test pozitifliği (e) .....	23
<b>Şekil 4.5.</b> Kulak deldirme sonrasında Furacin pomad kullanımı nedeniyle AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve nitrofurazonla patch test pozitifliği (b) .....	24
<b>Şekil 4.6.</b> Diabetik ülser debrütmanı sonrasında Furacin pomad kullanımı nedeniyle AKD gelişen hastanın klinik tablosu (c) ve nitrofurazonla patch test pozitifliği (d).....	24
<b>Şekil 4.7.</b> Unguis inkarinatus nedeniyle topik olarak penisilin tozu kullanımı sonrasında AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve penisilinle patch test pozitifliği (b).....	24
<b>Şekil 4.8.</b> Tinea pedis ve kaşıntı nedeniyle İmazol krem, Dermotrosyd krem ve Fenistil jel kullanımı sonrasında AKD gelişen hastanın	





## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 3.1.</b> Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'na göre patch test değerlendirme kriterleri.....	<b>12</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik özellikleri .....	<b>15</b>
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı.....	<b>16</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların hastalık türüne göre dağılımı.....	<b>17</b>
<b>Tablo 4.4.</b> Medikamentlere göre patch test pozitiflik oranları.....	<b>19</b>
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların kendi kullandıkları topikal ilaçlarla patch test pozitiflikleri .....	<b>20</b>
<b>Tablo 4.6.</b> Yaş gruplarına göre medikament patch test pozitiflik oranları .....	<b>27</b>
<b>Tablo 4.7.</b> Yaş gruplarına göre nitrofurazon patch test pozitiflik oranları .....	<b>27</b>
<b>Tablo 4.8.</b> Cinsiyete göre medikament patch test pozitiflik oranları.....	<b>28</b>
<b>Tablo 4.9.</b> Hastalık türüne göre medikament patch test pozitiflik dağılımı.....	<b>29</b>
<b>Tablo 4.10.</b> Lezyon dağılımına göre medikament patch test pozitiflik oranları.....	<b>30</b>
<b>Tablo 4.11.</b> Yaş gruplarına göre çoklu patch test pozitiflik oranları .....	<b>30</b>

## 1. GİRİŞ

Allerjik kontakt dermatit (AKD) deriye temas eden maddelere karşı gelişen geç tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak meydana gelen kontakt dermatit şeklidir. Özellikle sanayileşmiş toplumlarda günlük yaşamda karşı karşıya kalınan duyarlandırıcıların sayısı arttıkça AKD insidansı da artış göstermektedir. Kontakt duyarlılığa neden olan allerjenler metaller, kozmetikler, koku maddeleri, koruyucular, tekstil ürünleri, lastik maddeler, yapıştırıcı ve reçineler, bitkiler ve topikal tedaviler olarak gruplandırılabilirler. AKD'e en sık neden olan allerjenler zaman içinde hem yeni allerjenlerin ortaya çıkmasıyla hem de eski allerjenlerin kullanım alanlarının değişmesi ile birlikte değişiklik göstermektedir. Geçmişte en sık kontakt allerjiye neden olan maddeler endüstriyel allerjenlerken günümüzde kozmetik ürünlere ve topikal tedavilere bağlı kontakt duyarlılık ön plana çıkmaya başlamıştır. AKD üzerindeki bilgiler arttıkça dermatit insidansını azaltmak için bazı yasal sınırlamalar getirilmiştir. Endüstriyel maddelerde yer alan allerjenlere bağlı duyarlılık uygulanan sınırlamalar ve koruyucu önlemlerle azaltılabilmektedir. Kozmetik ürünlerin kullanımı ise giderek artmakta ve hem kozmetikler hem de topik tedaviler deriye direk olarak uygulandıklarından, temas süresi uzun olduğundan ve özellikle topik tedavilerde yer alan allerjenler deri bütünlüğü bozulan alanlara uygulandıklarından sık duyarlanma oluşturmakta ve önemleri de giderek artmaktadır. Staz ekzeması, kronik otitis eksterna gibi kronik hastalık nedeni ile uzun süreli tedavi gören kişilerde kullanılan topik tedavilere bağlı AKD gelişimi sık karşılaşılan bir sorundur. Topikal tedavilerde yer alan neomisin, basitrasin, kinolinler gibi antibakteriyel etkili maddeler, lanolin, kortikosteroidler, lokal anestezipler, çeşitli koruyucular ve koku maddeleri kontakt duyarlılığa neden olabilirler. Bir ilaca karşı duyarlılık onun allerjenik potansiyeline, ilacın ulaşılabilirliği ve kullanım sıklığına bağlıdır. İlaçların reçete edilme alışkanlıkları ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik göstermektedir. Yeni ilaçların kullanıma girmesi, topikal ajanların duyarlılık potansiyellerinin fark edilmesi ve bunun sonucunda hekimlerin topikal ilaç seçiminde değişiklikler olması ile zaman içinde AKD'ten en sık sorumlu olan topikal ilaçların listesi değişmektedir. Kontakt duyarlılık insidansı ile ilgili Türkiye verilerini

bildiren çalışmalar olmakla birlikte topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık insidansını değerlendirmek amacıyla planlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kontakt Dermatit

Kontakt dermatit deriye temas eden maddelere bağlı olarak gelişmektedir (1). Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastalar arasında kontakt dermatit prevalansı %5-10 arasında değişmektedir (1).

Kontakt dermatit

- İrritan kontakt dermatit
- Allerjik kontakt dermatit
- Fototoksik kontakt dermatit
- Fotoallerjik kontakt dermatit olarak sınıflandırılabilir.

AKD dışında topikal tedavilere bağlı hafif irritasyon olarak değerlendirilebilecek geçici yanma, batma veya kızarıklık gelişebilir. Tretinoin, 5-florourasil, antralin, salisilik asit, alkol gibi bazı ürünler yapıları veya taşıyıcısı ile normal veya inflame deriye uygulandıklarında iritan reaksiyona neden olabilirler (11). Bu çalışmada iritan kontakt dermatit üzerinde durulmamaktadır.

### 2.2. Allerjik Kontakt Dermatit

AKD deriye temas eden maddelere karşı gelişen geç tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kontakt dermatit şeklidir (1). AKD genel popülasyonda % 1-10 arasında bulunmaktadır (1). Özellikle sanayileşmiş toplumlarda karşı karşıya kalınan duyarlandırıcıların sayısı arttıkça AKD insidansı da artmaktadır (1).

AKD kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Çocuklarda ve yaşlılarda potent allerjenlerle karşılaşma riski az olduğundan allerjik kontakt dermatit gelişiminin daha nadir olduğu düşünölmektedir (1). AKD ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma olmasına rağmen genel olarak topikal ilaçlara yönelik spesifik çalışmalar sınırlı ve yetersizdir. İlaçlara bağlı AKD'in genel popülasyondaki prevalans tam olarak bilinmemektedir (2).

### 2.3. Etyoloji ve Patogenez

AKD’te dermatit tablosu oluşmadan önce kontakt duyarlılığın oluşması gereklidir. Çok sayıda kişi potent allerjenlere maruz kaldığı halde kontakt duyarlılık sadece bazı kişilerde ve bazı allerjenlere karşı oluşmaktadır. Genel olarak bir madde ile duyarlanma riski kişinin yatkınlığına, maddenin kimyasal yapısına, temas süresine, deriye penetre olan allerjen miktarına ve konsantrasyonuna bağlıdır (1). Kontakt duyarlılığa karşı bünyesel yatkınlığın genetikle ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte bu yönde yapılan HLA çalışmalarda belli bir risk grubu saptanamamıştır. Kontakt duyarlılığın gelişiminde kişisel yatkınlığın dışında lokal faktörler de önemlidir. Hasarlı deride potansiyel allerjenlerin penetrasyonu daha kolay olacağı için duyarlanma riski de daha fazladır. Bu nedenle deri bütünlüğünün bozulmuş olması AKD gelişimini kolaylaştırmaktadır (1).

Kontakt duyarlılığa neden olan maddeler düşük molekül ağırlıklı, epidermal veya serum proteinleri ile birleştikten sonra antijen özelliği kazanan hapten yapısındaki maddelerdir (1). Bir kimyasal maddenin antijen olarak rol oynayabilmesi için öncelikle stratum korneumu geçmesi gereklidir. Sadece moleküler ağırlığı 500 Da altındaki maddeler stratum korneuma penetre olabildiklerinden genel olarak kontakt allerjenlerin düşük molekül ağırlıklı moleküller olduğu kabul edilir. Stratum korneumdan geçişi kolaylaştıran diğer bir faktör ise lipide çözünebilirliktir. Bu nedenle tümü olmasa da allerjenlerin çoğu küçük lipofilik maddelerdir (1).

Deriye penetre olan antijen 6 saat içinde epidermiste bulunan langerhans hücrelerinin yüzeyindeki HLA klas II antijenine bağlanır ve langerhans hücrelerinde bir dizi değişikliğe neden olur. Langerhans hücreleri antijeni afferent lenfatikler boyunca bölgesel lenf nodlarının parakortikal bölgesine taşırlar ve T lenfositlere sunarlar. Antijen sunumu sırasında langerhans hücrelerinin T lenfositlerle etkileşimi sonucunda çok sayıda sitokin açığa çıkar. Langerhans hücrelerinden ve keratinositlerden salınan IL-1 ve T lenfositlerden salınan IL-2’nin etkisi ile lenf nodlarında antijen spesifik Th1, CD4 pozitif, CD8 pozitif T lenfosit proliferasyonu gerçekleşir (3). Bu antijen spesifik T lenfositler efferent lenfatikler yoluyla tüm vücuda yayılırlar ve bu arada deriye de gelirler. Duyarlanma için gereken süre 5-25 gündür. Bir kez kontakt duyarlılık geliştiğinde allerjenle her karşılaşmada allerjik

kontakt dermatit ortaya çıkar. Duyarlanmış kişi aynı antijenle tekrar karşılaştığında antijen langerhans hücreleri tarafından deride ve bölgesel lenf nodlarında bulunan daha önceden duyarlanmış T lenfositlerine sunulur. Allerjen spesifik T helper hücrelerinden açığa çıkan IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 ve interferon gibi bir grup sitokin ile inflamatuvar cevap gelişir ve 24-48 saat içinde AKD'in klinik bulguları oluşur. Çok az miktardaki allerjen bile geç tip hipersensitivite reaksiyonunu tetikleyebilir. AKD'te lezyonlar sitokin salınımı ve duyarlı lenfositlerin dolaşım yolu ile vücuda yayılımı nedeni ile temas bölgelerinden çevreye yayılma eğilimi gösterir. Bu bulgu AKD ile iritan kontakt dermatit ayırımında da faydalıdır (1).

Bir kimyasal maddeye karşı duyarlanma gelişimi için gereken süre maddenin duyarlandırıcılık potansiyeline göre değişiklik gösterir. Günlük yaşantımızda sık karşılaştığımız maddelerin çoğuna karşı duyarlanma son derece nadir olarak genellikle uzun yıllar süren temaslardan sonra gelişmektedir. Dinitroklorobenzen gibi kuvvetli duyarlandırıcıların yüksek konsantrasyonda uygulanmasında ise bu süre çok kısadır. Tek temasdan 5-7 gün sonra temas eden kişilerin % 90'unda duyarlanma gelişir. Çevremizde çok yaygın olarak bulunan allerjenlere ve kuvvetli duyarlandırıcılara karşı kazanılan duyarlılık kalıcı olma eğilimindeyken, daha az rastlanılan hafif duyarlandırıcılara karşı kazanılan duyarlılık tekrarlayan temaslardan olmazsa zaman içinde kaybolabilir (1).

## **2.4. Kontakt Allerjenler**

Günümüzde bilinen kontakt allerjen sayısı oldukça fazladır ve listeye her geçen gün yenileri eklenmektedir. Kontakt duyarlılığa neden olan allerjenler metaller, kozmetikler, koku maddeleri, koruyucular, tekstil ürünleri, lastik maddeler, yapıştırıcı ve reçineler, bitkiler ve topikal tedaviler olarak gruplandırılabilirler (1).

Topikal antibiyotikler, antifungaller, antihistaminikler, antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve lokal anestezipler ile kontakt duyarlılık gelişebildiği bilinmektedir (4-10). Topikal ilaçların içerisinde yer alan aktif maddeler, taşıyıcılar, koruyucular ve koku maddelerinin hepsi kontakt duyarlılığa neden olabilir.

## 2.5. Tanı

AKD tanısının konulması için kişide belli allerjenlere karşı geç tip reaksiyonunun patch testlerle gösterilmesi gerekir. Kişinin saptanan allerjenle temasının olması ve hastanın lezyonlarının klinik görünümünün ve lokalizasyonunun bu temasa açıklanabilmesi ile tanı kesinlik kazanmaktadır.

### 2.5.1. Anamnez

AKD tanısının konulabilmesi için öncelikle çok ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene gerekir. Herhangi bir nedenle deriye temas eden her türlü madde kontakt duyarlılığın nedeni olabilir (11). Hastanın mesleği, hobileri kullandığı kişisel bakım ürünleri, kozmetik ürünler kontakt dermatite neden olan allerjenlerin aydınlatılması için önemli ipuçları sağlayabilir (1). AKD'li olguları değerlendirilirken hastanın kullanmakta olduğu topikal tedavi ajanları da gözden geçirilmelidir. Hastalara göz damlası veya kulak damlası gibi tedaviler özellikle sorulmadığından gözden kaçırılabilir. Reçetesiz satılan topikal ilaçların artması, hastanın hikayesindeki eksiklikler gibi nedenler topikal tedaviye bağlı kontakt dermatit tanısını zorlaştırılabilir. Hasta sadece en son kullandığı ilaçları söyleyebilir, tedavinin kronolojisini unutabilir veya reçete edilmemiş veya bir arkadaşı veya yakınından aldığı kremleri kullandığını gizleyebilir. Hastaya bu bilgilerin neden önemli olduğunun açıklanması faydalıdır. Hasta deri yüzeyine uyguladığı her ürünü getirmeye teşvik edilmelidir (11).

Hastanın hangi hastalık nedeniyle topikal ilaç kullandığı öğrenilmelidir çünkü bazı kronik ekzematöz durumları olan hastalarda topikal ilaçlara bağlı AKD daha sık olarak görülmektedir. Özellikle kronik venöz yetmezlik, bacak ülseri ve kronik otitis eksterna gibi kronik bir hastalık nedeni ile uzun süreli tedavi gören kişilerde kullanılan topik tedavilere bağlı AKD gelişme potansiyeli daha sıktır (12-14).

Venöz staz ve bacak ülserli hastalarda uygulanan herhangi bir ürüne karşı allerjik kontakt dermatit gelişimi %50 ile %85 arasında sık olarak bildirilmektedir. (15-30). Staz dermatiti ve AKD morfolojik olarak benzer görünebilirler. Klinisyen bu konuda dikkatli olmalıdır. Bozulmuş deri bariyeri, ilacın uzamış kullanımı ve

uzun sürelerle oklüzyon şeklinde uygulanmasının bu hasta popülasyonlarında AKD gelişimine predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir (2).

Kronik otitis eksternalı hastalarda da uzamış ilaç kullanımına bağlı AKD gelişebilmektedir. Bu hasta grubunda AKD prevalansını değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Pigatto ve ark. (31) % 23.5, Devos ve ark. (32) % 27.8 oranında topikal ilaçlara veya topikal ilaçların içeriklerine karşı duyarlılık saptamışlardır.

Herhangi bir travma sonrası veya cerrahi operasyon nedeniyle oluşan yaralara uygulanan topikal tedavilere bağlı olarak AKD gelişebilmektedir (33-35). Duyarlılık sıklığındaki yüksekliğin deri bütünlüğünün bozulmasıyla duyarlanma ihtimalinin artması sonucu olduğu düşünülmektedir (33).

Hastanın uygulanan topikal tedaviden sonra lezyonların kötüleştiğini belirtmesi önemli bir ipucu olabilir. Bu nedenle reçete edilen veya reçetesiz kullanılan topikal tedavi sonrasında iyileşme göstermeyen veya lezyon bölgesinde ekzematize değişiklikler gelişen hastalarda topikal ilaçlara bağlı kontakt dermatitten şüphelenilmelidir(11).

Topikal ilaçlara karşı duyarlanmadan direkt uygulamalardan başka yolla maruziyetler de sorumlu olabilmektedir. Örneğin ilaçlı bir spreye karşı hava yolu ile kontakt dermatit gelişebilir. Başka bir bireye topikal bir tedavi uygulanma nedeniyle el ekzaması gelişebilir (36,37).

Bazı meslek gruplarında topikal ilaçlara bağlı duyarlılık görülebilmektedir. Hemşirelik, eczacılık, ilaç üretimi ve veterinerlik gibi ilaçlarla direkt temas gerektiren işlerde çalışanlarda ilaç allerjisi gelişme potansiyeli fazladır. Bu nedenle anamnez alınırken hastalara meslekleri de sorulmalıdır (38,39).

### **2.5.2. Fizik Muayene**

Fizik muayene iyi aydınlanmış bir ortamda gerçekleştirilmelidir. Topikal bir ürün kullanımı sırasında inflamasyon gelişen bir bölge değerlendirilirken klinik olarak kontakt dermatit şüphesi de akla gelmelidir. Lezyonların lokalizasyonunun ve morfolojik özelliklerinin AKD'in nedenini ortaya çıkarmada yol gösterici olabileceği unutulmamalıdır. Tedaviye bağlı gelişen bir AKD'in klinik görünümü akut, subakut



veya kronik ekzema şeklinde karşımıza çıkabilir (1). Akut AKD temastan 24-48 saat sonra ortaya çıkar. Kaşıntı, eritem, ödem, papüloveziküler lezyonlar, sulantı ve kurut oluşumu izlenir. Şiddetli olgularda bül oluşumu izlenebilir. Subakut dermatitte klinik olarak veziküller, sulantı ve kurut oluşumu azalmıştır, eritem, skuam ve fissürlerden oluşan daha hafif bir tablo izlenir. Kronik dermatitte ise isminden de anlaşılacağı gibi tablo kronikdir. Antijen saptanamadığında veya çok sık karşılaşılan antijenlerden korunma mümkün olmadığından antijenle temas devam eder ve remisyon eğilimi izlenmez. Klinik olarak deride likenifikasyon, kuruluk, skuam ve ekskoriasyonlar izlenir. Ragat oluşumları ve hiperpigmentasyon gelişebilir. Potent kontakt duyarlandırıcılar akut reaksiyonlara neden olurlar. Buna karşın çok potent olmayan allerjenler genellikle kronik tablolara neden olurlar (1).

