



# Kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi

*Evaluation of contact sensitivity to topical drugs in patients with contact dermatitis*

Bilge Bülbül Şen, Aynur Akyol\*, Ayşe Boyvat\*

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Topikal ilaçlar kontakt allerjenler arasında önemli bir gruptur. Çalışmamızda, kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2003 ve 2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda topikal ilaç kullanımına bağlı kontakt dermatit geliştiğinden şüphelenilen 129 hasta çalışmaya alındı. Çalışmada Avrupa standart yama testi serisi ve Medikament yama testi serisi ve hastaların kullandığı topikal ilaçlarla yapılan test sonuçları değerlendirmeye alındı. Test sonuçlarının klinik tablo ile uyumluluğu değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 129 hastanın 80'inde (%62,0) bir veya birden fazla allerjene karşı pozitiflik saptandı. Pozitiflik saptanan 80 hastanın 61'inde (61/129, %47,3) medikament pozitifliği olduğu görüldü. Klinik olarak anlamlı medikament duyarlılık sıklığı %37,9 (49/129) olarak saptandı. Nitrofurazon (%18,6) en sık allerjen olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda 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 yama testleri ile ileri araştırmalar yapılmalıdır. (Türkderm 2013; 47: 19-25)

**Anahtar Kelimeler:** Allerjik kontakt dermatit, medikament duyarlılığı, nitrofurazon, topikal ilaçlar, yama testi

## Summary

**Background and Design:** Topical drugs are an important group of contact allergens. The present study aimed to evaluate contact sensitivity to topical drugs in patients with contact dermatitis.

**Materials and Methods:** Between 2003 and 2008, 129 patients were followed up at the Department of Dermatology at Ankara University School of Medicine with clinically suspected contact sensitivity to topical drugs. In this study, the patch test reactions to the European Standard Battery and topical drugs used by the patients and medicament patch test results were evaluated.

**Results:** Positive patch test reaction to one or more allergens was found in 80 (62.0%) of 129 patients included in the study. Sixty-one of the 80 patients (61/129, 47.3%) had positive patch test reaction to medicaments. Medicament sensitivity was detected in 37.9% (49/129) of subjects. Nitrofurazone was found to be the most common allergen (18.6%).

**Discussion:** The present study showed that topical drugs are a frequent cause of allergic contact dermatitis. Therefore, the probability of contact sensitivity to topical drugs should also be considered in patients with the clinical diagnosis of allergic contact dermatitis and, suspected cases should be evaluated further with patch testing in order to find the responsible allergens. (Türkderm 2013; 47: 19-25)

**Key Words:** Allergic contact dermatitis, medicament sensitivity, nitrofurazone, topical drugs, patch test

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Bilge Bülbül Şen, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye Tel.: +90 326 229 10 00 E-posta: bilgebulbul@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 05.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.08.2012

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



## Giriş

Allerjik kontakt dermatit (AKD), deriye temas eden maddelere karşı gelişen bir geç tip hipersensitivite reaksiyonudur<sup>1</sup>. Özellikle sanayileşmiş toplumlarda günlük yaşamda karşı karşıya kalınan duyarlandırıcıların sayısı arttıkça AKD insidansı da artış göstermektedir. AKD'ye en sık neden olan allerjenler zaman içinde hem yeni allerjenlerin ortaya çıkmasıyla hem de eski allerjenlerin kullanım alanlarının değişmesi ile birlikte değişiklik göstermektedir. Geçmişte kontakt allerjiye en sık neden olan maddeler endüstriyel allerjenlerken günümüzde kozmetik ürünlere ve topikal tedavilere bağlı kontakt duyarlılık ön plana çıkmaya başlamıştır. Ülkemizden bildirilmiş kontakt duyarlılık oranları ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık prevalansını değerlendirmek amacıyla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Kasım 2003 ve Aralık 2008 tarihleri arasında topikal ilaç kullanımına bağlı AKD ön tanılı 129 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, lezyon lokalizasyonu ve süresi ve topikal ilaç kullanımını gerektiren hastalıkları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların topikal tedavi kullanmasını gerektiren hastalıkları kaydedilirken tinea pedis, tinea inguinalis ve onikomikozu olan hastalar "dermatofit enfeksiyonu", perioral dermatit, periorbital dermatit ve yüz kontakt dermatiti olan hastalar "yüz dermatiti", alta 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 ise "posttravmatik ekzema" başlıkları altında toplandı.

