

İrritan Temas Dermatiti ve Allerjik Temas Dermatiti: Mekanizma, Klinik Sonuçlar ve Test Yöntemleri Bakımından Kıyaslanması

Irritant Contact Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis: A Comparison of Mechanism, Clinical Results and Test Methods: Review

Seren ARANCIOĞLU,^a
Özge CEMİLOĞLU ÜLKER,^b
Asuman KARAKAYA^b

^aKulu Devlet Hastanesi,
Konya

^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özge CEMİLOĞLU ÜLKER
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
oulker@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Son yıllarda, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde, potansiyel kimyasal maddelerin kullanımının artmasına bağlı olarak deri toksisitesi sıklığında bir artış gözlenmektedir. Kimyasal maddelere, ilaçlara, kozmetiklere deri yolu ile maruziyet allerjik veya irritan temas dermatitine neden olabilmektedir. Allerjik temas dermatiti, belirgin sosyal ve ekonomik etkilere neden olan yaygın bir deri hastalığıdır. Allerjik temas dermatitinde, iritasyonun aksine, derinin immünojenik yanıtı olarak antijen, T-hücre aktivasyonuna neden olmakta ve o antijene özgü yardımcı T-hücreleri oluşmaktadır. Kimyasal maddelerin immünotoksikolojik risk değerlendirmesinde, allerjik veya irritan özelliklerinin tespiti oldukça önem taşımaktadır. Bu çalışmada; kimyasal allerji ve iritasyonun oluşum mekanizması, klinik sonuçları ve test yöntemlerinden bahsedilmiş olup aralarındaki farklılıklara değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dermatit, irritan; dermatit, allerjik kontakt

ABSTRACT In recent years, in the industrialized countries, the incidence of skin toxicity has a tendency to increase in parallel to the increase in the number of potential chemicals. Topical exposure to chemicals, drugs, cosmetics can be resulted with allergic or irritant contact dermatitis. Allergic contact dermatitis is a common skin disease with a significant social and economic impact. In contrast to irritation, skin sensitization is a response of the adaptive immune system, in which there is a delayed T-cell-mediated allergic response to chemically modified skin proteins. In terms of immunotoxicological risk assesment of chemicals, the main concern is about allergic or irritation properties. In this review, we mentioned about skin irritation mechanism of chemicals, clinical results and the test methods by comparing the skin sensitization.

Key Words: Dermatitis, irritant; dermatitis, allergic contact

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2015;4(2):43-9

Deri, insan vücudunun en dış bariyeri olduğu için çevreden gelen kimyasal ve fiziksel faktörlerden en çok etkilenen yapıdır. Günümüzde kullanılan birçok ilaç, kozmetik ve diğer çeşitli kimyasal içerikli ürünlerin topik maruziyetinin klinik sonucu olarak temas dermatiti tablosu ortaya çıkmaktadır. Temas dermatiti patofizyolojik mekanizmasına göre temel olarak iki tiptedir. İrritan temas dermatiti, derinin doğal immünesini aktive eden ksenobiyotiklerin, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin sitotoksik etkilerine bağlıdır. Allerjik temas dermatiti ise deri inflamasyonuna aracılık eden etki T-hücrelerine bağlı olarak antijen spesifik kazanılmış immünite aktivasyonunu gerektirmektedir.¹

İRRİTAN TEMAS DERMATİTİ

Deri irritasyonu ve klinik sonucu irritan temas dermatiti, doğal immün sistem kaynaklı, odaksal (lokal), geri dönüşümlü inflamatuvar reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Akut irritan temas dermatiti inflamasyon ile karakterize iken, kronik irritan temas dermatiti genel olarak hiperproliferasyon ve hiperkeratozis ile ayırt edilmektedir. İrritan temas dermatiti, iç ve dış faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Örneğin; yaş, genetik yatkınlık, cinsiyet, dermatit öyküsü önemli olabilmektedir. Ayrıca, maddelerin kimyasal özellikleri (molekül ağırlığı, molaritesi, iyonize hâli) deri absorpsiyonunu etkileyeceği için irritasyonda da etkilidir. Bunun yanında, kimyasal maddeye maruz kalınan konsantrasyon ve maruziyet süresi de irritasyonun oluşumu için birer etkidir. Klinik olarak irritasyon kaşınma, batma-yanma ve sızlamanın gelişmesi ile belirgindir; ancak bunlar irritasyon için objektif olarak ayırıcı klinik belirtiler değildir.² İrritan temas dermatitinin oluşumu esnasında Langerhans hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, dendritik hücreler ve lenfositler rol oynamaktadır.

