

KONTAKTNÍ ALERGENY JAKO PŘÍČINY VZNIKU EKZÉMU

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Diagnostika kontaktního ekzému spočívá, kromě pečlivé anamnézy a zhodnocení klinického obrazu, v časném provedení epikutánních testů, které mohou odhalit vlastní alergen. K významným kontaktním alergenům patří stále z kovů nikl, chrom a kobalt, z plastických hmot epoxidové pryskyřice a akryláty, z gumárenských chemikálií antioxidant N-fenyl-N-isopropylparafenyldiamin a akcelerátory thiuramového typu, dále parfémy, propolis, éterické oleje, zvláště čajovníkový olej, a rostlinné extrakty čeledi Compositae.

Klíčová slova: kontaktní alergen, kovy, plastické hmoty, propolis, gumárenské chemikálie, parfémy, čajovníkový olej, rostliny.

CONTACT ALLERGENS AS A CAUSE OF ECZEMA

Diagnosis of contact eczema is based besides thorough history and careful evaluation of clinical picture on early use of epicutaneous tests that can reveal the proper allergen. Important contact allergens are metals (nickel, chromium, cobalt), plastics (epoxid resins and acrylates), rubber chemicals (antioxidant N-phenyl-N-isopropylparaphenyldiamin and accelerators of thiurame type), perfumes, propolis, etheric oils (tea tree oil), and plant extracts from family of Compositae.

Key words: contact allergens, metals, plastics, propolis, rubber industry chemicals, perfumes, tea tree oil, plants.

Dermatol. praxi 2008; 2(2): 68–73

Úvod

Zjistit příčinu kontaktního ekzému, tj. určit kontaktní alergen, umožňují, po pečlivé anamnéze, zhodnocení klinického obrazu a průběhu, epikutánní testy. Včasná diagnostika kontaktního alergenu a jeho eliminace má pro pacienta rozhodující význam z hlediska další prognózy průběhu onemocnění. Není-li vyšetření epikutánními testy provedeno včas, ekzém může přejít do chronicity a mnohdy se komplikuje senzibilizací na další kontaktní alergen, resp. zpočátku monovalentní přecitlivělost přechází v oligo- či polyvalentní a často se přidává i superalergizace mikrobiální.

Historický vývoj epikutánních testů byl publikován Fousseureaum a Lachapellem. Již během 17., 18. a 19. století byly občasné činěny pokusy reprodukovat kontaktní dermatitidu aplikací příslušných látek (chemikálie, rostliny) na intaktní kůži. Toto období je spojeno se jmény Stader a Fabre. Další popis techniky epikutánních testů byl proveden francouzským entomologem Jeanem Henriem Fabrem (1823–1915).

Za zakladatele epikutánního testu v dermatologii je pokládán Josef Jadassohn. První epikutánní testy prováděl Jadassohn na univerzitě v Breslau, které bylo součástí Německa – nyní Wroclav v Polsku.

Jadassohn prezentoval výsledky epikutánních testů poprvé na sjezdu v Grazu v Rakousku v r. 1895. Na Jadassohnovu klinicko-experimentální práci navázal a dále ji rozvíjel Bruno Bloch (26).

V bývalém Československu se začala diagnostika kontaktního ekzému epikutánními testy provádět až po 2. světové válce a je spojena se jmény Jirásek, Hegyi, Lejhancová, Resl st., Kalenský, Novák a řadou dalších, kteří se zasloužili též o rozvoj profesionální dermatologie.

Kontaktní alergen

Spektrum kontaktních alergenů se mění v průběhu let v souvislosti se změnami technologie výroby, způsobem života resp. chemizací našeho života. Uvádíme některé alergen, které jsou aktuální desítky let a se kterými se budeme setkávat i v letech následujících.

Kovy

Jako kontaktní alergen jsou stále vysoce aktuální zejména nikl, chrom a kobalt. Ostatní kovy vyvolávají kontaktní senzibilizaci vzácně až velmi vzácně (8).