Bütün hastalara Avrupa standart yama testi serisi ve medikament yama testi serisi ile (Chemotechnique Diagnostics, İsveç) ayrıca 42 hastaya ek olarak hastanın kullanmış olduğu topikal ilaçlarla test yapıldı. Scanpor, Finn Chamber testi kullanılarak allerjenler hastaların sırt üst kısımlarına uygulandı. Testler 48 saat sonra açıldı ve 30 dakika beklenildikten sonra değerlendirildi. Testler 96.cı saatte ikinci kez değerlendirildi. Değerlendirme Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun belirlediği kriterlere göre yapıldı<sup>1</sup>. Çalışmamızda Avrupa standart yama testi serisinde bulunan beş medikament, medikament serideki allerjenler ve hastaların kendi kullandıkları topikal ilaçlar ile yapılan test sonuçları değerlendirmeye alındı. Test sonuçlarının klinik tablo ile uyumluluğu değerlendirildi.

Kliniğimizde 2 Mayıs 2006 tarihinden önce uygulanan Avrupa standart yama testi serisinin içerisinde budesonid ve tiksokortol pivalat bulunmaktaydı. Bu nedenle bu iki allerjen, yalnızca söz konusu tarihten sonra test yapılan 84 olguda değerlendirilmiştir.

## 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.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 129 olgunun 57'si (%44,2) kadın, 72'si erkekti (%55,8). Çalışmaya alınan hastaların yaşları 4 ile 82 arasında değişiyordu (ortalama yaş 48,68±15,00, ortanca yaş 50). Olguların hastalık süresi ortancası 6 ay olarak bulundu (10 gün - 20 yıl) (Tablo 1). Çalışmaya alınan 129 hastanın 80'inde (%62) test yapılan allerjenlerden bir veya birden fazlasına karşı pozitiflik gözlemlendi. Yüz yirmi dokuz hastanın 49'unda (%38,0) birden fazla allerjene karşı pozitiflik belirlendi. Yama testi pozitifliği saptanan 80 hastanın 61'inde (61/129, %47,3) standart seride bulunan beş medikament, medikament serideki allerjenler veya kendi kullandıkları topikal ilaçlar ile pozitiflik olduğu görüldü. Medikament pozitifliği saptanan 61 hastanın 49'unda (49/129, %37,9) test pozitifliğinin klinikle uyumlu olduğu görüldü. Kendi kullandıkları ilaçlar ile test yapılan 42 hastanın 21'inde yama testi pozitifliği saptandı (Şekil 1,2). Hastaların topikal ilaç duyarlılığı sıklığı incelendiğinde en sık olarak nitrofurazon (%18,6) ile duyarlılık olduğu belirlendi. Diğer allerjenlerden mikonazol ile %7, basitrasin ile %6,2, gentamisin sülfat ile %6,2, ekonazol ile %5,4, kain miks III ile %5,4, neomisin sülfat ile %3,9, polimiksin B sülfat ile %3,9, budesonid ile %4,8, kain 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 belirlendi. Hastaların hiçbirinde kinin sülfat ve tiksokortol pivalat ile duyarlanma gözlenmedi. Topikal ilaçlara karşı pozitif yama testi sıklıkları Tablo 2'de, hastaların kendi kullandıkları topikal ilaçlarla yama testi pozitiflikleri ise Tablo 3'de görülmektedir.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

Hasta sayısı	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
<b>Lokalizasyon</b>	
Baş-boyun	45 (%34,9)
Gövde	32 (%24,8)
Üst ekstremité	62 (%48,1)
Alt ekstremité	83 (%64,3)
Anogenital bölge	10 (%7,8)
Jeneralize	27 (%20,9)

Topikal ilaçlarla yama testi pozitiflik sıklığı 0-40 yaş grubunda %36,1, 40-60 yaş grubunda %48,5 ve 60 yaş üzerinde %60,0 olarak saptandı. Yaş arttıkça topikal ilaçlarla duyarlanma sıklığının arttığı görüldü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Yaşa göre topikal ilaç duyarlılığına bakıldığında sadece nitrofurazon duyarlılığı 40 yaş üstü hastalarda anlamlı derecede yüksek görüldü. Nitrofurazon duyarlanma sıklığı 0-40 yaş grubunda %5,6, 40-60 yaş grubunda %20,6 ve 60 yaş üzerinde %32,0 olarak hesaplandı. Cinsiyete göre topikal ilaç yama testi pozitiflik sıklığına bakıldığında kadınlarda %43,9 (25/57), erkeklerde %50 (36/72) oranında duyarlanma görüldü. Cinsiyetlere göre topikal ilaç duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Alt ekstremitelerde lezyonları olan hastalarda topikal ilaçlara karşı duyarlanma sıklığı (%55,4) diğer bölgelere göre yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Hastaların hastalık türüne göre medikament yama testi pozitifliklerine bakıldığında bacak ülseri, venöz yetmezlik, cerrahi kesi ve posttravmatik ekzema gibi deri bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda herhangi bir allerjene karşı duyarlanma sıklığının (%77,8) diğer klinik tablolara (%39,2) göre daha yüksek olduğu görüldü



**Şekil 1.** Kulak deldirme sonrasında nitrofurazon pomad kullanımı nedeniyle allerjik kontakt dermatit gelişen hastanın klinik tablosu



**Şekil 2.** Tinea pedis nedeniyle tiokonazol krem kullanımı sonrasında allerjik kontakt dermatit gelişen hastanın klinik tablosu.