Deri irritasyonunun patofizyolojik mekanizması oldukça karmaşıktır ve bu mekanizmanın aydınlatılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. İrritan temas dermatitinde birbiriyle ilişkili üç temel patofizyolojik olay vardır. Bunlar deri bariyeri hasarı, epidermal hücre değişimi ve mediyatör salınımıdır. Farklı deri irritanları farklı inflamatuvar sürecini tetikleyebilmektedir. İrritanlar deri dokusunu doğrudan etkilemenin yanında reaktif oksijen türevleri ve sitokin salınımı gerçekleştirerek de deri dokusuna zarar verebilmektedir.

Sitokinler, doğal ve kazanılmış immünitede rol oynayan ve hücrelerin immün fonksiyonlarını sağlayan proteinlerdir. İnflamatuvar yanıtta hücreler arasındaki iletişimi sağlarlar, lokal etkileşimleri vardır ve birçok hücre tipi tarafından üretilebilirler. Sitokinler doğrudan immün sistem hücreleri olan lenfositlerin gelişimini, bölünmesini ve farklılaşmasını düzenler (Şekil 1).³

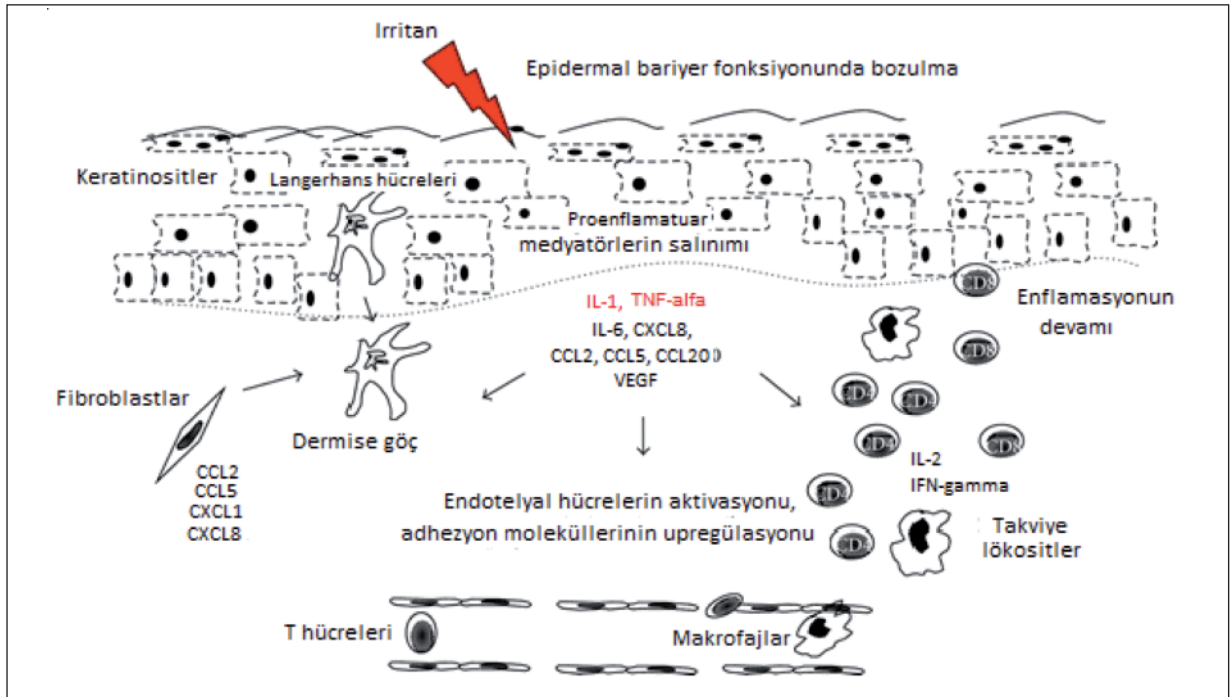
İRRİTASYON VE DERİ BARIYERİ

Derinin epiderm tabakasının bariyer bütünlüğü, irritanların insan derisiyle etkileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Atopik dermatitli hastalarda, epiderm bariyer işlevinin bozulduğu bilinmektedir. Deri bariyerinin hasarında irritan kimyasal maddenin yapısı önemlidir. Aseton gibi organik çözücüler, stratum korneumdaki lipidleri etkileyerek epiderm bariyerin bozulmasına neden olurlar. Sodyum lauril sülfat (SLS) gibi anyonik yüzey aktif maddeler, keratin gibi proteinlerin yapısını bozarlar ve stratum korneumda hiperhidrasyona ve lipid tabakasının yapısının bozulmasına neden olurlar. Deri bariyerindeki hasar sonucu hücresel değişimler meydana gelir ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gerçekleşir.⁴