Genellikle lezyonlar tedavi uygulanan alanda yani kontakta temasın olduğu bölgede en şiddetlidir (11). Lezyonlar zamanla çevreye yayılma eğilimi gösterebilir. Ayrıca bazı olgularda allerjenler parmaklar yoluyla vücudun uzak bölgelerine taşınabilir ve ellerde lezyon olmadığı halde yüz, boyun ve genital bölgede kontakt dermatit gelişebilir (1). Eğer bir hastanın otoekzematizasyona benzeyen generalize papuler ve veziküler bir erüpsiyonu varsa ilk inflamasyonun başladığı alana bakılmalı ve bu alana kullanılmış olan topikal tedaviler gözden geçirilmelidir (11).

Kontakt dermatitte lezyonların düzen ve dağılımı da tetikleyen faktörü bulmak için sıklıkla ipucu oluşturur. Sınırlı bir alan belirli bir bölgeye ürünün uygulandığını düşündürebilir. Periorbital tutulum gözlere uygulanan bir oftalmik ürünün kullanımını akla getirmelidir (11). Bunun dışında göz kapaklarında deri ince ve duyarlı olduğundan ve parmaklarla kontamine olduğundan yüz bölgesinde kontakt dermatit sıklıkla göz kapağı dermatiti şeklinde başlar (1). Kulaklarda olan ve boyun ve yanaklara yayılan bir tutulumda kulak damlası, geniş yüz tutulumlarında ise direkt topikal veya hava yolu ile maruziyet düşünülebilir (11). Tüm vücuda uygulanan krem ve losyonlar da özellikle deri kıvrımlarında ve intertriginöz alanlarda birikerek bu bölgelerde belirgin reaksiyona yol açarlar. Bacak ülseri ve staz dermatiti olan olgularda kullanılan topikal tedaviler alt ekstremitelerdeki ekzemaların önemli nedenlerindedir (1). El ekzemalarında da topikal tedaviler potansiyel bir neden olabilir veya tabloya katkıda bulunabilir. İlaça bağlı kontakt dermatit olgularının

meslekle ilişkili olanlarında sıklıkla eller tutulur. Hemşirelik ve farmasötik işlerde sistemik ilaçların elle teması el dermatitlerine neden olmaktadır (11).

Bazı ilaçlara bağlı olarak likenoid kontakt dermatit (gentamisin, neomisin), purpura (benzoilperoksit) veya püstüler (5-florourasil) erüpsiyonlar gibi atipik klinik tablolar da bildirilmiştir (11). Bu atipik klinik görünümle tanıyı güçleştirebilir. Topikal tedavi altında yatan dermatit nedeniyle inflame olan bir deriye uygulanmışsa kontakt dermatitin tipik özellikleri primer hastalığın bulguları ile karışabilir ve tanı koymak daha da zorlaşabilir. Akut tablolar en çok akut iritan kontakt dermatit ile karışır. Kronik formunun ayırıcı tanısında liken simpleks kronikus, seboreik dermatit, psoriasis, atopik dermatit, tinea manum ve tinea pedis gibi hastalıklar düşünülmelidir (1).

### **2.5.3. Patch Test**

AKD tanısının kesin olarak konulması iki aşamalıdır. Önce patch testlerle kişide belli allerjenlere karşı geç tip reaksiyonunun gösterilmesi gerekir. Patch test kişinin kontakt duyarlılığı olduğunun kesin olarak gösterilmesi ve anamneze rağmen hiç akla gelmemiş olan allerjenlerin ortaya çıkarılabilmesi bakımından son derece yararlıdır. Kişinin saptanan allerjenle temasının olması ve hastanın klinik görünümünün ve lezyonlarının lokalizasyonunun bu temasla açıklanabilmesi ile tanı kesinlik kazanmaktadır. Patch testle sadece kişinin belli allerjenlere karşı kontakt duyarlılığının olduğu saptanmaktadır. Test sonuçlarının klinikle uyumlu olup olmadığına anamnez ve muayene ile karar verilmelidir. Sadece anamnez ve muayene ile AKD'in etkenini saptamada % 50 oranında başarılı olunmaktadır (1). Bu oran nikel dermatitinde % 80 civarında bulunurken az rastlana allerjenlerde % 10'a kadar düşmektedir (40).

Allerjenlerle patch test 1895 yılında Jadassohn tarafından geliştirmiştir (1). Bugün kullanılan patch test yöntemleri ise aradan geçen uzun yıllar boyunca süren çalışmaların sonucudur. Patch test bir provakasyon testidir. AKD'de duyarlanma antijen spesifik T lenfositleri aracılığıyla ile oluştuğu için kişinin duyarlı olduğu madde normal deride küçük bir alana uygulandığında inflamasyon bulguları ortaya çıkmaktadır. İdeali bilinen tüm allerjenlerle patch test yapmaktır ancak günümüzde

bilinen allerjen sayısı 3000 civarındadır, bu nedenle tüm maddelerle test yapmak mümkün değildir. Bununla birlikte kontakt dermatitlerin büyük kısmından sorumlu olan allerjenler oldukça az sayıdadır. En sık duyarlılığa neden olduğu gösterilmiş, patch test uygulanan olgularda %1'in üzerinde pozitiflik saptanan allerjenlerin yer aldığı standart patch test serileri bulunmaktadır (1). Bu seriler tüm ülkelerde oldukça benzerdir. Avrupa Kontakt Dermatit Araştırma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada standart serilerle sorumlu allerjenin olguların %37-73'ünde saptanabildiği gösterilmiştir (1,41,42). Standart patch testte sonuç alınamazsa kişinin klinik tablosu, mesleği, hobileri tekrar değerlendirilerek özel patch test serilerinin kullanılması faydalı olacaktır (1). Özel seriler daha nadir allerjenlerden oluşan diğer allerjenleri içerir. Günümüzde kozmetik ürünler, koku maddeleri, güneşten koruyucular, ayakkabı kimyasal maddeleri, tekstil boyaları gibi çok çeşitli özel seriler bulunmakla birlikte diş hekimleri, kuaförler gibi çeşitli meslekler veya bacak ülserli hastalar gibi çeşitli hasta grupları için geliştirilmiş özel seriler bulunmaktadır. Bunlardan başka medikament serisi ve topikal kortikosteroid serisi gibi ilaçlara bağlı AKD düşünüldüğünde uygulanabilecek seriler de bulunmaktadır. Patch test serilerinin kullanılmasının yanında sorunun kaynağını bulmak için ayrıca hastanın kullandığı ürünlerle de test yapmak gerekebilir. İlaçlara bağlı AKD'ten şüphelenilen hastalarda standart seriye ek olarak medikament patch test serisi ve hastanın getirdiği ilaçlarla test yapılması başarı oranını belirgin derecede yükseltmektedir.

Günümüzde en yaygın kullanılan patch test yöntemi kapalı patch test yöntemidir. En iyi uygulama Finn Chamber test ile yapılmaktadır. Bu test yönteminde allerjenler yapışkan bant üzerine yerleştirilmiş küçük alüminyum disklerin içine konulmaktadır. Patch testte allerjenlerin sırtta uygulanmasını sağlayan yapışkan bantın okluziv olmaması, duyarlandırıcı ve iritan özelliğinin olmaması gerekir. Patch testte allerjenlerin uygun konsantrasyonlarda ve uygun bir taşıyıcı içinde uygulanması gereklidir. Düşük konsantrasyonlarda yapılan testler yalancı negatif sonuçlara neden olurken yüksek konsantrasyonlar iritasyonla yalancı pozitif reaksiyonlara veya aktif duyarlanmaya neden olabilir (1). Taşıyıcının ise kimyasal olarak inert olması, iritan ve duyarlandırıcı özelliğinin olmaması gereklidir. Standart seride yer alan allerjenlerin çoğunda taşıyıcı vazelindir. Bazı allerjenler ise su içinde çözülmüş olarak bulunur. Test maddelerinin vazelin içinde hazırlananları plastik

şırıngalar içinde, su bazlı olanları ise inert bir madde olan polipropilenden yapılmış şişelerin içinde bulunurlar ve degradasyonun önlenmesi için kullanılmadıkları zaman buzdolabında korunmaları gerekmektedir (1).

Patch test normal deriye uygulanmalıdır. Patch test için en uygun deri bölgesi sırtın üst kısmıdır. Sırtın test için uygun olmadığı durumlarda kolların üst lateral kısımlarına da uygulanabilir. Patch test 48 saat sonra açılır, allerjenlerin yerleri işaretlenir ve yapışkan bant nedeniyle oluşan kızarıklıkların gerilemesi beklenerek 30 dakika sonra değerlendirilir. Test bölgesi 72. veya 96. saatte tekrar değerlendirilir. Sadece 48. saatte yapılacak değerlendirme yeterli değildir, geç ortaya çıkacak reaksiyonların saptanabilmesi için 72. veya 96. saatte ikinci bir değerlendirilmenin yapılması gereklidir (1). Patch testte saptanan allerjik reaksiyonlar genellikle etrafa doğru yayılma eğilimindedir ve kaşıntılıdır. Testin uygulandığı bölgede sınırlı bir eritem daha çok irritasyon nedeniyle gelişmektedir. İrritan reaksiyonlar 96. saatte sıklıkla gerilerken allerjik reaksiyonlarda 96. saate inflamasyonda artış gözlenir (1).

Aktif lezyonları olan hastalarda dermatit tablosundan çok uzaktaki deri bölgelerinde bile reaksiyon eşiği düşmektedir. Bu durumda patch test uygulanacak olursa allerjenlere karşı yalancı pozitif reaksiyonlar saptanabilir. Ayrıca şiddetli patch test reaksiyonlarında çevre deride “kızgın sırt sendromu” gelişebilmektedir. Genel olarak yalancı pozitif reaksiyonlardan kaçınmak için patch test uygulanacak hastanın klinik tablosunun aktif olmaması gereklidir. Bununla birlikte UV ışınları, topikal veya 15-20 mg/gün üzerindeki sistemik steroid tedavisi ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı yalancı negatif sonuçlara neden olabilir (1).

AKD gelişimi değerlendirilirken ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyle birlikte gereken hastalarda patch test yapılması ve test sonuçlarının klinikle uyumluluğunun değerlendirilmesi duyarlanmaya neden olan allerjenlerin ortaya çıkarılmasını sağlayabilmektedir. Etkili tedavinin sadece sorumlu allerjenlerin ortaya çıkarılıp temasın kesilmesi ile mümkün olabileceği unutulmamalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

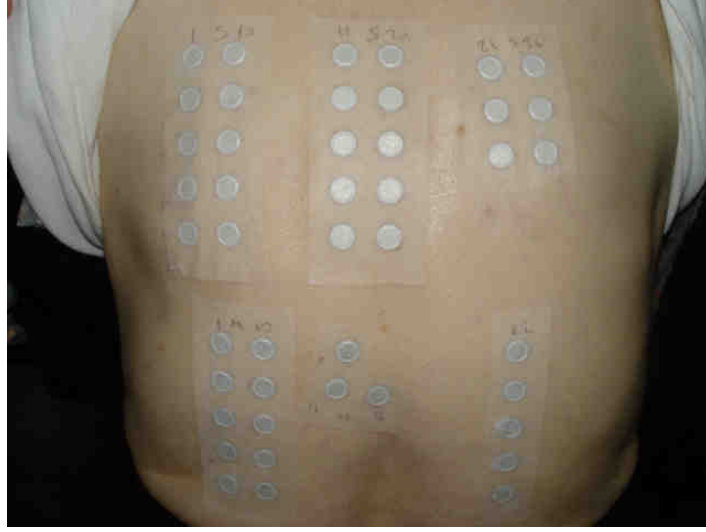
Kasım 2003 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda topikal ilaç kullanımına bağlı AKD geliştiğinden şüphelenilen 129 hasta çalışmaya alındı.

#### 3.2. Çalışma Planı

Çalışmanın yapılması için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (Ek.1). Retrospektif olarak yapılan çalışmada hasta dosyaları ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Allerji Laboratuvarı'nda kayıtlı olan hasta bilgileri gözden geçirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, topikal ilaç kullanımını gerektiren hastalık, lezyon lokalizasyonu ve süresi kaydedildi. Hastalara yapılmış olan Avrupa standart patch test serisi ve Medikament serisi sonuçları ve ayrıca bazı hastalarda bu testlerle ek olarak hastanın kullanmış olduğu topikal ilaçlarla ve gerekli görülen diğer özel seri allerjenleri ile yapılan test sonuçları değerlendirmeye alındı (Şekil 3.1). Değerlendirme Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun belirlediği kriterlere göre yapıldı (1) (Tablo 3.1). Test sonuçlarının klinik tablo ile uyumluluğu değerlendirildi.

**Tablo 3.1.** Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'na göre patch test değerlendirme kriterleri

- : reaksiyon yok
? : şüpheli reaksiyon (hafif eritem)
+ 1: hafif pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, ± papül)
+ 2: kuvvetli pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, papül ve vezikül)
+ 3: şiddetli pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, veziküllerin birleşmesi ile bül)
IR: İrritan reaksiyon



**Şekil 3.1.** Hastalara Avrupa standart patch test serisi, Medikament patch test serisi ve bazı hastalara kullanmış oldukları topikal ilaçlarla test yapıldı.

Avrupa standart patch test serisinde 26, Medikament patch test serisinde ise 13 adet allerjen bulunmaktadır (Şekil 3.2, Şekil 3.3). Avrupa Standart Patch test serisi ve Medikament patch test serisi Ek 2 ve 3'de gösterilmiştir. Kliniğimizde 2 Mayıs 2006 tarihinden önce uygulanan Avrupa standart patch test serisinin içerisinde budesonide ve tixocortol pivalate bulunmamaktaydı. Bu nedenle bu iki allerjen söz konusu tarihten sonra test yapılan hastalarda (84 hasta) değerlendirilmiştir.



**Şekil 3.2.** Avrupa standart patch test serisi



**Şekil 3.3.** Medikament patch test serisi

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel hesaplamalarda istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for windows 10,0) programı kullanıldı. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden yararlanıldı. Mann Whitney U, Fisher ki kare testleri kullanılarak sonuçlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olup olmadığı değerlendirildi.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Topikal ilaç kullanımına bağlı AKD geliştiğinden şüphelenilen 129 hasta çalışmaya alındı. Her hasta için çalışmanın gereç ve yöntem kısmında belirtilen parametreler ayrı ayrı kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

### 4.1. Yaş

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 4 ile 82 arasında değişiklik gösteriyordu. Hastaların ortalama yaşı 48.68 ( $\pm 15.002$ ), ortanca yaşı ise 50 olarak bulundu. Yaş dağılımı yönünden değerlendirildiğinde hastaların % 50'sinin yaşı 38.5 ile 58.5 arasında bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

<b>Hasta sayısı</b>	129
<b>Yaş</b>	
0-20	4 (%3.1)
20-40	32 (%24.8)
40-60	68 (%52.7)
>60	25 (%19.4)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	57 (%44.2)
Erkek	72 (%55.8)
Kadın / Erkek	0.79
<b>Hastalık süresi</b>	10 gün - 20 yıl
<b>Hastalık süresi ortancası</b>	6 ay

### 4.2. Cinsiyet

Çalışmaya alınan 129 olgunun 57'si (%44.2) kadın, 72'i erkekti (%55.8). Kadın/erkek oranı 0.79 olarak bulundu (Tablo 4.1).



### 4.3. Hastalık Süresi

Çalışmaya alınan olguların hastalık süreleri 10 gün ile 20 yıl arasında değişiklik gösteriyordu. Olguların hastalık süresi ortalaması 25.35 ay ( $\pm 48.17$ ), ortancası 6 ay olarak bulundu (Tablo 4.1).

### 4.4. Lezyonların Lokalizasyonu

Çalışmaya alınan hastaların lezyonlarının yerleşim yerleri baş-boyun bölgesi, gövde, üst ekstremitte, alt ekstremitte ve anogenital bölge olarak gruplandırıldı. Hastalarda en sık olarak %64.3 oranında alt ekstremitte tutulumu olduğu ve % 20.9 oranında lezyonların ekzematizasyonun başladığı bölgeden diğer alanlara yayılarak jeneralize olduğu saptandı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı

Lokalizasyon	Hasta sayısı	%
Baş-boyun	45	34.9
Gövde	32	24.8
Üst ekstremitte	62	48.1
Alt ekstremitte	83	64.3
Anogenital	10	7.8
Jeneralize	27	20.9

### 4.5. Hastalık Türü

Çalışmaya alınan hastaların topikal tedavi kullanmasını gerektiren hastalıkları kaydedildi. Tinea pedis, tinea inguinalis ve onikomikozu olan hastalar dermatofit enfeksiyonu, perioral dermatit, periorbital dermatit ve yüz kontakt dermatiti olan hastalar yüz dermatiti, altta yatan belirli bir hastalık saptanamayan ancak klinik olarak yaygın kontakt dermatit bulguları olan hastalar yaygın AKD, staz dermatiti ve

staz ülseri olan hastalar venöz yetmezlik, venöz yetmezlik dışındaki nedenlerden dolayı bacak ülseri olan hastalar bacak ülseri, travmatik kesi, yanık, kırık ve yumuşak doku travması olan hastalar post travmatik ekzema başlıkları altında toplandı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hastaların hastalık türüne göre dağılımı

Hastalık	Hasta sayısı	%	Kümülatif yüzde
Dermatofit enfeksiyonu	33	25.6	25.6
Yüz dermatiti	24	18.6	44.2
Yaygın AKD	17	13.2	57.4
Venöz yetmezlik	8	6.2	63.6
Post travmatik ekzema	8	6.2	69.8
Bacak ülseri	6	4.7	74.4
Cerrahi kesi	5	3.9	78.8
El kontakt dermatiti	5	3.9	82.2
Numuler dermatit	4	3.1	85.3
Perianal dermatit	3	2.3	87.6
Psoriasis	3	2.3	89.9
Myalji, disk hernisi	3*	1.6	91.5
Kronik otitis eksterna	2	1.6	93.0
Akne rozasea	2	1.6	94.6
Unguis inkarinatus	2	1.6	96.1
Liken planus	2	1.6	97.7
Atopik dermatit	1	0.8	98.4
Böcek sokması	1	0.8	99.2
Selülit	1	0.8	100.0
Toplam	129	100	100.0

\* Bir hasta hem tinea pedisi hem de myalji nedeniyle topikal tedavi kullanmaktaydı.

#### **4.6. Patch Test Sonuçları**

Çalışmaya alınan 129 hastanın tamamına Avrupa standart patch test serisi ve medikament patch test serisi ile test yapıldı. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların 42'sine kendi ilaçları, 13'üne koruyucu serisi, 8'ine bacak ülseri serisi ve 4'üne fragrans serisi ile de test yapıldı.

