



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKE STUDIJE

**KONTAKTNA SENZIBILIZACIJA KOD OBOLELIH OD HRONIČNE  
VENSKE INSUFICIJENCIJE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentor: Prof. dr Marina Jovanović

Kandidat: asist.dr Ljuba Vujanović

Novi Sad, 2014. Godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Ass. dr Ljuba Vujanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Marina Jovanović
Naslov rada: NR	Kontaktna senzibilizacija kod obolelih od hronične venske insuficijencije
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21100 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	8 poglavlja / 123 strane / 24 grafikona / 57 tabela / 138 referenci / 4 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina

Naučna disciplina: ND	Dermatovenerologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Alergijski kontaktni dermatitis; Venska insuficijencija; Faktori rizika; Prevalencija
UDK	616.5-002:616.14-005.4
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Pojava alergijskog kontaktnog dermatitisa koji nastaje kao komplikacija tokom lečenja hronične venske insuficijencije je dobro poznata. Cilj istraživanja je bio da se kod obolelih od hronične venske insuficijencije utvrdi učestalost kontaktne senzibilizacije ekcemskog tipa, potom da li postoji rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije kao i postojanje korelacije između dužine trajanja bolesti i kontaktne senzibilizacije. Hipoteza rada je da osobe sa hroničnom venskom insuficijencijom značajno češće razvijaju kontaktnu senzibilizaciju nego osobe bez hronične venske insuficijencije, da imaju veći rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije kao i da je učestalost kontaktne senzibilizacije u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja bolesti. Istraživanje je sprovedeno nad 266 ispitanika. Formirane su dve grupe. Eksperimentalnu grupu su činili oboleli od hronične venske insuficijencije upućeni na alergološko testiranje pod sumnjom na postojanje kontaktnog dermatitisa, a kontrolnu grupu su činili bolesnici bez hronične venske insuficijencije epikutano testirani pod sumnjom na postojanje kontaktnog dermatitisa. Obolelima od hronične venske insuficijencije je procenjena težina bolesti na osnovu CEAP klacifikacije. Potom je svaki ispitanik podvrgnut alergološkom epikutanom testiranju pač testom.</p> <p>Istraživanje je pokazalo da je učestalost kontaktne senzibilizacije među obolelima od hronične venske insuficijencije iznosila 49,3%. Učestalost kontaktne senzibilizacije kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom na alergene: iz sastava Evropske standardne baterije je iznosila 31,55% ; baterije specifične za hroničnu vensku</p>

	<p>insuficijenciju je iznosila 28,45% ; komercijalno dostupne baterije alergena ubikvitarnih korovskih biljaka iz porodice Compositae je iznosila 6,69%; originalno spravljene ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine je iznosila 6,11%. Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na pol. Prevalencija kontaktne senzibilizacije kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom se nije statistički značajno razlikovala od osoba koje nisu imale hroničnu vensku insuficijenciju. Pozitivnost epikutanog alergološkog testa kojim se potvrđuje postojanje kontaktne senzibilizacije je bila statistički značajno viša kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom. Osobe sa hroničnom venskom insuficijencijom su imale 2,45 puta viši rizik za nastajanje kontaktne senzibilizacije na dva i više alergena, a 3,69 puta viši rizik za nastajanje kontaktne senzibilizacije na pet i više alergena u odnosu na one bez hronične venske insuficijencije. Učestalost kontaktne senzibilizacije je u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja bolesti.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	04.02.2010.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Doc. Dr Milan Matić član: Prof dr Ivana Binić član: Prof. dr Igor Mitić član: Prof dr Boža Pal član: Prof. dr Neda Mimica Dukić

# University of Novi Sad

## ACIMSI

### Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Ass. dr Ljuba Vujanović
Mentor: MN	Prof. dr Marina Jovanović
Title: TI	Contact Sensitization in Patients with Chronic Venous Insufficiency
Language of text: LT	serbian (Roman)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	authors reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	8 chapters / 123 pages / 138 references / 57 tables / 24 charts / 4 appendices
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Dermatovenerology

Subject, Key words SKW	Dermatitis, Allergic Contact; Venous Insufficiency; Risk Factors; Prevalence;
UC	616.5-002:616.14-005.4
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Development of allergic contact dermatitis as a complication of treatment of chronic venous insufficiency is well known. The aim of this study was to determine the incidence of eczematous contact sensitization in patients with chronic venous insufficiency, possible risks for the development of contact sensitization, and the correlation between disease duration and contact sensitization. The working hypothesis was that the incidence of contact sensitivity is significantly higher in individuals with chronic venous insufficiency than in those without chronic venous insufficiency, that they are at greater risk of developing contact sensitization, and that there is a positive correlation between the incidence of contact sensitization and the disease duration. The study included 266 patients. They were divided into two groups: the study group included patients with chronic venous insufficiency referred for allergy testing due to suspected contact dermatitis, and the control group included patients without chronic venous insufficiency patch tested for suspected contact dermatitis. The severity of chronic venous insufficiency was assessed by CEAP classification. Thereafter, each patient underwent patch testing.</p> <p>The research has shown that the incidence of contact sensitization among patients with chronic venous insufficiency was 49.3%. In these patients, the incidence of contact sensitization to the European standard battery of allergens was 31.55%; to the battery specific for chronic venous insufficiency it was 28.45%; to commercially available batteries of allergens of ubiquitous plants from the Compositae family it was 6.69%; and to originally prepared extracts of ubiquitous plants found in Vojvodina it was 6.11%. There was no statistically significant difference in relation to sex. The prevalence of contact</p>

	<p>sensitization in patients with chronic venous insufficiency was not significantly different from those without chronic venous insufficiency. Positive patch test reaction rates, confirming the existence of contact sensitization, were significantly higher in patients with chronic venous insufficiency. Patients with chronic venous insufficiency had a 2.45-fold higher risk for developing contact sensitization to two or more allergens, and a 3.69-fold higher risk for developing contact sensitization to five or more allergens compared to those without chronic venous insufficiency. There was a positive correlation between the incidence of contact sensitization and the duration of the disease.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: Doc. Dr Milan Matić  member: Prof dr Ivana Binić  member: Prof. dr Igor Mitić  member: Prof dr Boža Pal  member: Prof. dr Neda Mimica Dukić</p>

## LISTA SKRAĆENICA

HVI hronična venska insuficijencija

CD kontrolna grupa

ICAM-1 od eng. intercellular adhesive molecule-1

VCAM-1 od eng. vascular cell adhesion molecule-1

ELAM-1 od eng. endothelium leucocyte adhesion molecule-1

LFA-1 od eng. leukocyte function-associated antigen 1

VLA-4 od eng. very late activation

CEAP od eng. Clinical status, Etiology, Anatomy, Patophysiology

TNF- $\alpha$  - tumor nekrosis factor-alfa

IL-1 $\beta$  - interleukina 1 $\beta$

IL-6 - interleukina-6

ABPI od eng. ankle brachial pressure index

ICDRG – Internacionalna grupa za kontaktni dermatitis

PAFS od engl. Population adjusted frequency of sensitization

RI - relativna incidencija

CM-mix Compositea mešavina

SL mix Seskviterpen-laktoni mešavina

X Aritmetička sredina

SD standardna devijacija

$\chi^2$  Hi kvadrat test

RR relativan rizik

MOAHLA indeks od eng. Male, Occupational, Atopy, Hand Dermatitis, Leg Dermatitis

PPD paraphenilendiamin



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. CILJ RADA .....	5
3. NAUČNA HIPOTEZA .....	6
4. MATERIJAL I METODE .....	7
4.1 PLAN ISTRAŽIVANJA, KONSTRUKCIJA I IZBOR UZORKA .....	7
4.2 METOD RADA .....	9
4.2.1 KVANTITATIVNA OCENA TEŽINE KLINIČKE SLIKE OBOLELIH OD HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE I ISPITIVANJE ARTERIJSKE CIRKULACIJE .....	9
4.2.1.1 PROCENA TEŽINE HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE .....	9
4.2.1.2 ISPITIVANJE ARTERIJSKE CIRKULACIJE POMOĆU CW DOPLERA .....	11
4.2.2 ALERGOLOŠKO TESTIRANJE .....	11
4.2.2.1 EPIKUTANO TESTIRANJE .....	11
4.2.2.2 TESTNE MATERIJE ZA EPIKUTANO TESTIRANJE .....	11
4.3 STATISTIČKA OBRADA REZULTATA .....	16
4.4 PROTOKOLI ISPITIVANJA .....	17
5. REZULTATI .....	18
5.1 RELEVANTNI DEMOGRAFSKI PODACI PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	18
5.1.1 STAROST .....	18
5.1.2 POL .....	19
5.1.3 MESTO STANOVANJA .....	21
5.1.4 ZANIMANJE .....	23

5.2 RELEVANTNI PODACI SPECIFIČNI ZA GRUPU OBOLELIH OD HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE .....	24
5.2.1 PORODIČNAANAMNEZA.....	24
5.2.2 DUŽINA TRAJANJA BOLESTI .....	25
5.2.3 TEŽINA KLINIČKE SLIKE–CEAP KLASIFIKACIJA.....	25
5.3. KONTAKTNA SENZIBILIZACIJA .....	26
5.3.1 EKCEMSKI TIP REAGOVANJA NA STANDARDNE KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	26
5.3.1.1. REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	26
5.3.1.1.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NA NAJMANJE JEDAN STANDARDNI ALERGEN PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	27
5.3.1.1.2 POLNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	28
5.3.1.2 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	29
5.3.1.2.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U STANDARDNOJ BATERIJI ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	30
5.3.1.3 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	32
5.3.1.3.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U BATERIJI ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	32
5.3.1.4 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE .....	33
5.3.1.4.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	34

5.3.1.5 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE .....	36
5.3.1.5.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	37
5.3.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	38
5.3.2.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U EKSPERIMENTALNOJ GRUPI HVI.....	38
5.3.2.1.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE U EKSPERIMENTALNOJ GRUPI HVI .....	38
5.3.2.1.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI .....	39
5.3.2.1.3 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIOPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	41
5.3.2.1.4 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI .....	43
5.3.2.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI ....	44
5.3.2.2.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	44
5.3.2.2.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI .....	45
5.3.2.2.3 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIOPOREKLA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	46
5.3.2.2.4 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	48
5.3.2.3 STATISTIČKA ZNAČAJNOST UTVRĐENIH RAZLIKA U UČESTALOSTI KONTAKTNIH REAKCIJA NA POJEDINAČNE ALERGENE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPE .....	49
5.4 STANDARDIZACIJA KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE .....	53

5.4.1 STANDARDIZOVANA STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	54
5.4.1.1 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	54
5.4.1.2 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	55
5.4.1.3 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	56
5.4.1.4 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE STANDARDNIH ALERGENA BIOPOREKLA PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	57
5.4.1.5 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	58
5.4.2 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA NA POJEDINAČNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	59
5.4.2.1 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	59
5.4.2.1.1 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	59
5.4.2.1.2 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BATERIJE SPECIFIČNE ZA HVI U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI .....	60
5.4.2.1.3 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	62
5.4.2.2 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	64
5.4.2.2.1 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	64
5.4.2.2.2 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	66

5.4.2.2.3 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	67
5.4.2.3 STATISTIČKA ZNAČAJNOST UTVRĐENIH RAZLIKA IZMEĐU STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA POJEDINAČNE KONTAKTNE ALERGENE PO GRUPAMA ISPITANIKA.....	69
5.5 RAZLIKA IZMEĐU ISPITANIKA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI I KONTROLNOJ (CD) GRUPI U SENZITIVNOSTI NA ISPITIVANE KONTAKTNE ALERGENE.....	71
5.6 KORELACIJA IZMEĐU TRAJANJA HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE I KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE.....	77
6. DISKUSIJA.....	79
6.1 ANALIZA RELEVANTNIH DEMOGRAFSKIH PODATAKA PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	79
6.1.1 STAROST ISPITANIKA.....	79
6.1.2 POL ISPITANIKA.....	79
6.1.3 MESTO STANOVANJA ISPITANIKA.....	80
6.1.4 ZANIMANJE ISPITANIKA.....	80
6.2 ANALIZA RELEVANTNIH PODATAKA SPECIFIČNIH ZA GRUPU OBOLELIH OD HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE.....	81
6.2.1 PORODIČNAANAMNEZA.....	81
6.2.2 DUŽINA TRAJANJA BOLESTI.....	81
6.2.3 TEŽINA KLINIČKE SLIKE.....	81
6.3 KONTAKTNA SENZIBILIZACIJA.....	82
6.3.1 ANALIZA EKCEMSKOG TIPA REAGOVANJA NA KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	82
6.3.1.1 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH KONTAKTNIH ALERGENA PO ISPITANIM GRUPAMA.....	82

6.3.1.1.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN OD SVIH STANDARDNIH KONTAKTNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	83
6.3.1.1.2 ANALIZA POLNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN STANDARDNI KONTAKTNI ALERGEN PO GRUPAMA.....	83
6.3.1.2 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	84
6.3.1.2.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U STANDARDNOJ BATERIJI ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	84
6.3.1.3 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	84
6.3.1.3.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U BATERIJI ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	85
6.3.1.4 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	85
6.3.1.4.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	85
6.3.1.5 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA ....	86
6.3.1.5.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	86
6.3.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	86
6.3.2.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA U EKSPERIMENTALNOJ GRUPI HVI.....	86

6.3.2.1.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE SERIJE U GRUPI HVI .....	88
6.3.2.1.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI .....	89
6.3.2.1.3 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIOPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	91
6.3.2.1.4 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	93
6.3.2.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	94
6.3.2.2.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	94
6.3.2.2.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE SPECIFIČNIH ZA HVI U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	96
6.3.2.2.3 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIOPOREKLA U GRUPI CD .....	97
6.3.2.2.4 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	99
6.3.2.3 ANALIZA STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI UTVRĐENIH RAZLIKA U EKCEMSKOM TIPU REAGOVANJA NA POJEDINAČNE KONTAKTNE ALERGENE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA .....	99
6.4 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE .....	100
6.4.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	100
6.4.1.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA ....	100
6.4.1.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA ....	100

6.4.1.3 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	101
6.4.1.4 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE STANDARDNIH ALERGENA BIPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	101
6.4.1.5 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA.....	101
6.4.2 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA NA POJEDINAČNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA .....	101
6.4.2.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG RAGOVANJA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	101
6.4.2.1.1 ANALIZA STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG RAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	101
6.4.2.1.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BATERIJE SPECIFIČNE ZA HVI U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	103
6.4.2.1.3 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BIPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI.....	103
6.4.2.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	104
6.4.2.2.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	104
6.4.2.2.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI U KONTROLNOJ (CD) GRUPI .....	105
6.4.2.2.3 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BIPOREKLA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI.....	106



6.4.2.3 ANALIZA STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI UTVRĐENIH RAZLIKA IZMEĐU STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA POJEDINAČNE KONTAKTNE ALERGENE PO GRUPAMA ISPITANIKA .....	107
6.5 ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU ISPITANIKA U EKPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI I KONTROLNOJ (CD) GRUPI U SENZITIVNOSTI NA ISPITIVANE KONTAKTNE ALERGENE.....	108
6.6 ANALIZA KORELACIJE TRAJANJA BOLESTI (HVI) I KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE.....	109
7. ZAKLJUČAK .....	110
8. LITERATURA.....	112

## 1. UVOD

Hronična venska insuficijencija predstavlja posledično stanje nastalo usled inkompetentnosti vena donjih ekstremiteta (1).

Prema statistici Svetske zdravstvene organizacije od hronične venske insuficijencije (HVI) boluje oko 15% opšte populacije, a učestalost se povećava u starijoj životnoj dobi (2, 3). HVI u 70-80% slučajeva predstavlja etiološki faktor za nastanak venskih ulceracija (4).

Interesovanje za patofiziološke mehanizme nastanka HVI raste sa razvojem savremenih dijagnostičkih metoda. Sa patofiziološkog i kliničkog aspekta se kao ključni momenti izdvajaju prvi znaci HVI nastali usled refluksa venske krvi i staze, sa posledičnim porastom intravaskularnog pritiska. Hidrostatski venski pritisak, kada je telo u horizontalnom položaju je nizak i protok krvi ka srcu je neometan. U vertikalnom položaju tela pritisak krvi u nivou skočnog zgloba raste sa 10-11 mmHg na 90 do 110 mmHg i pri tome se vene pune krvlju. Patofiziološki posmatrano tok venske krvi kroz donje ekstremitete kompromituje: insuficijencija venskih zalistaka, insuficijencija mišićne pumpe i mehaničke smetnje (1).

Jedan od najvažnijih činilaca pravilnog oticanja krvi iz donjih ekstremiteta predstavlja očuvanost venskih zalistaka i njihova nesmetana funkcija. Primarno, genetski faktori utiču na njihov izgled i funkciju. Do njihovog oštećenja može doći sekundarno usled upalnih procesa, degenerativnih promena ili mehaničkog oštećenja.

Insuficijencija zalistaka može biti ograničena samo na suprafascijski sistem kada nastaje staza krvi u površinskom venskom sistemu. Kod insuficijencije zalistaka dubokih vena pored staze, izražen je retrogradni tok krvi duž odgovarajućeg venskog sistema. Najteži poremećaji HVI se javljaju u slučaju istovremene insuficijencije zalistaka u dubokim i perforantnim venama.

Normalna aktivnost mišićne pumpe ima velik uticaj na funkcionisanje venskog krvotoka. Kod postojeće insuficijencije zalistaka, ukoliko dođe do poremećaja funkcije mišićne pumpe, tada ona postaje značajan patogenetski faktor u nastanku HVI. Insuficijencija mišićne pumpe može biti organska (neuromuskularna obolenja uključujući atrofiju mišića, trauma), ili funkcionalna (preopterećenost-dugotrajna suviše velika aktivnost, produžena inaktivnost).