KİMYASAL MADDELERİN İRRİTAN TEMAS DERMATİTİ OLUŞTURMA POTANSİYELLERİNİ ÖLÇME YÖNTEMLERİ

İN VİTRO DERİ İRRİTASYONU TEST YÖNTEMLERİ

Kimyasal maddelerle indüklenen deri irritasyonunun test edilmesi için Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü [Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)] kılavuzunda da yer alan in vivo hayvan yönteminin [Draize tavşan testi(OECD kılavuzu 405)] yerine in vitro test yöntemlerinin kullanılması zorunlu hâle gelmiştir.⁵ Avrupa-Alternatif Yöntemlerin Validasyon Merkezi [European Center on Validation of Alternative Methods (ECVAM)] tarafından validasyonu tamamlanan bu in vitro yöntemler Episkin™, Epiderm™ ve SkinEthic™ test yöntemleridir. Bu yöntemlerde yapay epidermis modeli kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin temeli, vital bir boya olan MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid tetrazolium) tuzunun, canlı hücrelerin mitokondrileri tarafından çözünmez mavi renkli formazon ürününe dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. Oluşan mavi renk canlı hücre oranını vermektedir. Canlı hücre sayısı %50'den az ise "Uygulanan dozda test edilen kimyasal madde irritan etkilidir." yorumu yapılır.⁶



ŞEKİL 1: İrritan temas dermatitinin immünojenik mekanizması (Lee ve ark., 2013).

ALLERJİK TEMAS DERMATİTİ

Allerjik temas dermatitinin oluşumu esnasında rol oynayan hücreler; dendritik hücreler ve haptene spesifik T-hücreleri, Langerhans hücreleri, T lenfositleri ve CD4+ (Th) hücreleridir.

Allerjik temas dermatiti iki farklı fazdan oluşmaktadır.