##### **4.6.1. Patch Test Pozitiflik Oranları**

Çalışmaya alınan 129 hastanın 80'inde (%62) test yapılan allerjenlerden bir veya birden fazlasına karşı pozitiflik saptandı. Patch test pozitifliği saptanan 80 hastanın 61'inde standart seride bulunan 5 medikament, medikament serideki allerjenler veya kendi kullandıkları topikal ilaçlar ile pozitiflik olduğu görüldü. Hastaların 19'unda ise standart seri ve bacak ülseri serisinde yer alan medikament dışı allerjenler, koruyucu seri ve fragrans seri allerjenleri ile pozitiflik saptandı. Koruyucu seri ile test yapılan 13 hastanın 5'inde, bacak ülseri serisi ile test yapılan 8 hastanın 5'inde ve fragrans serisi ile test yapılan 4 hastanın 1'inde pozitiflik saptandı. Bu çalışmada sadece medikamentlere karşı saptanan patch test pozitiflikleri değerlendirmeye alınmıştır.

##### **4.6.2. Medikamentlere Göre Patch Test Pozitiflik Oranları**

Patch test pozitifliği saptanan 80 hastanın 61'inde (61/129, %47.3) standart seride bulunan 5 medikament, medikament serideki allerjenler veya kendi kullandıkları topikal ilaçlar ile pozitiflik olduğu görüldü. Kendi kullandıkları ilaçlar ile test yapılan 42 hastanın 21'inde patch test pozitifliği saptandı. Medikament patch test pozitifliği saptanan 61 hastanın 49'unda test pozitifliğinin klinikle uyumlu olduğu görüldü. Hastanın lezyonları ile direkt ilişki gösterilebilen klinik olarak anlamlı medikament duyarlılık sıklığı % 37.9 olarak saptandı. Medikamentlere göre patch test pozitiflik oranları Tablo 4.4'de görülmektedir. Hastaların medikament duyarlılığı sıklığı incelendiğinde en sık olarak nitrofurazon %18.6 ile duyarlılık olduğu saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Medikamentlere göre patch test pozitiflik oranları

	<b>Toplam</b>	<b>%</b>	<b>Kadın</b>	<b>%</b>	<b>Erkek</b>	<b>%</b>	<b>P değeri</b>
<b>Standart seride yer alan medikamentler</b>							
Neomisin sülfat	5	3.9	2	3.5	3	4.2	p>0.05
Budesonid*	4	4.8	3	7.9	1	2.2	p>0.05
Kliokinol	4	3.1	1	1.8	3	4.2	p>0.05
Benzokain	2	1.6	1	1.8	1	1.4	p>0.05
Tiksokortol-21-pivalat*	0	0.0	0	0.0	0	0.0	p>0.05
<b>Medikament seride yer alan medikamentler</b>							
Nitrofurazon	24	18.6	10	17.5	14	19.4	p>0.05
Mikonazol	9	7.0	3	5.3	6	8.3	p>0.05
Basitrasin	8	6.2	4	7	4	5.6	p>0.05
Gentamisin sülfat	8	6.2	3	5.3	5	6.9	p>0.05
Ekonazol	7	5.4	2	3.5	5	6.9	p>0.05
Caine miks III	7	5.4	1	1.8	6	8.3	p>0.05
Polimiksin B sülfat	5	3.9	2	3.5	3	4.2	p>0.05
Caine miks IV	4	3.1	1	1.8	3	4.2	p>0.05
Fusidik asit	2	1.6	0	0.0	2	2.8	p>0.05
Kanamisin sülfat	2	1.6	0	0.0	2	2.8	p>0.05
Sulfanilamid	1	0.8	0	0.0	1	1.4	p>0.05
Kloramfenikol	1	0.8	0	0.0	1	1.4	p>0.05
Quinine sülfat	0	0.0	0	0.0	0	0.0	p>0.05

\* Budesonid ve tiksokortol-21-pivalat ile 84 hastaya patch test yapıldı.

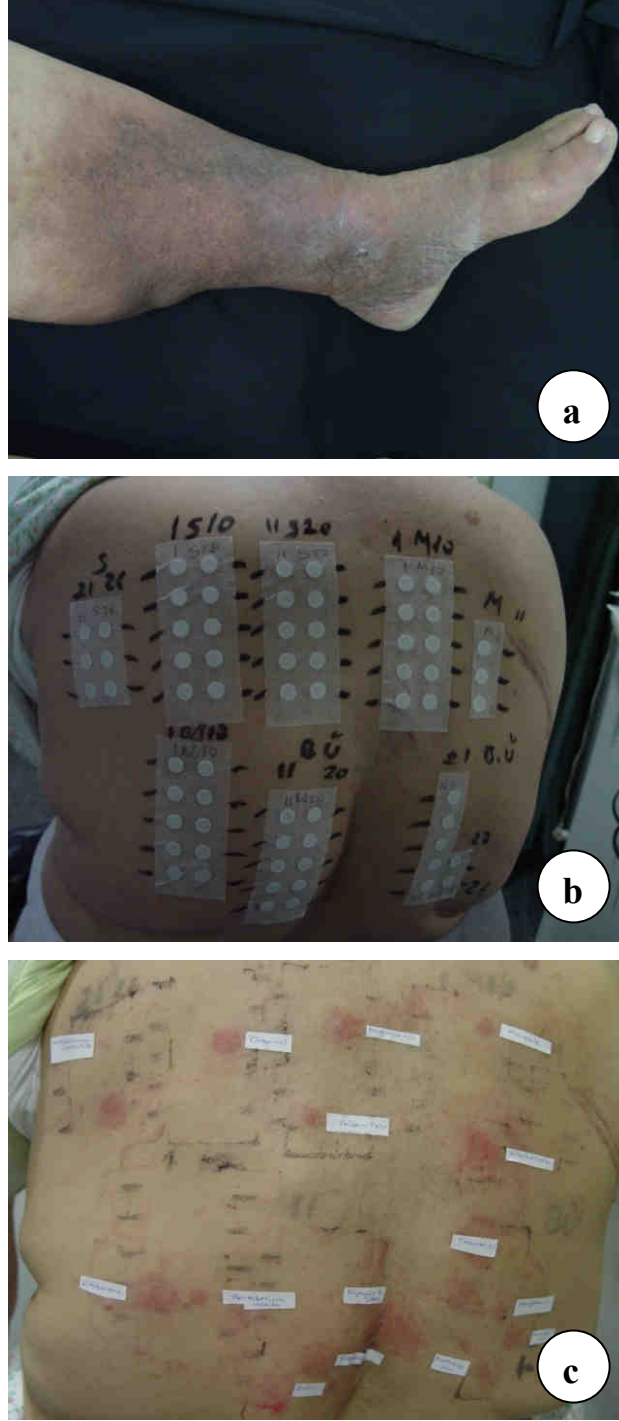
#### 4.6.3. Hastaların Kendi İlaçları İle Patch Test Pozitiflik Oranları

Çalışmaya alınan 129 hastanın 42'sine kendi kullandığı ilaçlarla test yapıldı. Hastaların 21'inde kendi kullandığı ilaçlarla yapılan testler pozitif, 21'inde ise negatif olarak saptandı. Pozitiflik saptanan ilaçlar ve pozitiflik saptanan hasta sayıları Tablo 4.5'de görülmektedir.

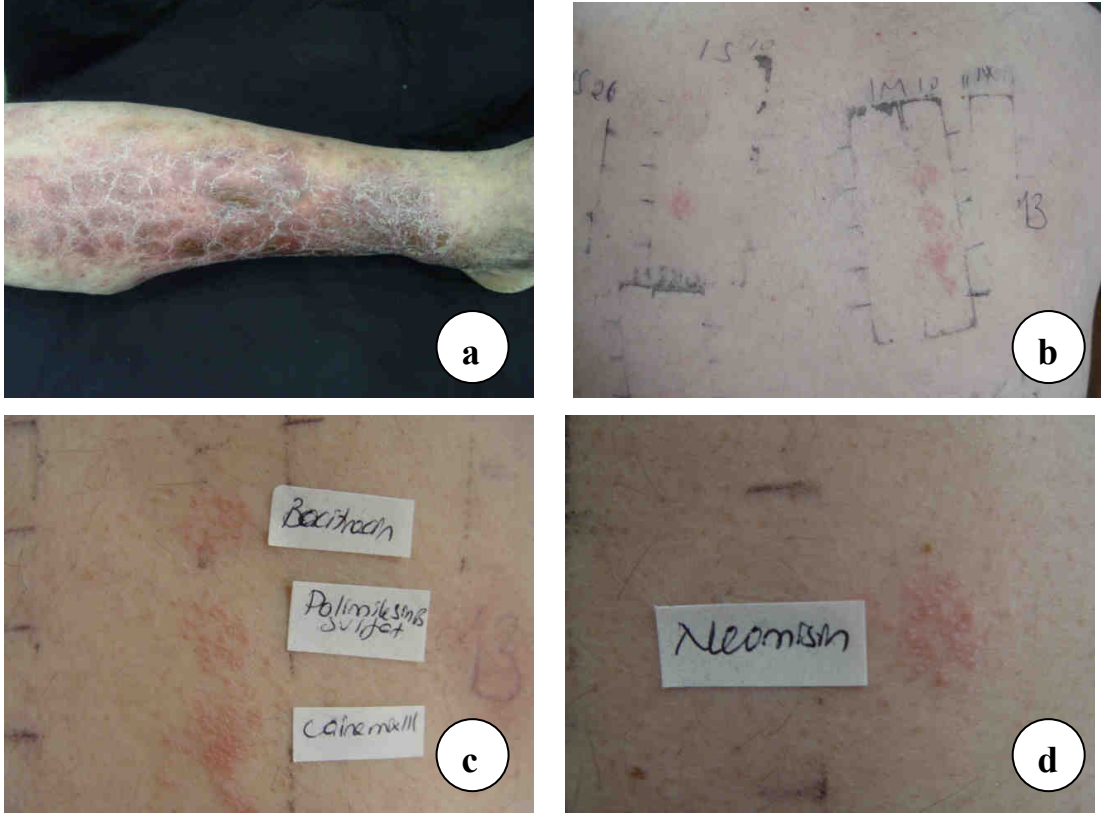
**Tablo 4.5.** Hastaların kendi kullandıkları topikal ilaçlarla patch test pozitiflikleri

İlaç (jenerik isim)	Etken madde	Hasta sayısı
Furacin pomad (4), Furaderm pomad (1)	%0.2 nitrofurazon	5
Ketoral krem	%2 ketokonazol	4
İmazol krem	%0.25 heksamidin + %1 klotrimazol	2
Thermoflex krem	Etofenamat	2
Dermotrosyd krem	%1 tiokonazol	2
Travogen krem	%1 izokonazol nitrat	1
Nibulen krem	Sikloproksolamin	1
Canesten krem	%1 klotrimazol	1
Terbisil krem	%1 terbinafin hidroklorür	1
Oceral sprey	%1 oksikonazol	1
Exoderil krem	% 1 naftifin hidroklorür	1
Zalain krem	%2 sertokonazol nitrat	1
Fenistil jel	Dimetinden maleat	1
Tiorelax krem	Tiyokolşikosid	1
Penisilin flakonu	Penisilin	1
Alphagan damla	%0.2 brimonidin tartarat	1
Cosopt damla	Timolol maleat + Dorzolamid	1
Eurax krem	Crotamiton	1

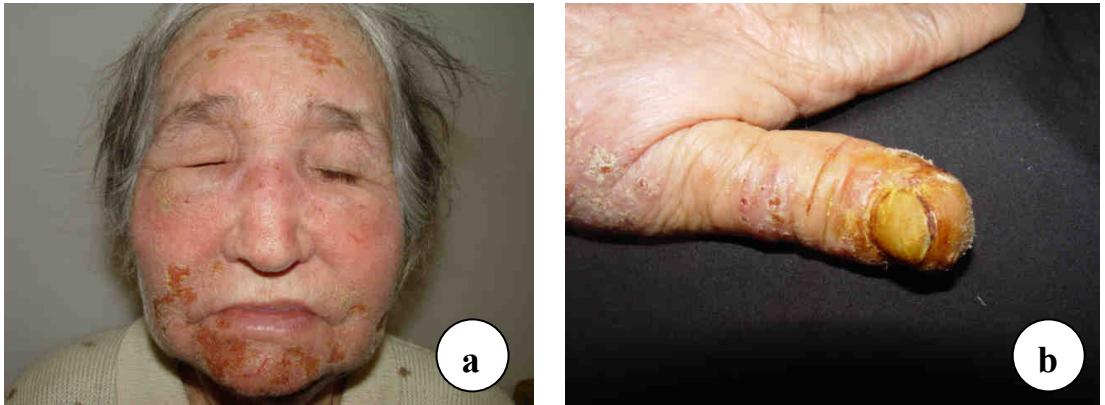
Çalışmamızda medikament duyarlılığı saptanan bazı hastaların klinik tabloları ve patch test sonuçları Şekil.4.1-12'de görülmektedir.



**Şekil 4.1.** Venöz yetmezlik ve bacak ülseri nedeniyle çeşitli topikal ilaçlar kullanan hastanın klinik tablosu (a), standart seri, medikament serisi ve bacak ülseri serisi ile yapılan patch test (b) ve 96. saatte çok sayıda alerjenle saptanan patch test pozitiflikleri (c)



**Şekil 4.2.** Venöz yetmezlik nedeniyle çeşitli topikal ilaçlar kullanan hastanın klinik tablosu (a) basitrasin, polimiksin B sülfat, caine miks III ve neomisinle saptanan patch test pozitiflikleri (b,c,d)



**Şekil 4.3.** Eldeki kesi nedeniyle Furacin pomad kullanımı sonrasında AKD gelişen ve patch testinde nitrofurazon ve Furacin pomadın kendisi ile pozitiflik saptanan hastanın klinik tablosu (a,b)

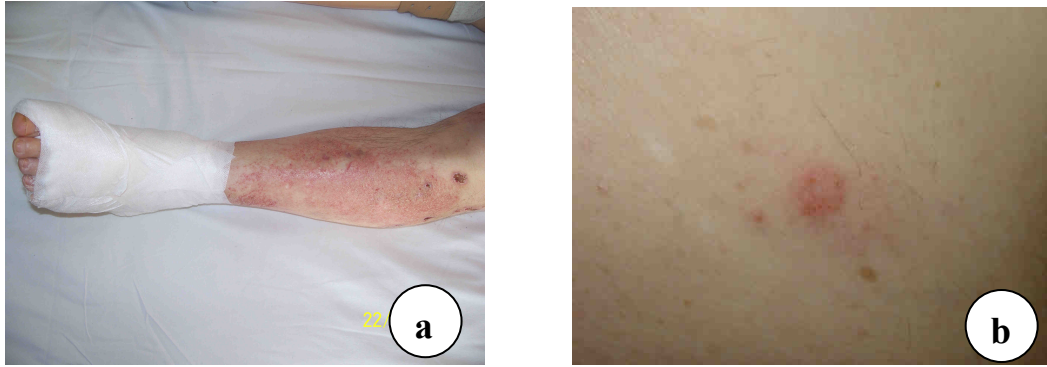


**Şekil 4.4.** Staz ülseri nedeniyle çeşitli topikal ilaçlar kullanan hastanın klinik görünümü (a,b,c), kullandığı topikal ilaçlar (d) ve nitrofurazonla patch test pozitifliği (e)





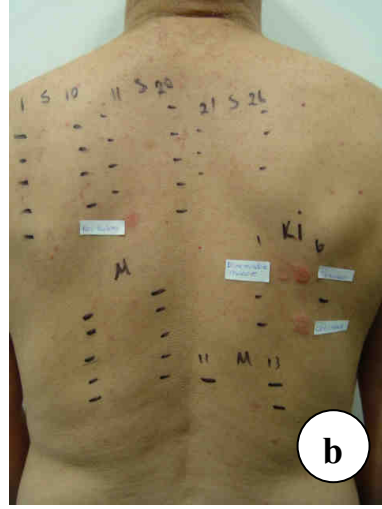
**Şekil 4.5.** Kulak deldirme sonrasında Furacin pomad kullanımı nedeniyle AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve nitrofurazonla patch test pozitifliği (b)



**Şekil 4.6.** Diabetik ülser debritleme sonrasında Furacin pomad kullanımı nedeniyle AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve nitrofurazonla patch test pozitifliği (b)



**Şekil 4.7.** Unguis inkarinatus nedeniyle topik olarak penisilin tozu kullanımı sonrasında AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve penisilinle patch test pozitifliği (b)



**Şekil 4.8.** Tinea pedis ve kaşıntı nedeniyle İmazol krem, Dermotrosyd krem ve Fenistil jel kullanımı sonrasında AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve kendi kullandığı ilaçlarla patch test pozitiflikleri (b,c)



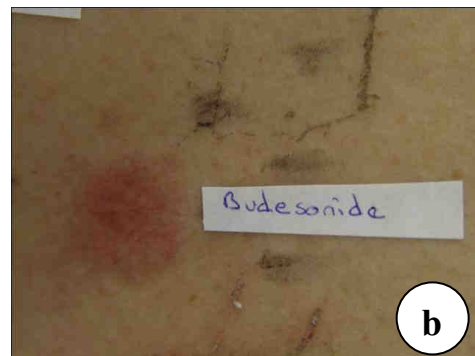
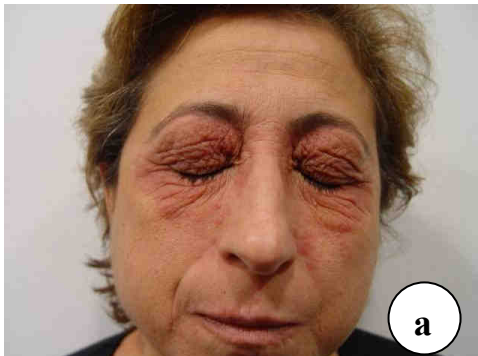
**Şekil 4.9.** Tinea pedis nedeniyle Zalain krem kullanımı sonrasında AKD gelişen hastanın klinik tablosu



**Şekil 4.10.** Tinea pedis nedeniyle Oceral krem, Exoderil krem ve diz ağrısı nedeniyle Thermoflex krem kullanan ve patch testinde her 3 ilaçla da pozitiflik saptanan hastanın klinik tablosu (a,b)



**Şekil 4.11.** Glokom nedeniyle Alphagan damla kullanımı sonrasında AKD gelişen hastanın klinik tablosu (a) ve Alphagan damla ile patch test pozitifliği (b)



**Şekil 4.13.** Periorbital dermatit nedeniyle topikal kortikosteroidler kullanan hastanın klinik tablosu (a) ve budesonidle patch test pozitifliği (b)

#### 4.6.4. Yaş Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları

Medikament patch test pozitiflik sıklığı 0-40 yaş grubunda %36.1, 40-60 yaş grubunda %48.5 ve 60 yaş üzerinde %60.0 olarak saptandı (Tablo 4.6). Yaş arttıkça duyarlanma sıklığının arttığı görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.177$ ,  $p>0.05$ )

**Tablo 4.6.** Yaş gruplarına göre medikament patch test pozitiflik oranları

Yaş	Hasta sayısı	Medikament patch test pozitifliği	%
0-40	36	13	36.1
40-60	68	33	48.5
>60	25	15	60.0
Toplam	129	61	47.3