Mehanički faktori koji utiču na tok krvi i koji mogu dovesti do opturacije lumena vena (organizovani, nerekanalizovani trombi), ili pritiska na venu (tumori u okolini) takođe mogu dovesti do HVI.

I pored dobrog poznavanja patofizioloških mehanizama nastanka hronične venske insuficijencije (HVI), još nije u potpunosti razjašnjeno kako dolazi do nastanka venskog ulkusa, koji predstavlja najteži znak terminalnog stadijuma HVI. Najveći broj hipoteza ukazuje na značaj poremećene cirkulacije u velikim krvnim sudovima koja dovodi do morfoloških i funkcionalnih promena u mikrocirkulaciji.

Poremećena interakcija leukocita sa mikrovaskularnim endotelnim ćelijama se smatra ključnim mehanizmom u razvoju HVI, a uslovljava je usporen tok krvi u kapilarima (usled smanjenja gradijenta pritiska između arteriola i venula) i povećana ekspresija endotelijalnih adhezivnih molekula na zidovima krvnih sudova: ICAM-1 (eng. intercellular adhesive molecule-1), VCAM-1 (eng. vascular cell adhesion molecule-1), ELAM-1 (eng. endothelium leucocyte adhesion molecule-1) i njihovih liganda na površini leukocita: LFA-1 (eng. leukocyte function-associated antigen 1) i VLA-4 (eng. very late activation) (5). Ova zbivanja predstavljaju *conditio sine qua non* za pojavu značajnih perivaskularnih infiltrata (5). Kao posledica ove adherencije leukocita dolazi do njihove aktivacije i oslobađanja slobodnih radikala, proteolitičkih enzima i citokina koji dovode do hroničnog inflamatornog stanja. Značajnu ulogu u ovim zbivanjima imaju neutrofilni granulociti i ćelije monocitne krvne loze (5). Povišena ekspresija adhezivnih molekula pospešuje oštećenje tkiva konstantnim pojačavanjem priliva aktiviranih leukocita odgovornih za upalni proces koji rezultira nekrozom i stvaranjem ulceracije (6).

Na osnovu CEAP (eng. Clinical status, Etiology, Anatomy, Patophysiology) klasifikacije HVI se razvrstava u klase C I - VI (videti materijal i metode) (7,8).

U nastanku obolenja (HVI) važni su faktori rizika, a u literaturi kao najvažniji se navode: nasleđe, ženski pol, starije životno doba, povećana telesna težina, dugotrajno stajanje, ishrana siromašna celulozom. Velika učestalost je primećena u razvijenim zemljama sa dobrom zdravstvenom zaštitom, a učestalost se povećava u starijem životnom dobu (9-12).

Lečenje HVI, u zavisnosti od stadijuma bolesti može biti hiruško ili konzervativno. Metode konzervativne terapije su: kompresivna terapija, sklerozantna, medikamentozna, fizikalna i korekcija načina života. Medikamentozna terapija se može primenjivati sistemski (venotonici, antibiotici, antiflogistici, antikoagulansi, kapilaroprotektivi...) i lokalno (antiseptici, antibiotici, fibrinolitički, sredstva za epitelizaciju) (13). S obzirom da je obolenje hronično recidivantnog toka,

zahteva dugotrajnu terapiju i praćenje. Sa terapijskog aspekta, za dermatologa su najinteresantniji oni oblici HVI koje karakterišu intenzivne promene na koži. Tokom lečenja HVI se javljaju neželjene reakcije i komplikacije.

Najčešća komplikacija lokalne terapije je kontaktni alergijski dermatitis, koji pored lokalizacije na mestu primene lokalnog terapeutika može dati i diseminovane promene na udaljenim delovima tela.

Alergijski kontaktni dermatitis predstavlja kliničku manifestaciju kontaktne senzibilizacije ekcemskog tipa i zajedno s psorijazom predstavlja najučestalije hronično inflamatorno obolenje kože uslovljeno T limfocitima kod ljudi. Kontaktna senzibilizacija ekcemskog tipa predstavlja T limfocitima uslovljenu reakciju kasnog ćelijskog imunskog odgovora u koži, koja nastaje kao posledica prethodnog kontakta sa određenim hemijskim agensima. Ovi agensi se vezuju i modifikuju postojeće proteine u koži i molekule na površini antigen prezentujućih ćelija, koje potom prepoznaju CD4 + ili CD8 + T limfociti (14).

Učestalost kontaktne senzibilizacije i njene kliničke manifestacije alergijskog kontaktnog dermatitisa u opštoj odrasloj populaciji nalazi se u stalnom porastu i kreće se od 18,6% do 28,0%, a zavisi od pola i starosne dobi (15). Pokazuje statistički značajnu povezanost sa anamnestičkim podacima o neželjenim reakcijama u koži i ranije postavljenom dijagnozom kontaktne alergije, postavljene na osnovu pozitivnog alergološkog epikutanog testa. Ukoliko se izvede standardizovanom tehnikom, pozitivan epikutani test tzv. patch test predstavlja sinonim za kontaktnu senzibilizaciju (16).

Alergijski kontaktni dermatitis razvija se tokom lečenja kod 60% do 80% bolesnika sa HVI, uključujući i bolesnike sa venskim ulceracijama (17,18,19).

Moguć mehanizam uticaja HVI na nastanak i progresiju alergijskog kontaktnog dermatitisa nije u potpunosti razjašnjen. Histoheмиjskim i imunohistoheмиjskim pregledom bioptata kože bolesnika sa staznim dermatitisom utvrđen je povećan broj DR+ aktivisanih ćelija, koje eksprimuju HLA antigene (eng. human leucocyte antigens) klase 2 (5). Dokazano je da u kulturi ćelija monociti osoba sa venskom stazom luče značajno veće količine citokina – tumor nekrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i interleukina-6 (IL-6). Poznato je da su IL-1 i IL-6 snažni aktivatori imunskog sistema: istovremeno stimulišu IL-2 i T-limfocitnu sekreciju, proliferaciju i diferencijaciju. IL-1 igra značajnu ulogu u prezentaciji antigena od strane profesionalnih antigen-prezentujućih dendritičnih - Langerhansovih ćelija (5,6).

Sve ubrzaniji razvoj farmaceutske tehnologije i svakodnevna pojava i upotreba novih lokalnih terapeutika počev od dezinficijenasu do hidrokolidnih kompresa i vlažnih obloga, povećava rizik za nastanak alergijskog kontaktnog dermatitisa (20-23). Zakonska regulativa koja odobrava primenu alternativnih metoda lečenja uključujući primenu lekovitog bilja za koje se zna da poseduje alergogeni potencijal, značajno doprinosi sve učestalijoj pojavi alergijskog kontaktnog dermatitis kod obolelih od hronične venske insuficijencije (14,24). Biljke iz porodice Compositae (lat. *Asteraceae*) su biljke koje se najčešće koriste za lečenje hronične inflamacije u koži (npr. hajdučka trava, kamilica). Te iste biljke predstavljaju ubikvitarne korovske biljke u Vojvodini. Kontaktna preosetljivost na Compositae nalazi se u grupi deset najčešćih u Evropi, a karakteriše je visoka klinička signifikantnost u 75-90% (14, 25, 26). Iz tog razloga od velikog je značaja utvrditi ulogu kontaktne senzitivnosti na biljke iz ove porodice kod osoba obolelih od hronične venske insuficijencije.

Porodica Compositae obuhvata više od 25000 različitih vrsta biljaka od kojih oko 200 uglavnom zeljastih vrsta može izazvati kontaktnu senzibilizaciju tj. Compositae dermatitis (npr. pelenasti korov tj. ambrozija, pelen, divlji pelen). Najznačajniji alergeni u sastavu porodice Compositae jesu terpeni iz grupe seskviterpen laktona. Seskviterpen laktone su lipofilni i nalaze se u uljasto-smolastoj frakciji listova, cvetova i stabljika Compositae biljaka. Do senzibilizacije kože dolazi posle kontakta kože sa sasušanim delovima biljaka iz vazduha, direktnog ili indirektnog kontakta sa biljkama, inhalacijom ili ingestijom (25).

Skrining alergeni za dokazivanje Compositae dermatitisa su komercijalno dostupna mešavina seskviterpen laktone (SL-mix) i mešavina etarskih ekstrakta šest različitih Compositae biljaka (C-mix). Istovremenim testiranjem sa obe mešavine moguće je otkriti oko 76% svih osoba sa Compositae preosetljivošću. S obzirom na mogućnost lažno negativnih testova, testiranje uvek treba sprovesti s delovima sveže biljke i njenim ekstraktima. Pozitivan rezultat u ovako sprovedenom dijagnostičkom postupku ima visoku kliničku signifikantnost (kod 75-90% slučajeva) (25).

S obzirom da alergijski kontaktni dermatitis predstavlja jednu od najčešćih komplikacija hronične venske insuficijencije (HVI) i otežavajući faktor u njenom lečenju, u alergološko testiranje osoba sa HVI pored kontaktnih alergena iz sastava standardne baterije alergena (koji se koriste rutinski) i specifične baterije alergena (koji se ciljano koriste u HVI) treba uključiti i alergene iz sastava inkriminiranih biljaka (27).

## **2. CILJ RADA**

Cilj rada je bio da se kod obolelih od hronične venske insuficijencije utvrdi:

- učestalost kontaktne senzibilizacije ekcemskog tipa;
- da li postoji povišen rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije;
- da li postoji korelacija između dužine trajanja bolesti i kontaktne senzibilizacije.

### **3. NAUČNA HIPOTEZA**

- Učestalost kontaktne senzibilizacije ekcemskeg tipa kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom kod kojih postoji sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije je značajno veća nego kod osoba kod kojih postoji sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije a koje nemaju hroničnu vensku insuficijenciju.
- Rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije kod osoba sa HVI je veći nego kod osoba koje nemaju HVI.
- Učestalost kontaktne senzibilizacije je u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja HVI.

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1 PLAN ISTRAŽIVANJA, KONSTRUKCIJA I IZBOR UZORKA

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna studija kod osoba starijih od 18. godina, ispitivanih i lečenih na Klinici za kožno-venerične bolesti KC Vojvodine u Novom Sadu, u periodu od 2010-2013. godine.

U ispitivanje je bilo uključeno 266 ispitanika. Svaki ispitanik je pre uključivanja u ispitivanje bio informisan o vrsti i načinu ispitivanja (prilog 1). Nakon potpisivanja saglasnosti (prilog 2), ispitanici su bili podeljeni u dve grupe, eksperimentalnu i kontrolnu.

Eksperimentalnu grupu (HVI), je činilo 150 obolelih od hronične venske insuficijencije sa ili bez ulceracija na donjim ekstremitetima, po redosledu javljanja, upućenih na alergološko testiranje pod sumnjom na postojanje kontaktnog dermatitisa. Kontrolnu grupu (CD), je činilo 116 pacijenata, po redosledu javljanja, bez hronične venske insuficijencije, konsekutivno epikutano testiranih pod sumnjom na postojanje kontaktnog dermatitisa.

Kriterijumi za uključivanje u eksperimentalnu grupu su:

1. postojanje HVI na osnovu CEAP klasifikacije i/ili duplex sonografije vena donjih ekstremiteta;
2. ABPI (eng. ankle brachial pressure index)  $> 0,9$  ;
3. pojava dermatitisa na koži donjih ekstremiteta ili u okolini ulkusa;
4. odsustvo atopijske dijateze;
5. period od najmanje četiri nedelje bez upotreba sistemskih kortikosteroida;
6. period od najmanje četiri nedelje bez lokalne primene kortikosteroida na koži predviđenoj za testiranje (gornja polovina leđa i podlaktice);
7. period od najmanje šest meseci bez upotrebe imunosupresivne terapije ;
8. period od najmanje sedam dana pre alergološke obrade bez sistemske upotrebe antihistaminika;
9. odsustvo aktivnog dermatitisa u vreme alergološkog testiranja;
10. period od najmanje četiri nedelje pre testiranja bez izlaganja suncu;



11. period od najmanje tri dana bez primene lokalnih terapijskih sredstava na koži predviđenoj za alergološko testiranje (gornja polovina leđa i podlaktice);
12. potpisan pristanak nakon informisanja o načinu ispitivanja.

Kriterijumi za ne uključivanje u eksperimentalnu grupu bili su:

1. podaci o atopijskoj dijatezi tj. postojanju alergijskog konjuktivitisa, rinitisa, astme i atopijskog dermatitisa;
2. podaci o postojanju sistemskog oboljenja;
3. upotreba imunosupresivne terapije tokom prethodnih 6 meseci;
4. intenzivno izlaganje suncu tokom 4 nedelje pre testiranja;
5. sistemska i lokalna primena kortikosteroida tokom 4 nedelje pre testiranja;
6. upotreba antihistaminika tokom 7 dana pre testiranja;
7. upotreba indiferentnih terapijskih sredstava na koži predviđenoj za alergološko testiranje 3 dana pre testiranja;
8. trudnoća i dojenje.

Kriterijumi za uključivanje u kontrolnu grupu su:

1. sumnja na postojanje kontaktnog dermatitisa;
2. isključeno postojanje HVI na osnovu CEAP klasifikacije i/ili duplex sonografije venadonjih ekstremiteta;
3. ABPI (eng. ankle brachial pressure index)  $> 0,9$  ;
4. odsustvo atopijske dijateze;
5. period od najmanje četiri nedelje bez upotrebe sistemskih kortikosteroida;
6. period od najmanje četiri nedelje bez lokalne primene kortikosteroida na koži predviđenoj za testiranje (gornja polovina leđa i podlaktice);
7. period od najmanje šest meseci bez upotrebe imunosupresivne terapije;
8. period od najmanje sedam dana pre alergološke obrade bez sistemske upotrebe antihistaminika;
9. odsustvo aktivnog dermatitisa u vreme alergološkog testiranja;
10. period od najmanje četiri nedelje pre testiranja bez izlaganja suncu;
11. period od najmanje tri dana bez primene lokalnih terapijskih sredstava na koži predviđenoj za alergološko testiranje (gornja polovina leđa i podlaktice);
12. potpisan pristanak nakon informisanja o načinu ispitivanja.

Kriterijumi za ne uključivanje u eksperimentalnu grupu bili su:

1. podaci o atopijskoj dijatezi tj. postojanju alergijskog konjuktivitisa, rinitisa, astme i atopijskog dermatitisa;
2. podaci o postojanju sistemskog oboljenja;
3. upotreba imunosupresivne terapije tokom prethodnih 6 meseci;
4. intenzivno izlaganje suncu tokom 4 nedelje pre testiranja;
5. sistemska i lokalna primena kortikosteroida tokom 4 nedelje pre testiranja;
6. upotreba antihistaminika tokom 7 dana pre testiranja;
7. upotreba indiferentnih terapijskih sredstava na koži predviđenoj za alergološko testiranje 3 dana pre testiranja;
8. trudnoća i dojenje.

## **4.2 METOD RADA**

Svakog ispitanika su pregledala dva ista dermatolog i evidentiran je dermatovenerološki status. Kod obolelih od hronične venske insuficijencije izvršena je procena težine bolesti određivanjem CEAP indeksa. Svaki ispitanik je popunio odgovarajući upitnik uključujući i pismenu saglasnost za dalje ispitivanje. Formirani upitnici su bili prilagođeni ispitivanju i sadržali su podatke o ličnoj, porodičnoj i profesionalnoj anamnezi, toku bolesti, dužini trajanja bolesti, mogućim provocirajućim faktorima pogoršanja hronične venske insuficijencije (prilog 3) i znacima i simptomima indikativnim za prisustvo alergijskog kontaktnog dermatitisa (prilog 4).

### **4.2.1 KVANTITATIVNA OCENA TEŽINE KLINIČKE SLIKE OBOLELIH OD HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE I ISPITIVANJE ARTERIJSKE CIRKULACIJE**

#### **4.2.1.1 PROCENA TEŽINE HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE**

Dermatološkim pregledom je utvrđivano postojanje HVI i procena težine kliničke slike. Prema preporuci Severno Američkog udruženja vaskularnih hirurga (eng. North American Association of Vascular Surgery) i Severno Američke podružnice Internacionalnog kardiovaskularnog udruženja (eng. North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery) težina bolesti je procenjivana po CEAP klasifikaciji. Ova klasifikacija je 2004. godine doživela reviziju tako da se aktuelna CEAP klasifikacija bazira na kliničkim manifestacijama (C), etiološkim faktorima (E), anatomskoj distribuciji (A) i patofiziološkim poremećajima (P) (8).

**Tabela 1** CEAP klasifikacija

<b>C – Kliničke manifestacije</b>	
<b>0</b>	nema vidljivih ili palpabilnih znaka venske bolesti
<b>1</b>	telangiektazije ili retikularne vene
<b>2</b>	varikozne vene
<b>3</b>	Edem
<b>4</b>	kožne promene koje se pripisuju venskoj bolesti (npr. pigmentacija, inflamacija tj. stazni dermatitis.)
<b>5</b>	kožne promene kako su gore definisane + zarasla ulceracija
<b>6</b>	kožne promene kako su gore definisane + aktivna ulceracija
<b>E – Etiologija</b>	
<b>K</b>	Kongenitalna
<b>P</b>	Primarna
<b>S</b>	Sekundarna
<b>A - Anatomaska distribucija</b>	
<b>P</b>	Površinske vene
<b>D</b>	Duboke vene
<b>P</b>	Perforantne veze
<b>P - Patofiziološki poremećaj</b>	
<b>R</b>	Refluks
<b>O</b>	Obstrukcija

Legenda: CEAP, eng. *Clinical status, Etiology, Anatomy, Patophysiology*;

C, eng. *Clinical*; E, eng. *Etiology*; A, eng. *Anatomy*; P, eng. *Patophysiology*

U ovom ispitivanju procena težine bolesti se bazirala na kliničkim manifestacijama (C).