Nikl jako alergen stojí na 1. místě u ženské populace v celé Evropě. Alergogenní schopnost má ve formě iontů. Jak vyplývá z literatury a také z našich zkušeností, kontaktní senzibilizace vzniká více než v 80 %, bez souvislosti s výkonem povolání. Zdrojem senzibilizace bývá nejčastěji poniklovaná bižuterie, tj. náušnice, řetízky, náramky, prsteny, dále poniklované přezky na hodinkách, různé součásti

oděvů, jako jsou zipy, háčky na prádlo, knoflíky apod. Nejčastěji vyvolávají kontaktní senzibilizaci náušnice klipsy a přezky na hodinkách. Význam zde má tlak a mikrotraumatizace vedoucí k poškození kožní bariéry, čímž je usnadněn průnik iontů niklu do hlubších vrstev epidermis. V literatuře se uvádí, že ženy, které nosí náušnice z bižuterie, jsou senzibilizovány na nikl 4x častěji než ženy, které náušnice nenosí.

Se vznikem senzibilizace na nikl se můžeme setkat rovněž při výkonu některých profesí např. u dělníků v galvanovnách, kteří jsou v kontaktu s niklovacími lázněmi, nebo u obráběčů kovů, kteří se mohou senzibilizovat při obrábění legovaných ocelí. Při obrábění přecházejí stopy kovů do chladicích emulzí a mohou vyvolávat kontaktní přecitlivělost zvláště u pracovníků, jejichž kůže rukou nese známky iritační dermatitidy vzniklé v důsledku kontaktu s řeznými, resp. chladicími kapalinami. Senzibilizace je možná také např. z mincí u pokladníků. V posledních letech se již téměř nesetkáváme se senzibilizací v souvislosti s kontaktem s nástroji, jako jsou nůžky, jehly, náprstky, sponky apod.

Obrázek 1. Epikutánní test – alergická reakce na niklsulfát



Obrázek 2. Eczema contactum – nikl (mince) – pokladník



Obrázek 3. Eczema contactum – chrom (cement) – zedník



v důsledku změněné technologie výroby těchto předmětů.

Ekzém vyvolaný senzibilizací na nikl má často chronický nebo exacerbuující průběh, neboť nikl se vyskytuje ubikviterně. Tato mnohdy stopová množství mohou být příčinou chronicity ekzému. Tak např. půda obsahuje 3–1 000 µg/kg niklu, pitná voda 10–20 µg/l (v těžebních oblastech je výskyt vyšší). Je diskutována rovněž souvislost udržování chronicity ekzému s příjmem niklu v potravě. Vyšší množ-

Obrázek 6. Eczema contactum – fenolformaldehydová pryskyřice (lepidlo) – dělnice v nábytkářském průmyslu



Obrázek 7. Eczema contactum – akryláty (protetický stomatologický mat.) – stomatologická laborantka



Obrázek 4. Eczema contactum – chrom (chromočiněná kůže pracovní obuvi) – zedník



ství niklu je v čaji, kakau, čokoládě, luštěninách, hrubozrné mouce, hruškách, rajčatech a dalších potravinách (4, 7, 8, 21, 23, 33, 37).

K významným kontaktním alergenům dále náleží **chrom**. Jako alergen je většinou v evropských státech u mužské populace na 1. místě. Jako vlastní alergen se uplatňuje chrom trojmocný, který však prakticky nepenetruje do kůže. Dobře proniká chrom šestimocný, tento se redukuje na trojmocný a vazbou na bílkoviny vzniká úplný antigen (2, 6, 21, 37).

Zdrojem senzibilizace na chrom je často cement. Častěji dochází k senzibilizaci u zedníků, kteří pracují s cementem za vlhka, než u dělníků zaměstnaných při jeho výrobě. V současné době dochází celoevropsky k poklesu senzibilizace na chrom u zedníků, neboť řada činností je automatizována. Z dalších zdrojů je významná chromočiněná kůže, jednak u dělníků ve výrobě, jednak u uživatelů při určité dispozici, jako je např. zvýšená potivost nohou nebo dermatomykózy, usnadňující senzibilizaci z kožené obuvi, či iritační dermatitida rukou, usnadňující senzibilizaci z pracovních rukavic z chromočiněné kůže.

Obrázek 8. Eczema contactum – IPPD – holínky – ošetřovatelka skotu



Obrázek 5. Eczema contactum – chrom (chromočiněná kůže pracovní obuvi) – dělník v kovoprůmyslu



Stejným mechanismem jak bylo popsáno u niklu vzniká senzibilizace v kovoprůmyslu u obráběčů kovů (6).