Yaşla göre medikament patch test pozitiflik oranları her bir allerjen için tek tek değerlendirildiğinde nitrofurazon haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nitrofurazon patch test pozitiflik sıklığı 0-40 yaş grubunda %5.6, 40-60 yaş grubunda %20.6 ve 60 yaş üzerinde %32.0 olarak bulundu (Tablo 4.7). Nitrofurazon patch test pozitiflik sıklığının yaşla birlikte arttığı izlendi ( $p=0.028$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 4.7.** Yaş gruplarına göre nitrofurazon patch test pozitiflik oranları

Yaş	Hasta sayısı	Nitrofurazon patch test pozitifliği	%
0-40	36	2	5.6
40-60	68	14	20.6
>60	25	8	32.0
Toplam	129	24	18.6

#### 4.6.5. Cinsiyete Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları

Cinsiyete göre medikament patch test pozitiflik sıklığına bakıldığında kadınlarda %43.9 (25/57), erkeklerde %50 (36/72) oranında duyarlanma saptandı (Tablo 4.8). Her iki cins arasında medikamentlerle duyarlanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bir saptanmadı ( $p=0.488$ ,  $p>0.05$ ). Her bir medikament için tek tek değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında duyarlanma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.8.** Cinsiyete göre medikament patch test pozitiflik oranları

Cins	Hasta sayısı	Medikament patch test pozitifliği	%
Kadın	57 (%44.2)	25	43.9
Erkek	72 (%55.8)	36	50.0
Toplam	129 (%100)	61	47.3

#### 4.6.6. Hastalık Türüne Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları

Hastalık türüne göre medikament patch test pozitiflik oranları değerlendirildi. Bacak ülseri, venöz yetmezlik, cerrahi kesi ve post travmatik ekzema gibi deri bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda medikamentlere karşı duyarlanma sıklığı %77.8, deri bütünlüğünün korunduğu hastalıklarda ise %39.2 olarak saptandı (Tablo 4.9). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.9.** Hastalık türüne göre medikament patch test pozitiflik dağılımı

Hastalık	Hasta sayısı	Medikament patch test pozitifliği	%
Dermatofit enfeksiyonu	33	17	51.5
Yüz dermatiti	24	10	41.7
Yaygın AKD	17	5	29.4
Venöz yetmezlik	8	8	100.0
Post travmatik ekzema	8	5	62.5
Bacak ülseri	6	5	83.3
Cerrahi kesi	5	3	60.0
El kontakt dermatiti	5	3	60.0
Numuler dermatit	4	2	50.0
Perianal dermatit	3	0	0.0
Psoriasis	3	0	0.0
Myalji, disk hernisi	2*	2	66.7
Kronik otitis eksterna	2	0	0.0
Akne rozasea	2	0	0.0
Unguis inkarnatus	2	1	50.0
Liken planus	2	0	0.0
Atopik dermatit	1	0	0.0
Böcek ısırığı	1	1	100.0
Selülit	1	0	0.0
Toplam	129	61	47.3

\* Bir hastada hem tinea pedis hem de myalji nedeniyle kullandığı topikal tedaviye karşı kontakt duyarlılık saptandı.

#### 4.6.7. Lokalizasyona Göre Medikament Patch Test Pozitiflik Oranları

Lokalizasyona göre medikament patch test pozitiflik oranları değerlendirildiğinde alt ekstremitelerde lezyonları olan hastalarda medikamentlerle duyarlanma sıklığı (%55.4) diğer bölgelere göre anlamlı derecede yüksek saptandı

( $p=0.013$ ,  $p<0.05$ ). Baş-boyun bölgesi ( $p=0.399$ ), gövde ( $p=0.446$ ), üst ekstremiteler ( $p=0.553$ ), anogenital bölgede ( $p=0.332$ ) ve jeneralize ( $p=0.161$ ) lezyonları olan hastalarda duyarlanma sıklığı açısından diğer bölgelere göre istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Lezyon dağılımına göre medikament patch test pozitiflik oranları

Lokalizasyon	Hasta sayısı	Medikament patch test pozitifliği	%	P değeri
Baş-boyun	45	19	42.2	0.399
Gövde	32	17	53.1	0.446
Üst ekstremiteler	62	31	50.0	0.553
Alt ekstremiteler	83	46	55.4	0.013
Anogenital	10	3	30.0	0.332
Jeneralize	27	16	59.3	0.161

#### 4.6.8. Çoklu Patch Test Pozitiflik Oranları

Patch test yapılan 129 hastanın 49'unda (%38.0) birden fazla allerjene karşı pozitiflik saptandı. Birden fazla allerjenle duyarlılık 0-40 yaş grubunda %30.6 (11/36), 40-60 yaş grubunda %35.3 (24/68) ve 60 yaş üzerinde %56.0 (14/25) olarak saptandı (Tablo 4.11). Yaş arttıkça pozitiflik sayısında artış saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.249$ ,  $p>0.05$ ).

**Tablo 4.11.** Yaş gruplarına göre çoklu patch test pozitiflik oranları

Yaş	Hasta sayısı	Çoklu Pozitiflik	%
0-40	36	11	30.6
40-60	68	24	35.3
>60	25	14	56.0
Toplam	129	49	38.0

Bacak ülseri, venöz yetmezlik, cerrahi kesi ve post travmatik ekzema gibi özellikle deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda birden fazla alerjene karşı pozitiflik oranı %74.1 olarak saptandı. Bu oran deri bütünlüğünün korunduğu hastalıklarla saptanan %28.4 oranından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

#### **4.6.9. Topikal Antibakteriyellerle Patch Test Pozitiflik Birlikteliği**

Topikal antibakteriyel ajanlar ile duyarlanma saptanan hastaların patch test sonuçları diğer topikal antibakteriyellerle patch test pozitiflik birlikteliği açısından değerlendirildi. Neomisinle 5 hastada, gentamisinle 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastalardan sadece 1'inde hem neomisin hem de gentamisine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.278$ ,  $p>0.05$ ). Neomisinle 5 hastada, basitrasinele 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem neomisin hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ,  $p<0.05$ ). Basitrasinele 8 hastada, gentamisinle 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastalardan sadece 2'sinde hem basitrasine hem de gentamisine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.078$ ,  $p>0.05$ ). Neomisin, gentamisin ve basitrasinin üçüne de karşı pozitiflik sadece 1 hastada saptandı. Polimiksin B sülfatla 5 hastada, basitrasinele 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem polimiksin B sülfat hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ,  $p<0.05$ ).

#### **4.6.10. Topikal Antifungallerle Patch Test Pozitiflik Birlikteliği**

Topikal antifungal ajanlar ile duyarlanma saptanan hastaların patch test sonuçları diğer topikal antifungallerle patch test pozitiflik birlikteliği açısından değerlendirildi. Mikonazole 9 hastada, ekonazole 7 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 4'ünde hem mikonazol hem de ekonazole karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Ketoral krem (%2



ketokonazol) ile pozitiflik görülen 4 hastanın hiçbirinde mikonazol veya ekonazole pozitiflik saptanmadı. Bir hastada mikonazole birlikte kendi ilaçlarından İmazol krem (%0.25 heksamidin + %1 klotrimazol) ve Dermotrosyd krem (%1 tiokonazol) ile pozitiflik saptandı. Bir hastada kendi ilaçlarından Travogen krem (%1 izokonazol nitrat) ve Dermotrosyd krem (%1 tiokonazol) ile pozitiflik saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Topikal olarak uygulanan ilaçlara karşı AKD gelişimi sık görülmektedir (43-45). Bir ilaca karşı duyarlılık ilacın allerjenik potansiyeli ve kullanım sıklığı ile ilişkilidir. İlaçların reçete edilme alışkanlıklarının değişmesine bağlı olarak topikal ilaçlara karşı duyarlılık insidansı ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik göstermektedir (46,47,48).

Topikal ilaçlara karşı kontakt duyarlılıkla ilgili literatür değerlendirildiğinde yayınların çoğunun olgu bildirimleri ve olgu serileri şeklinde olduğu görülmektedir (49-51). Kontakt dermatitli olgularda patch test pozitiflik oranlarının bildirildiği klinik araştırmalar kontakt duyarlılık sıklığını hakkında olgu bildirimlerine göre daha fazla bilgi vermektedir. Ancak genel populasyonda topikal ilaçlara karşı gelişen AKD prevalansı bilinmemektedir. Duyarlanma riski sadece terapotik ajanın bir özelliği olmayıp aynı zamanda ilacın o ülkede kullanım sıklığı ile de ilişkilidir. Son zamanlarda genel populasyonda topikal ilaçlara bağlı AKD prevalansı ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (52,53). Ancak bu çalışmaların yapılabilmesi için ülke genelinde patch test sonuçlarının bildirildiği, reçeteleme ve ilaç satış bilgilerinin ulaşılabildiği ortak kayıt sistemlerinin kullanılması gerekmektedir.

Medikament duyarlılığının yıllar içerisinde arttığı ve % 30'ları bulabildiği görülmektedir (44). Edman ve ark. İsveç'te kontakt dermatit şüphesiyle patch test yapılan 1174 hastanın 408'inde duyarlanma saptamışlar ve duyarlanma saptanan hastaların %40'ında (163/408) duyarlanmaya neden olan allerjenin medikamentler olduğunu bildirmişlerdir(54).

Singapurda en sık saptanan kontakt duyarlandırıcılar medikamentler olarak bildirilmektedir (6). Goh ve ark. kontakt dermatit şüphesi olan 1685 hastanın 379'unda (%22.5) medikament duyarlılığı saptadıklarını bildirmişlerdir (6). Toplam 902 pozitifliğin %42'sinin nedeni medikamentler olarak saptanmıştır. En sık duyarlandırıcılar neomisin (%7.8), proflavine (%7.1), kliokinol (%4.3) ve wool alkol (%2.7) olarak bildirilmiştir. Duyarlanma sıklıklarındaki yükseklikler neomisin ve kliokinolun Singapur'da sık reçete edilmesi ve proflavinin de acil yardım çantalarında bulunan ve sık kullanılan bir ilaç olmasıyla açıklanmıştır (6).

Angelini ve ark. da 1968-1983 yılları arasında İtalya’da kontakt dermatit şüphesi olan toplam 8230 hastada medikament duyarlılığını incelemişler ve 1689 hastada (%20.5) bir veya birden fazla medikamente karşı duyarlılık saptamışlardır (47). Yazarlar duyarlanma saptanan antijenleri 1968-1977 ve 1978-1983 yılları arasında olmak üzere iki ayrı dönemde incelemişler. Birinci dönemde en sık duyarlandırıcılar sırasıyla sülfonamid (%8.2), neomisin (%7.3), benzokain (%6.9), prometazin (%4.9) ve penisilin (%4.6) olarak saptanmıştır. İkinci dönemde ise en sık duyarlandırıcılar neomisin (%3.1), benzokain (%2.9), wool alkol (%2.6) ve parabenler (%2.5) olarak saptanmış ve penisilin (%0.6) ve sülfonamidin (%0.2) sonraki yıllarda daha nadir duyarlanmaya neden olduklarına dikkati çekmiştir (47).

Ülkemizde AKD ön tanısı ile patch test yapılan hastalarda kontakt duyarlılık oranları ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık insidansını değerlendirmek amacıyla planlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Hillenbrand ve Bayazıt’ın yaptığı bir çalışmada kontakt dermatit şüphesi nedeniyle 542 hastaya standart patch test serisi ile test yapılmıştır (55). Ayrıca 140 hastaya ek seriler ve 246 hastaya da kendi ürünleri ile test yapılmıştır. Ek seriler içinde en çok pozitif reaksiyon medikament seride saptanmıştır. Kendi ürünleri ile test yapılan hastalarda %35.2 (25/71 pozitiflik olan) ile topikal ilaçlar en sık duyarlandırıcılar olarak saptanmıştır. Kendi ilaçları ile test yapılan hastalar arasında 8 hastada neomisin + basitrasin krem, 7 hastada nitrofurazon krem, 10 hastada da diğer topikal ilaçlarla duyarlılık saptanmıştır (55).

Çalışmamızda kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi amacıyla 129 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 80’inde (%62) test yapılan allerjenlerden bir veya birden fazlasına karşı pozitiflik saptandı. Pozitiflik saptanan 80 hastanın 61’inde (61/129, %47.3) medikament pozitifliği olduğu görüldü. Ayrıca kendi ilaçları ile test yapılan 42 hastanın 21’inde pozitiflik saptandı. Medikament pozitifliği saptanan 61 hastanın 49’unda test pozitifliğinin klinikle uyumlu olduğu görüldü. Hastanın lezyonları ile direkt ilişki gösterilebilen klinik olarak anlamlı medikament duyarlılık sıklığı % 37.9 (49/129) olarak saptandı.

AKD ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma olmasına rağmen genel olarak topikal ilaçlara yönelik spesifik çalışmalar sınırlı ve yetersizdir. Toplam 1725 hastayı içeren 2 çalışmada toplam duyarlanma sıklığı kadın ve erkek arasında ve tüm yaş gruplarında benzer olarak bulunmuştur.(56,57). Karşıt olarak topikal antibiyotiklere karşı kontakt duyarlılık sıklığının yaşla beraber anlamlı bir şekilde arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. (58-60) Goh ve ark. da medikamentlerle duyarlanma sıklığının yaşla artış gösterdiğini saptamışlardır (6). Kırk yaş altında %17.9, 40 yaş ve üstünde %34.0 oranında duyarlanma saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Çocuklarda ve yaşlılarda potent allerjenlerle karşılaşma riski az olduğundan genel olarak allerjik kontakt dermatit gelişiminin daha nadir olması beklenmektedir (1). Ancak staz dermatiti, bacak ülseri gibi bazı kronik deri hastalıkları yaşlı hastalarda daha fazla görüldüğünden ve yaşlılarda bu nedenle tedavi olarak pek çok topikal ilaç uzun sürelerle kullanıldığından yaşlı hastalarda topikal ilaçlara bağlı duyarlanma genç hastalara göre daha fazla olmaktadır (61). Uter ve ark. bacak ülseriyle birlikte ileri yaşın medikament allerjisi gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (62). Dolayısıyla medikamentlere karşı duyarlılık gelişiminin yaşlı hastalarda daha fazla olması beklenmektedir.

Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 4 ile 82 arasında değişiklik gösteriyordu, % 75'inin yaşı 38.5 ile 58.5 arasında bulunmaktaydı. Medikament duyarlılık sıklığı 0-40 yaş grubunda %36.1, 40-60 yaş grubunda %48.5 ve 60 yaş üzerinde %60.0 olarak saptandı. Yaş arttıkça duyarlanma sıklığının arttığı görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.177$ ,  $p>0.05$ ). Birden fazla allerjene duyarlılık 0-40 yaş grubunda %30.6, 40-60 yaş grubunda %35.3 ve 60 yaş üzerinde %56.0 olarak saptandı. Yaş arttıkça pozitiflik sayısında artış saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yaşa göre her bir allerjenle duyarlılığa bakıldığında nitrofurazon haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nitrofurazon duyarlanma sıklığı 0-40 yaş grubunda %5.6, 40-60 yaş grubunda %20.6 ve 60 yaş üzerinde %32.0 olarak saptandı. Yaşla birlikte olan bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

Topikal ilaçlara karşı duyarlanma prevalansında cinsiyetin rolü hakkındaki bilgiler de sınırlıdır. Daha önceki yıllarda topikal antibiyotikler ile duyarlanma sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar olmakla

birlikte daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda topikal antibiyotik duyarlılığı açısından cinsiyetler arasında fark olmadığı saptanmıştır (59,60). Goh ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadın hastaların %22.1'inde ve erkek hastaların %22.7'unda anlamlı medikament duyarlılığı saptanmış ve aradaki fark istatistiksel açısından anlamlı bulunmamıştır (6). Kadınlar ve erkekler arasında medikament duyarlılığı sıklığında fark olmaması topikal medikamentlere maruziyet ve duyarlılık kapasitelerinin benzer olması ile açıklanmaktadır (63).

Çalışmamıza 72'si erkek (%55.8), 57'si (%44.2) kadın toplam 129 hasta alındı. Cinsiyete göre medikament pozitiflik sıklığına bakıldığında erkeklerde %50 (36/72) kadınlarda %43.9 (25/57) oranında duyarlanma saptandı. Her iki cins arasında medikamentlerle duyarlanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her bir allerjen tek tek değerlendirildiğinde de kadın ve erkek olgular arasında duyarlanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Alt ekstremitelerde lokalize olan dermatitlerin çoğu ilaçlara karşı kontakt allerji nedeniyle oluşmaktadır (44,46,64,65). Edman ve ark. medikament pozitifliği saptanan hastalarda alt ekstremitelerde ve anogenital bölge tutulumunun diğer patch test yapılan hasta popülasyonlarına göre daha fazla olduğunu saptanmışlardır (54).

Goh ve ark. medikament duyarlılığı saptanan hastaların lezyonlarının en sık üst (%44.3) ve alt (%43.0) ekstremitelerde yerleşmekte olduğunu bildirmişlerdir (6). Staz dermatiti, bacak ülseri gibi kronik deri hastalıklarının alt ekstremitelerde lokalize olması, üst ekstremitelerin ise travmatik yaralanmalara daha açık yerler olması nedeniyle topikal tedaviler bu alanlara daha sık uygulanmaktadır. Bundan dolayı bu alanlarda medikament duyarlılığının daha fazla saptandığı düşünülmektedir (6).

Bizim çalışmamızda da hastalarda en sık alt ekstremitelerde (%64.3) tutulumu olduğu saptandı. Alt ekstremitelerde lezyonu olan 83 hastanın 30'u tinea pedis, 8'i venöz yetmezlik, 7'si post travmatik ekzema, 6'sı bacak ülseri nedeniyle topikal tedaviler kullanmaktaydı. Lezyon dağılımına göre medikament duyarlanma sıklığı değerlendirildiğinde alt ekstremitelerde lezyonları olan hastalarda medikament duyarlanma sıklığı (%55.4) diğer bölgelere göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ).

Angelini ve ark.'nın yaptığı çalışmada travmatik lezyonları olan ve deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda %70.2, ülseri olan hastalarda %58.1 olmak üzere duyarlanma sıklığı deri bütünlüğünün korunduğu hastalıklara göre daha yüksek saptanmıştır (47). Çalışmada medikamentlere bağlı allerjik kontakt dermatitin özellikle post travmatik lezyonlar veya bacak ülseri etrafında daha kolay geliştiği, travmatik veya vasküler nedenlerle deri bütünlüğünün kaybolmasının kontakt duyarlılık gelişimini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır (47).