#### **4.2.1.2 ISPITIVANJE ARTERIJSKE CIRKULACIJE POMOĆU CW DOPLERA**

Pomoću CW (continuous wave) doplera (Hadeco Smartdop 50 ex, Japan) određuje se pritisak u nivou brahijalne arterije, a zatim i u nivou članka noge (a. tibialis posterior i a. dorsalis pedis). Deljenjem rezultata pritiska u nivou članka noge sa rezultatom pritiska u brahijalnoj arteriji određuje se ABPI. Određivanje ABPI (ankle brachial pressure index) predstavlja dijagnostički metod u ispitivanju arterijske cirkulacije. Ovaj metod se zasniva na činjenici da suženje lumena arterije dovodi do pada sistolnog pritiska distalno od mesta suženja koji je direktno proporcionalan stepenu suženja. Fiziološke vrednosti ovog indeksa kreću se između 0.9 i 1.1. Pad indeksa ispod 0.9 smatra se patološkim rezultatom i dokazom postojanja periferne arterijske bolesti (28).

Nakon formiranja grupa (ranije navedeni kriterijumi), pristupilo se alergološkom testiranju svakog ispitanika.

#### **4.2.2 ALERGOLOŠKO TESTIRANJE**

##### **4.2.2.1 EPIKUTANO TESTIRANJE**

Ova vrsta alergološkog testiranja predstavlja nezamenljiv, akademski dokaz postojanja ili odsustva kasnog tipa kontaktne senzibilizacije. Prilikom izvođenja testa pridržavali smo se preporuka Internacionalne grupe za kontakti dermatitis (ICDRG-International Contact Dermatitis Research Group) (14). Testno mesto predstavlja intaktna koža gornje polovine leđa i fleksorne strane podlaktica. Ispitivani alergeni se nanose na kožu, a njihova okluzija se postiže pomoću specijalnih komorica koje su pričvršćene pomoću hipoalergenične adhezivne testne trake: Curatest® proizvodnje Lohmann & Rauscher, Germany. Okluzija testa traje 2 dana, a očitavanje se vrši nakon 48h, 72h, 96h i 7dana od trenutka postavljanja testa.

Označavanje stepena PT reakcije prema ICDRG je: 0 (-) nema reakcije; 1 (+) eritem; 2 (++) eritem i papula; 3 (+++) eritem, papule i vezikule; 4 (+++++) naglašen edem i vezikule.

##### **4.2.2.2 TESTNE MATERIJE ZA EPIKUTANO TESTIRANJE**

Svi ispitanici, kako ispitivane (HVI) grupe, tako i kontrolne (CD) grupe su testirani sa:

1. Standardnim alergenima za epikutano pač testiranje TROLAB® proizvodnje Almirall Hermal GmbH (D-21456, Reinbek Germany), Chemotechnique Diagnostics (Vellinge,

Sweden) i kontaktnim alergenima koji su proizvedeni u Zavodu za serume, vakcine i dijagnostičke preparate TORLAK® (Beograd, Srbija).

2. Originalno spravljani alergeni, u standardnim testnim koncentracijama, od etarskih ekstrakata sasušeni korovastih biljaka poreklom iz Herbarijuma departmana za biologiju i ekologiju Prirodnomatemičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, a proizvedenih u laboratoriji Instituta za hemiju, Prirodnomatemičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.
3. Gotovim, komercijalnim preparatima koje donesu na testiranje, a za koje postoji opravdana (anamneza, klinički pregled) sumnja da mogu biti odgovorni za razvijanje simptoma i kliničkih manifestacija kontaktnog dermatitisa.

Redosled svih ispitivanih alergena dat je u okviru pojedinih serija. Alergeni su u određenim koncentracijama inkorporirani u odgovarajući vehikulumu (ukoliko nije posebno naznačeno vehikulum je vazelin).

**Tabela 2 Standardna evropska baterija kontaktnih alergena**

<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
1. Potassium dichromate	petrolatum	0,5
2. Neomycin Sulphat	petrolatum	20,0
3.Thiuram mix	petrolatum	1,0
4. Fragrance Mix II	petrolatum	14,0
5. Cobalt chloride	petrolatum	1,0
6. Paraphenylenediamine free Base	petrolatum	1,0
7. Benzocaine	petrolatum	5,0
8. Formaldehyde	aqua	1,0
9. Colophony	petrolatum	20,0
10. Clioquinol	petrolatum	5,0
11. Balsam of Peru	petrolatum	25,0

<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
12.N-Isopropil-N-phenyl Paraphenylenediamine	petrolatum	0,1
13. Wool Alcohols	petrolatum	30,0
14. Epoxy resin	petrolatum	0,1
15. Mercapto Mix	petrolatum	1,0
16. Budesonid	petrolatum	0,1
17. Paraben Mix	petrolatum	16,0
18. Paratertiarybutyl Phenol Formaldehyde Resin	petrolatum	1,0
19. Fragrance mix*	petrolatum	8,0
20. Quaternium-15	petrolatum	1,0
21. Nickel Sulphate, 6H <sub>2</sub> O	petrolatum	5,0
22.5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	aqua	0,01
23. Mercaptobenzothiazole	petrolatum	2,0
24. Sesquiterpene Lactone Mix	petrolatum	0,1
25. Tixocortol pivalate	petrolatum	1,0
26.Dibromodicyanobutane	petrolatum	0,3
27.Hydroxy-methyl-pentyl cyclohexene- carboxaldehyde (HMPCC ili HICC) ( Lyril)	petrolatum	5,0
28.Primin	petrolatum	0,01

**Tabela 3 Specifična baterija kontaktnih alergena za hroničnu vensku insuficijenciju**

<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
1. Amerchol	petrolatum	50,0

<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
2. Fusidic acid Sodium Salt	petrolatum	2,0
3. Chlorhexidine Digluconate	aqua	0,5
4. Benzalkonium chloride	petrolatum	0,1
5. Bacitracin	petrolatum	20,0
6. Cetyl/Stearyl Alcohol	petrolatum	20,0
7. Butyl Hydroxytoluene (BHT)	petrolatum	2,0
8. Chloramphenicol	petrolatum	5,0
9. Benzoyl Peroxide	petrolatum	1,0
10. Propyleneglycol	petrolatum	5,0
11. Propolis	petrolatum	10,0
12. Thiomersal	petrolatum	0,1
13. Sorbic Acid	petrolatum	2,0
14. Chlorocresol (PCMC)	petrolatum	1,0
15. Trolamine	petrolatum	2,5
16. Sorbitan sesquioleate	petrolatum	20,0
17. Tixocortol pivalate	petrolatum	1,0
18. Phenylmercuric Acetate	petrolatum	0,01
19. Chloracetamide	petrolatum	0,2
20. Diazolidinyl Urea	petrolatum	2,0
21. Imidazolidinyl Urea	petrolatum	2,0
22. Gentamycin Sulphate	petrolatum	20,0
23. Sulphanilamid	petrolatum	5,0

**Tabela 4 Standardni alergeni bioporekla iz porodice Compositae**

<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
1. CM mix	petrolatum	6,0
2. Tansy extract (običan vratić)	petrolatum	1,0
3. Arnica extract (brđanka)	petrolatum	0,5
4. Feverfew flower (američki vratić)	petrolatum	1,0
5. Chamomile extract (kamilica)	petrolatum	1,0
6. Yarrow extract (hajdučka trava)	petrolatum	1,0
7. Sorbitan sesquioleat	petrolatum	20,0

**Tabela 5 Originalni ekstrakti ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine**

<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
1. <i>Taraxacum officinale</i> (maslačak)	petrolatum	0,1
2. <i>Taraxacum officinale</i> (maslačak)	petrolatum	3,0
3. <i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen)	petrolatum	1,0
4. <i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen)	petrolatum	3,0
5. <i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen)	petrolatum	10,0
6. <i>Artemisia absinthium</i> (pelen)	petrolatum	1,0
7. <i>Artemisia absinthium</i> (pelen)	petrolatum	3,0
8. <i>Artemisia absinthium</i> (pelen)	petrolatum	10,0
9. <i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija)	petrolatum	1,0
10. <i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija)	petrolatum	3,0



<b>ALERGEN</b>	<b>Vehikulum</b>	<b>Koncentracija (%)</b>
11. <i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta abmrozija)	petrolatum	10,0
12. <i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (etarsko ulje)	petrolatum	0,01
13. <i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (etarsko ulje)	petrolatum	0,1
14. <i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (etarsko ulje)	petrolatum	1,0

### 4.3 STATISTIČKA OBRADA REZULTATA

U statističkoj obradi podataka je korišćeno izračunavanje procentualne strukture (%), aritmetičke sredine ( $\bar{X}$ ), standardne devijacije (SD). Tokom dalje statističke obrade korišćen je:

- Pearsonov hi-kvadrat test za utvrđivanje razlika u distribuciji senzitivnosti između različitih grupa ispitanika i za utvrđivanje razlika u senzitivnosti na pojedine alergene u zavisnosti od pripadnosti grupi i mesta stanovanja;
- Ako se hi- kvadrat testom utvrdi da se dve grupe značajno razlikuju po senzitivnosti na neki alergen to znači da postoji statistički značajna povezanost između grupišuće varijable (prisustvo/odustvo HVI) i senzitivnosti na taj alergen. Visinu ove povezanosti izražavaju koeficijenti korelacije (npr. Phi, koeficijent kontigencije C i Cramer-ovo V). Korišćenjen je koeficijent Cramer-ov V jer ne zavisi od broja ispitanika i nivoa varijable. Što je V veći to znači da je povezanosti variable veća. Podela Cramer-ovog V po visini koje medicinari koriste je < 0.30 neznatno; 0.30-0.50 niska; 0.50-0.80 visoka; > 0.8 vrlo visoka.
- t-test za nezavisne uzorke za utvrđivanje razlika u kontaktnoj senzibilizaciji između ispitivanih grupa;
- PAFS (engl. Population adjusted frequency of sensitisation) standardizacija, u cilju prevazilaženja razlika koje se odnose na učestalost kontaktne senzibilizacije u odnosu na pol i starost ispitanika;
- Analiza razlika među proporcijama za utvrđivanje razlike između standardizovanih stopa kontaktne senzibilizacije;
- Pearsonov r i Spearmanov  $\rho$  koeficijent korelacije za utvrđivanje povezanosti trajanja oboljenja i kontaktne senzibilizacije

Obrada je rađena u statističkom paketu IBM SPSS Statistics, verzija 20.

Rezultati su predstavljeni u obliku tabela i grafikona

#### **4.4 PROTOKOLI ISPITIVANJA**

Prema navedenoj metodologiji rada formirani su individualni protokoli istraživanja za svakog pojedinačnog ispitanika (u prilogu) koji su podrazumevali sledeće:

Protokol za obolele od HVI :

1. tekst informacije za ispitanika;
2. pristanak informisanog ispitanika;
3. upitnik za obolele od hronične venske insuficijencije;
4. testne liste za alergološko testiranje.

Protokol za potencionalno obolele od kontaktnog dermatitisa:

1. tekst informacije za ispitanika;
2. pristanak informisanog ispitanika;
3. upitnik za obolele od alergijskog kontaktnog dermatitisa;
4. testne liste za alergološko testiranje.

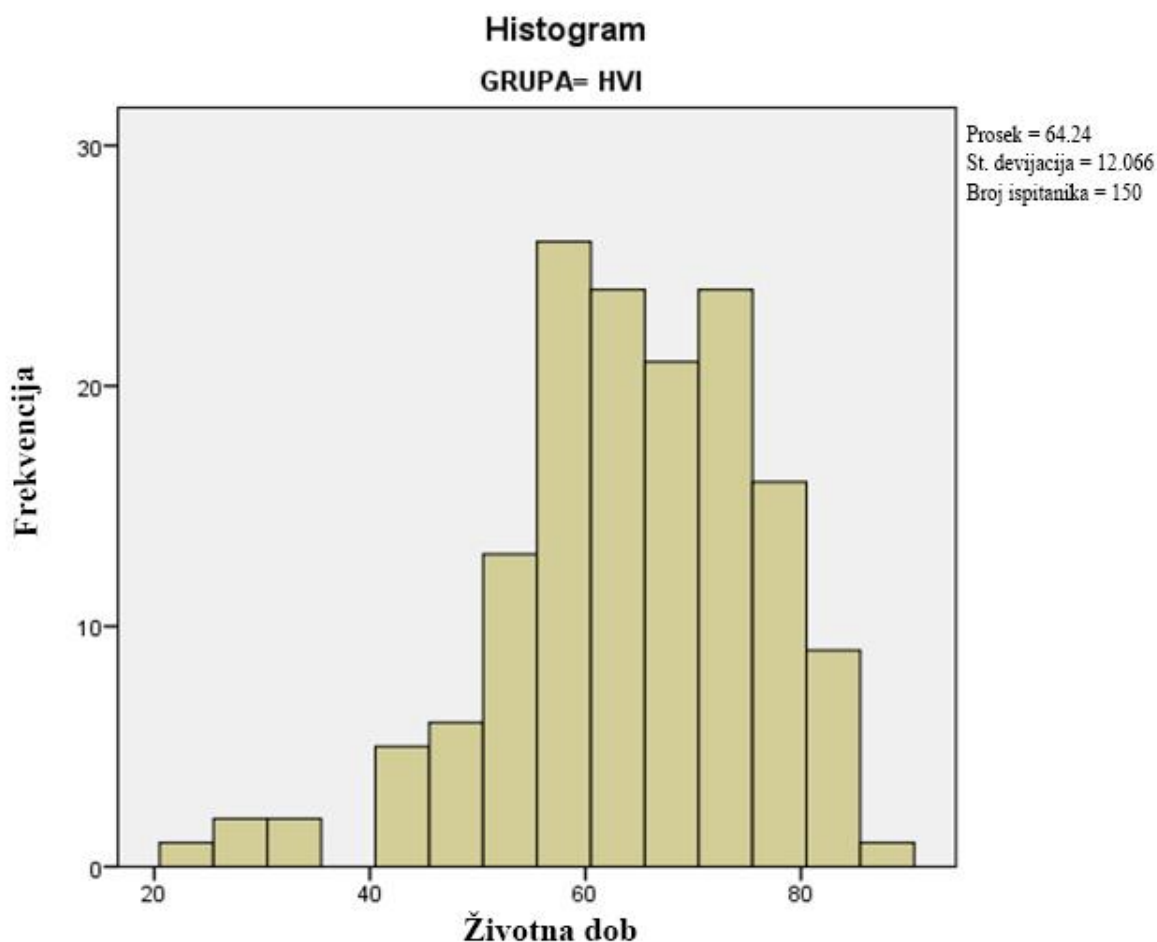
## 5. REZULTATI

### 5.1 RELEVANTNI DEMOGRAFSKI PODACI PO ISPITIVANIM GRUPAMA

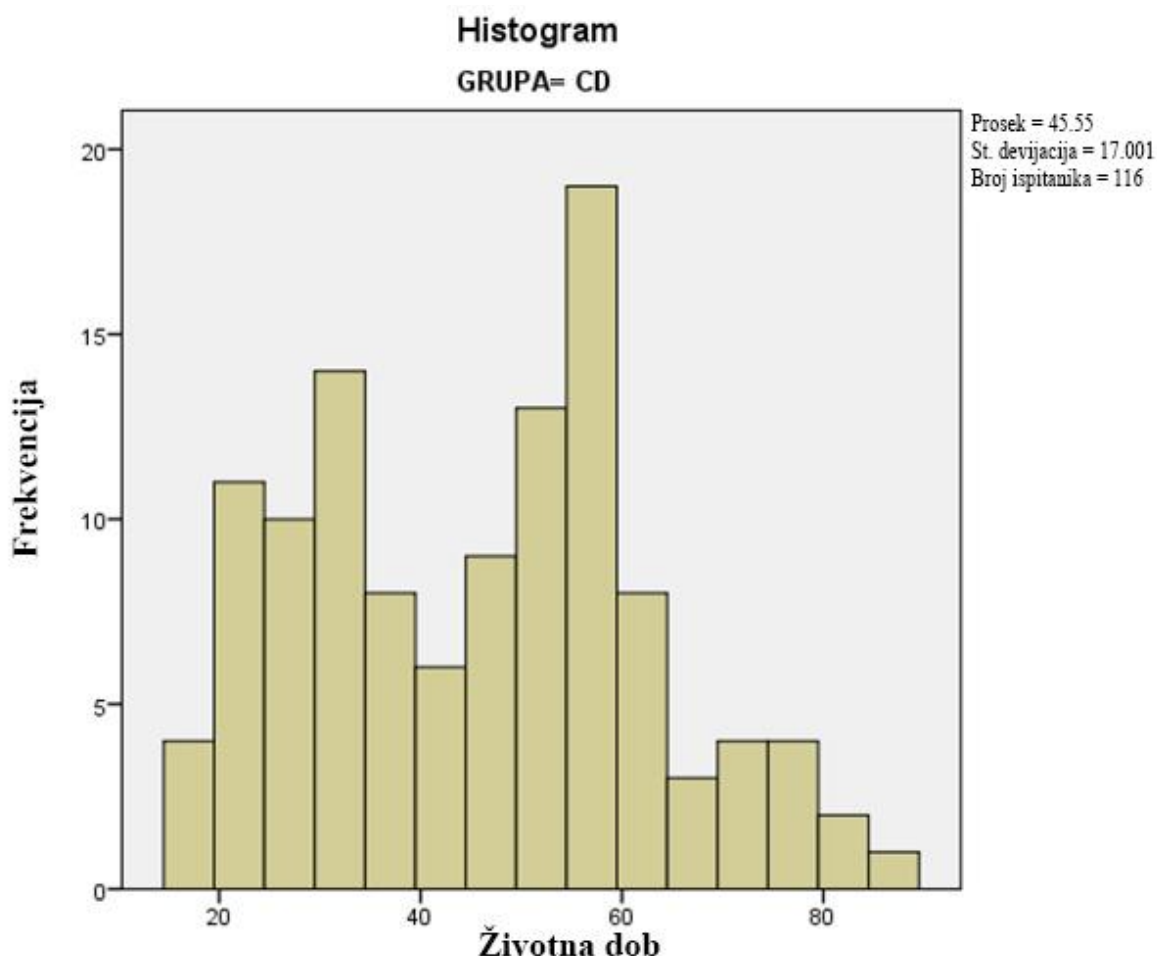
#### 5.1.1 STAROST

Prosečna starost ispitanika u celokupnom uzorku je iznosila 54,89 (SD14,53) godina, a kretala se u rasponu od 17 do 86 godina. Prosečna starost u ekperimentalnoj (HVI) grupi je iznosila 64,25 (SD 12,066) godina. Najstariji ispitanik je imao 86 godina a najmlađi 23 godine. Prosečna starost u kontrolnoj(CD) grupi je iznosila 45,55 (SD 17,001) godina, u rasponu od 17 – 85 godina. Na grafikonu br. 1 je prikazana starosna struktura u ekperimentalnoj (HVI) grupi, a grafikon br. 2 prikazuje starosnu strukturu kontrolne (CD) grupe, dok je na tabeli br. 6 dat uporedni prikaz distribucije životne dobi za gupe HVI i CD.