( $p<0,001$ ) (Tablo 4). Deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda birden fazla allerjene karşı pozitiflik oranı (%74,1) diğer hastalara (%28,4) göre daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Hastaların test sonuçları yama testi pozitiflik birlikteliği açısından değerlendirildi. Üç hastada hem neomisine hem de basitrasine ( $p<0,05$ ), üç hastada hem polimiksin B sülfata hem de basitrasine ( $p<0,05$ ) ve dört hastada hem mikonazole hem de ekonazole ( $p<0,001$ ) karşı pozitiflik olduğu saptandı. Bu birliktelikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## Tartışma

Topikal olarak uygulanan ilaçlara karşı AKD gelişimi sık görülmektedir<sup>2-4</sup>. Bir ilaca karşı duyarlılık onun allerjenik potansiyeline, ilacın ulaşılabilirliği ve kullanım sıklığına bağlıdır. İlaçların reçete edilme alışkanlıklarının değişmesine bağlı olarak topikal ilaçlara karşı duyarlılık insidansı ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişiklik göstermektedir<sup>5-7</sup>. Yeni ilaçların kullanıma girmesi, topikal ajanların duyarlılık potansiyellerinin fark edilmesi ve bunun sonucunda hekimlerin topikal ilaç seçiminde değişiklikler olması ile zaman içinde AKD'den en sık sorumlu olan topikal ilaçların listesi değişmektedir.

**Tablo 2. Hastaların topikal tedavi kullanmasını gerektiren hastalıkları ve hastalık türüne göre medikament yama testi pozitiflik dağılımı**

Hastalık	Hasta sayısı	Medikament yama testi 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	3*	2	66,7
Kronik otitis eksterna	2	0	0,0
Akne rozasea	2	0	0,0
Unguis inkarinatus	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.

**Tablo 3. Hastaların kendi kullandıkları topikal ilaçlarla yama testi pozitiflikleri**

İlaç (jenerik isim)	Etken madde	Hasta sayısı
Furacin pomad <sup>4</sup> , Furaderm pomad <sup>1</sup>	Nitrofurazon	5
Ketoral krem	Ketokonazol	4
İmazol krem	Heksamidin + Klotrimazol	2
Dermotrosyd krem	Tiokonazol	2
Thermoflex krem	Etofenamat	2
Travogen krem	İzokonazol nitrat	1
Nibulen krem	Sikloproksolamin	1
Canesten krem	Klotrimazol	1
Terbisil krem	Terbinafin hidroklorür	1
Oceral sprey	Oksikonazol	1
Exoderil krem	Naftifin hidroklorür	1
Zalain krem	Sertokonazol nitrat	1
Fenistil jel	Dimetinden maleat	1
Tiorelax krem	Tiyokolşikosid	1
Penisilin flakonu	Penisilin	1
Alphagan damla	Brimonidin tartarat	1
Cosopt damla	Timolol maleat + Dorzolamid	1
Eurax krem	Crotamiton	1

İlaçlara bağlı AKD'nin genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir<sup>8</sup>. Edman ve arkadaşları İsveç'te kontakt dermatit şüphesiyle yama testi yapılan 1174 hastanın 408'inde duyarlanma saptamışlar ve duyarlanma saptanan hastaların %40'ında (163/408) duyarlanmaya neden olan allerjenlerin topikal ilaçlar olduğunu bildirmişlerdir<sup>9</sup>. Singapur'da en sık saptanan kontakt duyarlandırıcılar topikal ilaçlar olarak bildirilmektedir<sup>10</sup>. Goh ve arkadaşları kontakt dermatit şüphesi olan 1685 hastanın 379'unda (%22,5) topikal ilaç duyarlılığı saptadıklarını bildirmişlerdir. Toplam 902 pozitifliğin %42'sinin nedeni topikal ilaç olarak saptanmıştır<sup>10</sup>. Angelini ve arkadaşları da 1968-1983 yılları arasında İtalya'da kontakt dermatit şüphesi olan toplam 8230 hastada topikal ilaç duyarlılığını incelemişler ve 1689 hastada (%20,5) bir veya birden fazla topikal ilaca karşı duyarlılık saptamışlardır<sup>6</sup>.