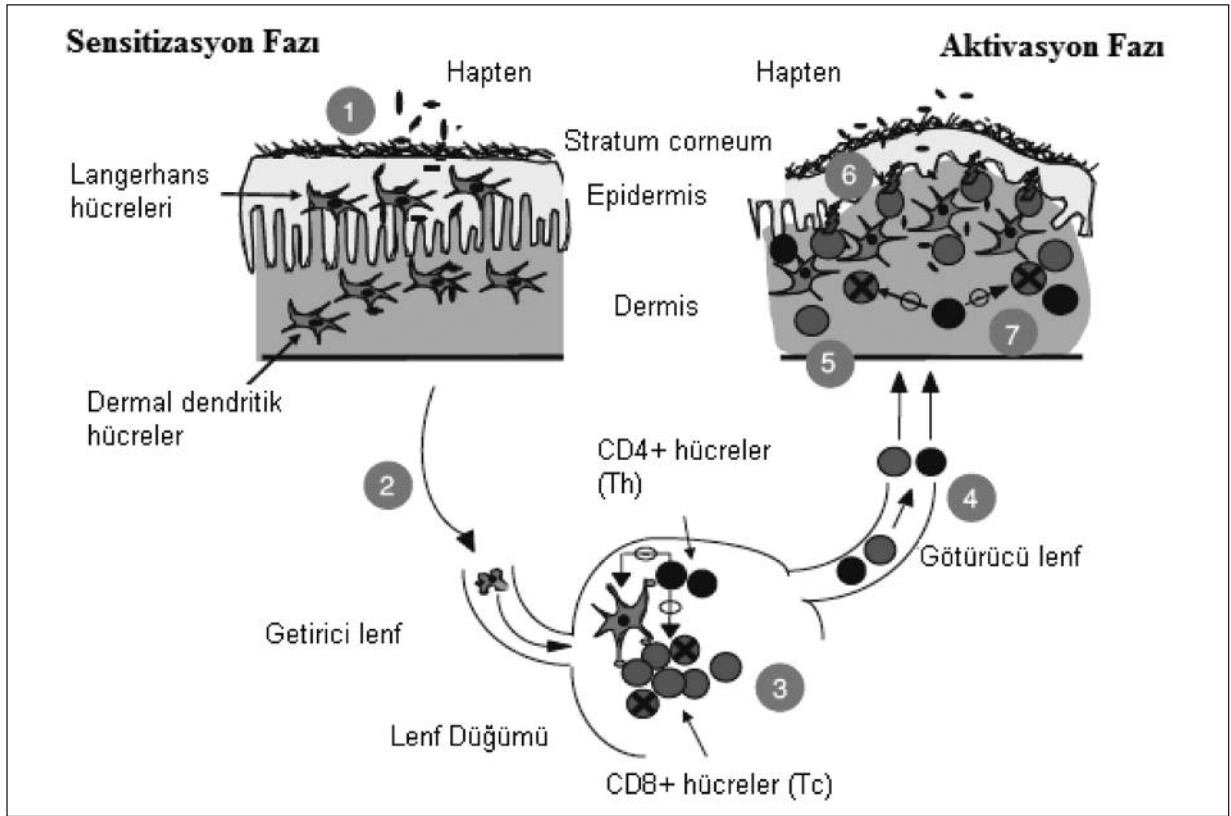
1. FAZ: SENSİTİZASYON (DUYARLANMA) FAZI

İndüksiyon fazı olarak da tanımlanmaktadır. Derinin antijenik madde ile ilk temasını oluşturur ve lenf düğümlerinde spesifik T-hücrelerinin oluşumuna ve bunların tekrar deriye göçüne neden olur. Lenfatik dolaşım yolu ile dermise ve bölgesel lenf bezlerine göç eden bu hücreler, antijen hâline dönüştürdükleri molekülü, dermiste ve lenf bezlerinde T-lenfositlere (yardımcı T-hücreler, Th1 alt grubu) sunarlar. Antijenik uyarım sonucu lenfositlerde çoğalma başlar ve deriye giren antijene özgü yardımcı T-lenfositleri oluşur. Bu duyarlanmış lenfositler dolaşıma karışır, bir kısmı da dermise yerleşir. Bu olaylar zinciri duyarlanma fazıdır ve insanlarda yaklaşık olarak iki hafta, farelerde ise beş-yedi gün

arası kadar bir süre içinde gerçekleşir. Haptenin sensitizasyonu indüklemesi iki farklı özelliğine dayanır; proinflamatuar özelliğinin yanında, haptene, derinin doğal immünesini aktive eder ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve göçünü indükleyen sinyallerin oluşmasını sağlar.

2. FAZ: AKTİVASYON (ORTAYA ÇIKMA) FAZI

Duyarlanmış bireyler aynı haptene tekrar karşılaştığında, 24-72 saatte allerjik temas dermatiti oluşur. Haptene deriye difüze olduktan sonra, haptene bağlanmış peptid kompleksleri deri hücreleri tarafından içeri alınır. Organizma, aynı antijenle ikinci defa karşılaşacak olursa; deride duyarlı lenfositlerle antijenin birleşmesi sonucu sitokinler ortaya çıkar. Sitokinlere bağlı olarak da lokal doku hasarı ve inflamasyon meydana gelir. Sonuçta; epidermiste ödem (spongioz) ve vezikülasyon, dermiste ise inflammatuar infiltrat oluşur. Bu evreye ortaya çıkma fazı denir, 24-72 saat içinde gerçekleşir ve bundan dolayı gecikmiş tip (Tip IV) allerjik reaksiyon olarak adlandırılır. İnflamatuar reaksiyon birkaç gün sürer, daha sonra down-regülasyon mekanizmaları ile azalır (Şekil 2).¹