**Grafikon br. 1** Starosna struktura u ekperimentalnoj grupi



**Grafikon br. 2** Starosna struktura u kontrolnoj grupi



Iz grafikona br. 1 i 2 se vidi da najveći broj ispitanika kako u grupi HVI, tako i u grupi CD pripada dobroj skupini od 55- 60 godina. Variranje starosti je veće u grupi CD. Distribucija je blago pozitivno asimetrična (ima nešto više mlađih), dok je grupa HVI u proseku starija. Statističkom obradom (t-testom jednakosti AS), utvrđeno je da je grupa HVI statistički značajno starija od grupe CD ( $t=10,043; p<0,001$ ). Razlika je neznatna, ali statistički značajna

**Tabela 6 Uporedni prikaz distribucija životne dobi u grupi HVI i CD**

Grupa	N	PS	SD	SG
CD	116	45,55	17,001	1,579
HVI	150	64,24	12,066	0,985

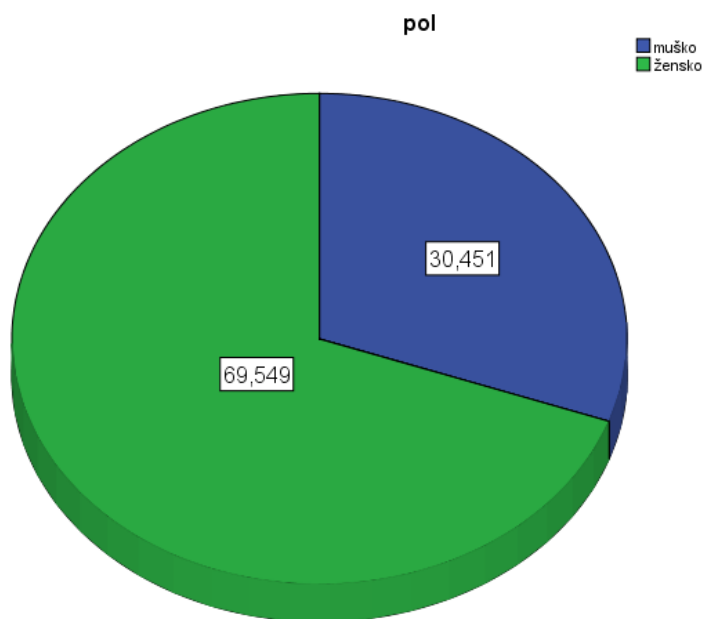
Legenda: CD, kontaktni dermatitis; HVI, hronična venska insuficijencija; N, broj ispitanika;

PS, prosečna starost; SD, standardna devijacija; SG, statistička greška.

### 5.1.2 POL

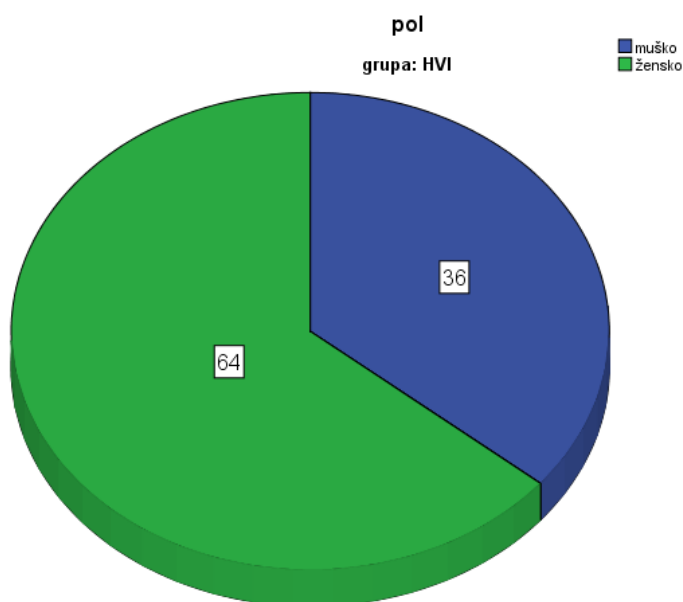
Ispitivanjem je obuhvaćeno 266 ispitanika, pri čemu je bilo 185 osoba ženskog pola (69,5%) i 81 osoba muškog pola (30,5%) (Grafikon br. 3). Odnos polova je 2,28 : 1 u korist ženskog pola.

**Grafikon br. 3 Pol ispitanika u celokupnom uzorku**



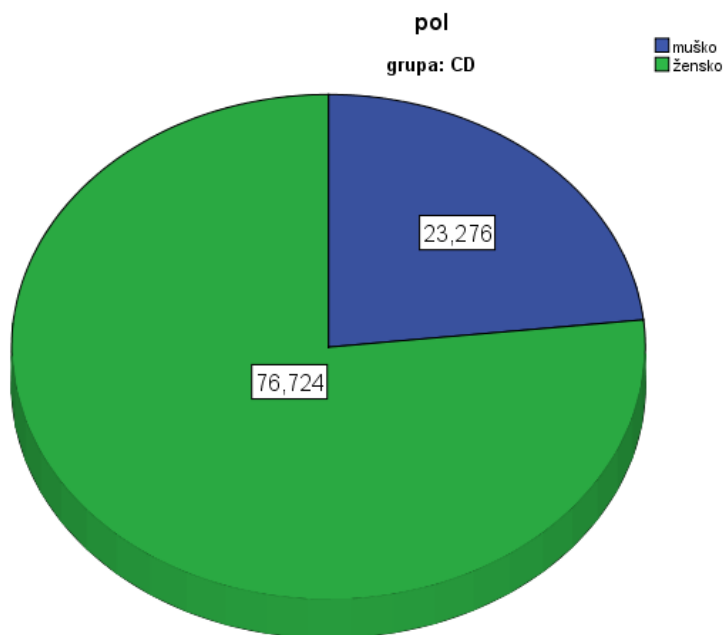
U eksperimentalnoj grupi odnos polova je 1,77 : 1 u korist ženskog pola. Ispitivanjem je obuhvaćeno 96 žena i 54 muškarca (grafikon br. 4).

**Grafikon br. 4 Pol ispitanikau grupi HVI**



dok je u kontrolnoj (CD) grupi taj odnos iznosio 3,29 : 1. U kontrolnoj grupi je bilo veće procentualno učešće žena (grafikon br. 5)

**Grafikon br. 5 Pol ispitanika u grupi CD**



U tabeli br. 7 je prikazana polna zastupljenost u grupi HVI i CD

**Tabela 7 Uporedni prikaz polne zastupljenosti u grupi HVI i CD**

		Pol		Ukupno	
		Muško	Žensko		
Grupa	CD	N	27	89	116
			23,3%	76,7%	100,0%
	HVI	N	54	96	150
			36,0%	64,0%	100,0%
Ukupno		N	81	185	266
			30,5%	69,5%	100,0%

Grupa CD i HVI se značajno razlikuju po polu. U grupi CD je procenat žena značajno veći nego u grupi HVI. Utvrđena je statistički značajna razlika u polnoj strukturi između ispitivanih grupa: u kontrolnoj grupi CD, značajno je veći broj žena (76,7%) u odnosu na muškarce ( $\chi^2=4,418$ ;  $p<0,001$ ).

Razlika među polovima je neznatna, ali značajna.

### 5.1.3 MESTO STANOVANJA

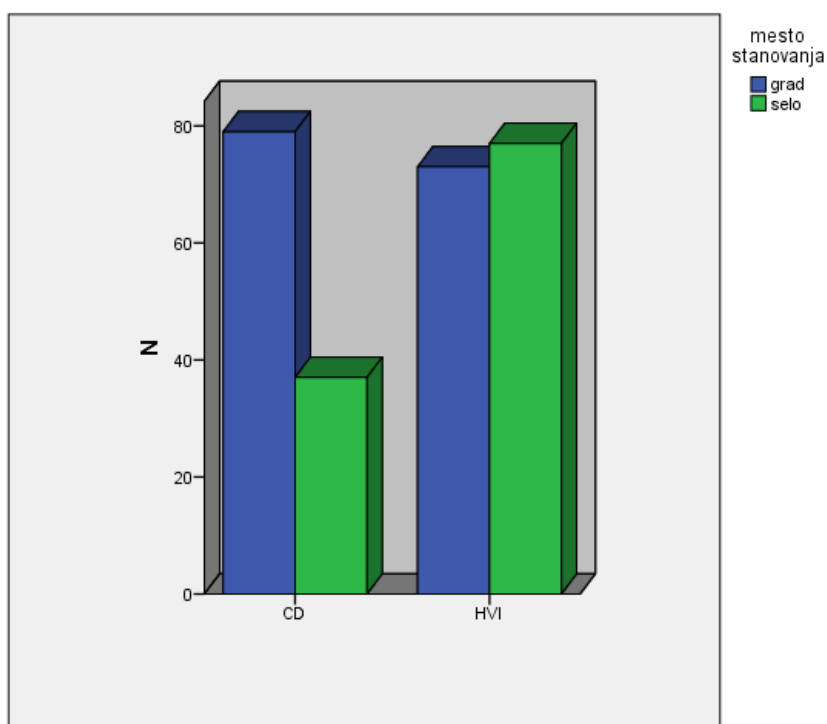
Kako se iz tabele br. 8 vidi 57,1% svih ispitanika živi u gradu, a 42,9% ispitanika živi u seoskoj sredini.

**Tabela 8 Uporedni prikaz mesta stanovanja ispitanika grupe HVI i CD**

			Mesto stanovanja		Ukupno
			Grad	Selo	
Grupa	CD	N	79	37	116
			68,1%	31,9%	100,0%
	HVI	N	73	77	150
			48,7%	51,3%	100,0%
Ukupno		N	152	114	266
			57,1%	42,9%	100,0%

Na grafikonu br.6 je prikazana distribucija ispitanika prema mestu stanovanja

**Grafikon br. 6 Distribucija ispitivanog uzorka prema mestu stanovanja**



U grupi HVI 48,7% ispitanika stanuje u gradu, a 51,3% na selu, dok u grupi CD 68,1% ispitanika stanuje u gradu, a 31,9% ispitanika na selu. Utvrđena je statistički značajna razlika među grupama po mestu stanovanja. U grupi CD statistički je značajno veći procenat ispitanika iz grada 68,1% ( $\chi^2=9,313$ ;  $p<0,001$ ).

### 5.1.4 ZANIMANJE

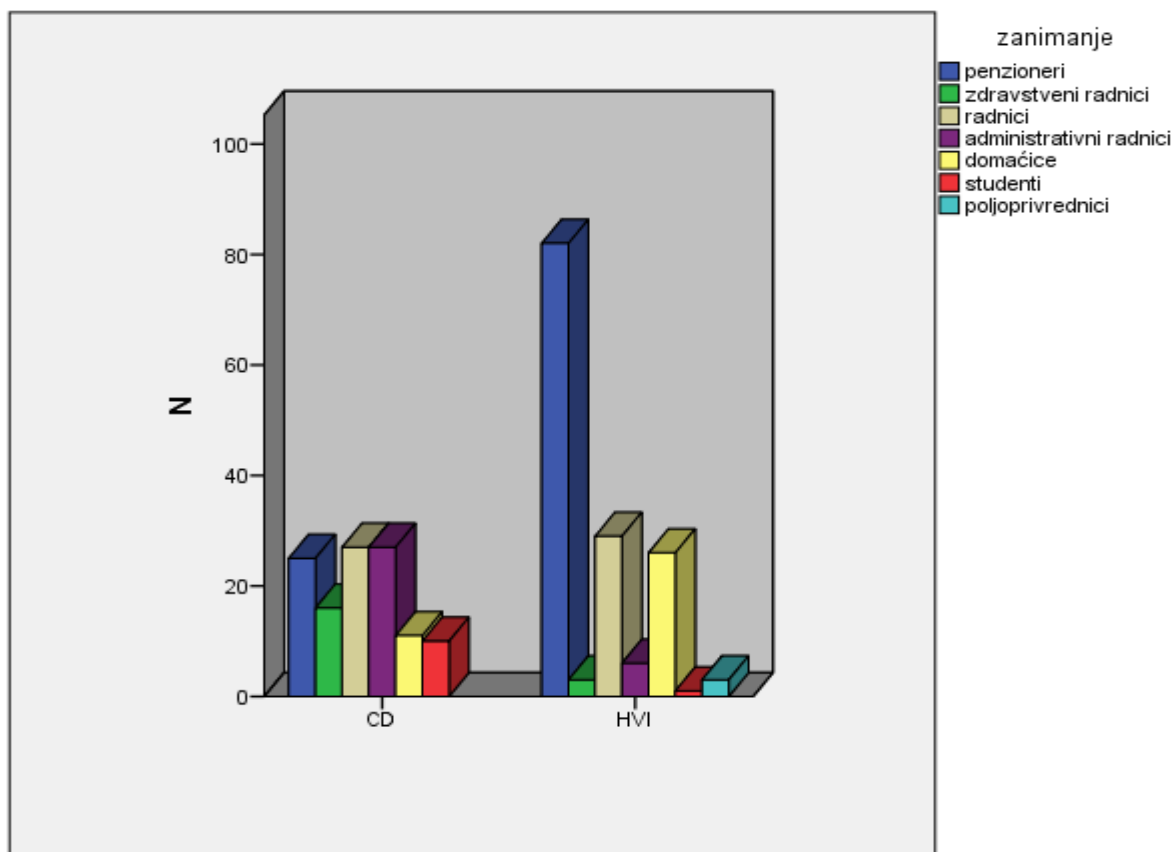
Na tabeli br. 9 i grafikonu br. 7 je prikazana distribucija ispitanika prema zanimanju kako za ispitaniku tako i za kontrolnu grupu.

**Tabela 9 Distribucija ispitanika prema zanimanju po ispitivanim grupama**

Grupa	Zanimanje							Ukupno	
	Penzioneri	Zdravstveni radnici	Radnici	Administrativni radnici	Domaćice	Studenti	Poljoprivrednici		
CD	N	25	16	27	27	11	10	0	116
	%	21,6%	13,8%	23,3%	23,3%	9,5%	8,6%	0,0%	100,0%
HVI	N	82	3	29	6	26	1	3	150
	%	54,7%	2,0%	19,3%	4,0%	17,3%	0,7%	2,0%	100,0%
Ukupno	N	107	19	56	33	37	11	3	266
	%	40,2%	7,1%	21,1%	12,4%	13,9%	4,1%	1,1%	100,0%

Legenda: *CD*, kontaktni dermatitis; *HVI*, hronična venska insuficijencija

**Grafikon br. 7 Distribucija ispitanika prema zanimanju u grupi HVI i CD**





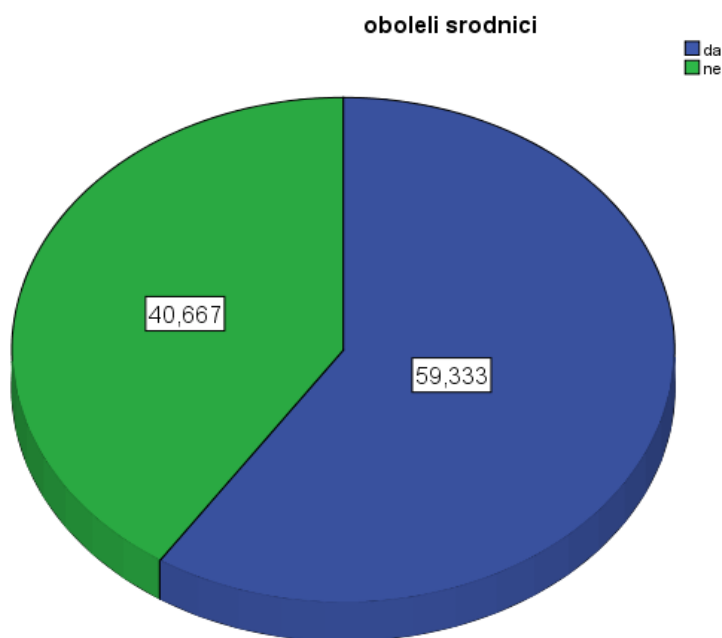
Grupe se značajno razlikuju i po strukturi zanimanja. U grupi HVI su značajnije zastupljeni penzioneri i domaćice nego u grupi CD. Sva ostala zanimanja su manje zastupljena. Utvrđena je statistički značajna razlika među grupama po zanimanju ( $\chi^2=65,869$ ;  $p<0,001$ ).

## 5.2 RELEVANTNI PODACI SPECIFIČNI ZA GRUPU OBOLELIH OD HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE

### 5.2.1 PORODIČNA ANAMNEZA

Kako se iz grafikona br. 8 vidi 59,33 % obolelih od HVI je imalo obolele srodnike, odnosno pozitivnu porodičnu anamnezu.