Dalším kovem, který se může uplatnit jako kontaktní alergen, je **kobalt**. Senzibilizace na samotný kobalt je vzácná, častěji se setkáváme se současnou senzibilizací na chrom nebo nikl, popř. současně na všechny tři kovy. Mluvíme o tzv. sdružené přecitlivělosti (2, 7, 21).

Zdrojem senzibilizace může být cement, legovaná ocel, kobaltlinolát, -acetát, -resinát a -naftenát se používají jako sikativa barev a laků, kobaltnaftenát se dále používá jako katalyzátor pro vytvrzení polyesterových pryskyřic. Kobaltové sloučeniny jsou používány jako modré pigmenty na sklo a porcelán (8).

Plastické hmoty

Z plastických hmot vedou k senzibilizaci nejčastěji nevytvrzené **epoxidové pryskyřice** používané například jako lepidla (lepení kovů, skla, pryže, dřeva). Vyvolávají ekzém akutního charakteru postihující ruce, předloktí, obličej, mnohdy dochází ke generalizaci.

Dosti často se setkáváme se senzibilizací na **akryláty** například u dělníků z nátěrových hmot, také u stomatologického personálu (protetika). Z dalších plastických hmot vedou k senzibilizaci občasné pryskyřice polyesterové (výroba skelných laminátů) a fenolformaldehydové (výroba např. slévárenských jader, nábytkářských lepidel apod.) (21).

Gumárenské chemikálie

Guma, respektive gumárenské chemikálie, mohou vyvolat kontaktní profesionální ekzém jednak u výrobců, jednak u uživatelů. Vlastní příčinou kontaktní senzibilizace bývají nejčastěji antioxidanty používané při výrobě pryžových výrobků a akcelerátory vulkanizace. Méně často se jako alergen v našich podmínkách uplatňuje latex (vyvolává senzibilizaci I. typu). Z antioxidantů je nejvýznamnější N-fenyl-N-isopropylparafenylendiamin, derivát paraaminobenzoové kyseliny přítomný v černé pryži (pneumatiky, duše, hadice, kabely, těsnění, holínky). Při senzibilizaci na tento antioxidant, který náleží k paraaminosloučeninám, může být pacient v rámci skupinové

Obrázek 9. Eczema contactum – IPPD (guma hadice) dělník v kovoprůmyslu



Obrázek 10. Eczema contactum – IPPD (guma hadice) dělník v kovoprůmyslu



přecitlivělosti současně senzibilizován na další paraaminosloučeniny (např. prokain, anilin, paraphenylen-diamin, azobarviva a další). Z akceleratorů vulkanizace pryže jsou významné akceleratory tiuramového typu, jsou častou příčinou senzibilizace na gumu pracovních rukavic. Se senzibilizací na gumu, respektive gumárenské chemikálie, se setkáváme u pracovníků v řadě profesí: průmysl chemický (výroba pryžových předmětů), hornictví a zemědělství (holínky, hadice, držadla), kovoprůmysl (hadice, těsnění), zdravotnictví (chirurgické a pracovní rukavice) (18).

Látky přírodní povahy

Parfémy

K výrobě parfémů a k parfemaci kosmetických přípravků je využíváno kolem 200 substancí. V parfémch bývají substance v koncentraci kolem 20 %, v parfemovaných kosmetických přípravcích kolem 0,5–1 %. Nejvýznamnější komponenty z dermatologického hlediska a hojně používané jsou součástí **fragrance-mix**, která je zařazena do Evropské standardní sady, testuje se v 8 % koncentraci – obsahuje **skořicový alkohol, skořicový aldehyd, eugenol, α -amyl-skořicový aldehyd, hydroxycitronellal, geraniol, izoeugenol, oak moss absolute** a emulgátor sorbitan sesquioleát. Senzibilizace na směs vonných komponent se postupně zvyšuje zvláště u žen, které používají kosmetické přípravky častěji než muži. U mužů bývají zdrojem senzibilizace na fragrance-mix většinou vody po holení. Muži, kteří se holí žiletkou, bývají senzibilizováni 3x častěji než muži, kteří se holí elektrickým strojkem. Epikutánním testem s fragrance-mix lze

Obrázek 11. Eczema contactum – fragrance-mix – eugenol (kolínská voda)



odhalit senzibilizaci na parfémy až v 80 %. V současné době nabývají na významu další fragranty, které jsou součástí směsi fragrance-mix II obsahující: lylal, citral, farnesol, citronellol, hexyl skořicový aldehyd a kumarin (12, 13, 19, 20).