Çalışmamızda 129 hastanın 80'inde (%62) test yapılan allerjenlerden bir veya birden fazlasına karşı pozitiflik saptandı. Yama testi pozitifliği saptanan 80 hastanın 61'inde (61/129, %47,3) topikal ilaçlarla pozitiflik olduğu görüldü. Klinik olarak anlamlı topikal ilaç duyarlanma sıklığı %37,9 (49/129) olarak saptandı.

AKD ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma olmasına rağmen topikal ilaçlara yönelik çalışmalar sınırlı ve yetersizdir. Toplam 1725 hastayı içeren iki çalışmada toplam duyarlanma sıklığı tüm yaş gruplarında benzer olarak bulunmuştur<sup>11,12</sup>. Karşıt olarak medikamentlere karşı duyarlılık sıklığının yaşla beraber arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır<sup>10,13-15</sup>. Staz dermatiti, bacak ülseri gibi bazı kronik deri hastalıkları yaşlı hastalarda daha fazla görüldüğünden topikal ilaçlara karşı duyarlılık gelişiminin yaşlı hastalarda daha fazla olması beklenmektedir<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça

**Tablo 4. Medikamentlere göre yama testi pozitiflik oranları**

	Toplam	%	Kadın	%	Erkek	%	P değeri
<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 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
Kain 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
Kain 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
Kinin sülfat	0	0,0	0	0,0	0	0,0	p>0,05

duyarlanma sıklığının ve birden fazla allerjenle duyarlılığın arttığı görüldü, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaşa göre her bir allerjenle duyarlılığa bakıldığında nitrofurazon haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Topikal ilaçlara karşı duyarlanma prevalansında cinsiyetin rolü hakkındaki bilgiler de sınırlıdır. Goh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın ve erkek hastaların topikal ilaç duyarlanma sıklığı arasında fark saptanmamıştır<sup>10</sup>. Kadınlar ve erkekler arasında fark olmaması topikal ilaçlara maruziyet ve duyarlılık kapasitelerinin benzer olması ile açıklanmaktadır<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda da her iki cins arasında topikal ilaçlarla duyarlanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Goh ve arkadaşları topikal ilaç duyarlılığı olan hastaların lezyonlarının en sık üst (%44,3) ve alt (%43,0) ekstremitelerde yerleşmekte olduğunu bildirmişlerdir<sup>10</sup>. 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. Bu nedenle bu alanlarda topikal ilaç duyarlılığının daha fazla görüldüğü düşünülmektedir<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda da alt ekstremitelerde lezyonları olan hastalarda topikal ilaç duyarlanma sıklığı (%55,4) diğer bölgelere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Venöz staz ve bacak ülserli hastalarda uygulanan herhangi bir ürüne karşı AKD gelişimi sık (%50-85) olarak bildirilmektedir<sup>18-22</sup>. Bozulmuş deri bariyeri, ilacın uzamış kullanımı ve bacak ülserlerinde uygulanan oklüzif tedaviler bu hasta gruplarında AKD gelişme riskini artırmaktadır<sup>8,23,24</sup>. Angelini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada travmatik lezyonları olan ve deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda %70,2, ülserli olan hastalarda %58,1 olmak üzere duyarlanma sıklığı deri bütünlüğünün korunduğu hastalara göre daha yüksek saptanmıştır<sup>6</sup>. Paramsothy ve arkadaşları bacak ülseri süresi ile çoklu allerjen duyarlılığı sayısı arasında direkt ilişki saptamışlardır<sup>21</sup>. Bizim çalışmamızda da bacak ülseri, venöz yetmezlik, cerrahi kesi ve posttravmatik ekzema gibi deri bütünlüğünün bozulduğu hastalıklarda topikal ilaçlara karşı duyarlanma sıklığı %77,8, deri bütünlüğünün korunduğu hastalıklarda ise %39,2 olarak saptandı. Deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda birden fazla allerjene karşı pozitiflik oranı (%74,1) diğer hastalarla (%28,4) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Bulgular literatürle uyumlu nitelikteydi.

Kronik otitis eksternalı hastalarda topikal ilaçlara karşı AKD gelişme sıklığı %20 ile %35 arasında değişmektedir<sup>25-28</sup>. Bizim çalışmamızda kronik otitis eksternalı iki hasta bulunmaktaydı. Ancak bu hastalarda topikal ilaçlara karşı duyarlanma saptanmadı.