Bizim çalışmamızda bacak ülseri, venöz yetmezlik, cerrahi kesi ve post travmatik ekzema gibi deri bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda medikamentlere karşı duyarlanma sıklığı %77.8, deri bütünlüğünün korunduğu hastalıklarda ise %39.2 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda birden fazla allergene karşı pozitiflik oranı (%74.1) diğer hastalarla (%28.4) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Bulgular literatürle uyumlu nitelikteydi.

Venöz staz ve bacak ülserli hastalarda uygulanan herhangi bir ürüne karşı allerjik kontakt dermatit gelişimi sık olarak bildirilmektedir. (15-30). Bozulmuş deri bariyeri, ilacın uzamış kullanımı ve bacak ülserlerinde uygulanan oklüzyon tedavileri bu hasta popülasyonunda allerjik kontakt duyarlılık gelişme riskini artırmaktadır (2,66,67). Kligman hasarlı deriye ilaçların oklüzyon şeklinde ve uzun sürelerle uygulanmasının deneysel olarak duyarlılık oluşturmada önemli faktörler olduğunu göstermiştir (68). Paramsothy ve ark. bacak ülseri süresi ile çoklu allerjen duyarlılığı sayısı arasında direkt ilişki saptamışlardır (29). Bu durum ülser ne kadar uzun süreli ise farklı farklı allerjenlerle karşılaşma ve duyarlanma ihtimalinin o kadar artmasıyla açıklanmaktadır.

Kronik venöz yetmezlikli hastalarda duyarlanma prevalansı %50 ile %85 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (15-30). Gehring ve ark.'nın 1972 ve 2004 yılları arasındaki literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede toplam 2631 kronik venöz yetmezlikli hasta arasında topikal antibiyotiklerle duyarlanma prevalansı ortalama %67 (min %53.4-max %85.2) olarak hesaplanmıştır (2). Ayrıca en sık duyarlandırıcılar sırasıyla basitrasin(%19.7), framisetin (%15.95), neomisin (%15.8) ve kloramfenikol (%15.6) olarak bildirilmiştir (2).

Önder ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada standart test seri ve medikament serisi ile patch test uygulanan 30 bacak ülserli olgunun 8'inde pozitif reaksiyon saptanmıştır. Olguların % 15'i birden fazla allerjenle reaksiyon göstermiştir. Olguların % 16,6'sında (5 olgu) lanolin , %10'unda (3 olgu) neomisin duyarlılığı saptanmıştır (69).

Saap ve ark. 54 bacak ülserli hastanın 34'ünde (%63) pozitiflik saptamışlardır (15). Bu çalışmadaki hastaların 28'inde (%52) ise birden fazla allerjenle pozitiflik saptanmıştır. En sık duyarlandırıcılar peru balsamı (%30), basitrasin (%24), fragrans miks (%20), wood tar miks (%20), propilen glikol (%14), neomisin (%13), benzalkonium klorür (%13) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bacak ülseri süresi ile çoklu allerjen duyarlılığı sayısı arasında direkt ilişki saptanmamıştır (15).

Bizim çalışmamızda venöz yetmezlik ve/veya staz ülseri olan 8 hastanın hepsinde, diğer nedenlerden dolayı bacak ülseri olan 6 hastanın ise 5'inde medikament duyarlılığı saptandı. Toplam 14 hastanın 8'inde nitrofurazon, 4'ünde caine miks III, 2'sinde neomisin, 2'sinde mikonazol, 2'sinde polimiksin B sülfat, 2'sinde basitrasin, 1'er hastada da ekonazol, fusidik asit, kliokinol, budesonid, benzokain duyarlılığı saptandı. Sonuçlarımız venöz yetmezlik ve bacak ülseri olan hastalarda topikal ilaçlara bağlı duyarlanma riskinin oldukça yüksek olduğuna dikkati çekmektedir.

Post travmatik ekzema daha önce deri travmasının olduğu bir alanda dermatit gelişimini tariflemek için kullanılan bir tanımdır. Genellikle topikal antibiyotiklere bağlı AKD gelişmektedir (34). Gette ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada 215 hastanın 9'unda (%4.2) operasyon sonrası kullanılan antibiyotiklere bağlı AKD geliştiği gözlenmiştir (33). Cerrahi sonrası yaralarda deri bariyeri bozulduğundan ve topikal antibiyotik kullanımı uzayabildiğinden topikal antibiyotiklere karşı kontakt duyarlılığın daha fazla oluştuğu düşünülmektedir (33). Çalışmada neomisin kullanan 94 hastanın 5'inde, basitrasin kullanan 198 hastanın 4'ünde kontakt duyarlılık saptanmıştır. Mupirosin kullanan 13 hastanın ise hiçbirinde kontakt dermatit tablosu gelişmemiştir (33). Angelini ve ark.'nın yaptığı çalışmada 282 post travmatik ekzeması olan hastanın % 70.2'sinde medikament duyarlılığı saptanmıştır (47). Duyarlılık sıklığındaki yüksekliğin post travmatik yaralarda deri bütünlüğünün bozulmasıyla duyarlanma ihtimalinin artması sonucu olduğu düşünülmektedir (2).

Bizim çalışmamızda post travmatik ekzeması olan 8 hastanın 5'inde ve cerrahi kesisi olan 5 hastanın 4'ünde medikament duyarlılığı saptandı. Toplam 9 hasta arasında 7 hastada nitrofurazon, 2'şer hastada caine miks IV, mikonazol, ekonazol ve 1'er hastada da neomisin, kliokinol, basitrasin, polimiksin B sülfat, duyarlılığı saptandı.

Kronik otitis eksternalı hastalarda AKD prevalansını değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kronik otitis eksternalı hastalarda topikal ilaçlara karşı duyarlılık gelişme sıklığı %20 ile %35 arasında değişmektedir (31,32,70,71). Kronik otitis eksternalı hasta arasında en sık olarak framisetin (%15.6) ve neomisin (% 15.4) duyarlılığı olduğu bildirilmektedir (2,31,32,70-73). Holmes ve ark.'nın çalışmasında topikal ilaçlarla pozitiflik saptanan 14 hastanın 10'nunda topikal tedavi ile şikayetlerin artması gibi bir hikaye bulunmadığına dikkat çekilmiştir (70). Antibiyotikli kulak damlaları sıklıkla kortikosteroidler içermektedir. Kortikosteroidler nedeniyle allerjik yanıt maskelenebilmekte ve hasta ilacı kullanmaya devam etmektedir. Bunun sonucunda da kulaktaki inflamasyon kronik bir şekilde sürebilmektedir.

Bizim çalışmamızda kronik otitis eksternalı 2 hasta bulunmaktaydı. Ancak bu hastalarda medikamentlere karşı duyarlanma saptanmadı.

Hastaların medikament duyarlılığı sıklığı incelendiğinde en sık olarak nitrofurazon %18.6 ile duyarlılık olduğu saptandı. Diğer allerjenlerden mikonazol ile %7, basitrasin ile %6.2, gentamisin sülfat ile %6.2, ekonazol ile %5.4, caine miks III ile %5.4, neomisin sülfat ile %3.9, polimiksin B sülfat ile %3.9, budesonid ile %4.8, caine miks IV ile %3.1, kliokinol ile %3.1, fusidik asit ile %1.6, benzokain ile %1.6, kanamisin sülfat ile %1.6, sulfanilamid ile %0.8 ve kloramfenikol ile %0.8 oranında duyarlılık saptandı. Hastaların hiçbirinde quinine sülfat ve tiksokortol pivalat ile duyarlanma saptanmadı. Kendi kullandıkları topikal ilaçlarla test yapılan 42 hastanın 21'inde pozitiflik saptandı. Bu hastalar arasında en sık olarak sırasıyla 4 hastada Furacin pomad, 1 hastada Furaderm pomad, 4 hastada Ketoral krem, 2'şer hastada da İmazol krem, Thermoflex krem ve Dermotrosyd krem ile duyarlılık saptandı.

Nitrofurazon ülserler, yanıklar ve deri enfeksiyonlarını tedavi etmek için topikal olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır (74). Nitrofurazon duyarlılığının staz ekzeması, travmatik ülserler, yanıklar ve diğer



kronik dermatitli hastalarda gelişebildiği bildirilmektedir (75-80). Downing ve Brecker 1948'de 233 hastada nitrofurazon duyarlılığı prevalansını % 6 olarak bildirmişlerdir (81). Kligman'ın maksimizasyon testinde nitrofurazonun duyarlandırma kapasitesi araştırılmış ve nitrofurazonun 24 deneğin 14'ünde duyarlılık oluşturduğu saptanmıştır. Bundan dolayı nitrofurazon güçlü bir duyarlandırıcı olarak değerlendirilmiştir (68). Nitrofurazona bağlı lezyonlar genellikle eksudatif olarak gözlenmekte ve patch testte çoğunlukla 48. saatte güçlü bir pozitiflik izlenmektedir. Günümüzde kontakt duyarlılık insidansındaki yükseklik nedeniyle batı ülkelerinde nitrofurazon kullanımı çoğunlukla terkedilmiştir (79). Nitrofurazon 1980'lerde Hindistan'da kolay ulaşılabilen ve ilk yardım ilacı olarak topikal olarak yaygın bir şekilde kullanılan bir ilaçtı. Bajaj ve ark.'nın 1986 'da Hindistan'da yaptıkları çalışmada topikal ilaçlara bağlı AKD'ten şüphelenilen 390 hasta arasında nitrofurazon % 36.2 oranında en sık duyarlandırıcı olarak saptanmıştır (48). Yine Bajaj ve ark.'nın 2007'de kontakt dermatit şüphesi nedeniyle patch test yapılan 1000 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında nitrofurazon duyarlılığı %6 oranında saptanmıştır (82). Duyarlanma sıklığındaki azalmanın nitrofurazonun güçlü bir duyarlandırıcı olduğunun fark edilmesinden sonraki yıllarda Hindistan'da nitrofurazon kullanımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (82).

Nitrofurazonla diğer bir duyarlanma şekli de mesleksel yolla gerçekleşmektedir. Nitrofurazon veterinerlikte ilaç olarak ve hayvan yemi katkısı olarak halen kullanılmaktadır. Bu da nitrofurazona bağlı mesleksel kontakt dermatit için potansiyel oluşturmaktadır (79).

Çalışmamızda en sık olarak nitrofurazon (%18.6) ile duyarlılık olduğu görüldü. Ayrıca 4 hastada Furacin pomad ve 1 hastada Furaderm pomad ile yapılan testler pozitif saptandı. Bu 5 hastanın hepsinin medikament serideki nitrofurazona karşı da pozitif reaksiyon verdiği izlendi. Nitrofurazon duyarlanma sıklığı 0-40 yaş grubunda %5.6, 40-60 yaş grubunda %20.6 ve 60 yaş üzerinde %32.0 olarak saptandı. Nitrofurazon duyarlanma sıklığının yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı izlendi ( $p<0.05$ ). Nitrofurazon duyarlanma sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark saptanmadı. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak nitrofurazona bağlı lezyonların genellikle eksudatif olduğu ve patch testte çoğunlukla 48. saatte güçlü bir pozitiflik

oluştugu görüldü. Nitrofurazon duyarlılığı olan 24 hastadan 3 tanesi cerrahi kesi, 4'ü post travmatik yara, 4'ü venöz yetmezlik ve staz ülseri, 4'ü de venöz yetmezlik dışındaki nedenlere bağlı olan bacak ülseri nedeniyle nitrofurazon kullanmıştı.

*Basillus subtilis* tarafından üretilen bir poplipeptid antibiyotik olan basitrasin bakteri hücre duvar sentezini inhibe eder. Pek çok gram pozitif organizmaya karşı etkilidir (2). Potansiyel nefrotoksitesisi nedeniyle kullanımı topikal uygulamayla sınırlandırılmıştır. Genellikle neomisin ve polimiksin gibi diğer antibiyotiklerle kombine olarak yüzeysel deri enfeksiyonlarının proflaksisi veya tedavisi için kullanılır.

1960'larda Finlandiya'da basitrasin duyarlılığı sık görülmekteydi. Dermatiti olan 17500 hastanın alındığı bir çalışmada %7.8 oranında duyarlılık bildirilmiştir (83). Öte yandan 1962'de Kuzey Amerika'da yaşayan 200 dermatolog tarafından basitrasinin nadir bir duyarlandırıcı olduğuna inanılmaktaydı (84). 1987'den önce basitrasin duyarlılığı sadece neomisin duyarlılığı olan hastalarda bildirilmekteydi. Katz ve Fisher ve Held ve ark. 1987'de ilk kez neomisin duyarlılığı olmayan basitrasin allerjisi olan olguları bildirmişlerdir (85,86). Reçete yazma alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle basitrasin duyarlılığı görülme sıklığı son dekatta Almanya'da azalırken (52,87) Amerika'da artış göstermiştir (88,89). Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Topluluğu verilerine göre 1985 ve 1990 arasında basitrasin duyarlılığı prevalansı sadece %1.5 iken 1992 ve 1994 arasında %7.8 ve 1998 ve 2000 arasında %9.2'lere yükselmiştir (90-92). Basitrasin duyarlılığındaki bu artışın basitrasinin neomisinden daha güvenli olduğu düşüncesi ile ilişkili olarak kullanımının artması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Duyarlanma sıklığındaki artışa dikkat çekmek için Amerikan Kontakt Dermatit Topluluğu tarafından basitrasin 2003'te "Yılın Kontakt Allerjeni" olarak isimlendirilmiştir (93). Seçilmiş hasta gruplarında çalışılmakla beraber genel popülasyonda basitrasin duyarlılığı prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Basitrasin duyarlılığı özellikle bacak ülseri, postoperatif yarası olan ve atopik dermatitli hastalarda daha sık izlenmektedir (2,94). Gehring ve ark.'nın literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede 331 kronik venöz yetmezlikli hasta arasında %19.7 oranında en sık duyarlanmaya neden olan topikal antibiyotik basitrasin olarak saptanmıştır (2). Bu popülasyonda neomisinden daha sık duyarlanmaya neden olduğuna dikkat çekilmiştir. Gette ve ark.

postoperatif yara nedeniyle topikal antibiyotik kullanan 215 hastada %2 oranında basitrasin duyarlılığı bildirmişlerdir (33). Gehring ve ark.'nın literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede 182 kronik otitis eksternalı hasta arasında basitrasin duyarlılığı % 2.4 olarak hesaplanmıştır (2). Standart seride yer almayan bu allerjen sıklıkla geç pozitiflik verdiğiinden 2. bir geç okuma önerilmektedir (2).

Neomisin ve basitrasinin beraber kullanıldığı preparatlara bağlı olarak her iki maddeye karşı kontakt duyarlılığın gelişmesi önceleri bu iki madde arasında da çapraz reaksiyon olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar duyarlandırıcılığı oldukça yüksek olan bu iki maddeye karşı duyarlılığın ayrı ayrı geliştiğini göstermiştir (40,95,96).

Çalışmamızda 8 hastada (%6.2) basitrasin duyarlılığı saptanmıştır. Basitrasin duyarlılığı saptanan hastaların yüz dermatiti, venöz yetmezlik, bacak ülseri, post travmatik ekzema, dermatofit enfeksiyonu ve böcek ısırığı tanıları olduğu gözlenmiştir. Basitrasin duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır. Basitrasinle 8 hastada, gentamisine 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastalardan sadece 2'sinde hem basitrasin hem de gentamisine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.078$ ,  $p>0.05$ ). Çalışmamızda neomisinle 5 hastada, basitrasinle 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem neomisin hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ,  $p<0.05$ ). Neomisin, gentamisin ve basitrasinin üçüne de karşı pozitiflik sadece 1 hastada saptandı. Türkiye'de tek başına basitrasin içeren bir preparat bulunmamaktadır. Basitrasin neomisinle kombine şekilde bulunmaktadır.

Topikal antibiyotikler arasında en önemli kontakt allerjenler aminoglikozidler olarak bildirilmektedir (97). Literatürde en sık duyarlanmaya neden olan aminoglikozid neomisin olarak bildirilmektedir ancak bizim çalışmamızda gentamisinin neomisinden daha sık olarak duyarlanmaya neden olduğu gözlenmiştir.

Gentamisin 30S ribozomal alt üniteye bağlanarak bakteriyel protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden bir diğer aminoglikoziddir. Pek çok aerobik gram negatif ve bazı aerobik gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Gentamisin deri ve gözün yüzeysel enfeksiyonlarının tedavisinde topikal olarak

kullanılmaktadır (2). İlk kez 1970 yılında Lynfield tarafından bacak ülseri olan bir hastada gentamisin ile kontakt allerji geliştiğini bildirmiştir (98). Gentamisin kontakt allerji prevalansı Gehring ve ark.'nın literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede kronik venöz yetmezliği olan hastalarda % 10 ve kronik otitis eksternalı hastalarda % 7 olarak hesaplanmıştır (2).

Çalışmamızda 8 hastada (%6.2) gentamisin duyarlılığı saptanmıştır. Gentamisin duyarlılığı saptanan hastaların yüz dermatiti, yaygın AKD, cerrahi kesi, post travmatik ekzema ve atopik dermatit tanıları olduğu gözlenmiştir. Gentamisin duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır.

Neomisin de 30S ribozomal alt üniteye bağlanarak bakteriyel protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden bir aminoglikoziddir. Pek çok aerobik gram negatif ve bazı aerobik gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkilidir (2). Neomisin yüzeysel deri enfeksiyonlarının önlenmesinde veya tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır (2). Neomisin deri, göz ve dış kulak yoluna uygulanan çok sayıdaki preparatta yer almaktadır.

Neomisin allerjisi ilk kez 1952'de bildirilmiştir (2). Goh ve ark.'nın yaptıkları bir hayvan deneyinde neomisinin duyarlandırıcılık özelliği orta düzeyde olarak bildirilmiştir (99). Amerika'da genel popülasyonda neomisin duyarlılığı prevalansı %1 olarak bildirilmektedir (56). Patch test yapılan hastalarda % 4-9 gibi daha yüksek oranlar saptanmaktadır (16,25,100). Amerika Kontakt Dermatit Topluluğu'nun verilerine göre son 2 dekatta patch test yapılan hastalarda %7-13 oranında neomisin allerjisi mevcuttur (90-92,101,102). Akyol ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontakt dermatit şüphesi nedeniyle standart patch test yapılan 1038 hasta arasında neomisin duyarlılığı %2.4 olarak saptanmış, cinsiyetler arasında bir fark gözlenmemiştir. Neomisin ile 40 yaş üzerindeki hastalarda daha fazla oranda duyarlanma gözlenmiştir (103). Hillenbrand ve Bayazit'ın yaptığı çalışmada ise genişletilmiş standart patch test serisi ile test yapılan 542 hastada neomisin duyarlılığı %2.6 olarak saptanmış ve yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır (55).