Propolis

Po stránce chemické je propolis směsí mnoha organických sloučenin, dosud nebyly všechny obsahové látky izolovány. Obsahuje asi 30 % vosků, 55 % pryskyřic a balzámů, 10 % éterických olejů a asi 5 % pylu.

V propolisu naší proveniencie byla dosud prokázána přítomnost kyseliny kávové, ferulové, kyseliny izoferulové, vanilové, 3-hydroxiskořicové, 3-metoxiskořicové, fenylnyléteru, anisylvinyléteru, cyklohexylbenzoátu, vanilinu, kyseliny benzoové, dimetylkávové, z flavonoidů pinocembrin, pinostrobin, galangin, izalpinin, tektochryzin, akacetin, chryzin, genkvanin, apigenin a deriváty kvercetin. Mnohé z izolovaných látek jsou alergologicky významné.

Alergogenní složku propolisu se snažil odhalit Hegyi. U jedné pacientky zjistil při testování jednotlivých dostupných složek propolisu pozitivní epikutánní test na barvivo tektochryzin. Upozorňuje na stoupající výskyt přecitlivělosti na propolis v populaci. Hausen a spolupracovníci považují za hlavní alergen propolisu 1,1-dimethylalylester kyseliny kávové.

Na stoupající tendenci kontaktní přecitlivělosti na propolis se podílí převážně přípravky laicky připravené. Většinou se jedná o lihové roztoky s vysokou koncentrací propolisu – používané vehikulum a většinou vysoká koncentrace přispívají zřejmě k rychlému vývinu senzibilizace.

Používání kosmetických přípravků s obsahem propolisu představuje riziko vývinu senzibilizace zejména u ekzematiků. Při vyšetřování těchto pacientů je v anamnéze třeba cíleně zjišťovat používání těchto kosmetických přípravků a epikutánní testy doplnit testováním propolisu v alergologické koncentraci. Epikutánní test s hotovým kosmetickým přípravkem může být u slabě senzibilizovaných vzhledem k nízkému obsahu propolisu falešně negativní (14, 15, 29, 34, 35, 36).

Obrázek 12. Epikutánní test – alergická reakce na eugenol (komponenta směsi fragrance-mix)



Čajovníkový olej

V posledních letech se občasné setkáváme s pacienty s kontaktním ekzémem po používání čajovníkového oleje nebo přípravků s jeho obsahem. Rovněž v dermatologické literatuře se objevila na toto téma řada zpráv (1, 3, 5, 9, 10, 11, 24, 31).

Čajovníkový olej je éterický olej, který se získává destilací vodní parou z listů stromu *Melaleuca alternifolia* z čeledi Myrtaceae. Tento roste zejména v Austrálii, také ve Španělsku a Portugalsku (30).

Čajovníkový olej je lipofilní směs mono- a sesquiterpenů, monoterpeny tvoří 80–90 % jeho obsahu. Je mezi nimi řada známých alergenů – např. terpeny, d-limonen, alfa-pinen, 1,8-cineol, δ -3-carene (3, 24).

Obsah terpenů v čajovníkovém oleji v průběhu času kolísá. Vzdušný kyslík vede k jeho autooxidaci, nepříznivě se uplatňuje též světlo a teplo. Dochází k poklesu α -terpinenu, γ -terpinenu a terpinolenu, zvyšuje se obsah p-cymenu, který může být příčinou iritace kůže starších vzorků čajovníkového oleje. Oxidační produkty limonenu carvon, limonenoxid a carveol mohou být zase významné pro senzibilizační účinky starších vzorků.

Iritační účinek čajovníkového oleje se může projevit na kůži při koncentraci vyšší než je 25 %. Pro iritační účinek čajovníkového oleje je významný obsah 1,8-cineolu, tento vede k iritaci, je-li jeho obsah v čajovníkovém oleji vyšší než 15–25 %. Velmi významný pro iritaci je dále p-cymen, jeho obsah se může v oxidovaném oleji zvýšit nad 30 %.

Fototoxicita čajovníkového oleje nebyla zjištěna.