Nitrofurazon ülserler, yanıklar ve deri enfeksiyonlarını tedavi etmek için topikal olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır<sup>29</sup>. Kligman'ın maksimizasyon testinde nitrofurazon güçlü bir duyarlandırıcı olarak değerlendirilmiştir<sup>30</sup>. Günümüzde kontakt duyarlılık insidansındaki yükseklik nedeniyle batı ülkelerinde nitrofurazon kullanımı çoğunlukla terkedilmiştir<sup>31</sup>. Bajaj ve arkadaşlarının 1986'da Hindistan'da yaptıkları çalışmada topikal ilaçlara bağlı AKD'den şüphelenilen 390 hasta arasında nitrofurazon %36,2 oranında en sık duyarlandırıcı olarak saptanmıştır<sup>7</sup>. Yine Bajaj ve arkadaşlarının 2007'de kontakt dermatit şüphesi nedeniyle yama testi yapılan 1000 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında nitrofurazon duyarlılığı %6 olarak belirlenmiştir<sup>32</sup>. Duyarlanma sıklığındaki

azalmanın nitrofurazonun güçlü bir duyarlandırıcı olduğunun fark edilmesinden sonraki yıllarda Hindistan'da nitrofurazon kullanımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>32</sup>. Bizim çalışmamızda da en sık olarak nitrofurazon (%18,6) ile duyarlılık olduğu görüldü. Nitrofurazon duyarlanma sıklığının yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı izlendi. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak nitrofurazona bağlı lezyonların genellikle eksudatif olduğu ve yama testinde çoğunlukla 48. saatte güçlü bir pozitiflik oluştuğu görüldü.

Polipeptid bir antibiyotik olan basitrasin genellikle neomisin ve polimiksin gibi diğer antibiyotiklerle kombine olarak yüzeysel deri enfeksiyonlarının profilaksisi veya tedavisi için kullanılır<sup>8</sup>. 1960'larda Finlandiya'da basitrasin duyarlılığı sık görülmekteydi<sup>23</sup>. Öte yandan 1962'de Kuzey Amerika'da basitrasinin nadir bir duyarlandırıcı olduğu düşünülmekteydi<sup>34</sup>. Reçete yazma alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle basitrasin duyarlılığı görülme sıklığı son dekatta Avrupa'da azalırken<sup>35,36</sup> Amerika'da artış göstermiştir<sup>37,38</sup>. Basitrasin duyarlılığındaki bu artışın basitrasinin neomisinden daha güvenli olduğu düşüncesi ile ilişkili olarak kullanımının artması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Neomisin ve basitrasinin beraber kullanıldığı preparatlara bağlı olarak her iki maddeye karşı kontakt duyarlılığın gelişmesi önceleri bu iki madde arasında çapraz reaksiyon olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar duyarlandırıcılığı oldukça yüksek olan bu iki maddeye karşı duyarlılığın ayrı ayrı geliştiğini göstermiştir<sup>39-41</sup>. Türkiye'de tek başına basitrasin içeren bir preparat bulunmamaktadır. Basitrasin neomisinle kombine şekilde bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda sekiz hastada (%6,2) basitrasin duyarlılığı saptandı. Üç hastada hem neomisin hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birtakım istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Topikal antibiyotikler arasında en önemli kontakt allerjenler aminoglikozidler olarak bildirilmektedir<sup>42</sup>. Literatürde en sık duyarlanmaya neden olan aminoglikozid ise neomisindir. Ancak bizim çalışmamızda gentamisin neomisinden daha sık olarak duyarlanmaya neden olduğu gözlenmiştir. Gentamisin kontakt allerji prevalansı Gehring ve arkadaşlarının literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede kronik venöz yetmezliği olan hastalarda %10 ve kronik otitis eksternalı hastalarda %7 olarak hesaplanmıştır<sup>8</sup>. Çalışmamızda sekiz hastada (%6,2) gentamisin duyarlılığı saptanmıştır. ABD'de genel popülasyonda neomisin duyarlılığı prevalansı %1 olarak bildirilmektedir<sup>11</sup>. Yama testi yapılan hastalarda %4-9 gibi daha yüksek oranlar saptanmaktadır<sup>19,43,44</sup>. Ülkemizden yapılan çalışmalarda neomisin duyarlılığı %2,4-2,6 olarak bildirilmiştir<sup>45,46</sup>. Kronik venöz yetmezliği olan kişilerde %13-34 oranında duyarlılık saptanmaktadır<sup>18,21,47</sup>. Yine ülkemizden Önder ve arkadaşları kronik otitis eksternalı 40 hastada en önemli duyarlandırıcının neomisin olduğunu (%15) saptamışlardır<sup>28</sup>. Çalışmamızda ise beş hastada (%3,9) neomisin duyarlılığı belirlenmiştir.