Neomisin duyarlılığının en sık geliştiği kişiler atopik dermatit, staz dermatiti ve kronik otitis eksterna gibi kronik bir hastalık nedeni ile uzun süreli tedavi gören kişilerdir (69,71,104). Kronik venöz yetmezliği olan kişilerde % 13-34 oranında duyarlılık saptanmaktadır (15,27,29). Önder ve ark.'nın kronik otitis eksterna tanısı

almış 40 olguda yaptıkları çalışmalarında en önemli duyarlandırıcı olarak %15 oranında neomisin saptanmıştır (71). Medikal personel, diş hekimleri, veterinerler gibi mesleği gereği neomisinle sık teması olan kişilerde de neomisin duyarlılığı sık olarak görülmektedir.

Neomisin duyarlılığı olan kişilerde sistemik aminoglikozid tedavisi eski deri lezyonlarında ve patch test yapılan bölgede lezyonlarda artış oluşturabileceği gibi eksfoliatif dermatit tablosuna da neden olabilmektedir. Oral neomisin özellikle barsak operasyonları öncesinde ve hepatik siroz tedavisinde kullanılmaktadır. Aslında bu ilacın sistemik absorpsiyonunun son derece az olması nedeni ile sistemik kontakt dermatit tablosu son derece nadir görülmektedir ancak yine de dikkatli olunması önerilmektedir (40).

Neomisinle patch testte 96. saatte geç pozitifleşme görüldüğünden erken değerlendirmelerde gözden kaçabilir. Neomisinle karşılaşılan diğer bir problem ise diğer aminoglikozidlerle olan çapraz reaksiyonlardır. Aminoglikozid antibiyotikler yapısal olarak benzerdir ve çapraz reaksiyon oranlarındaki yükseklik bu özellik ile açıklanmaktadır (2). Neomisin duyarlılığı olan kişiler gentamisin, tobramisin, amikasin, kanamisin gibi aminoglikozidleri içeren preparatlarla da kontakt dermatit tablosu geliştirebilirler ve bu nedenle daha önceden uyarılmalıdırlar.

Çalışmamızda dermatofit enfeksiyonu, yüz dermatiti, venöz yetmezlik, bacak ülseri ve post travmatik ekzeması olan 5 hastada (%3.9) neomisin duyarlılığı saptanmıştır. Neomisin duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır. Çalışmamızda neomisinle 5 hastada, gentamisinle 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastalardan sadece 1'inde hem neomisin hem de gentamisine karşı pozitiflik olduğu görüldü, bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Polimiksinler *Basillus polymyxa* tarafından üretilen, bakterinin hücre membranına yapışarak onların osmotik özelliklerini bozan proteinlerdir. *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram negatif organizmalara karşı etkilidir ancak gram pozitiflere karşı etkisizdir. Polimiksin B bakteriyel oküler enfeksiyonları, otitis eksterna ve yüzeysel deri enfeksiyonlarını tedavi etmek için topikal olarak kullanılmaktadır (2). Hayvan deneylerinde polimiksin B zayıf bir duyarlandırıcı olarak bildirilmektedir (99). Bununla birlikte bacak ülseri olan 85 hastalık bir

çalışmada polimiksin B duyarlılığı % 14 olarak bildirilmiştir (105). Gehring ve ark.'nın literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede 182 bacak ülserli hasta arasında polimiksin B duyarlılığı %4.6 olarak hesaplanmıştır (2). Van Ketel polimiksin duyarlılığı olan bir hastada basitrasine ile çapraz reaksiyon olduğunu bildirmiştir ve çapraz reaksiyonun bu iki allerjenin de *Basillus* bakterisi tarafından üretilmesi nedeniyle olabileceği yorumu yapmıştır (106).

Çalışmamızda 5 hastada (%3.9) polimiksin B sülfat duyarlılığı saptanmıştır. Polimiksin B sülfatla duyarlılığı saptanan hastaların yüz dermatiti, venöz yetmezlik, bacak ülseri ve post travmatik ekzema tanıları olduğu gözlenmiştir. Polimiksin B sülfatla duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır. Çalışmamızda polimiksin B sülfatla 5 hastada, basitrasinele 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem polimiksin B sülfat hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Fusidik asit *Staphylococcus aureus* ve diğer gram pozitif bakteriler ile oluşan deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir topikal antimikrobiyal ajandır (107,108). Nadir bir duyarlandırıcı olarak bilinmektedir. Goh ve ark.'nın yaptıkları bir hayvan deneyinde fusidik asitin duyarlandırıcılık potansiyeli zayıf olarak bildirilmiştir (99). Bu durumun fusidik asitin çoğu haptene göre molekül yapısının büyük (>500kDa) olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. İlk kez 1970'te Verbov tarafından bacak ülseri olan bir hastada fusidik asit kullanımı sonrası AKD geliştiği bildirilmiştir (109). Morris ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1119 hastanın 3'ünde fusidik asit ile duyarlılık bildirilmiştir (107). Yazarlar ayrıca 1980-2000 yılı arasındaki fusidik asit ile duyarlılık gelişen olguları taramışlar ve 3307 hasta arasında 48 pozitiflik olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde staz ülseri, bacak ülseri, kronik otitis eksterna, atopik dermatit nedeniyle fusidik asit kullanımı ile duyarlılık gelişen çeşitli olgular bildirilmiştir (108-111).

Çalışmamızda dermatofit enfeksiyonu ve bacak ülseri tanısı olan 2 hastada (%1.6) fusidik asit duyarlılığı saptanmıştır.

1940'larda topikal penisilin ile duyarlılık geliştiği bildirilen 3 olgu bildirilmiştir (112). Bundan dolayı o dönemlerde topikal penisilin kullanımının kısa zamana sınırlı tutulması ve fayda görülmezse kesilmesi önerilmekteydi. Girard da 1978'de staz ülserine topikal penisilin uygulaması sonrası şiddetli AKD gelişen bir

hasta bildirmiştir (113). Günümüzde penisilinin güçlü duyarlandırıcılık potansiyeli hekimler tarafından bilinmekte ve topikal kullanımından büyük ölçüde kaçınılmaktadır (114). Topikal penisilinin reçetesiz satıldığı Malezya'da 1976'da yapılan bir çalışmada antibiyotiklerle oluşan kontakt dermatitlerin en sık nedeni penisilin olarak saptanmıştır (115). Penisline bağlı AKD ayrıca sağlık çalışanları, ilaç üretiminde çalışanlar ve çiftçilerde mesleksi dermatit olarak görülebilmektedir (116,117).

Türkiye'de penisilinin topikal bir formu bulunmamaktadır. Çalışmamızda bir olguda unguis inkarinatus tedavisi için penisilin flakonunun içerisindeki tozun topikal olarak uygulamasına bağlı AKD geliştiği saptanmıştır.

Kinolinler genellikle steroidli deri merhemlerine antibakteriyel etkileri nedeni ile katılan bir grup maddedir (118). Kinolinler steroidlerle kombine olarak kullanıldıkları için gelişen reaksiyon baskılanabilir ve gözden kaçabilir. Kliokinol ve klorkinaldol bu grubun önemli üyeleri olup karışım olarak standart patch testte yer alırlar. Morris ve ark. 1119 hastanın 8'inde (%0.7), Agner ve Menne ise 4556 hastanın 21'inde (%0.5) kliokinol ile duyarlılık saptamışlardır (107,119). Kliokinol duyarlılığı bacak ülserli hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Le Coz ve ark 50 bacak ülserli hastanın 3'ünde (%6) kliokinol ile pozitiflik saptamışlardır (30). Akyol ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada standart patch test yapılan 1038 hastada kinolin miks duyarlılığı %0.8 olarak saptanmış, cinsiyetler arasında bir fark gözlenmemiştir (103). Hillenbrand ve Bayazit'ın yaptığı çalışmada ise 542 hastada kinolin miks duyarlılığı benzer olarak %0.9 olarak saptanmış, yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır (55).

Çalışmamızda dermatofit enfeksiyonu, venöz yetmezlik, post travmatik ekzema ve el kontakt dermatiti olan 4 hastada (%3.1) kliokinol duyarlılığı saptanmıştır. Kliokinol duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır.

Kontakt duyarlılığa neden olan bir diğer grup ise antifungallerdir (120-124). Dermatofit enfeksiyonlarında özellikle tinea pedis veya inguinaliste topikal tedavinin verildiği alanda maserasyon olması ve alanın kıvrım bölgesi olması nedeniyle oklüzyon etkisinin olması kontakt duyarlılığa yatkınlık oluşturabilmektedir. İmidazol grubu antifungaller, hidroksiquinolinler, parabenler, undesilenik asit, nistatin ve

tolnaftat gibi çeşitli topikal antifungal ajanlar yüzeysel mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmakta ve bu ajanlara karşı AKD geliştiği bildirilmektedir. Antifungallere karşı kontakt duyarlılık konusunda yapılan yayınların çoğu sporadik olgu bildirilerinden oluşmaktadır. Genel populasyon hakkında bilgi veren pek fazla çalışma bulunmamaktadır.

Antifungallere bağlı AKD gelişimi daha çok imidazol grubu antifungaller ile bildirilmektedir. İmidazol grubu antifungaller arasında en sık olarak mikonazol (123,125,126), ekonazol (123,127) ve tiokonazol (128) ile AKD geliştiği bildirilmektedir.

Heikkila ve ark.'nın Finlandiya'da yaptıkları çalışmada imidazol deriveleri arasında tiokonazol en önemli duyarlandırıcı ajan olarak bildirilmiştir (128). Sık kullanılmakta olan bu molekül duyarlılık sıklığındaki yükseklik nedeniyle bu bölgede standart seri içerisine dahil edilmiştir.

Yoneyama ve ark.'nın çalışmasında 218 hastaya topikal antifungal ajanlarla patch test yapılmıştır. Çalışmada en sık olarak 16 hastada sulkonazol ve 11 hastada krokonazol duyarlılığı saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı klinikte o dönemde en sık reçete edilen antifungal ajan sulkonazol olduğundan duyarlanma sıklığındaki yükseklik bu durum ile ilişkilendirilmiştir. Antifungallerin kontakt dermatit gelişene kadarki toplam uygulama miktarı ve süresi değerlendirildiğinde ise krokonazolun sulkonazolden daha kısa sürede ve daha az miktarlarda kullanıldığında allerjik kontakt dermatit oluşturduğu ve bu nedenle krokonazolun duyarlandırıcılık potansiyelinin sulkonazolden daha fazla olduğu sonucu çıkarılmıştır. Pozitiflik saptanan 35 hastanın 21'inde diğer imidazoller ile de pozitiflik saptandığından imidazol derivelerinde çapraz reaksiyonun sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (124).

Menezes de Padua ve ark.'nın yaptığı çalışmada Almanya, Avusturya ve İsviçre'de bulunan Dermatoloji kliniklerinin patch test sonuçları değerlendirilmiştir (5). Bir yıl boyunca 20 ayrı merkezde 1254 hastada siklopiroksilamin, nistatin, klotrimazol, krokonazol ve ketokonazole karşı duyarlılık araştırılmıştır. Çalışmada 4 hastada siklopiroksilamin, 3 hastada nistatin, 3 hastada klotrimazol, 2 hastada krokonazol ile pozitiflik saptanmıştır. Krokonazol özellikle doğu Asya'da (123,124) önemli bir duyarlandırıcı ajan olarak saptanmaktadır. Menezes de Padua ve ark.'nın yaptığı çalışmada Doğu Asya'nın tersine krokonazol duyarlılığı düşük olarak



saptanmıştır. Bu durum o bölgede krokonazol içeren tek bir ürünün piyasada bulunması ve o ürünün de az reçete edilmesi ile ilişkili olarak açıklanmıştır. Bu çalışmada antifungal ajanlar ile çapraz reaksiyon gelişimi nadir olarak değerlendirilmiştir (5).

Çalışmamızda medikament seride yer alan mikonazol ile %7 (9 hastada), ekonazol ile %5.4 (7 hastada) oranında duyarlılık saptandı. Bu hastaların 4'ünde hem mikonazol hem de ekonazole karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Kendi ilaçları ile test yapılan hastaların 8'inde antifungal ilaçlara bağlı pozitiflik olduğu saptandı. Kendi ilaçları ile test yapılan hastaların 4'ünde (%3.1) Ketoral krem (%2 ketokonazol), 2'sinde İmazol krem (%0.25 heksamidin + %1 klotrimazol), 2'sinde Dermotrosyd krem (%1 tiokonazol), 1'inde Travogen krem (%1 izokonazol nitrat), 1'inde Nibulen krem (sikloproksolamin), 1'inde Canesten krem (%1 klotrimazol), 1'inde Terbisil krem (%1 terbinafin hidroklorür), 1'inde Oceral sprej (Oksikonazol), 1'inde Exoderil krem (%1 naftifin hidroklorür), 1'inde Zalain krem (%2 sertokonazol nitrat) ile pozitiflik saptandı. Bir hastada mikonazolla birlikte kendi ilaçlarından İmazol krem (%0.25 heksamidin + %1 klotrimazol) ve Dermotrosyd krem (%1 tiokonazol) ile pozitiflik saptandı. Bir hastada kendi ilaçlarından Travogen krem (%1 izokonazol nitrat) ve Dermotrosyd krem (%1 tiokonazol) ile pozitiflik saptandı. Ketoral krem (%2 ketokonazol) ile pozitiflik görülen 4 hastanın hiçbirinde mikonazol veya ekonazole pozitiflik saptanmadı.

Son yıllarda önem kazanan diğer bir grup allerjen ise kortikosteroidlerdir. Dermatitli hastalarda tedavi ile düzelleme sağlanamadığında veya lezyonlarda artış olduğunda topikal steroidlere bağlı kontakt duyarlılık olasılığı gözden geçirilmelidir (129-131). Topikal kortikosteroidlere bağlı AKD insidansı %0.2 ile %5 arasında değişmektedir (132-138). Staz dermatiti ve bacak ülseri olan hastalarda el ekzeması, anogenital ekzema, atopik ekzema ayak ve yüz ekzemaları olan hastalardan daha fazla olasılıkla hidrokortizon allerjisi gelişmektedir (10,137,139).

Topikal kortikosteroidler 1950'lerden beri kullanılmakta olan ilaçlardır. 1950'lerin sonlarından itibaren kortikosteroidlere bağlı kontakt dermatit olguları bildirilmeye başlanmıştır (140,141). Son 10 yılda ise topikal kortikosteroidlerin allerjik potansiyelleri daha iyi anlaşılmıştır. Kimyasal yapılarına göre

kortikosteroidler 4 sınıfa ayrılırlar (A-D). A grubu hidrokortizon, hidrokortizon asetat gibi steroidleri içerir. B grubunda triamsinolon asetonid, flusidonid ve desonid gibi steroidler yer alır. Hidrokortizon ve budesonid gibi halojenli olmayan topikal kortikosteroidler halojenli moleküllerden daha sık olarak duyarlılık yaparlar. Yapılan çalışmalar sonucunda tiksokortol pivalat ve budesonidin topikal kortikosteroid allerjisi için iyi birer belirleyici oldukları anlaşılmış (142) ve bu gelişmeler sonucunda bu iki kortikosteroid molekülü standart patch test serisine eklenmiştir. Topikal steroid duyarlılığında tarama testi olarak Grup A için tiksokortol pivalat kullanılmaktadır. Tiksokortol pivalata karşı pozitif bir reaksiyon genellikle hastanın hidrokortizona karşı allerjisi olduğunu gösterir (143). Grup B duyarlılığı göstergesi olarak ise budesonid kullanılmaktadır. Hastanın duyarlılığı olan grubun belirlenmesi ile başka bir steroid grubuna geçilerek duyarlılık oluşturan steroidden uzaklaşılabilir. Kronik ekzeması olan bir hastada kortikosteroid duyarlılığından şüpheniildiğinde tiksokortol pivalat ve budesonid içeren standart patch test yapılması önerilmektedir. Bunlardan başka hastanın kullandığı topikal kortikosteroidlerle de test yapılması önerilmektedir (142,144). Eğer hastanın tiksokortol pivalat ve/veya budesonid patch test pozitifliği saptanırsa kortikosteroid serileri ile daha ileri testler yapılması önerilmektedir. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri nedeniyle bazı olgularda beklenenden daha geç pozitiflik oluşabildiğinden bu hastalarda 6. veya 7. günde geç okuma yapılması da önerilmektedir (C12,27).

Çalışmamızda dermatofit enfeksiyonu, yüz dermatiti, venöz yetmezlik ve yaygın AKD tanısı olan 4 hastada (4/84, % 4.8) budesonid duyarlılığı saptanmıştır. Budesonide duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır. Çalışmamızda tiksokortol pivalat ile test yapılan hastaların hiçbirinde duyarlanma saptanmamıştır.

Medikament patch test serisinde bulunan caine miks III benzokain, dibukain ve tetrakain, caine miks IV ise lidokain ve prilokaini içermektedir. Benzokain deri ve mukozalar için lokal anestezik olarak kullanılmaktadır. Yanık kremleri, pastiller, hemoroid ilaçları ve ayak bakım ürünleri gibi çeşitli ilaçlarda yer alabildiği gibi diş hekimleri tarafından da kullanılmaktadır (118). Özellikle reçetesiz satılan ilaçların içinde yer alması genel popülasyonda benzokain duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Günümüzde kontakt dermatit kliniklerine başvuran olgularda duyarlılık

%1.8-2 oranında saptanmaktadır (58). Akyol ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontakt dermatit şüphesi nedeniyle standart patch test yapılan 1038 hasta arasında benzokain duyarlılığı %0.7 olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında bir fark gözlenmemiştir (103). Hillenbrand ve Bayazit'ın yaptığı çalışmada ise kontakt dermatit şüphesi nedeniyle 542 hastaya genişletilmiş standart patch test serisi ile test yapılmış, benzokain duyarlılığı %0.2 olarak saptanmış, yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır (55).

Benzokain gibi bir ester tipi lokal anesteziğe duyarlı olan kişilerde prokain, butakain, tetrakain gibi çeşitli anesteziklere karşı da kontakt duyarlılık gelişebilir (118). Lidokain, mepivakain, bupivakain, prilokain içeren anestezikler ise duyarlı kişilerde güvenle kullanılabilen alternatiflerdir. Benzokain duyarlılığı olanlarda ayrıca sulfonamidler, sülfü grubu diüretikler, hipoglisemikler, PABA içeren güneşten koruyucular ve saç boyları da reaksiyon oluşturabilir. Hastalar bu konuda da önceden bilgilendirilmelidir.

Çalışmamızda 7 hastada caine miks III (%5.4), 4 hastada caine miks IV (%3.1), 2 hastada benzocaine (%1.6) duyarlılığı saptanmıştır. Lokal anestezik duyarlılığı saptanan hastalardan 3'ünde venöz yetmezlik, 3'ünde yüz dermatiti, 2'sinde bacak ülseri, 2'sinde dermatofit enfeksiyonu, 1'inde post travmatik ekzema 1'inde cerrahi kesi ve 1'inde yaygın AKD tanıları olduğu saptanmıştır. Lokal anestezikler ile duyarlılığı olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda 1 hastada topikal antihistaminik olan Fenistil jel (Dimetinden maleat) ile duyarlılık saptandı. Topikal olarak kullanılan antihistaminiklerin duyarlandırıcılık potansiyelleri dermatologlar tarafından iyi bilinmektedir (b23) ancak pratisyen hekimler ve pediatrişler tarafından da kullanılabilen bu tür preparatların AKD'e yol açabilecekleri gözden kaçabilmektedir.