Jako kontaktní alergen se v čajovníkovém oleji uplatňují nejčastěji d-limonen, α -terpinen, aromadendren, 1,8-cineol, terpinen-4-ol, α -pinen a terpinolen. Dle Karlbergové mají pro vznik kontaktní přecitlivělosti největší význam oxidační produkty limonenu – carvon a limonenoxid a dále terpinen-4-ol-peroxid. Rovněž Hausen uvádí, že za relativně častou kontaktní senzibilizaci jsou zodpovědné vzniklé peroxidy, hydroperoxidy a endoperoxidy, které jsou silné senzibilizátory (3, 22).

Problematika čajovníkové oleje z dermatoalergologického hlediska souvisí, jak vyplynulo z předchozího, s jeho variabilním složením, resp. koncentrací jednotlivých obsahových součástí, která je závislá na stupni oxidace. Doporučené koncentrace čajovníkového oleje k epikutánnímu testování se dle různých autorů dosti liší – pohybují se od 1–30 %, jako vehikulum je používán olivový olej (3).

Při senzibilizaci na některé komponenty čajovníkového oleje se lze nadát v rámci skupinové přecitlivělosti možnosti nepříznivých reakcí na další látky, zvláště na další éterické oleje, které danou komponentu obsahují. Tak např. d-limonen je obsažen v Peru balzámu, kůře citrusových plodů, v terpentinu, v kalafuně, v ol. Neroli, celerovém oleji, kmínu, α -pinen v borovicovém, levandulovém, eukalyptovém, rozmarýnovém, jalovcovém, vavřínovém a kařovém oleji a terpentinu. 1,8-cineol se nachází v eukalyptovém a rozmarýnovém oleji, carvon v rostlinách čeledi Compositae, γ -terpinen v Calendulae officinalis, δ -3-carene v terpentinu (3, 16, 17, 32).

Rostliny

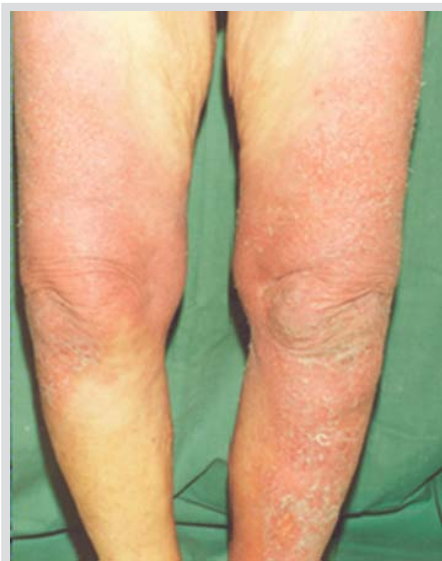
Rostliny mohou působit na kůži **mechanicky, chemicky – iritačně, fototoxicky, alergicky a fotoalergicky**. Vznik kožního onemocnění může být výsledkem i několika mechanismů působení.

Diagnostika kontaktního ekzému vyvolaného rostlinami přináší s sebou mnohdy značné obtíže. Klinický obraz většinou nedovoluje odlišit jednoznačně dermatitidu iritační od kontaktního ekzému (často se jedná o jejich vzájemné kombinace). Navíc se může uplatňovat spolupůsobení UV záření.

Přesné diagnostické vyšetření je dále obtížnější v případě, jestliže pracovník je v kontaktu s více rostlinnými druhy anebo jestliže se dostaví k vyšetření mimo vegetační období, takže materiál k vyšetření epikutánními testy není okamžitě k dispozici.

V anamnéze pacientů, u kterých je vyvolávající příčinou kontaktního ekzému určitá rostlina, většinou zjišťujeme sezónní exacerbace ekzému související s vegetačním obdobím příslušného rostlinného druhu. Lokalizace ekzému bývá nejčastěji na

Obrázek 13. Eczema microbiale et contactum cruris generalisans – extr. Chamomillae a extr. Arnicae (přípravky lidového léčitelství)



rukou, předloktích a v obličeji. Klinický obraz bývá často výrazně akutní.

Většinou se k epikutánnímu testování používají části rostlin nebo extrakty z rostlin. Součástí evropské standardní sady je z rostlinných alergenů primin a směs sesquiterpenolaktonů, která obsahuje pouze alantolakton, dehydrokoston lakton a kostunolid (fi Chemotechnique diagnostics), proto kontaktní přecitlivělost na všechny sesquiterpenolaktomy nelze vždy touto směsí zachytit. Slouží jako test screeningový. Sesquiterpenolaktomy jsou alergenem zejména rostlin čeledi Compositae. Ke zjištění senzibilizace na tyto rostliny je dále možno použít test Compositae-mix a jeho jednotlivé komponenty, tj. tanacetum vulgare, arnica montana, parthenolid, chamomilla romana, achillea millefolium. K testování jsou používány i vodné a alkoholické extrakty rostlin rozdělených papírovou chromatografií.