Polimiksin B bakteriyel oküler enfeksiyonları, otitis eksterna ve yüzeysel deri enfeksiyonlarını tedavi etmek için topikal olarak kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Hayvan deneylerinde polimiksin B zayıf bir duyarlandırıcı olarak bildirilmektedir<sup>48</sup>. Bununla birlikte bacak ülseri olan 85 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada polimiksin B duyarlılığı %14 olarak bildirilmiştir<sup>49</sup>. Gehring ve arkadaşlarının literatürdeki çalışmaları inceleyerek yaptıkları derlemede 182 bacak ülserli hasta arasında polimiksin B duyarlılığı %4,6 olarak hesaplanmıştır<sup>8</sup>. Van Ketel

polimiksin duyarlılığı olan bir hastada basitrasin ile çapraz reaksiyon olduğunu bildirmiştir. Çapraz reaksiyonun her iki allerjenin de *Basillus* bakterisi tarafından üretilmesi nedeniyle olabileceği yorumu yapılmıştır<sup>50</sup>. Bizim çalışmamızda ise beş hastada (%3,9) polimiksin B sülfat duyarlılığı saptandı. Bu hastaların üçünde hem polimiksin B sülfat hem de basitrasine karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Fusidik asit *Staphylococcus aureus* ve diğer gram pozitif bakteriler ile oluşan deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir topikal antimikrobiyal ajandır<sup>51,52</sup>. Goh ve arkadaşlarının yaptıkları bir hayvan deneyinde fusidik asitin duyarlandırıclık potansiyeli zayıf olarak bildirilmiştir<sup>48</sup>. Bu durumun fusidik asitin çoğu haptene göre molekül yapısının büyük (>500kDa) olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Morris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1119 hastanın üçünde fusidik asit ile duyarlılık bildirilmiştir<sup>51</sup>. Çalışmamızda iki hastada (%1,6) fusidik asit duyarlılığı saptanmıştır.

Kinolinler genellikle steroidli deri merhemlerine antibakteriyel etkileri nedeni ile katılan bir grup maddedir<sup>55</sup>. Kinolinler steroidlerle kombine olarak kullanıldıkları için gelişen reaksiyon baskılanabilir ve gözden kaçabilir. Kliokinol ve klorkinaldol bu grubun önemli üyeleri olup karışım olarak standart yama testinde yer alırlar. Kliokinol duyarlılığı %0,5-0,7 olarak bildirilmektedir<sup>51,56</sup>. Kliokinol duyarlılığı bacak ülserli hastalarda daha sık (%6) olarak görülmektedir<sup>22</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kinolin miks duyarlılığı %0,8-0,9 olarak bildirilmektedir<sup>45,46</sup>. Çalışmamızda ise dört hastada (%3,1) kliokinol duyarlılığı saptanmıştır. Kontakt duyarlılığa neden olan bir diğer grup ise antifungallerdir<sup>57,58</sup>. Dermatofit enfeksiyonlarında topikal tedavinin verildiği alanda maserasyon olması ve alanın kıvrım bölgesi olması nedeniyle oklüzyon etkisinin olması kontakt duyarlılığa yatkınlık oluşturabilmektedir. Antifungallere bağlı AKD gelişimi daha çok imidazol grubu antifungaller ile bildirilmektedir. İmidazol grubu antifungaller arasında en sık olarak mikonazol<sup>57</sup>, ekonazol<sup>57</sup> ve tiokonazol<sup>59</sup> ile AKD geliştiği bildirilmektedir. Yoneyama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada imidazol derivelerinde çapraz reaksiyonun sık olarak görüldüğü bildirilmiştir<sup>58</sup>. Bizim çalışmamızda da mikonazol ile dokuz hastada (%7), ekonazol ile yedi hastada (%5,4) duyarlılık saptandı. Bu hastaların dördünde hem mikonazol hem de ekonazole karşı pozitiflik olduğu görüldü, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Son yıllarda önem kazanan diğer bir grup allerjen ise kortikosteroidlerdir. Dermatitli hastalarda tedavi ile düzelme sağlanamadığında veya lezyonlarda artış olduğunda topikal steroidlere bağlı kontakt duyarlılık olasılığı gözden geçirilmelidir<sup>60,61</sup>. Topikal kortikosteroidlere bağlı AKD insidansı %0,2 ile %5 arasında değişmektedir<sup>61-65</sup>. Yapılan çalışmalar sonucunda tiksokortol pivalat ve budesonidin topikal kortikosteroid allerjisi için iyi birer belirleyici oldukları anlaşılmış<sup>66</sup> ve bu gelişmeler sonucunda bu iki kortikosteroid molekülü standart yama testi serisine eklenmiştir. Çalışmamızda dört hastada (4/84, %4,8) budesonid duyarlılığı saptandı. Çalışmamızda tiksokortol pivalat ile test yapılan hastaların hiçbirinde duyarlanma görülmedi.