Fizik tedavi veya ortopedi kliniklerinde sıklıkla çeşitli topikal analjezikler ve kas gevşeticiler kullanılmaktadır. Çalışmamızda 2 hastada topikal nonsteroidal antiromatizmal olan Thermoflex krem (etofenamat) ile 1 hastada topikal kas gevşeticisi olan Tiorelax krem (tiyokolşikosid) ile duyarlılık saptanmıştır.

Oftalmik ilaçlar arasında karbonik anhidraz inhibitörleri, mukolitikler, protoglandinler, beta blokörler, alfa 2 adrenerjik agonistler, antioksidanlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminikler, anestezikler, kortikosteroidler,

midriatikler, antiseptikler ve antibiyotikler ile konktakt duyarlılık bildirilmektedir (145-148). Glokom tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerinden olan dorzolamid ile pozitiflik sık olarak bildirilmiştir (149-151). Alfa 2 adrenerjik agonist olan brimonidin ile de duyarlanma bildirilmiştir (152). Çalışmamızda 1 hastada Cosopt damla (Timolol maleat + Dorzolamid) ile 1 hastada da Alphagan damla (Brimonidin tartarat %0.2 ) ile duyarlılık saptanmıştır.

Bu bulgular sonucunda çalışmamızda topikal olarak uygulanan ilaçlara karşı AKD gelişiminin sık görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle kontakt dermatit şüphesi ile değerlendirilen hastalarda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık ihtimali akılda tutulmalı ve gerekli durumlarda sorumlu antijenin saptanması amacıyla patch testler ile ileri araştırmalar yapılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

Kasım 2003 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda topikal ilaç kullanımına bağlı AKD şüphesiyle patch test yapılan 129 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya alınan hastaların 57'si (%44.2) kadın, 72'i erkekti (%55.8). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası 50 (4 - 82), hastalık süresi ortancası 6 ay (10 gün - 20 yıl) olarak bulundu.
2. Çalışmaya alınan 129 hastanın 80'inde (%62) test yapılan allerjenlerden bir veya birden fazlasına karşı pozitiflik saptandı. Patch test pozitifliği saptanan 80 hastanın 61'inde (61/129, %47.3) standart seride bulunan 5 medikament, medikament serideki allerjenler veya kendi kullandıkları topikal ilaçlar ile pozitiflik olduğu görüldü. Kendi kullandıkları ilaçlar ile test yapılan 42 hastanın 21'inde patch test pozitifliği saptandı. Medikament patch test pozitifliği saptanan 61 hastanın 49'unda test pozitifliğinin klinikle uyumlu olduğu görüldü. Hastanın lezyonları ile direkt ilişki gösterilebilen klinik olarak anlamlı medikament duyarlılık sıklığı % 37.9 (49/129) olarak saptandı.
3. Medikament patch test pozitiflik sıklığı 0-40 yaş grubunda %36.1, 40-60 yaş grubunda %48.5 ve 60 yaş üzerinde %60.0 olarak saptandı. Yaş arttıkça medikament duyarlanma sıklığının arttığı görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0.05$ )
4. Yaşa göre her bir medikament için duyarlılığa bakıldığında nitrofurazon haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nitrofurazon duyarlanma sıklığı 0-40 yaş grubunda %5.6, 40-60 yaş grubunda %20.6 ve 60 yaş üzerinde %32.0 olarak saptandı (tablo). Nitrofurazon duyarlanma sıklığının yaşla birlikte arttığı izlendi ( $p<0.05$ ).
5. Cinsiyete göre medikament patch test pozitiflik sıklığına bakıldığında kadınlarda %43.9 (25/57), erkeklerde %50 (36/72) oranında duyarlanma saptandı. Her iki cins arasında medikamentlerle duyarlanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bir saptanmadı ( $p>0.05$ ).

6. Cinsiyete göre her bir medikament için duyarlılık sıklığında her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )
7. Lezyon dağılımına göre medikamentlere karşı duyarlanma sıklığı değerlendirildiğinde alt ekstremitelerde lezyonları olan hastalarda medikament duyarlanma sıklığı (%55.4) diğer bölgelere göre yüksek saptandı ( $p<0.05$ ).
8. Bacak ülseri, venöz yetmezlik, cerrahi kesi ve post travmatik ekzema gibi deri bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda medikamentlere karşı duyarlanma sıklığı %77.8, deri bütünlüğünün korunduğu hastalıklarda ise %39.2 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).
9. Deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda birden fazla alergeneye karşı pozitiflik oranı (%74.1) diğer hastalara (%28.4) göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).
10. Hastaların medikament duyarlılığı sıklığı incelendiğinde en sık olarak nitrofurazon (%18.6) ile duyarlılık olduğu saptandı. Diğer allerjenlerden mikonazol ile %7, basitrasin ile %6.2, gentamisin sülfat ile %6.2, ekonazol ile %5.4, caine miks III ile %5.4, neomisin sülfat ile %3.9, polimiksin B sülfat ile %3.9, budesonid ile %4.8, caine miks IV ile %3.1, kliokinol ile %3.1, fusidik asit ile %1.6, benzokain ile %1.6, kanamisin sülfat ile %1.6, sulfanilamid ile %0.8, kloramfenikol ile %0.8 oranında duyarlılık saptandı. Hastaların hiçbirinde quinine sülfat ve tiksokortol pivalat ile duyarlanma saptanmadı.
11. Neomisinle 5 hastada, basitrasinle 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem neomisin hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).
12. Polimiksin B sülfatla 5 hastada, basitrasinle 8 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem polimiksin B sülfat hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).
13. Mikonazolle 9 hastada, ekonazolle 7 hastada pozitiflik saptandı. Bu hastaların 4'ünde hem mikonazol hem de ekonazole karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

## ÖZET

### **Kontakt Dermatitli Olgularda Topikal İlaçlara Bağlı Kontakt Duyarlılığın Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Topikal bir ilaca karşı kontakt duyarlılık ilacın allerjenik potansiyeli ve kullanım sıklığı ile ilişkilidir. İlaçların reçete edilme alışkanlıklarına bağlı olarak topikal ilaçlara karşı duyarlılık insidansı ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik göstermektedir. Ülkemizde allerjik kontakt dermatit ön tanısı ile patch test yapılan hastalarda kontakt duyarlılık oranları ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık insidansını değerlendirmek amacıyla planlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2003 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda topikal ilaç kullanımına bağlı kontakt dermatit geliştiğinden şüphelenilen 129 hasta çalışmaya alındı. Retrospektif olarak yapılan çalışmada Avrupa standart patch test serisi ve Medikament patch test serisi ve bazı hastalarda bu testlere ek olarak hastanın kullanmış olduğu topikal ilaçlarla yapılan test sonuçları değerlendirmeye alındı. Test sonuçlarının klinik tablo ile uyumluluğu değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 57'si (%44.2) kadın, 72'i erkekti (%55.8). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası 50 (4-82), hastalık süresi ortancası 6 ay (10 gün - 20 yıl) olarak bulundu. Çalışmaya alınan 129 hastanın 80'inde (%62.0) pozitiflik saptandı. Yüzyirmidokuz hastanın 49'unda (%38.0) birden fazla allerjene karşı pozitiflik saptandı. Pozitiflik saptanan 80 hastanın 61'inde (61/129, %47.3) standart seride bulunan 5 medikament, medikament serideki allerjenler veya kendi kullandıkları topikal ilaçlar ile pozitiflik olduğu görüldü. Kendi kullandıkları ilaçlar ile test yapılan 42 hastanın 21'inde pozitiflik saptandı. Hastanın lezyonları ile direkt ilişki gösterilebilen klinik olarak anlamlı medikament duyarlılık sıklığı %37.9 (49/129) olarak saptandı. Alt ekstremitede lezyonları olan hastalarda medikamentlere karşı duyarlanma sıklığı (%55.4) diğer bölgelere göre yüksek saptandı. Deri bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda herhangi bir allerjene karşı duyarlanma sıklığı

(%77.8) diğer klinik tablolara (%39.2) göre daha yüksek saptandı. Deri bütün­lğnn bozulduğu hastalarda birden fazla allergene karşı pozitiflik oranı (%74.1) diğer hastalara (%28.4) göre daha yüksek bulundu. Hastaların medikament duyarlılığı sıklığı incelendiğinde en sık olarak nitrofurazon (%18.6) ile duyarlılık olduğu saptandı. Diğer allerjenlerden mikonazol ile %7, basitrasin ile %6.2, gentamisin sülfat ile %6.2, ekonazol ile %5.4, caine miks III ile %5.4, neomisin sülfat ile %3.9, polimiksin B sülfat ile %3.9, budesonid ile %4.8, caine miks IV ile %3.1, kliokinol ile %3.1, fusidik asit ile %1.6, benzokain ile %1.6, kanamisin sülfat ile %1.6, sulfanilamid ile %0.8, kloramfenikol ile %0.8 oranında duyarlılık saptandı. Hastaların hiçbirinde quinine sülfat ve tiksokortol pivalat ile duyarlanma saptanmadı. Cinsiyetlere göre medikament duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaşı göre medikament duyarlılığına bakıldığında sadece nitrofurazon duyarlılığı 40 yaşı üstü hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı.

**Sonuçlar:** alışmamızda topikal olarak uygulanan ilaçlara karşı allerjik kontakt dermatit gelişiminin sık görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle kontakt dermatit şüphesi ile değerlendirilen hastalarda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık ihtimali akılda tutulmalı ve gerekli durumlarda sorumlu antijenin saptanması amacıyla patch testler ile ileri araştırmalar yapılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Allerjik Kontakt dermatit, Medikament duyarlılığı, Nitrofurazon, Patch test, Topikal ilaçlar



## SUMMARY

### **Evaluation of Contact Sensitivity To Topical Drugs In Patients With Contact Dermatitis**

**Objective:** Contact sensitivity to a topical drug is associated with both the allergenic potential of the drug and the frequency of usage. The incidence of sensitivity to topical drugs varies from country to country and during time, depending on the prescribing rate of drugs. Although many studies were performed in our country in order to evaluate the patch test results in patients with contact dermatitis, there is no study planned to assess the incidence of contact sensitivity to topical drugs. In our study we aimed to evaluate contact sensitivity to topical drugs in patients with contact dermatitis.

**Material and Method:** Between November 2003 and December 2008, 129 patients were followed up at the Department of Dermatology, Ankara University School of Medicine with the suspected clinical diagnosis of contact sensitivity to topical drugs. In this retrospective study the patch test results carried out with European standard patch test allergens, medicament patch test allergens and the topical drugs used by the patients were evaluated. Clinical relevance of test results was assessed.

**Results:** Out of the 129 patients included in the study, 57 (44.2 %) were female and 72 (55.8 %) were male. Median of age of the patients was 50 (4-82), and the median of disease duration was 6 months (10 days - 20 years). Positive patch test reaction to one or more allergens was found in 80 (62.0 %) of 129 patients included in the study. Positivity to more than one allergen was detected in 49 (38.0 %) of the 129 patients. In 61 of 80 patients with positive patch test reactions (61/129, 47.3 %), patch test positivity was to one or more allergens of the 5 medicament allergens of European standard series, the allergens in medicament series or the topical drugs the patients used. In 21 patients out of the 42 patients tested with their own topical drugs, one or more positive patch test reactions were detected. The frequency of clinically relevant medicament sensitivity was detected as 37.9 % (49/129). The frequency of sensitivity to medicaments was statistically higher in patients whose lesions were at lower limbs (55.4 %) than in patients with lesions at other body areas. The frequency of

sensitivity to an allergen was higher in diseases associated with loss of skin continuity (77.8 %) than in other diseases (39.2 %). The rate of positivity to more than one allergen was also higher in patients with loss of skin continuity (74.1 %) than the other patients (28.4 %). Nitrofurazone was found to be the most common allergen (18.6 %). The sensitivity rates of other allergens was as follows; miconazole 7 % , bacitracin 6.2 %, gentamicin 6.2 % sulfate, econazole 5.4 %, caine mix III 5.4 %, neomycin sulphate 3.9 %, polymyxin B sulphate 3.9 %, budesonide 4.8 %, caine mix IV 3.1 %, clioquinol 3.1 %, fusidic acid 1.6 %, benzocaine 1.6 %, canamycin sulphate 1.6 %, with sulfanilamide 0.8 % and chloramphenicol 0.8 %. In none of the patients sensitivity to quinine sulfate or tixocortol pivalate was detected. Gender of the patients did not affect the rate of medicament sensitivity statistically. When the allergens were evaluated individually, only nitrofurazone sensitivity was found to be statistically higher in patients over 40 years of age.

**Conclusion:** The results of our study show that topically applied drugs are a frequent cause of allergic contact dermatitis. Therefore in patients with the clinical diagnosis of allergic contact dermatitis, the probability of contact sensitivity to topical drugs should be also considered and suspected cases should be further evaluated with patch testing in order to find the responsible allergens.

**Key Words:** Allergic contact dermatitis, Medicament sensitivity, Nitrofurazone, Patch test, Topical drugs

## KAYNAKLAR

1. Boyvat A. Kontakt dermatit. Mısırlıgil Z, eds. Allerjik Hastalıklar. Ankara Antıp A.Ş. Yayınları 2004: 359-382.
2. Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 1-21.
3. Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D, Nicolas JF. Allergic contact dermatitis *Eur J Dermatol*. 2004; 14(5): 284-95.
4. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Contact allergy to antiviral agents. *Contact Dermatitis*. 1986; 15(2): 114-5.
5. de Pádua CA, Uter W, Geier J, Schnuch A, Effendy I; German Contact Dermatitis Research Group (DKG); Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact allergy to topical antifungal agents. *Allergy*. 2008; 63(7): 946-7.
6. Goh CL. Contact Sensitivity to Topical Medicaments *Int J Dermatol*. 1989; 28(1): 25-8.
7. Coskey RJ. Contact dermatitis caused by diphenhydramine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8(2): 204-6.
8. Kubo K, Shirai K, Akaeda T, Oguchi M. Contact dermatitis from ibuprofen piconol. *Contact Dermatitis*. 1988; 18(3): 188-9.
9. Perret CM, Happle R. Contact allergy to bufexamac. *Contact Dermatitis*. 1989; 20(4): 307-8.
10. Alani MD, Alani SD. Allergic contact dermatitis to corticosteroids. *Ann Allergy* 1972; 30: 181-5.
11. Sherertz E. Medications. Guin JD, eds. *Practical contact dermatitis*. New York. McGraw-Hill, Inc.1995: 559-571.
12. Wilson CL, Cameron J, Powell SM, et al. High incidence of contact dermatitis in leg ulcer patients. Implications for management. *Clin Exp Dermatol* 1991, 16: 251- 253.
13. Sood S, Strachan DR, Tsikoudas A, Stables GI. Allergic otitis externa. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002; 27(4): 233-6.

14. Lim KS, Tang MB, Goon AT, Leow YH Contact sensitization in patients with chronic venous leg ulcers in Singapore *Contact Dermatitis* 2007; 56(2): 94–98
15. Saap L, Fahim S, Arsenault E, Pratt M, Pierscianowski T, Falanga V, Pedvis-Leftick A. Contact Sensitivity in Patients With Leg Ulcerations A North American Study *Arch Dermatol.* 2004; 140(10): 1241-6.
16. Perrenoud D, Ramelet A. Chronic leg ulcers and eczema. *Curr Prob Dermatol.* 1999; 27: 165-9
17. Tavadia S, Bianchi J, Dawe R S, McEvoy M, Wiggins E, Hamill E, Urcelay M, Strong A M M, et al. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 261–265.
18. Marasovic D, Vuksic I. Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 107–109.
19. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contact sensitisation in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 274–278.
20. Gooptu C, Powell S M. The problems of rubber hypersensitivity (types I and IV) in chronic leg ulcer and stasis eczema patients. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 89–93.
21. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini C L. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 81–87.
22. Breit R. Drug contact allergy in eczema and ulcer of the leg. *Munch Med Wochenschr.* 1972; 114(1): 22-7.
23. Malten KE, Kuiper JP, van der Staak WB. Contact allergic investigations in 100 patients with *ulcus cruris*. *Dermatologica.* 1973; 147(4): 241-54.
24. Rudzki E, Baranowska E. Contact sensitivity in stasis dermatitis. *Dermatologica.* 1974; 148(6): 353-6.
25. Blondeel A, Oleffe J, Achten G. Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis.* 1978; 4(5): 270-6.
26. Dooms-Goossens A, Degreef H, Parijs M, Kerkhofs L. A retrospective study of Patch test results from 163 patients with stasis dermatitis or leg ulcers. I. Discussion of the Patch test results and the sensitization indices and determination of the relevancy of positive reactions. *Dermatologica.* 1979; 159(2): 93-100.

27. Fräki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK. Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis*. 1979; 5(2): 97-100.
28. Machet L, Couhé C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. Contact Dermatitis and Allergy A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975–2003 data. *Br J Dermatol*. 2004; 150(5): 929-35.
29. Paramsothy Y, Collins M, Smith AG. Contact Dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 30-6.
30. Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E. Contact sensitization in leg ulcers. *Ann Dermatol Venereol*. 1998; 125(10): 694-9.
31. Pigatto PD, Bigardi A, Legori A, Altomare G, Troiano L. Allergic contact dermatitis prevalence in patients with otitis externa. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71(2): 162-5.
32. Devos SA, Mulder JJ, van der Valk PG. The relevance of positive patch test reactions in chronic otitis externa. *Contact Dermatitis*. 2000; 42(6): 354-5.
33. Gette MT, Marks JG Jr, Maloney ME. Frequency of postoperative allergic contact dermatitis to topical antibiotics. *Arch Dermatol*. 1992; 128(3): 365-7.
34. Sherertz EF. Chronic finger dermatitis after trauma. Diagnosis: posttraumatic eczema with allergic contact dermatitis to neomycin, bacitracin, and topical corticosteroids. *Arch Dermatol*. 1996; 132(4): 461, 464.
35. Sheth VM, Weitzul S. Postoperative topical antimicrobial use. *Dermatitis*. 2008; 19(4): 181-9.
36. Caro I. Connubial contact dermatitis to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis*. 1976; 2(6): 362.
37. Fowler JF. Allergic contact dermatitis to quinidine. *Contact Dermatitis*. 1985; 13(4): 280-1.
38. Rudzki E, Rebandel P, Grzywa Z. Contact allergy in the pharmaceutical industry. *Contact Dermatitis*. 1989; 21(2): 121-2.
39. Rudzki E, Rebandel P, Hudymowicz W. Decrease in frequency of occupational contact sensitivity to penicillin among nurses in Warsaw. *Contact Dermatitis*. 1999; 41(2): 114.
40. Guin JD. *Practical contact dermatitis*. New York. McGraw- Hill, Inc. 1995.