ŞEKİL 2: Allerjik temas dermatiti oluşumunun patofizyolojik mekanizması (Saint-Mezard ve ark., 2004) Sensitizasyon fazı: Haptenin derinin stratum corneum tabakasına penetrasyonu (1), dermal dendritik hücrelerin lenf düğümlerine göçü (2), CD4+ T-hücrelerinin sunulması (3), antijene özgü T-hücrelerin, derideki dokulara göçü (4)

Aktivasyon fazı: İkinci maruz kalmada haptenin epidermal hücreler (keratinosit ve dendritik hücreler) tarafından alınması (5), CD8+ T-hücrelerinin aktivasyonu ile deride sitokin ve kemokin üretilmesi ve keratinosit apoptozisi (6), bu olay kandan deriye lökosit taşınmasını artırır (7).

KİMYASAL MADDELERİN ALLERJİK TEMAS DERMATİTİ OLUŞTURMA POTANSİYELLERİNİ ÖLÇME YÖNTEMLERİ

İN VİVO ÇALIŞMALAR

Radyoaktif Lokal Lenf Düğümü Yöntemi (OECD 429)

Radyoaktif lokal lenf düğümü yöntemi [local lymph node assay (LLNA)], kimyasal maddelerin sensitizasyon potansiyellerinin ölçümü için kullanılan önemli bir test yöntemidir. Allerjen kimyasal maddelere maruziyet sonucunda lenf düğümlerinden salınan T-hücre proliferasyonu in vivo tiridyum işaretli [^3H] metil timidin (3HTdR) kullanılarak ölçülmektedir. Test materyalinin sensitizasyon potansiyeline bağlı olarak lenfosit çoğalmasının arttığı gösterilmiştir. Bu yöntem, Amerika Birleşik Devletleri'nde Alternatif Yön-

temlerin Validasyonu İçin Kurumlararası Koordinasyon Komitesi [Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)] (1998), ECVAM (2000) ve OECD (2002) tarafından kabul görmüştür ve "kobay maksimizasyon testi" ve "Buehler yöntemi"ne göre birçok üstünlük taşımaktadır. Bunlar; kullanılan hayvan sayısında azalma ve hayvan refahı, deney süresinde ve hızında artış, nicel sonuç noktaları ve güçlü karşılaştırılabilir ölçütleri olarak sayılabilir.⁷

Lokal Lenf Düğümü Yöntemi:

BrdU-ELISA (LLNA:BrdU) (OECD 442B):⁸

Birçok araştırmacı, LLNA protokolünü geliştirebilmek amaçlı radyoaktif bir maddenin yöntem için gerekli olup olmadığı üzerine yoğunlaşmıştır. En

önemli yaklaşım ise *in vivo* olarak uygulanan standart LLNA yönteminde kullanılan [³H] metil timidinin yerine intraperitoneal olarak işaretli olmayan bir analogu olan 5-bromo-2-deoksiuridin (BrdU) uygulanması olmuştur. BrdU [³H] metil timidine çok benzerdir. BrdU kullanılarak yapılan yöntem varyasyonu çalışma sonuçları standart LLNA ile çok benzerlik göstermiş ve ICCVAM, ECVAM, OECD gibi kurumlar tarafından da onay almıştır. 3HTdR kullanımı ile kıyaslandığında, BrdU esasına dayalı yöntem radyoaktif madde kullanılmasının ortadan kalkması açısından büyük bir üstünlük sağlamakla birlikte, ICCVAM raporunda bu yöntemin hassasiyetinin düşük olduğu ve bu konu ile ilgili çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilmiştir.⁹

Ex vivo Lokal Lenf Düşümü Yöntemi BrdU-ELISA

Ex vivo ortamda BrdU işaretlenmesi ile lenfosit proliferasyonu ELISA ile ölçülmektedir ve yukarıda bahsedilen LLNA:BrdU yönteminde modifikasyonlar yapılarak bazı olumsuzluklar elimine edilmiştir. İntraperitoneal BrdU enjeksiyon basamağı kaldırılarak hayvan refahında iyileştirme yapılmış ve lenf düşümlerinden bekletilmeden lenfosit elde edilmesine geçilerek, yukarıda belirtilen LLNA:BrdU yönteminde düşük olan hassasiyet artırılarak radyoaktif LLNA ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.¹⁰⁻¹³