Medikament test serisinde bulunan kain miks III, benzokain, dibukain ve tetrakain, kain miks IV ise lidokain ve prilokaini içermektedir. Benzokain deri ve mukozalar için lokal anestezi olarak kullanılmaktadır. Yanık kremleri, pastiller, hemoroid ilaçları ve ayak bakım ürünleri gibi çeşitli ilaçlarda yer alabileceği gibi diş hekimleri tarafından da kullanılmaktadır<sup>55</sup>. Özellikle reçetesiz satılan ilaçların içinde yer

almasının genel popülasyonda benzokain duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Günümüzde dermatoloji kliniklerine başvuran olgularda duyarlılık %1,8-2 oranında saptanmaktadır<sup>13</sup>. Ülkemizde benzokain duyarlılığı %0,2-0,7 olarak bildirilmektedir<sup>45,46</sup>. Çalışmamızda ise yedi hastada kain miks III (%5,4), dört hastada kain miks IV (%3,1), iki hastada benzokain (%1,6) duyarlılığı saptandı.

Bu bulgular sonucunda çalışmamızda topikal olarak uygulanan ilaçlara karşı AKD gelişiminin sık görüldüğü saptanmıştır. İlaçlara bağlı AKD'den şüphelenilen hastalarda standart yama testi serisine ek olarak medikament yama testi serisi ve hastanın getirdiği topikal ilaçlarla da test yapılması başarı oranını belirgin derecede yükseltmektedir. Bu nedenle kontakt dermatit şüphesi ile değerlendirilen hastalarda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılık ihtimali akılda tutulmalı ve gerekli durumlarda sorumlu antijenin saptanması amacıyla yama testleri ile ileri araştırmalar yapılmalıdır.

## Kaynaklar

- Boyvat A: Kontakt dermatit. *Allerjik Hastalıklar*. Ed. Mısırlıgil Z. Ankara, Antip A.Ş. Yayınları, 2004;359-82.
- Fisher AA. Topical medicaments which are common sensitizers. *Ann Allergy* 1982;49:97-100.
- Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al: Dermatitis from applied medicaments. *Arch Dermatol* 1972;106:335-7.
- Dooms-Goossens A: Allergic contact dermatitis to ingredients used in topically applied pharmaceutical products and cosmetics. *Katholieke Universiteit Leuven, Thesis*, 1982.
- Wilkinson JD, Hambly EM, Wilkinson DS: Comparison of patch test results in two adjacent areas of England. II. Medicaments. *Acta Dermato Venereologica* 1980;60:245-9.
- Angelini G, Vena GA, Meneghini CL: Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis* 1985;12:263-9.
- Bajaj AK, Gupta SC: Contact hypersensitivity to topical antibacterial agents. *Int J Dermatol* 1986;25:103-5.
- Gehrig KA, Warshaw EM: Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1-21.
- Edman B, Möller H: Medicament contact allergy. *Derm Beruf Umwelt* 1986;34:139-43.
- Goh CL: Contact Sensitivity to Topical Medicaments. *Int J Dermatol* 1989;28:25-8.
- Prystowsky SD, Allen AM, Smith RW, et al: 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;115:959-62.
- Nielsen NH, Menné T: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol* 1992;72:456-60.
- Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, 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.
- Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, et al: Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:725-33.
- Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ: Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis* 2007;56:229-31.
- Beauregard S, Gilchrist BA: A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 1987;123:1638-43.
- Goh CL: Prevalence of contact allergy by sex, race and age. *Contact Dermatitis* 1986;14:237-40.
- Saap L, Fahim S, Arsenault E, et al: Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American study. *Arch Dermatol* 2004;140:1241-6.
- Blondeel A, Oleffe J, Achten G: Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis* 1978;4:270-6.