**Grafikon br. 8 Porodična anamneza kod obolelih od HVI**



### 5.2.2 DUŽINA TRAJANJA BOLESTI

Prosečna dužina trajanja bolesti u grupi HVI je 18,72 godine. Bolest je najkraće trajala 3 meseca, a najduže 60 godina ( Tabela br. 10).

**Tabela 10 Dužina trajanja bolesti**

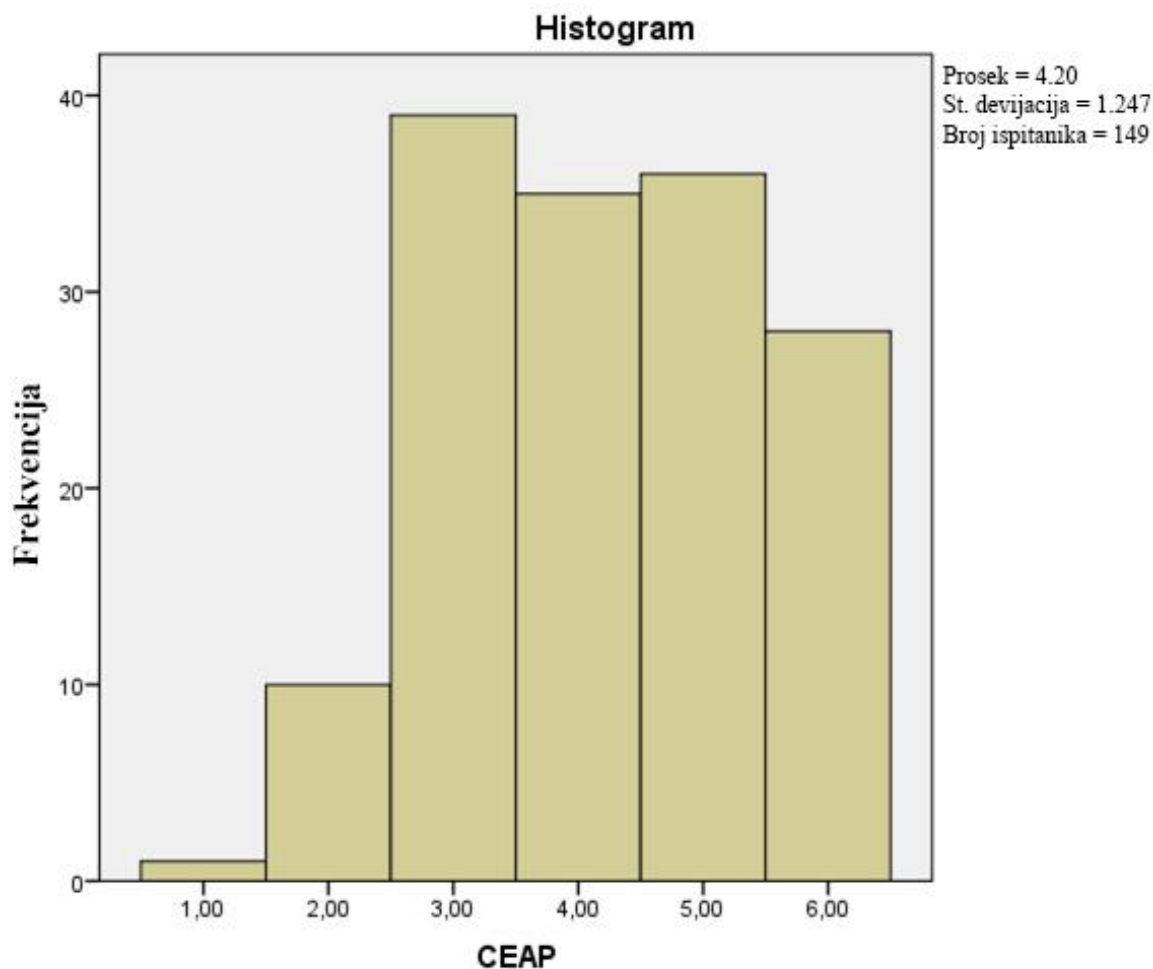
PT*	SD	M	Raspon
18.72	14.22	18.00	0.25 – 60.00

**Legenda:** PT\*, prosečno trajanje sa intervalom poverenja CI (eng. Confederation interval) 95% CI [16.42 – 21.03]; SD, standardna devijacija; M, medijana.

### 5.2.3 TEŽINA KLINIČKE SLIKE–CEAP KLASIFIKACIJA

Rezultati kvantitativne procene težine bolesti kod obolelih od HVI izraženih na osnovu CEAP klasifikacije dati su na grafikonu br. 9.

**Grafikon br. 9 Težina kliničke slike**



Distribucija CEAP je negativno zakošena (rezultati se grupišu u domenu viših).

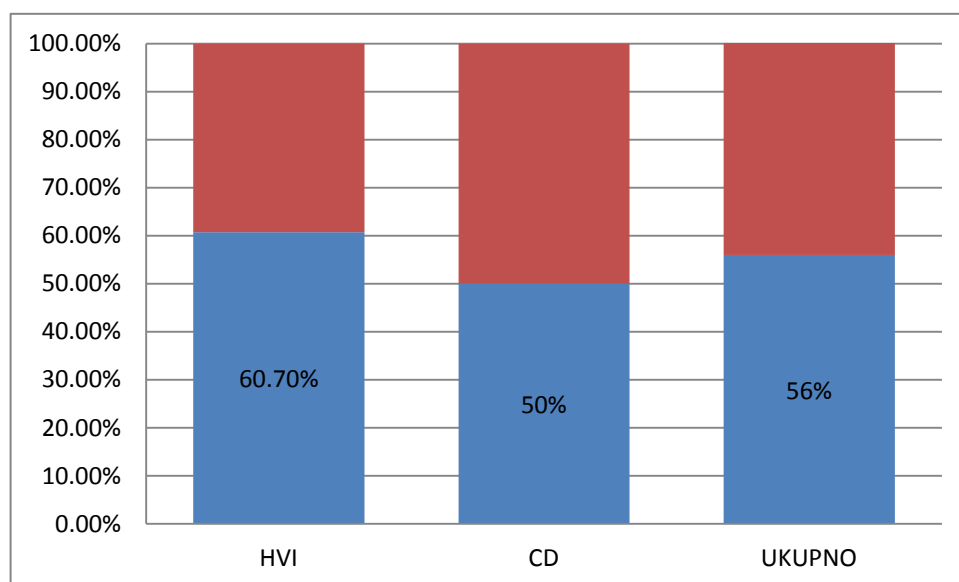
### 5.3. KONTAKTNA SENZIBILIZACIJA

#### 5.3.1 EKCEMSKI TIP REAGOVANJA NA STANDARDNE KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA

##### 5.3.1.1. REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na grafikonu br. 10 je prikazan broj ispitanika po grupama i ukupan broj ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen.

**Grafikon br. 10 Broj ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen**



Iz grafikona br. 10 se vidi da je ukupno 129 ispitanika celokupnog uzorka (56%) pokazalo bar jednu pozitivnu reakciju ekcemskog tipa na standardne kontaktne alergene koji su upotrebljeni u ovom ispitivanju. Takođe se vidi da je 60,7% ispitanika gupe HVI i 50 % ispitanika iz grupe CD ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na upotrebljene kontaktne alergene.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika među grupama u reagovanju na bar jedan alergen ( $\chi^2=0,063$ ,  $df=1$ ,  $p=0,731$ ).

### 5.3.1.1.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NA NAJMANJE JEDAN STANDARDNI ALERGEN PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Tabela br. 11 prikazuje starosnu zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen od svih standardnih kontaktnih alergena korišćenih u ovom ispitivanju u celokupnom ispitivanom uzorku.

**Tabela 11 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen u celokupnom ispitivanom uzorku**

<b>UKUPNO CD I HVI</b>	<b>10- 19</b>	<b>20- 29</b>	<b>30- 39</b>	<b>40- 49</b>	<b>50- 59</b>	<b>60- 69</b>	<b>70- 79</b>	<b>&gt; 79</b>	<b>Ukupno</b>
Reagovao (n)	2	13	12	15	33	30	35	9	149
Reagovao (%)	50	56,5	48	57,7	51,6	55,6	64,8	56,3	<b>56</b>
Nije reagovao (n)	2	10	13	11	31	24	19	7	117
Nije reagovao (%)	50	43,5	52	42,3	48,4	44,4	35,2	43,8	<b>44,0</b>
Ukupno (n)	4	23	25	26	64	54	54	16	266
Ukupno (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela br. 12 prikazuje starosnu zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen od svih standardnih kontaktnih alergena korišćenih u ovom ispitivanju u eksperimentalnoj (HVI) grupi.

**Tabela 12 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen u grupi HVI**

<b>UKUPNO HVI</b>	<b>10- 19</b>	<b>20- 29</b>	<b>30- 39</b>	<b>40- 49</b>	<b>50- 59</b>	<b>60- 69</b>	<b>70- 79</b>	<b>&gt; 79</b>	<b>Ukupno</b>
Reagovao (n)		2	1	8	19	25	29	7	91
Reagovao (%)		100,0	33,3	72,7	59,4	58,1	63	53,8	<b>60,7</b>
Nije reagovao (n)		0	2	3	13	18	17	6	59
Nije reagovao (%)		0,0	66,7	27,3	40,6	41,9	37	46,2	<b>39,3</b>
Ukupno (n)		2	3	11	32	43	46	13	150
Ukupno (%)		100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela br. 13 prikazuje starosnu zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen od svih standardnih kontaktnih alergena korišćenih u ovom ispitivanju u kontrolnoj (CD) grupi.

**Tabela 13** Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen u grupi CD

<b>UKUPNO CD</b>	<b>10 - 19</b>	<b>20 - 29</b>	<b>30 - 39</b>	<b>40 - 49</b>	<b>50 - 59</b>	<b>60 - 69</b>	<b>70 - 79</b>	<b>&gt; 79</b>	<b>Ukupno</b>
Reagovao (n)	2	11	11	7	14	5	6	2	58
Reagovao (%)	50	52,4	50	46,7	43,8	45,5	75	66,7	<b>50</b>
Nije reagovao (n)	2	10	11	8	18	6	2	1	58
Nije reagovao (%)	50	47,6	50	53,3	56,3	54,5	25	33,3	<b>50</b>
Ukupno (n)	4	21	22	15	32	11	8	3	116
Ukupno (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

### 5.3.1.1.2 POLNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na tabeli br. 14 je prikazana polna zastupljenost svih ispitanika koji su reagovali reakcijom ekcemskog tipa najmanje na jedan alergen.

**Tabela 14** Polna zastupljenost ispitanika celokupnog uzorka koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen

		<b>Pol</b>	<b>Muški</b>	<b>Ženski</b>	<b>Ukupno</b>
<b>n=266</b>					
Nisu reagovali	n		32	85	117
	%		39,5	45,9	44,0
Reagovali	n		49	100	149
	%		60,5	54,1	56

Iz tabele br. 14 se vidi da je 60,5% muškaraca reagovalo najmanje na jedan kontaktni alergen reakcijom ekcemskog tipa, za razliku od žena koje su reagovale 54,1%. Razlika nije statistički značajna ( $\chi^2=0,705$ ,  $df=1$ ,  $p=0,350$ ).

U tabeli br. 15 je prikazana polna zastupljenost ispitanika iz eksperimentalne (HVI) grupe koji su reagovali reakcijom ekcemskog tipa najmanje na jedan alergen.

**Tabela 15 Polna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen u grupi HVI**

		Pol			
n=150			Muški	Ženski	Ukupno
Nisu reagovali	n		20	39	59
	%		37	40,6	39,3
Reagovali	n		34	57	91
	%		63	59,4	60,7

Iz tabele br. 15 se vidi da je 63% muškaraca, a 59,4% žena ispoljilo reakciju ekcemskog tipa na najmanje jedan alergen. Razlika u reagovanju nije statistički značajna ( $\chi^2=0,066$ ,  $df=1$ ,  $p=0,729$ ).

Tabela br. 16 prikazuje polnu zastupljenost ispitanika iz grupe CD koji su reagovali reakcijom ekcemskog tipa najmanje na jedan standardni alergen.

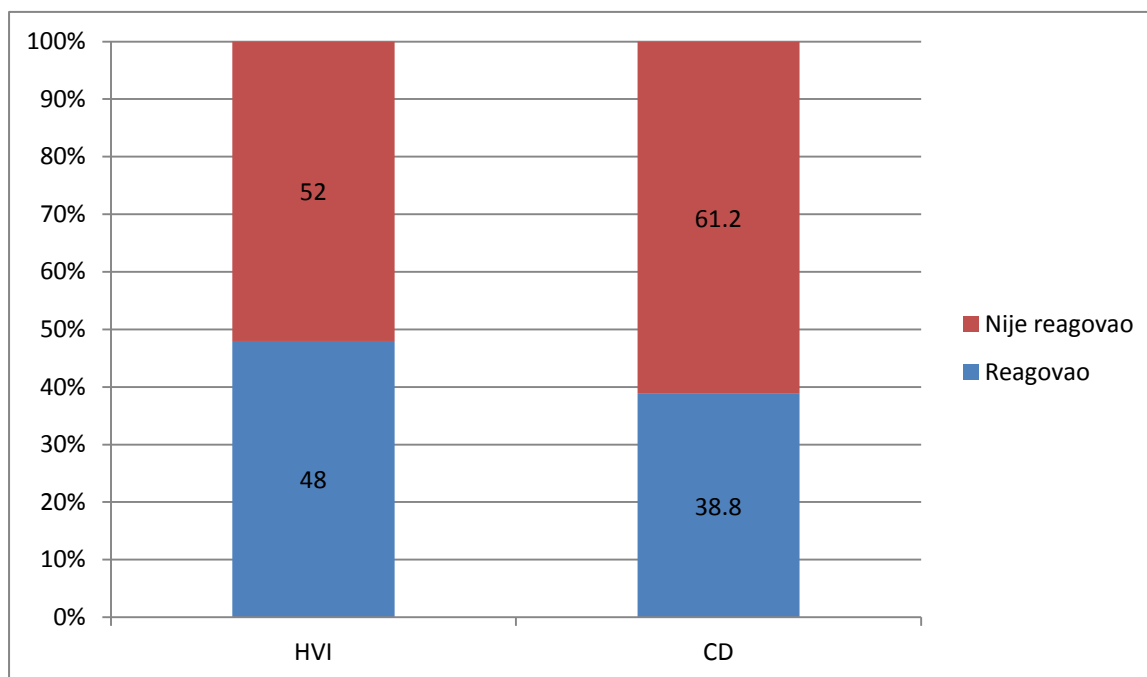
**Tabela 16 Polna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan standardni alergen u grupi CD**

		Pol			
n=116			Muški	Ženski	Ukupno
Nisu reagovali	n		12	46	58
	%		44,4	51,7	50
Reagovali	n		15	43	58
	%		55,6	48,3	50

Iz tabele br. 16 se vidi da je 55,6% ispitanika muškog pola i 48,3 ispitanika ženskog pola reagovalo reakcijom ekcemskog tipa najmanje na jedan ispitivani alergen. Razlika nije statistički značajna ( $\chi^2=0,193$ ,  $df=1$ ,  $p=0,661$ ).

### 5.3.1.2 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

**Grafikon br. 11 Broj ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen iz standardne baterije alergena**



Iz grafikona 11 se vidi da je 72 ispitanika (48%) u eksperimentalnoj (HVI) grupi ekcemiški reagovao na najmanje jedan ispitivani alergen standardne baterije alergena, dok je u kontrolnoj (CD) grupi 45 (38,8%) ispoljilo ekcemišku reakciju na najmanje jedan ispitivani alergen u istoj bateriji. Razlika nije statistički značajna ( $\chi^2=1,89$ ,  $df=1$ ,  $p=0,1689$ )

#### 5.3.1.2.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U STANDARDNOJ BATERIJI ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

**Tabela 17 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen u standardnoj bateriji alergena u grupi HVI**

Grupa HVI	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)		1	0	7	16	20	23	5	72
Reagovao (%)		50	0,0	63,6	50	46,5	50	38,5	<b>48</b>
Nije reagovao		1	3	4	16	23	23	8	78

(n)									
Nije reagovao (%)		50	100	36,4	50	53,5	50	61,5	<b>52</b>
Ukupno (n)		2	3	11	32	43	46	13	150
Ukupno (%)		100	100	100	100	100	100	100	100

**Napomena:** Prazna polja su tamo gde nijedan od ispitanika iz te starosne grupe nije reagovao na ispitivane alergene.

U tabeli br. 17 je prikazan broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na standardnu bateriju alergena. Tabela takođe prikazuje distribuciju ispitanika po starosnim grupama. Na standardnu bateriju alergena 48 % ispitanika iz grupe HVI je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici u dobi od 40-49 godina.