Rostlinné extrakty jsou v současné době bohatě používány v kosmetickém průmyslu a těší se velké oblibě v lidovém léčitelství. Nejčastěji jsou používány extrakty rostlin z čeledi Compositae, zvl. pak extr. Chamomillae, extr. Calendulae a extr. Arnicae.

Obrázek 14. Epikutánní test – alergická reakce na extractum Chamomillae



Využívá se jejich protizánětlivých a antiseptických vlastností. Kromě svých účinků protektivních však mohou vyvolat při dlouhodobém či opakovaném používání vývin kontaktní přecitlivělosti, zejména díky obsahu sesquiterpenolaktonů. Navíc se může vyvinout při vzniku senzibilizace na jeden rostlinný druh této čeledi současně přecitlivělost na další rostlinné druhy v důsledku známé pravé i nepravé skupinové přecitlivělosti (25, 27, 28).

Závěr

Má-li lékař podezření, že v klinickém obraze dermatózy může být účastna i kontaktní senzibilizace, měl by pacienta odeslat co nejdříve do specializované dermatoalergologické ambulance, která se diagnostikou kontaktní přecitlivělosti zabývá. Včasným vyšetřením se předchází vývinu ekzému chronického a u pracujících i opakovaným pracovním neschopnostem. Mnohdy souvisí kontaktní alergen s výkonem zaměstnání pacienta. V takovém případě je onemocnění posuzováno jako onemocnění z povolání.

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: eliska.dastychova@fnusa.cz

Literatura

1. Apted JH. Contact Dermatitis Associated with the Use of Tea-Tree Oil. Australian J. Dermatol 1991; 32: 177.
2. Bandmann HJ, Dohn W. Die Epicutantestung. München: Verlag J. F. Bergmann, 1967: s. 143, 178, 171–173, 197–200, 258–260.
3. Beckmann B, Ippen H. Teebaum-Öl. Dermatosen 1998; 46: 120–124.
4. Bencko V, Cikrt M, Lener J. Toxické kovy v pracovním a životním prostředí člověka. Praha: Avicenum, 1984: s. 113–121, 125–139, 188–196, 220–239.
5. Bhushan M, Beck MH. Allergic Contact Dermatitis from Tea Tree Oil in a Wart Paint. Contact Derm. 1997; 36: 117–118.
6. Cavalier C, Fossereau J. Kontaktallergie gegen Metalle und deren Slze. Teil I: Chrom und Chromate. Dermatosen in Beruf und Umwelt 43, 1995; 3: 100–112.
7. Cavalier C, Fossereau J. Kontaktallergie gegen Metalle und deren Slze. Teil II. Nickel, Kobalt, Quecksilber und Palladium. Dermatosen in Beruf und Umwelt 43, 1995; 4: 152–162.
8. Dastychová E, Semrádová V. Frekvence kontaktní senzibilizace na alergen Evropské standardní sady Trolab u ekzematiků v letech 1997–1999. Čes.-slov. Derm. 75, 2000; 5: 219–229.
9. Greig JE, Thoo SL, Carson ChF, Riley TV. Allergic contact dermatitis following use of a tea tree oil hand-wash not due to tea tree oil. Contact Dermatitis 1999; 41: 354.
10. Groot AC, Weyland JW. Systemic Contact Dermatitis from Tea Tree Oil. Contact Derm. 1992; 27: 279–280.
11. Groot AC. Airborne Allergic Contact Dermatitis from Tea Tree Oil. Contact Derm. 1996; 35: 304–305.
12. Groot AC, Frosch PJ. Averse reactions to fragrances. A clinical review. Contact Dermatitis 1997; 36: 57–86.
13. Groot AC. Contactallergie voor parfumgrondstoffen in cosmetica en toiletartikelen. Ned Tijdschr Geneskd (Netherlands) 1997 (12); 141: 571–574.
14. Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy, I. Origin, properties, usage and literature review, II. The sensitizing properties of 1,1-dimethylallylcaffeic acid ester. Cont. Derm., 1987; 17: 163–170, 171–177.
15. Hegyi E, Phan Van Hein, Suchý V, Tekelová D, Doležalová A. Kontaktní alergie na propolis s pokusom o důkaz jeho alergennej zložky. Čs. Derm. 1982; 57: 316–319.