GÜNCEL *İN VİTRO* ÇALIŞMALAR

Hayvan deneylerinin yerini almayı amaçlayan Sens-it-iv projesi Avrupa Birliği 6. Çerçeve Programı kapsamında desteklenmiş, Ekim 2005 tarihinde başlamış ve 20 milyon Euro bütçe harcanarak Mart 2011 tarihinde tamamlanmış bir projedir. Bu projeye 28 araştırma grubu dâhil olmuş ve proje Erwin Roggen tarafından koordine edilmiştir.¹⁴ Mart 2015 tarihinde yayımlanan rapora göre, bu projede yer alan üç farklı *in vitro* yöntemin [Human Cell Line Activation Test, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) ve KeratinoSensTM] validasyon süreci tamamlanmıştır. Bu yöntemlerden DPRA (OECD kılavuzu 442C) ve KeratinoSensTM (OECD kılavuzu 442D) OECD kılavuzunda yer almıştır.^{15,16}

MEKANİZMA YÖNÜNDE İRRİTAN TEMAS DERMATİTİ İLE ALLERJİK TEMAS DERMATİTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İrritan temas dermatiti kimyasal maddeye klinik yanıt olarak doğrudan inflamasyon oluşumu ile belirlenir ve deri hücrelerinden sitokin salınımı gerçekleştirerek fiziksel hasara yol açmaktadır. Deri bariyeri hasarı proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur, deri iritanları derinin doğal immünitesini aktive eder. Salınan sitokinler T-lenfositlerini aktive eder, ancak allerjik temas dermatitte olduğu gibi antijene özgü hafıza T-hücrelerinin indüksiyonu gerçekleşmez. İrritan temas dermatiti ile gelişen inflamatuvar yanıt; interlökin (IL) IL-1 α , IL-1 β , tümör nekroze edici faktör (TNF)- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve interferon (IFN)-g gibi sitokin ve kemokinlerin indüksiyonu sonucu oluşur.¹⁷

Allerjik temas dermatiti sonradan kazanılmış immünitenin aktive olduğu bir reaksiyondur. Bu tip temas dermatiti ilaçlara, aroma, prezervatif ve epoksi reçineleri gibi kozmetikte kullanılan kimyasallara, akrilat ve kauçuk gibi endüstriyel ajanlara ve diğer birçok kimyasal maddeye maruziyet sonucu gelişebilir. Allerjik temas dermatiti yanıtında IFN-g, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-17'nin dâhil olduğu görülmüştür.

Her iki dermatit türünde de benzer efektör yolların paylaşıldığı ve bazı benzer sitokin ve kemokinlerin olaya dâhil olması nedeni ile dermatit toksisite profilleri benzerlik göstermektedir. Çok güçlü allerjenlerin aynı zamanda iritan özellikleri olması sebebiyle allerjik temas dermatitine irritasyonun da dâhil olması söz konusu olabilir.

İrritan temas dermatiti ile allerjik temas dermatiti arasında patolojik farklılıklar olmasının yanında, histopatolojik (hücre salınımları, vazodilatasyon) ve moleküler özelliklerde de (örneğin; sitokin/kemokin salınımı, endotelial adhezyon molekül salınımı gibi) değişiklikler vardır. Erken evrede, iritan temas dermatiti ve allerjik temas dermatitinin her ikisine de doğal immün yanıt olarak IL-1 ve TNF- α salınımı gerçekleşir. İleri evrede ise iritan temas dermatitinde deri inflamasyonu hâlen doğal immün yanıtlara bağlı iken\ allerjik

temas dermatitinde oluşan inflamasyonu artırmak amaçlı antijen-spesifik T-hücreleri olaya d#ahil olur.¹⁴

Ex vivo LLNA-BrdU yöntemi ve aşağıda belirtilen iritan temas dermatiti ayırım yöntemleri birlikte uygulanarak iritan ve allerjen kimyasalların ayırımında sonuç noktası olarak sitokin profillerinin önemli olduğu gösterilmiştir.¹⁸

KLİNİK OLARAK İRRİTAN TEMAS DERMATİTİ İLE ALLERJİK TEMAS DERMATİTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Klinik uygulamalarda allerjik temas dermatiti ve iritan temas dermatiti ayırımını yapmak oldukça zordur. Temas dermatiti tanısı hastanın öyküsüne, klinik değerlendirme sonuçlarına, maruz kalınan maddenin yapısına, dermal temas süresi ve risk karakterizasyonu değerlendirmesine bağlı olarak değişmektedir.