41. Young E, Honwing RH. Patch test results with standart allergens over a decade. *Contact dermatitis* 1987; 17: 104-7.
42. Menne T, Doooms-Goossens A, Wahlberg JE, White IR, Shaw S. How large a population of contact sensitivities are diagnosed with the European Standart Series? *Contact dermatitis* 1992; 26: 201-2.
43. Fisher AA. Topical medicaments which are common sensitizers. *Ann Allergy* 1982; 49: 97-100.
44. Bandmann H J, Calnan C D, Cronin E, Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Maibach H J, Malten E, Meneghini C L, Pirila V, Wilkinson D S. Dermatitis from applied medieaments. *Arch Derm* 1972; 106: 335-337.
45. Doooms-Goossens A. Allergic contact dermatitis to ingredients used in topically applied pharmaceutical products and cosmetics. Katholieke Universiteit Leuven, Thesis, 1982.
46. Wilkinson JD, Hambly EM, Wilkinson DS. Comparison of patch test results in two adjacent areas of England. II. Medicaments. *Acta Dermatol Venereol {Stockh}*. 1980; 60: 245-249.
47. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 263- 269
48. Bajaj AK, Gupta SC. Contact hypersensitivity to topical antibacterial agents. *Int J Dermatol*. 1986; 25(2): 103-5.
49. Weightman W, Turner T. Allergic contact dermatitis from lignocaine: report of 29 cases and review of the literature. *Contact Derm* 1998; 39: 265–266.
50. Cooper SM, Shaw S. Contact allergy to clotrimazole: an unusual allergen. *Contact Derm* 1999; 41: 168.
51. Cooper SM, Shaw S. Contact allergy to nystatin: an unusual allergen. *Contact Derm* 1999; 41: 120.
52. de Pádua CA, Uter W, Schnuch A. Contact allergy to topical drugs: prevalence in a clinical setting and estimation of frequency at the population level *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16(4): 377-84.
53. de Pádua CA, Schnuch A, Nink K, Pfahlberg A, Uter W. Allergic contact dermatitis to topical drugs epidemiological risk assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(8): 813-21.
54. Edman B, Möller H. Medicament contact allergy. *Derm Beruf Umwelt*. 1986; 34(5): 139-43.

55. 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.
56. Prystowsky SD, Allen AM, Smith RW, Nonomura JH, Odom RB, Akers WA. Allergic contact hypersensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine, and benzocaine. Relationships between age, sex, history of exposure, and reactivity to standard patch tests and use tests in a general population. *Arch Dermatol*. 1979; 115(8): 959-62.
57. Nielsen NH, Menné T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol*. 1992; 72(6): 456-60.
58. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito D, Deleo V, Emmett EA, et al. Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985-1989: gender and response. *Am J Contact Dermat*. 1991; 2: 130-4
59. Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; 14(10): 725-33.
60. Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis*. 2007; 56(4): 229-31.
61. Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol*. 1987; 123(12): 1638-43.
62. Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I. The spectrum of contact allergy in elderly patients with and without lower leg dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 266–272.
63. Goh CL. Contact allergy by age, sex and race. *Contact Dermatitis*. 1986; 14: 237-240.
64. Edman B. Sites of contact dermatitis in relationship to particular allergens. *Contact Dermatitis*. 1985; 13(3): 129-35.
65. Stoltze R. Dermatitis medicamentosa in eczema of the leg. *Acta Derm Venereol*. 1966; 46: 54-64
66. Callom MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale.1.1. Chronic ulceration of the leg: Extent of the problem and provision of care. *B Med J* 1985: 290; 1855-6.

67. Paschc K, Piletta P, Hunzinker N. High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1994; 31(4): 226-8.
68. Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. 3. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol.* 1966; 47(5): 393-409.
69. Önder M, İlter N, Aksakal AB, Öztaş MÖ. Kronik bacak ülserli olgularda patch test. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 1999; 9: 65-67.
70. Holmes RC, Johns AN, Wilkinson JD, Black MM, Rycroft RJ. Medicament contact dermatitis in patients with chronic inflammatory ear disease *J R Soc Med.* 1982; 75(1): 27-30.
71. Önder M, Önder T, Özünlü A, Makký SS, Gürer MA. An investigation of contact dermatitis in patients with chronic otitis externa. *Contact dermatitis* 1994; 31: 116-117.
72. Fräki JE, Kalimo K, Tuohimaa P, Aantaa E. Contact allergy to various components of topical preparations for treatment of external otitis. *Acta Otolaryngol.* 1985; 100(5-6): 414-8.
73. Lembo G, Nappa P, Balato N, Pucci V, Ayala F. Contact sensitivity in otitis externa. *Contact Dermatitis.* 1988; 19(1): 64-5.
74. Condé-Salazar L, Guimaraens D, Gonzalez MA, Molina A. Occupational allergic contact dermatitis from nitrofurazone. *Contact Dermatitis.* 1995; 32(5): 307-8.
75. Prieto A, Baeza ML, Herrero T, Barranco R, De Castro FJ, Ruiz J, De Barrio M. Contact dermatitis to Furacin. *Contact Dermatitis.* 2006; 54(2): 126.
76. Braun W, Schütz R. Contact allergy against nitrofurazone (Furacin). *Dtsch Med Wochenschr.* 1968; 93(32): 1524-6
77. Ancona A. Allergic contact dermatitis to nitrofurazone. *Contact Dermatitis.* 1985; 13(1): 35.
78. Guijarro SC, Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Allergic contact dermatitis to polyethylene glycol and nitrofurazone. *Am J Contact Dermat.* 1999 ;10(4): 226-7.
79. Ballmer-Weber BK, Elsner P. Contact allergy to nitrofurazone. *Contact Dermatitis.* 1994; 31(4): 274-5.
80. Hull PR, de Beer HA. Topical nitrofurazone, a potent sensitizer of the skin and mucosae. *S Afr Med J.* 1977; 52(5): 189-90.



81. Downing JG, Brecker FW. Further studies in the use of furacin in dermatology. *N Engl J Med.* 1948; 239(23): 862-4.
82. Bajaj AK, Saraswat A, Mukhija G, Rastogi S, Yadav S. Patch testing experience with 1000 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73(5): 313-8.
83. Pirilä V, Förström L, Rouhunkoski S. Twelve years of sensitization to neomycin in Finland. Report of 1760 cases of sensitivity to neomycin and-or bacitracin. *Acta Derm Venereol.* 1967; 47(6): 419-25.
84. Epstein S, Wenzel FJ. Sensitivity to neomycin and bacitracin: cross-sensitization by coincidence? *Acta Derm Venereol.* 1963; 43: 1
85. Katz BE, Fisher AA. Bacitracin: a unique topical antibiotic sensitizer. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17(6): 1016-24.
86. Held JL, Kalb RE, Ruszkowski AM, DeLeo V. Allergic contact dermatitis from bacitracin. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17(4): 592-4.
87. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport (2005).* Springer: Berlin Heidelberg, 2005.
88. Jacob SE, James WD. From road rash to top allergen in a flash: bacitracin. *Dermatol Surg* 2004; 30: 521–524.
89. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, et al. Patch test results from the Mayo Clinic Contact Dermatitis Group, 1998–2000. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 416–421.
90. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, et al. Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985 through 1989: frequency of response. *Am J Contact Dermat* 1991; 2: 122-9.
91. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI et al. North American Contact Dermatitis Group standard tray patch test results (1992-1994). *Am J Contact Dermat.* 1995; 6: 160-5
92. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS; North American Contact Dermatitis Group. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1998 to 2000. *Am J Contact Dermat.* 2003; 14(2): 59-62.
93. Sood A, Taylor JS. Bacitracin: allergen of the year. *Am J Contact Dermat.* 2003; 14(1): 3-4.

94. Mowad CM. Allergens of new and emerging significance. *Dermatology Nursing* 2006; 18: 545-548.
95. Andersen KE, Benezra C, Burrows D, et al. Contact dermatitis. A review. *Contact dermatitis* 1987; 16: 55-78.
96. Epstein S, Wenzel FJ. Cross-sensitivity to various "mycins". *Arch Dermatol.* 1962; 86: 183-94.
97. Brandaño FM, Goossens A, Tosti A. Topical drugs. In *Textbook of Contact Dermatitis*, Rycroft RJG, Menne' T, Frosch PJ, Leppoittevin J-P, eds. Springer: Berlin/Heidelberg, 2006; 623–652.
98. Lynfield YL. Allergic contact sensitization to gentamicin. *N Y State J Med.* 1970; 70(17): 2235-6.
99. Goh CL. Contact sensitivity to topical antimicrobials. (II). Sensitizing potentials of some topical antimicrobials. *Contact Dermatitis.* 1989; 21(3): 166-71.
100. Kaye ET. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14(2): 321-39.
101. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, et al; North American Contact Dermatitis Group patch-test results for detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *Am J Contact Dermat.* 1998; 38: 911-8.
102. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, et al; North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1996-1998. *Am J Contact Dermat.* 2000; 136: 272-3.
103. 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.
104. Van Ginkel CJ, Bruintjes TD, Huizing EH. Allergy due to topical medications in chronic otitis externa and chronic otitis media. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 326-8.
105. Zaki I, Shall L, Dalziel KL. Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994; 31: 92-4
106. Van Ketel WG. Polymixine 8-sulfate and bacitracin. *Contact Dermat* 1974; 15: 445.

107. Morris SD, Grycroft RJ, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 1047–1051.
108. de Groot AC. Contact allergy to sodium fusidate. *Contact Dermatitis*. 1982; 8(6): 429.
109. Verbov JL. Sensitivity to sodium fusidate. *Contact Dermatitis*. 1970; 7: 153
110. Dave vk, Main RA. Contact sensitivity to sodium fusidate. *Contact Dermatitis*. 1973; 14: 398.
111. Riess CE, Bruckner-Tuderman L. Delayed type hypersensitivity to fusidic acid in patients with chronic dermatitis. *Lancet*. 1990; 335(8704): 1525-6.
112. Vickers HR. Contact dermatitis caused by penicillin. *Lancet*. 1946; 250: 307-8
113. Girard JP. Recurrent angioneurotic oedema and contact dermatitis due to penicillin. *Contact Dermatitis*. 1978; 4(5): 309.
114. Fisher AA. Allergic contact dermatitis to penicillin and streptomycin. *Cutis*. 1983; 32(4):314, 318, 324.
115. Nagreh DS. Contact dermatitis from proprietary preparations in Malaysia. *Int J Dermatol*. 1976; 15(1): 34-5.
116. Caplan RM. Cutaneous hazards posed by agricultural chemicals. *J Iowa Med Soc*. 1969; 59(4): 295-9.
117. Rudzki E, Rebendel P. Contact sensitivity to antibiotics. *Contact Dermatitis*. 1984; 11(1): 41-2.
118. Boyvat A, Akyol A. Standart patch test serisinde yer alan kontakt duyarlandırıcılar. *T Klin Allerji Astım* 2000, 2: 156-167
119. Agner T, Menné T. Sensitivity to clioquinol and chlorquinaldol in the quinoline mix. *Contact Dermatitis*. 1993; 29(3): 163.
120. Raulin C, Frosch PJ. Contact allergy to imidazole antimycotics. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 76–80.
121. Barranco R, Tornero P, Barrio M, Frutos C, Rodriguez A, Rubio M. Type IV hypersensitivity to oral nystatin. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 60.
122. Steinman A, Mayer G, Breit R, Agathos M. Allergic contact dermatitis from croconazole without cross-sensitivity to clotrimazole and bifonazole. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 255–256.
123. Doooms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, Degreef H. Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 73–77.

124. Yoneyama E. Allergic contact dermatitis due to topical imidazole antimycotics. The sensitizing ability of active ingredients and cross-sensitivity. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1996; 63: 356– 364.
125. Degreef H, Verhoeve L. Contact dermatitis to miconazole nitrate. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 269-270.
126. Wade T R, Jones H E, Artis W A. Irritant and allergic reactions to topically applied Micatin cream. *Contact Dermatitis* 1979; 5; 168.
127. Valsecchi R, Tornaghi A, Tribba G, CaineUi T. Contact dermatitis from econazole. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 422.
128. Heikkilä H, Stubb S, Reitamo S. A study of 72 patients with contact allergy to tioconazole. *Br J Dermatol.* 1996; 134(4): 678-80.
129. Kalavala M, Statham BN, Gren CM, et al. Tixocortol pivalate: what is the right concentration? *Contact Dermatitis* 2007; 57:44-46.
130. Gönül M, Gül Ü. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 67-70.
131. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact dermatitis* 1995; 33: 149-151.
132. Wilkinson S M, Heagrtly A H M. A prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. *Br J Dermatol* 1992; 127: 22–25.
133. Dooms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroids series in 2073 patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 182–191.
134. Dooms-Goossens A, Meinardi M M, Bos J D, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two centre study. *Br J Dermatol* 1994; 130: 42–47.
135. Reitamo S, Lauerma A L, Fo" rstro" m L. Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroids with hydrocortisone-17 butyrate. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 159–165.
136. Swiss contact dermatitis research group. Contact hypersensitivity to corticosteroids in routine patch test patients. *Dermatology* 1995; 191: 109–114.
137. Wilkinson S M. Hydrocortisone sensitivity. Clinical features of fifty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 683–687.

138. Gürgey E, Dönderici L, Ertan C. Yama testi ile topikal kortikosteroidlere karşı gelişebilecek duyarlılığın değerlendirilmesi. Adana XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı 1990: 129– 133.
139. Wilkinson M, Cartwright P. The significance of tixocortol pivalate positive tests in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 145–146.
140. Burckhardt W. Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt* 1959; 10: 42-3.
141. Church R. Sensitivity to hydrocortisone acetate ointment. *Br J Dermatol* 1960; 72: 341-3.
142. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 40-4.
143. Wilkinson SM, Cartwright PH, English JSC. Hydrocortisone: an important cutaneous allergen. *Lancet* 1991; 337: 761-2.
144. Seukeran DC, Wilkinson SM, Beck MH. Patch testing to detect corticosteroid allergy: is it adequate. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 127-30.24.
145. Chaudhari P.R, Maibach H.I. Allergic contact dermatitis from ophthalmics: 2007 *Contact Dermatitis* 2007; 57(1): 11–13
146. Herbst R A, Maibach H I. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contacts lens solutions. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 305–312.
147. Herbst R A, Maibach H I. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmics: an update. *Contact Dermatitis* 1993; 27: 335–336.
148. Herbst R A, Maibach H I. Allergic contact dermatitis from ophthalmics: update 1997. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 252–253.
149. Shimada M, Higaki Y, Kawashima M. Allergic contact dermatitis due to dorzolamide eyedrops. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 52.
150. Mancuso G, Berdondini R M. Allergic contact blepharoconjunctivitis from dorzolamide. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 243.
151. Kalavala M, Statham B N. Allergic contact dermatitis from timolol and dorzolamide eye drops. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 345.
152. Sodhi P K, Verma L, Ratan J. Dermatological side effects of brimonidine: a report of three cases. *J Dermatol* 2003; 30: 697–700.

## EKLER

### Ek.1. Etik Kurul Onayı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU  
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY  
ANKARA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof.Dr.Ayşe Boyvat
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı
DESTEKLEYİCİ FİRMA		

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
OLGU RAPOR FORMU			

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU
---------------	---------------------------------

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 141-4179	Tarih: 17 Kasım 2008
	Retrospektif çalışmalar için etik kurul iznine gerek olmamakla birlikte; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere retrospektif çalışmasının fakültemizde yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi	

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	



Bünyanin KARATAŞOĞLU  
A.Ü. Tıp Fakültesi  
Akademik B.Ş.Ş.Ş.

26 Mart 2009

Prof. Dr. Ragıp Çam Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	<i>Cam</i>
Prof. Dr. Handan Onur Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Handan</i>
Prof. Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Ajlan</i>
Prof. Dr. Esra Erden Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Esra</i>
Prof. Dr. Aydan İkinciogulları Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Aydan</i>
Prof. Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	<i>Erdal</i>
Prof. Dr. Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Toplantıda
Prof. Dr. Bülent Gümüsel Üye	Farmakoloji-Eczacı	Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi	E	Toplantıda
Doç. Dr. Aslihan Avcı Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	<i>Aslihan</i>
Gülsüm Aslan	Sağlık Mesleği Dışı	Emekli	K	<i>Gülsüm</i>



Bünyamin KARATAŞOĞLU  
Ankara Tıp Fakültesi  
Akademi

26 Mart 2009

## **Ek.2. Avrupa Standart Patch Test Serisi**

1. Potassium dikromate % 0.5 (vazeline)
2. p-phenylenediamine base %0.5 (vazeline)
3. Thiuram mix % 1 (vazeline)
4. Neomycine sulphate %20 (vazeline)
5. Cobalt chloride % 1 (vazeline)
6. Benzocaine %5 (vazeline)
7. Nickel sulphate % 5 (vazeline)
8. Quinoline mix %6 (vazeline)
9. Colophony %20 (vazeline)
10. Paraben mix %15 (vazeline)
11. PPD mix % 0.6 (vazeline)
12. Wool alcohols %30 (vazeline)
13. Mercapto mix %2 (vazeline)
14. Epoxy resin % 1 (vazeline)
15. Peru balsami % 25 (vazeline)
16. p-tert-Butylphenol formaldehyde resin % 1 (alcohol)
17. Mercaptobenzothiazole %2 (vazeline)
18. Formaldehyde % 1 (vazeline)
19. Fragrance mix %8 (vazeline)
20. Sesquiterpene lactone mix %0.1 (vazeline)
21. Quatenium 15 %1 (vazeline)
22. Primin %0.01 (vazeline)
23. Cl+Me isothiazolinone (Kathon CG) % 0.01 (vazeline)
24. Budesonide (vazeline)
25. Tixocortol-21-pivalate (vazeline)
26. Methyldibromoglutaronitrile (vazeline)



### **Ek.3. Medikament Patch Test Serisi**

1. Choloramphenicol %5 (vazeline)
2. Canamycine sulphate % 10 (vazeline)
3. Quininine sulphate % 1 (vazeline)
4. Sulphanil amide %5 (vazeline)
5. Gentamycine sulphate %20 (vazeline)
6. Nitrofurazane % 1 (vazeline)
7. Bacitracin %5 (vazeline)
8. Polymixin B sulphate %5 (vazeline)
9. Caine mix III % 10 (vazeline)
10. Miconazole % 1 (alcohol)
11. Econazole nitrat % 1 (alcohol)
12. Caine mix IV % 10 (vazeline)
13. Fusidic asit sodiumsilt % 2 (vazeline)