**Tabela 18 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen u standardnoj bateriji alergena u grupi CD**

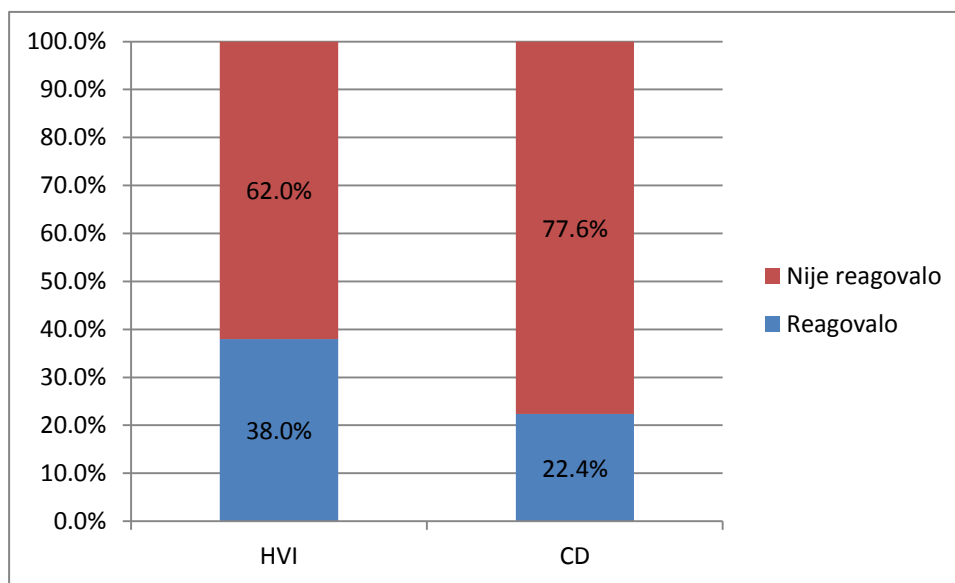
Grupa CD	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)	2	10	7	6	12	4	4	0	45
Reagovao (%)	50	47,6	31,8	40	37,5	36,4	50	0,0	<b>38,8</b>
Nije reagovao (n)	2	11	15	9	20	7	4	3	71
Nije reagovao (%)	50	52,4	68,2	60	62,5	63,6	50	100	<b>61,2</b>
Ukupno (n)	4	21	22	15	32	11	8	3	116
Ukupno (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

U tabeli br. 18 je prikazan broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na standardnu bateriju alergena. Tabela takođe prikazuje distribuciju ispitanika po starosnim grupama. Na standardnu bateriju alergena 38,8 % ispitanika iz grupe CD je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici u dobi od 70-79 godina.



### 5.3.1.3 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA

**Grafikon 12 Broj ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan ispitivani alergen iz baterije alergena specifičnih za HVI**



Iz grafikona 12 se vidi da je 57 ispitanika, odnosno njih 38% iz grupe HVI ispoljilo ekcemsku reakciju na najmanje jedan ispitivani alergen iz baterije alergena specifičnih za HVI, dok je u grupi CD 26 ispitanika, odnosno 22,4% ekcemski reagovalo na baj jedan ispitivani alergen. Razlika je statistički značajna ( $\chi^2=6,69$ ,  $df=1$ ,  $p=0,0097$ ).

#### 5.3.1.3.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U BATERIJI ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA

**Tabela 19 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen u bateriji alergena specifičnih za HVI u eksperimentalnoj (HVI) grupi**

Grupa HVI	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)		2	1	2	14	19	17	2	57
Reagovao (%)		100	33,3	18,2	43,8	44,2	37	15,4	<b>38</b>
Nije reagovao (n)		0	2	9	18	24	29	11	93
Nije reagovao (%)		0,0	66,7	81,8	56,3	55,8	63	84,6	<b>62</b>
Ukupno (n)		2	3	11	32	43	46	13	150

Grupa HVI	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Ukupno (%)		100	100	100	100	100	100	100	100

Napomena: *Prazna polja su tamo gde nijedan od ispitanika iz te starosne grupe nije reagovao na ispitivane alergene.*

Tabela br. 19 prikazuje broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na bateriju alergena za HVI kao i distribuciju ispitanika po starosnim grupama u eksperimentalnoj HVI grupi. Na bateriju alergena specifičnu za HVI 38 % ispitanika je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici u dobi od 20-29 godina.

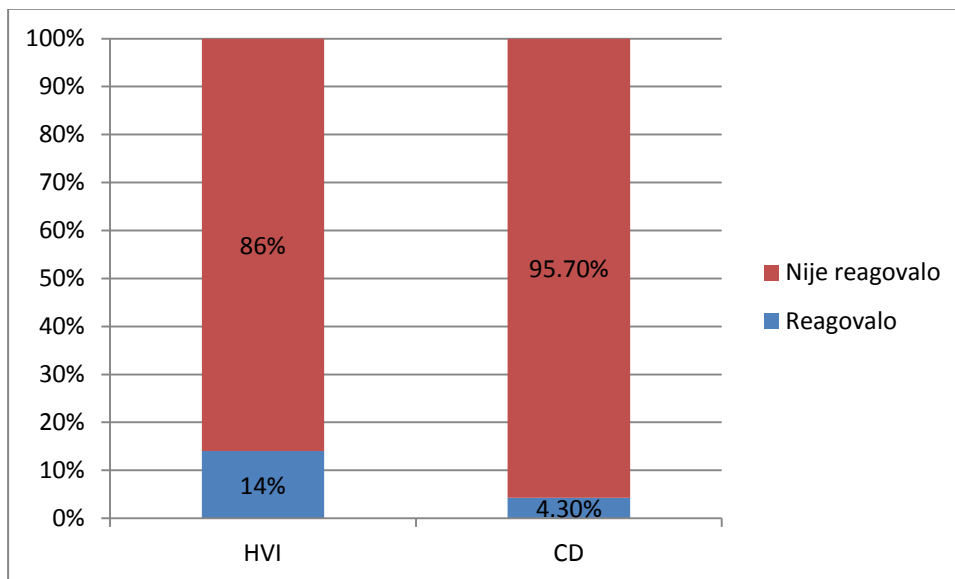
**Tabela 20 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen u bateriji alergena specifičnih za HVI u kontrolnoj (CD) grupi**

Grupa CD	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)	0	4	5	2	8	2	3	2	26
Reagovao (%)	0,0	19,0	22,7	13,3	25	18,2	37,5	66,7	<b>22,4</b>
Nije reagovao (n)	4	17	17	13	24	9	5	1	90
Nije reagovao (%)	100	81	77,3	86,7	75	81,8	62,5	33,3	<b>77,6</b>
Ukupno (n)	4	21	22	15	32	11	8	3	116
Ukupno (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela br. 20 prikazuje broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na bateriju alergena specifičnih za HVI kao i distribuciju ispitanika po starosnim grupama u kontrolnoj CD grupi. Na bateriju alergena specifičnih za HVI 22,4% ispitanika je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici stariji od 79 godina.

#### **5.3.1.4 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE**

**Grafikon 13 Broj ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan ispitivani alergen iz baterije alergena bioporekla iz porodice Compositae**



Iz grafikona 13 se vidi da je 14%, odnosno 21 ispitanik grupe HVI ekcemski reagovao najmanje na jedan alergen iz baterije alergena bioporekla iz porodice Composite, dok je 4,3% (5 ispitanika) iz grupe CD ispoljilo alergijsku reakciju ekcemskog tipa na ispitivane alergene ove baterije. Razlika je statistički značajna ( $\chi^2=5,91$ ,  $df=1$ ,  $p=0,0151$ ).

#### 5.3.1.4.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA

**Tabela 21** Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen baterije alergenabioporekla iz porodice Compositae u grupi HVI

Grupa HVI	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)		0	0	0	5	6	9	1	21
Reagovao (%)		0,0	0,0	0,0	15,6	14	19,6	7,7	<b>14</b>
Nije reagovao (n)		2	3	11	27	37	37	12	129
Nije reagovao (%)		100	100	100	84,4	86	80,4	2,3	<b>86</b>
Ukupno (n)		2	3	3	32	43	46	13	150
Ukupno (%)		100	100	100	100	100	100	100	100

Napomena: Prazna polja su tamo gde nijedan od ispitanika iz te starosne grupe nije reagovao na ispitivane alergene.

U tabeli br. 21 je prikazan broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae kao i distribuciju ispitanika

po starosnim grupama u eksperimentalnoj HVI grupi. Na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae 14 % ispitanika je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici u dobi od 70 od 79 godina.

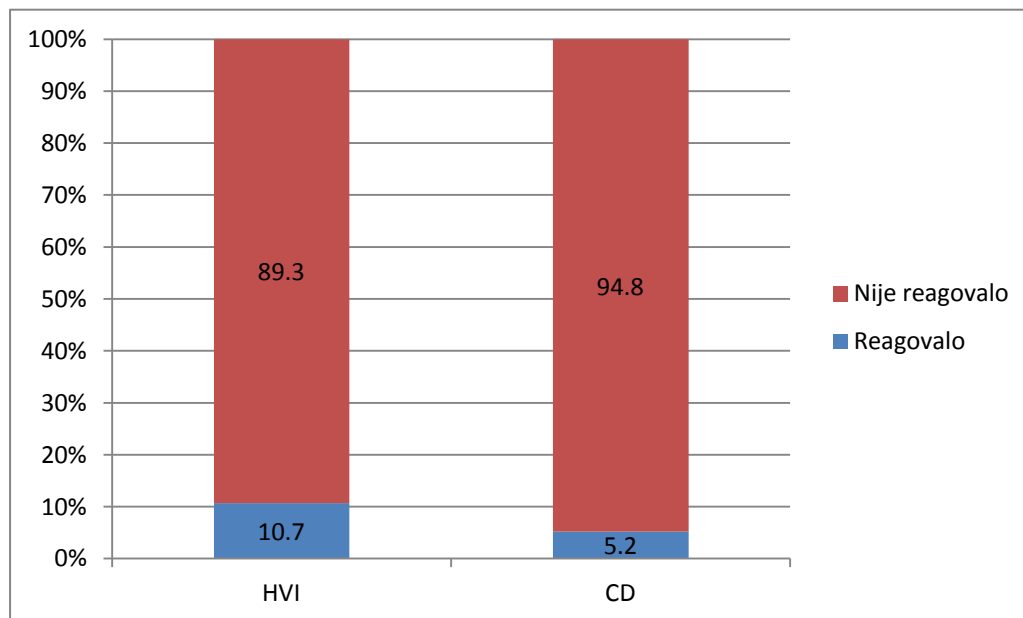
**Tabela 22 Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan alergen baterije alergenabioporekla iz porodice Compositae u grupi CD**

<b>Grupa CD</b>	<b>10- 19</b>	<b>20- 29</b>	<b>30- 39</b>	<b>40- 49</b>	<b>50- 59</b>	<b>60- 69</b>	<b>70- 79</b>	<b>&gt; 79</b>	<b>Ukupno</b>
Reagovao (n)	0	0	1	0	3	0	0	1	5
Reagovao (%)	0,0	0,0	4,5	0,0	9,4	0,0	0,0	33,3	<b>4,3</b>
Nije reagovao (n)	4	21	21	15	29	11	8	2	111
Nije reagovao (%)	100	100	95,5	100	90,6	100	100	66,7	<b>95,7</b>
Ukupno (n)	4	21	22	15	32	11	8	3	116
Ukupno (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

U tabeli br. 22 je prikazan broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae kao i distribuciju ispitanika po starosnim grupama u kontrolnoj grupi CD. Na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae 4,3 % ispitanika je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici stariji od 79 godina.

### 5.3.1.5 REAGOVANJE NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE

**Grafikon 14 Broj ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan originalni ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine**



Na grafikonu 14 se vidi da je 10,7% ispitanika grupe HVI, odnosno njih 16 ispoljilo ekcemsku reakciju najmanje na jedan originalni ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine, dok je u grupi CD 5,2 % ispitanika ekcemski reagovalo na ispitivane ekstrakte. Razlika u reagovanju nije dostigla statističku značajnost  $\chi^2=1,93$ ,  $df=1$ ,  $p=0,0806$

### 5.3.1.5.1 STAROSNA ZASTUPLJENOST ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA

**Tabela 23** Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan originalni ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u grupi HVI

Grupa HVI	10 - 19	20- 29	30 - 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)		0	0	1	6	4	5	0	16
Reagovao (%)		0,0	0,0	9,1	18,8	9,3	10,9	0,0	<b>10,7</b>
Nije reagovao (n)		2	3	10	26	39	41	13	134
Nije reagovao (%)		100	100	90,9	81,3	90,7	89,1	100	<b>89,3</b>
Ukupno (n)		2	3	11	32	43	46	13	150
Ukupno (%)		100	100	100	100	100	100	100	100

Napomena: *Prazna polja su tamo gde nijedan od ispitanika iz te starosne grupe nije reagovao na ispitivane alergene.*

Tabela br. 23 prikazuje broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka kao i distribuciju ispitanika po starosnim grupama u eksperimentalnoj HVI grupi. Na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka 10,7 % ispitanika je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici u dobi od 50 do 59 godina.

**Tabela 24** Starosna zastupljenost ispitanika koji su reagovali najmanje na jedan originalni ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u grupi CD

Grupa CD	10- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	> 79	Ukupno
Reagovao (n)	0	1	2	0	2	0	1	0	6
Reagovao (%)	0,0	4,8	9,1	0,0	6,3	0,0	12,5	0,0	<b>5,2</b>
Nije reagovao (n)	4	20	20	15	30	11	7	3	110
Nije reagovao (%)	100	95,2	90,9	100	93,8	100	5	100	<b>94,8</b>
Ukupno (n)	4	21	22	15	32	11	8	3	116
Ukupno (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela br. 24 prikazuje broj i procenat ispitanika koji su ispoljili bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka kao i distribuciju ispitanika po starosnim grupama u eksperimentalnoj grupi CD. Na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih

biljaka 5,2 % ispitanika je ispoljilo bar jednu pozitivnu ekcemsku reakciju, a najviše su reagovali ispitanici u dobi od 70 do 79 godina.

### 5.3.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

#### 5.3.2.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U EKSPERIMENTALNOJ GRUPI HVI

##### 5.3.2.1.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE U EKSPERIMENTALNOJ GRUPI HVI

U cilju utvrđivanja učestalosti alergijske preosetljivosti kontaktnog tipa i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora kod obolelih od hronične venske insuficijencije, svi ispitanici iz eksperimentalne grupe (HVI) su testirani na alergene standardne baterije.

Rezultati su prikazani u vidu relativnih incidencija (RI – broj pozitivnih reakcija na 100 testiranih ispitanika) za svaki ispitivani alergen (tabela br. 25).

U tabeli br. 25 se može videti da je najviša relativna incidencija od 12,7% utvrđena za mešavinu mirisa, nešto niža RI od 11,3% je utvrđena za vuneni alkohol, a RI od 9,3% je utvrđena za Peru balsam. Iz tabele br. 25 se vidi da su niske vrednosti RI od 0,7% utvrđene za merkaptobenzotiazol, merkapto mešavinu (guma), paratercijarnibutil fenol formaldehid resin, epoksi resin (plastika) i kalijum bihromat (građevinski materijal). Na benzokain i kvaternium 15 (prezervativ, konzervans) nije ispoljio kontaktnu senzibilizaciju ni jedan od testiranih ispitanika tako da je za te senzibilizatore RI iznosila 0%.

**Tabela 25** Relativne incidencije alergena standardne baterije alergena u grupi HVI

	ALERGEN	Testirani	Pozitivni	Relativne incidencije (%)
1	Potassium dichromate	150	1	0,7
2	Neomycin Sulphat	150	8	5,3
3	Thiuram mix	150	5	3,3
4	Fragrance Mix II	150	6	4,0
5	Cobalt chloride	150	2	1,3
6	Paraphenylenediamine free Base	150	2	1,3
7	Benzocaine	150	0	0
8	Formaldehyde	150	5	3,3
9	Colophony	150	11	7,3

	<b>ALERGEN</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
10	Clioquinol	150	3	2,0
11	Balsam of Peru	150	14	9,3
12	N-Isopropil-N-phenyl Paraphenylenediamine	150	2	1,3
13	Wool Alcohols	150	17	11,3
14	Epoxy resin	150	1	0,7
15	Mercapto Mix	150	1	0,7
16	Budesonid	150	10	6,7
17	Paraben Mix	150	5	3,3
18	Paratertiarybutyl Phenol Formaldehyde Resin	150	1	0,7
19	Fragrance mix*	150	19	12,7
20	Quaternium-15	150	0	0
21	Nickel Sulphate, 6H <sub>2</sub> O	150	9	6,0
22	5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	150	7	4,7
23	Mercaptobenzothiazole	150	1	0,7
24	Sesquiterpene Lactone Mix	150	4	2,7
25	Tixocortol pivalate	150	3	2,0
26	Dibromodicyanobutane	150	7	4,7
27	Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde	150	3	2,0
28	Primin	150	4	2,7

### **5.3.2.1.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI**

Svi ispitanici iz eksperimentalne grupe (HVI) su testirani na novoformiranu bateriju alergena za HVI, a u cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i otkrivanja najčešćih senzibilizatora. Rezultati koji su dati u vidu relativnih incidencija (RI) su dati na tabeli br. 26.



**Tabela 26** Relativne incidencije alergena specifičnih za HVI u eksperimentalnoj (HVI) grupi

	<b>Alergen</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
1	Amerchol	150	20	13,3
2	Fusidic acid Sodium Salt	150	14	9,3
3	Chlorhexidine Digluconate	150	2	1,3
4	Benzalkonium chloride	150	0	0,0
5	Bacitracin	150	6	4,0
6	Cetyl/Stearyl Alcohol	150	8	5,3
7	Butyl Hydroxytoluene (BHT)	150	5	3,3
8	Chloramphenicol	150	3	2,0
9	Benzoyl Peroxide	150	3	2,0
10	Propyleneglycol	150	1	0,7
11	Propolis	150	21	14,0
12	Thiomersal	150	2	1,3
13	Sorbic Acid	150	5	3,3
14	Chlorocresol (PCMC)	150	0	0,0
15	Trolamine	150	6	4,0
16	Sorbitan sesquioleate	150	11	7,3
17	Tixocortol pivalate	150	0	0,0
18	Phenylmercuric Acetate	150	0	0,0
19	Chloracetamide	150	0	0,0
20	Diazolidinyl Urea	150	2	1,3
21	Imidazolidinyl Urea	150	3	2,0
22	Gentamycin Sulphate	150	5	3,3
23	Sulphanilamid	150	2	1,3

Kako se iz tabele br. 26 vidi najvišu RI od 14% pokazao je propolis. Nešto niža RI od 13,3% je utvrđena za amerchol (prečišćeni sastojak lanolina-vehikulum i emulzificijens), a RI od 9% je utvrđena za fusidinsku kiselinu (stafilocidni antibiotik). Značajno niže RI od 1,3% su utvrđene za hlorheksidin diglukonat, tiomersal, diazolidinil ureu i sulfanilamid (antimikrobna sredstva), a RI od 0,7% je utvrđena za propilenglikol (emulzificijens).