20. Machet L, Couhé C, Perrinaud A, et al: 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;150:929-35.
21. Paramsothy Y, Collins M, Smith AG: Contact dermatitis in patients with leg ulcers. The prevalence of late positive reactions and evidence against systemic ampliative allergy. *Contact Dermatitis* 1988;18:30-6.
22. Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E: (Contact sensitization in leg ulcers). *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:694-9.
23. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ: Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *B Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1855-6.
24. Pasche-Koo F, Piletta PA, Hunziker N, Hauser C: High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1994;311:226-8.
25. Pigatto PD, Bigardi A, Legori A, Altomare G, Troiano L: Allergic contact dermatitis prevalence in patients with otitis externa. *Acta Derm Venereol* 1991;71:162-5.
26. Devos SA, Mulder JJ, van der Valk PG: The relevance of positive patch test reactions in chronic otitis externa. *Contact Dermatitis* 2000;42:354-5.
27. 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;75:27-30.
28. Onder M, Onder T, Özünlü A, Makki SS, Güler MA: An investigation of contact dermatitis in patients with chronic otitis externa. *Contact dermatitis* 1994;31:116-7.
29. Condé-Salazar L, Guimaraens D, Gonzalez MA, Molina A: Occupational allergic contact dermatitis from nitrofurazone. *Contact Dermatitis* 1995;32:307-8.
30. 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;47:393-409.
31. Ballmer-Weber BK, Elsner P: Contact allergy to nitrofurazone. *Contact Dermatitis* 1994;31:274-5.
32. Bajaj AK, Saraswat A, Mukhija G, Rastogi S, Yadav S: Patch testing experience with 1000 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:313-8.
33. Piriälä 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;4:419-25.
34. Epstein S, Wenzel FJ: Sensitivity to neomycin and bacitracin: cross-sensitization by coincidence? *Acta Derm Venereol* 1963;43:1.
35. 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;16:377-84.
36. Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-report 2005*. Springer: Berlin Heidelberg, 2005.
37. Jacob SE, James WD: From road rash to top allergen in a flash: bacitracin. *Dermatol Surg* 2004;30:521-4.
38. 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;53:416-21.
39. Guin JD: *Practical contact dermatitis*. New York, McGraw Hill Inc, 1995.
40. Andersen KE, Benezra C, Burrows D, et al: Contact dermatitis. A review. *Contact dermatitis* 1987;16:55-78.
41. Epstein S, Wenzel FJ: Cross-sensitivity to various "mycins". *Arch Dermatol* 1962; 86:183-94.
42. Brandão FM, Goossens A, Tosti A: Topical drugs. *Contact Dermatitis*. Ed. Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Leppoittevin JP. Springer, Berlin Heidelberg, 2006; 623-52.
43. Perrenoud D, Ramelet A: Chronic leg ulcers and eczema. *Curr Prob Dermatol* 1999;27:165-9.
44. Kaye ET: Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:321-39.
45. 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;52:333-7.
46. Akasya-Hillbrand E, Ozkaya-Bayazit E: Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002;46:17-23.
47. Fräki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK: Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis* 1979;5:97-100.
48. Goh CL: Contact sensitivity to topical antimicrobials. (II). Sensitizing potentials of some topical antimicrobials. *Contact Dermatitis* 1989;21:166-71.
49. Zaki I, Shall L, Dalziel KL: Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994;31:92-4.
50. Van Ketel WG: Polymixine 8-sulfate and bacitracin. *Contact Dermat* 1974;15:445.
51. Morris SD, Rycroft RJ, White IR, Wakelin SH, McFadden JP: Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002;146:1047-51.
52. de Groot AC: Contact allergy to sodium fusidate. *Contact Dermatitis* 1982;8:429.
53. Fisher AA: Allergic contact dermatitis to penicillin and streptomycin. *Cutis* 1983;32:314-24.
54. Contact dermatitis from proprietary preparations in Malaysia. *Int J Dermatol* 1976;15:34-5.
55. Boyvat A, Akyol A: Standart patch test serisinde yer alan kontakt duyarlandırıcılar. *T Klin Allerji Astim* 2000;2:156-67.
56. Agner T, Menné T: Sensitivity to cloquinoxol and chlorquinoxol in the quinoline mix. *Contact Dermatitis* 1993;29:163.
57. Dooms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, Degreef H: Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis* 1995;33:73-7.
58. Yoneyama E: Allergic contact dermatitis due to topical imidazole antimycotics. The sensitizing ability of active ingredients and cross-sensitivity. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1996;63:356-64.
59. Heikkilä H, Stubb S, Reitamo S: A study of 72 patients with contact allergy to tioconazole. *Br J Dermatol* 1996;134:678-80.
60. 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.
61. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact dermatitis* 1995;33:149-51.
62. Wilkinson SM, Heagerty AH, English JS: A prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. *Br J Dermatol* 1992;127:22-5.
63. Dooms-Goossens A, Morren M: Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis* 1992;26:182-91.
64. Dooms-Goossens A, Meinardi MM, Bos JD, Degreef H: Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. *Br J Dermatol* 1994;130:42-7.
65. Bircher AJ, Thürlimann W, Hunziker T, et al: Contact hypersensitivity to corticosteroids in routine patch test patients. A multi-centre study of the Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Dermatology* 1995;191:109-14.
66. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandão FM, et al: Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996;35:40-4.