Allerjik temas dermatiti ve iritan temas dermatiti arasındaki önemli bir fark, iritan temas dermatiti reaksiyonlarının özellikle ilk maruziyette bile dakikalar içerisinde gerçekleşmesidir. Allerjik temas dermatitinde ise ortaya çıkma zamanı genellikle ikinci maruziyetten 24-72 saat sonradır. Ayrıca, ilk maruziyette duyarlı hâle gelmiş bireylerde yıllar sonra bile aynı maddeye maruziyet sonucu allerjik temas dermatiti gelişebilir.

İrritan temas dermatitinde oluşan lezyonlar temas alanıyla sınırlı iken, allerjik temas dermatitinde lezyonların yakın bölgelere bulaştığı görülebilir. İritasyonda deride yanma, acı, sızlama, batma, ağrı ve kaşıntı oluşurken, allerjinin en önemli belirtisi kaşıntıdır.⁴

İRRİTAN TEMAS DERMATİTİ İLE ALLERJİK TEMAS DERMATİTİNİN AYRIMINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

% KULAK KALINLIĞI ARTIŞI

Bu yöntemde farelere uygulanan test materyalinin farelerin kulaklarında oluşturdukları kalınlık değişimi değerlendirilir. Her gün bütün farelerin kulak arkası uygulama bölgeleri kontrol edilir, sistemik toksisite, uygulama bölgelerinde lokal iritasyon ve

eritem olup olmadığı izlenir. Farelerin kulak kalınlıkları; uygulama öncesi birinci gün, ilk uygulamadan yaklaşık 48 saat sonra, üçüncü ve altıncı günlerde dijital mikrometre ile ölçülür. Lokal iritasyon, eritem skorunun 3'ten büyük oluşu ve/veya kulak kalınlıklarında %25 artış ile belirlenir.⁸

AYRIM (DIFFERENTIATION) İNDEKSİ

Kimyasal maddelerin allerjik veya iritan potansiyellerinin ayırımını yapmak için LLNA yöntemi kullanılarak oluşturulan lenf düğümü aktivasyonunun rölatif derecesi, deri inflamasyonunun göreceli derecesi ile kıyaslanır. Güçlü iritan maddeler ve çok güçlü allerjen maddelerin uygulandığı 50 kadar deney sonucunda, öncelikle maksimum kulak kalınlığı (15x0,01 mm) ve maksimum lenf düğümü indeksi tanımlanmıştır.⁵ Kulak kalınlığındaki maksimum değişimin yüzdesi ve lenf düğümü hücre sayısındaki maksimum değişim yüzdesi değerleri hesaplanır. Ayırım indeksinin 1'den büyük çıktığı durumlarda lenf düğümü hücre sayısındaki artış, deride oluşan inflamatuvar reaksiyonun bir göstergesi olan kulak kalınlığındaki artıştan daha baskın olduğu için sonuçlar aşağıdaki şekilde yorumlanır:

Kimyasal madde;

- Ayırım indeksi <1 ise iritan potansiyel,
- Ayırım indeksi >1 ise allerjik potansiyel.¹⁹

YAMA TESTİ (PATCH TEST)

Allerjik temas dermatitli hastalarda etiyolojik etkenin saptanması, hastalığın sağaltımında ve tekrarının önlenmesinde önemlidir. Bu nedenle yama testi dermatoloji kliniklerinde yaygın olarak kullanılmakta ve kişinin test edilen maddeye karşı duyarlılığını göstermektedir. Yama testi uygulamalarında dikkat edilmesi gereken en önemli noktalar; temas allerjeninin uygun konsantrasyon ve taşıyıcıda hazırlanması, test bölgesi, yama büyüklüğü, uygulama süresi ve testin değerlendirilmesidir. Günümüzde yama testi standardize edilmiş kurullarla yapılmaktadır. Hastalara uygulanan yama testi 48. saatte açılır, 30 dakika bekledikten sonra ilk değerlendirmesi yapılan hastalar test yapıldıktan sonraki 96. saatte ikinci kez değerlendirilir. 48. saatte pozitif olup, 96. saatte negatifleşen veya azalan reaksiyonlar iritan olarak kabul

edilir. 48. saatte pozitifleşerek 96. saatte artan veya 96. saatte ortaya çıkan reaksiyonlar pozitif allerjik reaksiyon olarak değerlendirilir. Test sonuçları;