### 5.3.2.1.3 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

#### 5.3.2.1.3.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

U cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora kod obolelih od HVI svi ispitanici su testirani na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae. Na tabeli br 27. su dati rezultati za svaki ispitivani alergen iskazani u relativnim incidencijama (RI).

Najviša incidencija je utvrđena za Compositae mešavinu (CM-mix) i iznosila je 8,0%. Razlika u odnosu na RI svih ostalih alergena nije statistički značajna uključujući i hajdučku travu čija je RI 6,7% i američki vratić čija je RI iznosila 5,3%

**Tabela 27** Relativne incidencije standardnih alergena bioporekla iz porodice Compositae u eksperimentalnoj (HVI) grupi

	<b>Alergeni</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
1	CM mix	150	12	8,0
2	Tansy extract (običan vratić)	150	8	5,3
3	Arnica extract (brđanka)	150	5	3,3
4	Feverfew flower (američki vratić)	150	8	5,3
5	Chamomile extract (kamilica)	150	7	4,7
6	Yarrow extract (hajdučka trava)	150	10	6,7
7	Sorbitan sesquioleat	150	6	4,0

5.3.2.1.3.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPNA NA ORIGINALNE EKSTRAKTE  
UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI)  
GRUPI

**Tabela 28** Relativne incidencije originalnih ekstrakata ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u eksperimentalnoj (HVI) grupi

	Alergeni	Testirani	Pozitivni	Relativne indidencije (%)
1	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 0,1%	150	0	0,0
2	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 3%	150	0	0,0
3	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 1%	150	3	2,0
4	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 3%	150	5	3,3
5	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 10%	150	3	2,0
6	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen)1%	150	1	0,7
7	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 3%	150	3	2,0
8	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 10%	150	7	4,7
9	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 1%	150	3	2,0
10	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 3%	150	3	2,0
11	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 10%	150	7	4,7
12	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) * 1%	150	1	0,7
13	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) * 3%	150	3	2,0
14	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) * 10%	150	4	2,7

Legenda: \* - etarsko ulje

U cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora kod obolelih od HVI , svi ispitanici iz eksperimentalne (HVI) grupe su testirani na originalne ekstrakte korovskih biljaka. Na tabeli br. 9 su prikazani rezultati u vidu relativnih incidencija za svaki ispitivani alergen. Najvišu RI u iznosu od 4,7% je pokazao 10% ekstrakt pelenaste ambrozije i 10% ekstrakt pelena.

### 5.3.2.1.4 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

U cilju utvrđivanja učestalosti alergijske preosetljivosti kontaktnog tipa i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora kod obolelih od HVI, a koji su svoje tegobe povezivali sa upotrebom određenih komercijalnih preparata za lokalnu primenu, su testirani na iste.

Na doneti materijal je testirano 93 ispitanika (62%) sa 74 različita komercijalna preparata. Ukupno je postavljeno 243 epikutana testa. Alergijska preosetljivost kasnog tipa je utvrđena kod 44 ispitanika (29,33%), od kojih je deset ispitanika (22,72%) je iskazalo preosetljivost na alergene iz donetog materijala bez ijedene pozitivne reakcije na alergene standardnih baterija alergena.

Zbog brojnosti preparata izvršena je podela po grupama. Formirane su sledeće grupe: 1) grupa dezinfekcionih sredstava; 2) grupa sredstava za ličnu higijenu, negu kose i dekorativnu kozmetiku; 3) grupa biljnih preparata za spoljnu upotrebu; 4) grupa lekova za lokalnu upotrebu i 5) grupa ostali. Na tabeli br. 29 su prikazani rezultati epikutanog testiranja po grupama sa relativnim incidencijama.

**Tabela 29** Relativne incidencije na doneti materijal

Doneti materijal	Broj testiranih	Broj pozitivnih	RI %
Dez. sredstva	23	19	82,60
Preparati za ličnu higijenu negu kose i dekorativna kozmetika	16	3	18,75
Biljni preparati za spoljnu upotrebu	18	5	27,77
Lekovi za lokalnu primenu	79	27	37,18
Ostali	2	1	50

Najviša relativna incidencija koja je iznosila 82,60% je utvrđena za grupu dezinfekcionih sredstava. Za grupu lekova za lokalnu primenu RI je iznosila 37,18%, grupa biljnih preparata za lokalnu primenu su imali relativnu incidenciju od 28,57% dok je za grupu preparata na ličnu higijenu, negu kose i dekorativnu kozmetiku utvrđena RI od 19,04%. U grupu ostalih su svrstani komercijalni proizvodi koji nisu pripadali ni jednoj od navedenih grupa (elastični zavoj, kompresivne čarape) i za ovu grupu je RI iznosila 50%.

Statistička analiza dobijenih podataka nije rađena. Zbog grupisanja donetog materijala i malog uzorka statistički podaci ne bi bili od značaja.

### 5.3.2.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

#### 5.3.2.2.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

U cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora među ispitanicima kontrolne grupe, svi pripadnici kontrolne grupe CD su testirani na standardnu bateriju alergena. Rezultati za svaki ispitivani alergen u vidu RI su prikazani u tabeli br. 30.

**Tabela 30** Relativne incidencije alergena standardne baterije u kontrolnoj CD grupi

	ALERGEN	Testirani	Pozitivni	Relativne incidencije (%)
1	Potassium dichromate	116	5	4,3
2	Neomycin Sulphat	116	1	0,9
3	Thiuram mix	116	4	3,4
4	Fragrance Mix II	116	5	4,3
5	Cobalt chloride	116	2	1,7
6	Paraphenylenediamine free Base	116	9	7,8
7	Benzocaine	116	3	2,6
8	Formaldehyde	116	0	0,0
9	Colophony	116	4	3,4
10	Clioquinol	116	2	1,7
11	Balsam of Peru	116	7	6,0
12	N-Isopropil-N-phenyl Paraphenylenediamine	116	3	2,6
13	Wool Alcohols	116	8	6,9
14	Epoxy resin	116	1	0,9
15	Mercapto Mix	116	1	0,9
16	Budesonid	116	3	2,6
17	Paraben Mix	116	2	1,7
18	Paratertiarybutyl Phenol Formaldehyde Resin	116	1	0,9
19	Fragrance mix I	116	6	5,2
20	Quaternium-15	116	1	0,9
21	Nickel Sulphate, 6H <sub>2</sub> O	116	8	7,8

	<b>ALERGEN</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
22	5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	116	2	1,7
23	Mercaptobenzothiazole	116	1	0,9
24	Sesquiterpene Lactone Mix	116	2	1,7
25	Tixocortol pivalate	116	1	0,9
26	Dibromodicyanobutane	116	5	4,3
27	Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde	116	0	0,0
28	Primin	116	4	3,4

Najviša RI od 7,8 % je utvrđena za parafenilediamin i nikal sulfat, dok je RI za vuneni alkohol iznosila 6,9% , za Peru balsam RI je iznosila 6,0%, a za smesu mirisa 5,2%

#### **5.3.2.2.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI**

U cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora među ispitanicima kontrolne (CD) grupe, svi ispitanici iz grupe CD su testirani na alergene specifične za HVI. Rezultati sa svaki ispitivani alergen u vidu RI su prikazani na tabeli br. 31.

**Tabela 31 Relativne incidencije alergena specifičnih za HVI u kontrolnoj (CD) grupi**

	<b>Alergen</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
1	Amerchol	116	5	4,3
2	Fusidic acid Sodium Salt	116	1	0,9
3	Chlorhexidine Digluconate	116	1	0,9
4	Benzalkonium chloride	116	0	0,0
5	Bacitracin	116	0	0,0
6	Cetyl/Stearil Alcohol	116	1	0,9
7	Butyl Hydroxytoluene (BHT)	116	1	0,9
8	Chloramphenicol	116	2	1,7
9	Benzoyl Peroxide	116	7	6,0
10	Propyleneglycol	116	0	0,0
11	Propolis	116	7	6,0

	<b>Alergen</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
12	Thiomersal	116	5	4,3
13	Sorbic Acid	116	1	0,9
14	Chlorocresol (PCMC)	116	0	0,0
15	Trolamine	116	1	0,9
16	Sorbitan sesquioleate	116	1	0,9
17	Tixocortol pivalate	116	0	0,0
18	Phenylmercuric Acetate	116	0	0,0
19	Chloracetamide	116	1	0,9
20	Diazolidinyl Urea	116	3	2,6
21	Imidazolidinyl Urea	116	1	0,9
22	Gentamycin Sulphate	116	0	0,0
23	Sulphanilamid	116	2	1,7

Najviša incidencija je utvrđena za benzoil peroksid (katalizator u plastici i leplju) i propolis i iznosila je 6,0%. RI od 4,3% je utvrđena za amerhol i tiomersal. Ni jedan od testiranih ispitanika nije reagovao na gentamicin sulfat (antibiotik), fenilmerkurik acetat (prezervativ), tiksokortol pivalat (kortikosteroid), hlorokrezol (prezervativ), propilenglikol (vehikulum, emulzificijens), bacitracin (antibiotik) i benzalkonijum hlorid (antiseptik) tako da je za ove alergene RI 0,0%

### **5.3.2.2.3 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIPOREKLA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

#### *5.3.2.2.3.1 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U KONTROLNOJ ( CD) GRUPI*

U cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora među ispitanicima kontrolne (CD) grupe, svi ispitanici iz grupe CD su testirani na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae. Rezultati sa svaki ispitivani alergen u vidu RI su prikazani u tabeli br. 32.

**Tabela 32** Relativne incidencije standardnih alergena bioporekla iz porodice Compositae u kontrolnoj (CD) grupi

	<b>Alergeni</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
1	CM mix	116	2	1,7
2	Tansy extract (običan vratić)	116	1	0,9
3	Arnica extract (brđanka)	116	2	1,7
4	Feverfew flower (američki vratić)	116	1	0,9
5	Chamomile extract (kamilica)	116	2	1,7
6	Yarrow extract (hakdučka trava)	116	2	1,7
7	Sorbitan sesquioleat	116	4	3,4

Najviša incidencija je utvrđena za sorbitan seskvioleat (emulzificijens) i iznosila je 3,4%. RI za mešavinu kompozita, brđanku, kamilicu i hajdučku travu je iznosila 1,7% , dok je za običan vratić i američki vratić iznosila 0,9%.

#### 5.3.2.2.3.2 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA ORIGINALE EKSTRAKTE UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

U cilju utvrđivanja učestalosti kontaktne senzibilizacije i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora među ispitanicima kontrolne (CD) grupe, svi ispitanici iz grupe CD su testirani na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine. Rezultati sa svaki ispitivani alergen u vidu RI su prikazani na tabeli br. 33.

**Tabela 33** Relativne incidencije originalnih ekstrakata ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u kontrolnoj (CD) grupi

	<b>Alergeni</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne incidencije (%)</b>
1	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 0,1%	116	1	0,9
2	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 3%	116	1	0,9
3	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 1%	116	1	0,9
4	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 3%	116	0	0,0



	<b>Alergeni</b>	<b>Testirani</b>	<b>Pozitivni</b>	<b>Relativne indidencije (%)</b>
5	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 10%	116	4	3,4
6	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 1%	116	1	0,9
7	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 3%	116	2	1,7
8	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 10%	116	3	2,6
9	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 1%	116	0	0,0
10	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 3%	116	0	0,0
11	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 10%	116	0	0,0
12	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) * 1%	116	1	0,9
13	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) * 3%	116	1	0,9
14	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) * 10%	116	1	0,9

Legenda: \* - *Etarsko ulje*

Najviša relativna incidencija od 3,4% je utvrđena za 10% ekstrakt divljeg pelena, a 2,6% za 10% ekstrakt pelena.

#### **5.3.2.2.4 KONTAKTNE REAKCIJE EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

U cilju utvrđivanja učestalosti alergijske preosetljivosti kontaktnog tipa i utvrđivanja najčešćih senzibilizatora među ispitanicima kontrolne (CD) grupe, a koji su svoje tegobe povezivali sa upotrebom određenih komercijalnih preparata, su testirani na iste.

Na doneti materijal je testirano 59 ispitanika (50,86%) sa 117 različitih komercijalnih preparata. Ukupno je postavljeno 150 epikutanah testova. Alergijska preosetljivost kasnog tipa je utvrđena kod 34 ispitanika (29,31% ispitanika), dok je deset ispitanika (29,41%) iskazalo preosetljivost na alergene donetog materijala bez ijedene pozitivne reakcije na alergene standardnih serija.

Zbog brojnosti preparata izvršena je podela po grupama. Formirane su sledeće grupe: 1) grupa dezinfekcionih sredstava; 2) grupa sredstava za ličnu higijenu, negu kose i dekorativnu kozmetiku; 3) grupa biljnih preparata za spoljnu upotrebu; 4) grupa lekova za lokalnu upotrebu i

5) grupa ostali. Na tabeli br. 34 su prikazani rezultati epikutanog testiranja po grupama sa relativnim incidencijama.

**Tabela 34 Relativne incidencije na doneti materija**

<b>Doneti materijal</b>	<b>Broj testiranih</b>	<b>Broj pozitivnih</b>	<b>RI %</b>
Dez. sredstva	8	3	37,5
Preparati za ličnu higijenu negu kose i dekorativna kozmetika	26	12	46,15
Biljni preparati za spoljnu upotrebu	2	1	50
Lekovi za lokalnu primenu	22	12	54,54
Ostali	13	7	53,85

Najviša relativna incidencija koja je iznosila 53,85 % je utvrđena za grupu ostali (komercijalni proizvodi koji nisu pripadali ni jednoj od navedenih grupa: deterdženti za pranje posuđa, deterdženti za pranje rublja, gumene rukavice, emulzije za hlađenje). Za grupu lekova za lokalnu primenu je utvrđena RI od 54,54%. Za grupu biljnih preparata za spoljnu upotrebu je utvrđena RI od 50%, potom sledi grupa sredstava za ličnu higijenu, negu kose i dekorativnu kozmetiku sa RI od 46,15% i grupa dezinfekcionih sredstava sa RI od 37,5%.

Statistička analiza dobijenih podataka nije rađena. Zbog grupisanja donetog materijala i malog uzorka statistički podaci ne bi bili od značaja.

### **5.3.2.3 STATISTIČKA ZNAČAJNOST UTVRĐENIH RAZLIKA U UČESTALOSTI KONTAKTNIH REAKCIJA NA POJEDINAČNE ALERGENE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPA**

U cilju utvrđivanja statističke značajnosti dobijenih razlika u učestalosti pozitivnih kontaktnih reakcija (RI) na svaki alergen po ispitivanim grupama koristili smo  $\chi^2$  test.

U tabelama br. 35. 36. 37. i 38. su prikazani rezultati  $\chi^2$  testa po grupama alergena.

**Tabela 35** Statistička značajnost razlika ( $p < 0,05$ ) u incidencijama ekcemskog reagovanja na pojedinačne alergene standardne baterije između ispitivanih grupa, primenom  $\chi^2$  testa

Alergen	RI (%) HVI	RI (%) CD	$\chi^2$ *	p
Potassium dichromate	0.70%	4.30%	2,460	0.117
Neomycin Sulphat	5.30%	0.90%	2,750	0.097
Thiuram mix	3.30%	3.40%	,000	1
Fragrance Mix II	4.00%	4.30%	,000	1
Cobalt chloride	1.30%	1.70%	,000	1
<b><i>Paraphenylenediamine free Base</i></b>	<b><i>1.30%</i></b>	<b><i>7.80%</i></b>	<b><i>5,288</i></b>	<b><i>0.021</i></b>
Benzocaine	0.00%	2.60%	1,947	0.163
Formaldehyde	0.00%	3.30%	2,341	0.126
Colophony	7.30%	3.40%	1,197	0.274
Clioquinol	2.00%	1.70%	,000	1
Balsam of Peru	9.30%	6.00%	,578	0.447
N-Isopropil-N-phenyl Paraphenylenediamine	1.30%	2.60%	,085	0.771
Wool Alcohols	11.30%	6.90%	1,036	0.309
Epoxy resin	0.70%	0.90%	,000	1
Mercapto Mix	0.70%	0.90%	,000	1
Budesonid	6.70%	2.60%	1,547	2,,14%
Paraben Mix	3.30%	1.70%	,182	0.669
Paratertiarybutyl Phenol Formaldehyde Resin	0.70%	0.90%	,000	1
Fragrance mix*	12.70%	5.20%	3,479	0.062
Quaternium-15	0.00%	0.90%	,017	0.897
Nickel Sulphate, 6H <sub>2</sub> O	6.00%	6.90%	,002	0.965
5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	4.70%	1.70%	,949	0.33
Mercaptobenzothiazole	0.70%	0.90%	,000	1
Sesquiterpene Lactone Mix	2.70%	1.70%	,009	0.923
Tixocortol pivalate	2.00%	0.90%	,062	0.804
Dibromodicyanobutane	4.70%	4.30%	,000	1
Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde	2.00%	0.00%	,896	0.344
Primin	2.70%	3.40%	,000	0.993

Legenda: \* - Pearsonov sa korekcijom za kontinuitet/

Napomena: **Boldom i italikom su označeni alergeni kod kojih je  $p < 0,05$ .**

**Tabela 36** Statistička značajnost razlika ( $p < 0,05$ ) u incidencijama ekcenskog reagovanja na pojedinačne alergene specifične za HVI između ispitivanih grupa, primenom  $\chi^2$  testa

	Alergen	RI (%) HVI	RI (%) CD	$\chi^2^*$	p
<b>1</b>	<b><i>Amerchol</i></b>	<b>13,3%</b>	<b>4,3%</b>	<b>5,239</b>	<b>0,022</b>
<b>2</b>	<b><i>Fusidic acid Sodium Salt</i></b>	<b>9,3%</b>	<b>0,9%</b>	<b>7,302</b>	<b>0,007</b>
3	Chlorhexidine Digluconate	1,3%	0,9%	0,000	1,000
4	Benzalkonium chloride				
5	Bacitracin	4,0%	0,0%	3,106	0,078
6	Cetyl/Stearyl Alcohol	5,3%	0,9%	2,750	0,097
7	Butyl Hydroxytoluene (BHT)	3,3%	0,9%	0,864	0,9%
8	Chloramphenicol	2,0%	1,7%	0,000	1,000
9	Benzoyl Peroxide	2,0%	6,0%	1,933	0,164
10	Propyleneglycol	0,7%	0,0%	0,000	1,000
11	Propolis	14,0%	6,0%	3,602	0,058
12	Thiomersal	1,3%	4,3%	1,250	0,264
13	Sorbic Acid	3,3%	0,9%	0,864	0,353
14	Chlorocresol (PCMC)				
15	Trolamine	4,0%	0,9%	1,438	0,230
<b>16</b>	<b><i>Sorbitan sesquioleate</i></b>	<b>7,3%</b>	<b>0,9%</b>	<b>4,946</b>	<b>0,026</b>
17	Tixocortol pivalate				
18	Phenylmercuric Acetate				
19	Chloracetamide	0,0%	0,9%	0,017	0,897
20	Diazolidinyl Urea	1,3%	2,6%	0,085	0,771
21	Imidazolidinyl Urea	2,0%	0,9%	0,062	0,804
22	Gentamycin Sulphate	3,3%	0,0%	2,341	0,126
23	Sulphanilamid	1,3%	1,7%	0,000	1,000

Legenda: \* - Pearsonov sa korekcijom za kontinuitet

**Napomena:** Boldom i italikom su označeni alergeni kod kojih je  $p < 0,05$ ; prazna polja su tamo gde se p nije moglo izračunati kada nijedan ispitanik u grupi nije reagovao na taj alergen.