16. Ippen H. Limonen-Dipenten, Citrus-Öle und Citrus-Terpene. Teil I: Allgemeines, Vorkommen, Verwendung, Penetration, Kinetik, Metabolismus. *Dermatosen* 1998; 46: 18–25.
17. Ippen H. Limonen-Dipenten, Citrus-Öle und Citrus-Terpene. Teil II: Reizwirkung, Allergenität. *Dermatosen* 1998; 46: 61–74.
18. Jirásek L, Kalenský J, Ševcová M. Gumové holinky – příčina profesionálního ekzému, alergenní a kapilarotoxické působení antioxidantu 4010 NA. *Čs Derm* 1975; 50: 303–312.
19. Johansen JD, Rastogi SC, Andersen KI et al. Kontent and reactivity to produkt perfumes in fragrance mix positive and negative exzema patiens. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 291–296.
20. Johansen JD, Rastogi SC, Bruze M et al. Deodorant: a clinical provocation study in fragrance-sensitive individuals. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 161–165.
21. Kalenský J. Profesionální poškození kůže v zemědělství. Praha: Avicenum, 1985: 220–222.
22. Karlberg AT, Magnusson K, Nilsson U. Air oxidation of d-limonene (the citrus solvent) creates potent allergens. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 203–204.
23. Košťálová D, Dastychová E, Dobešová J et al. Výsledky epikutánních testů standardní sadou alergenů v ČR v letech 1995–1997. *Dermatologie a životní prostředí – Praha – sborník*, 1998: 44.
24. Kränke B. Allergisierende Potenz von Teebaum-Öl. *Hautarzt* 1997; 48: 203–204.
25. Krauskopf J. Obecná fyto dermatologie. Knižnice Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů v Praze, 1983.
26. Lachapelle JM. Historical Aspects. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ. *Textbook of Contact Dermatitis*. 1995: 3–8.
27. Leifertová I, Baloun J. Farmaceutická botanika, systematika. Stát. pedagogické nakladatelství Praha, 1985.
28. Mašterová I, Grančaiová Z. Fytochemický prehľad obsahovych látok *Calendula officinalis* I a ich terapeutické hodnotenie. *Československá Farmacie*, ročník XI, 1992; 1(4–5): 175–176.
29. Nagy M, Suchý V, Ubík K, Uhrín D, Grančia D. Štúdium obsahových látok propolisu československej proveniencie, VI. Deriváty kvercetínu. *Čs. farmacie*, 1989; 38: 23–25.
30. Olsen CB. Australian Tea Tree Oil. Guide. Lékárnička v lahvičce. Australian BODYCARE, Prachatice (1993).
31. Rubel DM, Freeman S, Southwell IA. Tea tree oil allergy: what is the offending agent? Report three cases of tea tree oil allergy and review of the literature. *Australas J. Dermatol* 1998; 39(4): 244–247.
32. Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Benezra C (eds.). *Textbook of contact dermatitis*. Berlin, Heidelberg, Hew York, Springer-Verlag 1992: 429–430.
33. Semrádová V, Záhejský J. Nikl v potravě jako příčina exacerbace ekzému. *Čs. Derm.* 1983; 58: 236–239.
34. Suchý V, Tekelová D, Petrovič P, Hrochová V, Dolejš V. Studium obsahových látek propolisu československé proveniencie, I. Deriváty flavonovu a aromatické kyseliny. *Farm. Obzor*, 1981; 50: 543–548.
35. Suchý V, Tekelová D, Grančia D, Nagy M, Dolejš L, Tomko J. Studium obsahových látek propolisu československé proveniencie, III. Deriváty flavononu. *Čs. farmacie*, 1985; 34: 405–407.
36. Tekelová D, Suchý V, Hrochová V, Bartušková J, Dolejš L. Štúdium obsahových látok propolisu československej proveniencie, II. Deriváty flavonolu, vanilín a izovanilín. *Farm. Obzor*, 1981; 50: 611–615.
37. Urbanček S. Alergény štandardnej série. In: Urbanček S, Dastychová E, Buchvald D, Vocilková A. *Kontaktné alergény v pracovnom a životnom prostredí*, 2006: 41–73.