- Reaksiyon yok ise “negatif (-)”
- Eritematöz papüller “bir pozitif (1+)”,
- Veziküller “iki pozitif (2+)”
- Krut veya ülserasyon ile birlikte yayılım gösteren reaksiyon “üç pozitif (3+)” olarak yorumlanır.²⁰

Sonuç olarak, kimyasal maddelerin immüno-toksikolojik risk değerlendirmesinde, allerjik veya irritan özelliklerinin olup olmadığının belirlenmesi son derece önemlidir.

Bu çalışmada, kimyasal irritasyonun oluşum mekanizması, klinik sonuçları ve test yöntemleri güncel literatür bilgisi ışığında derlenmiş ve deri allerjisi ile farklılıklarına değinilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D, et al. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14(5): 284-95.
2. Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N, Basketter D. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21(3): 124-35.
3. Corsini E, Galli CL. Cytokines and irritant contact dermatitis. *Toxicol Lett* 1998;102-103:277-82.
4. Lee HY, Stieger M, Yawalkar N, Kakeda M. Cytokines and chemokines in irritant contact dermatitis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:1-7.
5. OECD. Acute Eye Irritation/Corrosion. OECD Guideline for Testing of Chemicals. No. 405. Paris: OECD; 2012. p.19.
6. OECD. In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. No. 439. Paris: OECD; 2013. p.21.
7. OECD. Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. No. 429. Paris: OECD; 2010. p.20.
8. OECD. Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA. OECD Guideline For Testing Of Chemicals. No. 442B. Paris: OECD; 2010. p.15.
9. ICCVAM, ICCVAM Test Method Evaluation Report on the Murine Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA Test Method Protocol. 2010, National Institute of Health Publication Number: 10-7552, NC, ABD.
10. Ulker OC, Atak A, Ates I, Karakaya A. Evaluation of auricular lymph node cell lymphocyte proliferation and cytokine production as non-radioactive endpoints during murine contact allergy. *J Immunotoxicol* 2011;8(2):131-9.
11. Ulker OC, Ates I, Atak A, Karakaya A. Evaluation of non-radioactive endpoints of ex vivo local lymph node assay-BrdU to investigate select contact sensitizers. *J Immunotoxicol* 2013;10(1):1-8.
12. Ulker OC, Kaymak Y, Karakaya A. Allergenicity evaluation of fragrance mix and its ingredients by using ex vivo local lymph node assay-BrdU endpoints. *Food Chem Toxicol* 2014;65:162-7.
13. Ulker OC, Kaymak Y, Karakaya A. Investigation of allergenicity of some cosmetic mixtures by using ex vivo local lymph node assay-BrdU endpoints. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164(4):301-7.
14. Ravida C, Martin SF, Vivier M, Weltzien HU, Roggen E. Advanced tests for skin and respiratory sensitization assessment. *ALTEX* 2013;30(2):213-52.
15. OECD. In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA). No. 442C. Paris: OECD; 2015. p.19.
16. OECD. In Vitro Skin Sensitisation: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method. No. 442D. Paris: OECD; 2015. p.20.
17. Ale IS, Maibacht HA. Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(2):291-310.
18. Arancioglu S, Ulker OC, Karakaya A. Utilization of the ex vivo LLNA: BrdU-ELISA to distinguish the sensitizers from irritants in respect of 3 end points-lymphocyte proliferation, ear swelling, and cytokine profiles. *Int J Toxicol* 2015;34(1):24-30.
19. Homey B, von Schilling C, Blumel J, Schuppe HC, Ruzicka T, Ahr HJ, et al. An integrated model for the differentiation of chemical-induced allergic and irritant skin reactions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153(1):83-94.
20. Marks Jr JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler Jr JF, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results 1996-1998. *Arch Dermatol* 2000;136(2):272-3.