**Tabela 37** Statistička značajnost razlika ( $p < 0,05$ ) u incidencijama ekcenskog reagovanja na pojedinačne alergene bioporekla iz porodice Compositae između ispitivanih grupa, primenom  $\chi^2$  testa

	Alergeni	RI (%) HVI	RI (%) CD	$\chi^2^*$	p
<b>1</b>	<b><i>CM mix</i></b>	<b>8,0%</b>	<b>1,7%</b>	<b>3,985</b>	<b>0,046</b>
2	Tansy extract	5,3%	0,9%	2,750	0,097
3	Arnica extract	3,3%	1,7%	,182	0,669
4	Feverfew flower	5,3%	0,9%	2,750	0,097

	<b>Alergeni</b>	<b>RI (%) HVI</b>	<b>RI (%) CD</b>	$\chi^2^*$	<b>p</b>
5	Chamomile extract	4,7%	1,7%	,949	0,330
6	Yarrow extract	6,7%	1,7%	2,651	0,103
7	Sorbitan sesquioleat	4,0%	3,4%	,000	1,000

Legenda: \* - Pearsonov sa korekcijom za kontinuitet

Napomena: *Boldom i italikom su označeni alergeni kod kojih je  $p < 0,05$ .*

**Tabela 38 Statistička značajnost razlika ( $p < 0,05$ ) u incidencijama ekcemskog reagovanja na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine, primenom  $\chi^2$  testa**

	<b>Alergeni</b>	<b>RI (%) HVI</b>	<b>RI (%) CD</b>	$\chi^2^*$	<b>p</b>
1	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 0,1%	0,0%	0,9%	,017	0,897
2	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 3%	0,0%	0,9%	,017	0,897
3	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 1%	2,0%	0,9%	,062	0,804
4	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 3%	3,3%	0,0%	2,341	0,126
5	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 10%	2,0%	3,4%	,119	0,730
6	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 1%	0,7%	0,9%	,000	1,000
7	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 3%	2,0%	1,7%	,000	1,000
8	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 10%	4,7%	2,6%	,313	0,576
9	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 1%	2,0%	0,0%	,896	0,344
10	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 3%	2,0%	0,0%	,896	0,344
11	<b><i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 10%</b>	<b>4,7%</b>	<b>0,0%</b>	<b>3,888</b>	<b>0,049</b>
12	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) ** 1%	0,7%	0,9%	,000	1,000
13	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) ** 3%	2,0%	0,9%	,062	0,804
14	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) ** 10%	2,7%	0,9%	,384	0,536

Legenda: \* - Pearsonov koeficijent korigovan za kontinuitet.

\*\* - Etarsko ulje.

Napomena: *Boldom i italikom su označeni alergeni kod kojih je  $p < 0,05$ .*

Statistički značajna razlika je utvrđena za parafenilenediamin u standardnoj bateriji alergena (Tabela 35), za amerhol i fusidinsku kiselinu i sorbitan seskvioleat u bateriji alergena za HVI (Tabele 36), za mešovitu kompozita u bateriji alergene bioporekla iz porodice Compositae (Tabela 37) i za 10% ekstrakt pelenaste ambrozije u bateriji originalnih ekstrakata ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine (Tabela 38).

Cramer-ov V, koeficijent korelacije je određivan za one alergene za koje je  $\chi^2$  testom utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u senzitivnosti na neki alergen. Naime, ako se  $\chi^2$  testom utvrdi da se dve grupe razlikuju u senzitivnosti na neki alergen, onda to znači da postoji povezanost (korelacija), između grupišuće varijable (prisustvo/odsustvo HVI) i senzitivnosti na taj alergen (Tabele 39 i 40).

**Tabela 39 Povezanost između prisustva HVI i preosetljivosti na kontaktne alergene**

Alergen	$\chi^2^*$ (1,N=266)	Kramerovo V koeficijent korelacije	p
Amerchol	7.302, p<0.05	0.18	0.003
Fusidinska kiselina	5.239, p<0.05	0.15	0.012
Sorbitan seskvioleat	4.95, p<0.05	0.15	0.012
Compositae mešavina	3.98, p<0.005	0.14	0.023
Ambrosia 10% ekstrakt	3.88, p<0.005	0.14	0.018

Legenda: \* - Pearsonov koeficijent sa korekcijom za kontinuitet.

**Tabela 40 Povezanost između odsustva hronične venske insuficijencije i preosetljivosti na kontaktne alergene**

Alergen	$\chi^2^*$ (1,N=266)	Kramerovo V koeficijent korelacije	p
Parafenilendiamin free base	5.288, p<0.05	0.16	0.021

Legenda: \* - Pearsonov koeficijent sa korekcijom za kontinuitet.

## 5.4 STANDARDIZACIJA KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE

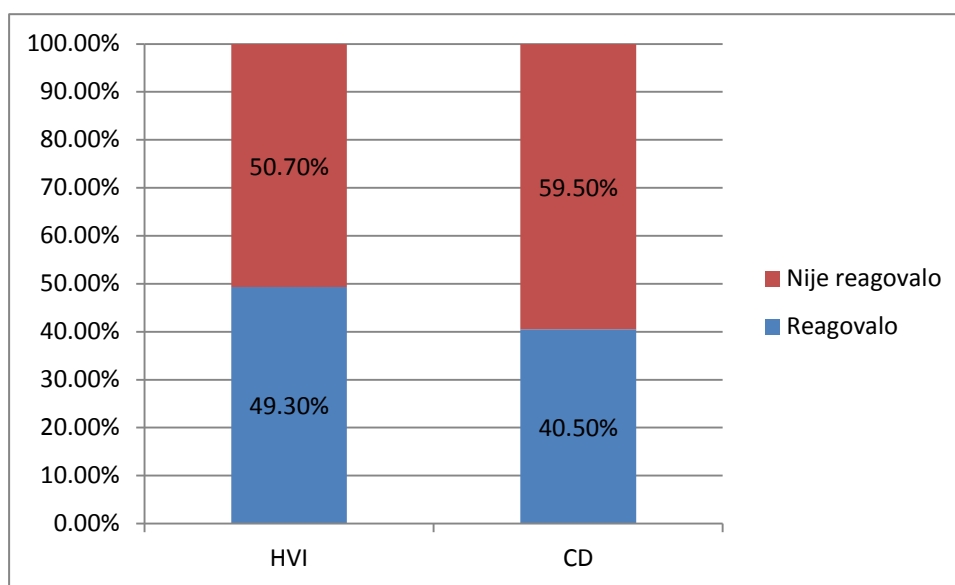
U cilju prevazilaženja uticaja na demografskih razlika u polnoj i starosnoj distribuciji učestalost kontaktne senzibilizacije, izvršena je PAFS (population adjusted frequency of sensitisation) standardizacija svih utvrđenih stopa ekcemskog reagovanja. Za statističku obradu korišćena je metoda „Analiza razlika među proporcijama“ umesto  $\chi^2$  testa, s obzirom da su standardizovane stope nastale transformacijom sirovih stopa. Ukoliko je vrednost analiziranih razlika među proporcijama > od 1.96 (gleda se apsolutna vrednost – bez obzira na predznak), tada ista dostiže statističku značajnost na nivou p<0.05

## 5.4.1 STANDARDIZOVANA STOPA EKCEMSKOG REGOVANJA NA KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA

### 5.4.1.1 STANDARDIZOVANA STOPA REGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na grafikonu br 15 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan od svih ispitivanih standardnih alergen u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi, dok je na tabeli br.41 prikazana polna zastupljenost ispitanika koji su reagovali na najmanje na jedan ispitivani standardni alergen u eksperimentalnoj (HVI) grupi i kontrolnoj (CD) grupi.

**Grafikon 15 Standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan od svih ispitivanih standardnih alergen u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi**



Analizom razlike među proporcijama, razlika između ispitivanih grupa u standardizovanoj stopi reagovanja na najmanje jedan ispitivani standardni alergen nije dostigla statističku značajnost ( $z=0,6870 < 1,96$ ;  $p>0,05$ )

**Tabela 41 Polna zastupljenost ispitanika celokupnog uzorka koji su reagovali najmanje na jedan alergen**

		Reagovali	Ukupno
<b>HVI</b>	Muškarci	19.03	<b>49.30</b>
	Žene	30.27	
<b>CD</b>	Muškarci	26.69	<b>40.50</b>

	Žene	13.81	
--	------	-------	--

Analizom razlike među proporcijama, razlika u reagovanju najmanje na jedan alergen između muškaraca i žena unutar eksperimentalne HVI grupe je statistički značajna ( $-2,05 > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ).

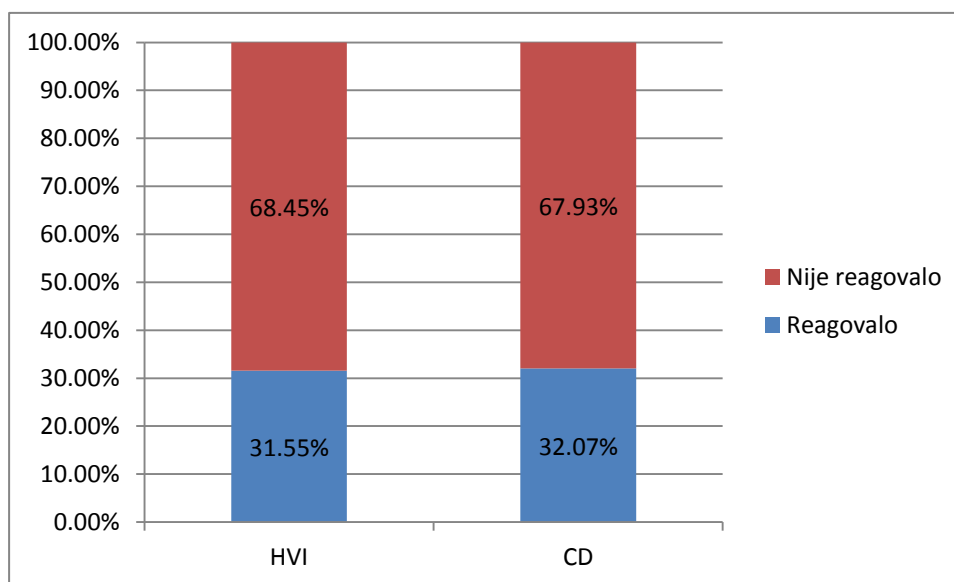
Analizom razlike među proporcijama, razlika u reagovanju najmanje na jedan alergen između muškaraca i žena unutar kontrolne (CD) grupe nije statistički značajna ( $-1,32 < 1,96$ ;  $p > 0,05$ ).

Analizom razlike među proporcijama, razlika u reagovanju najmanje na jedan alergen između muškaraca i žena u celokupnom je dostigla statističku značajnost ( $2,92 > 1,96$ ;  $p < 0,05$ ).

#### 5.4.1.2 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na grafikonu br 16 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan alergen iz standardne baterije alergena u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi,

**Grafikon 16 Standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan alergen iz standardne baterije alergena u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi**



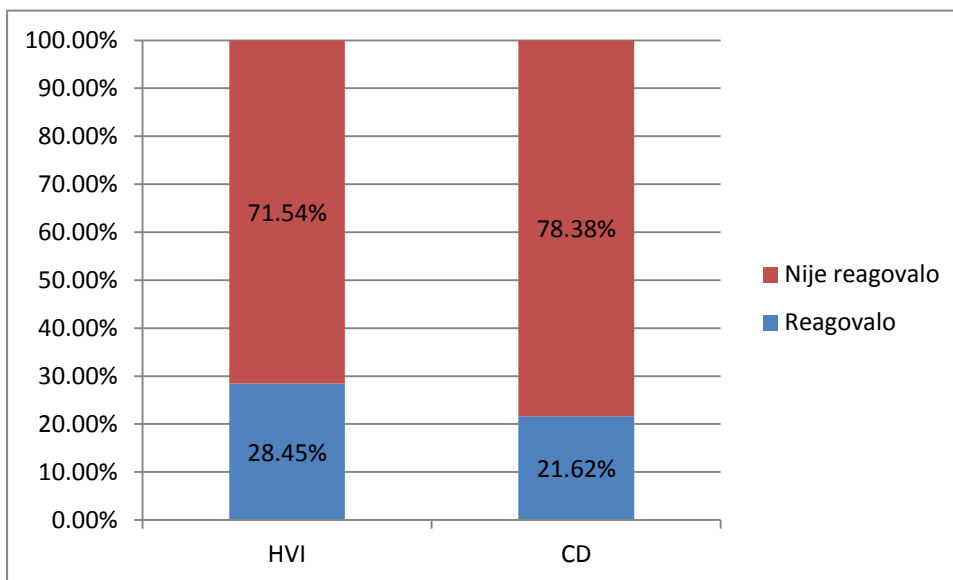
Analizom razlike među proporcijama, razlika između ispitivanih grupa u standardizovanoj stopi reagovanja na najmanje jedan alergen iz standardne baterije alergena nije statistički značajna ( $z=0,9280 < 1,96$ ;  $p > 0,05$ ).



### 5.4.1.3 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na grafikonu br 17 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan alergen iz baterije alergena specifičnih za HVI u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi,

**Grafikon 17 Standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan alergen iz baterije alergena specifičnih za HVI u ekperimentalnoj (HVI) grupi i kontrolnoj (CD) grupi**

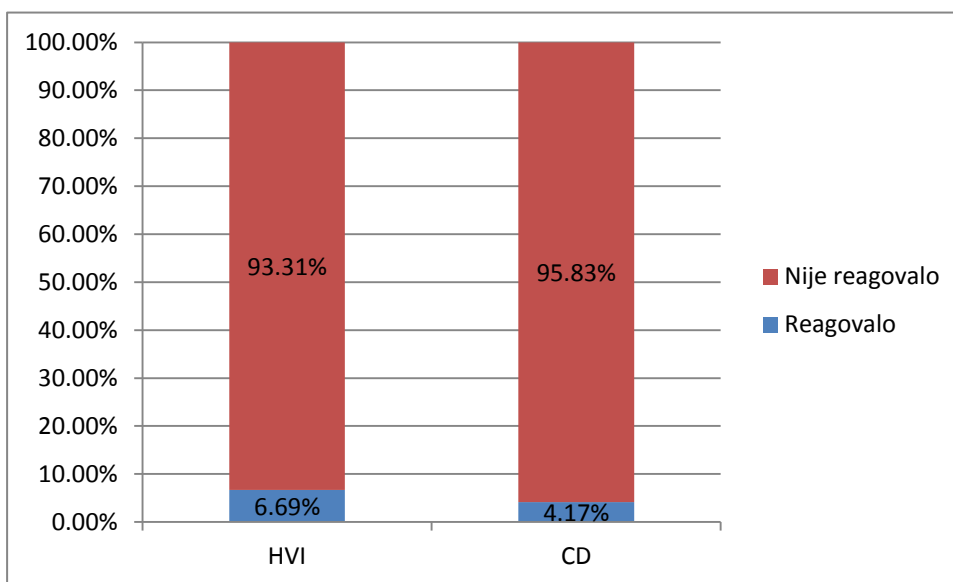


Analizom razlike među proporcijama, razlika između ispitivanih grupa u standardizovanoj stopi reagovanja na najmanje jedan alergen iz baterije alergena specifičnih za HVI nije statistički značajna ( $z = -0,82 < 1,96$ ;  $p > 0,05$ )

#### 5.4.1.4 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE STANDARDNIH ALERGENA BIPOREKLA PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na grafikonu br 18 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan alergen iz baterije standardnih alergena bioporekla iz porodice Compositae u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi,

**Grafikon 18 Standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan alergen iz baterije standardnih alergena bioporekla iz porodice Compositae u eksperimentalnoj (HVI) grupi i kontrolnoj (CD) grupi**

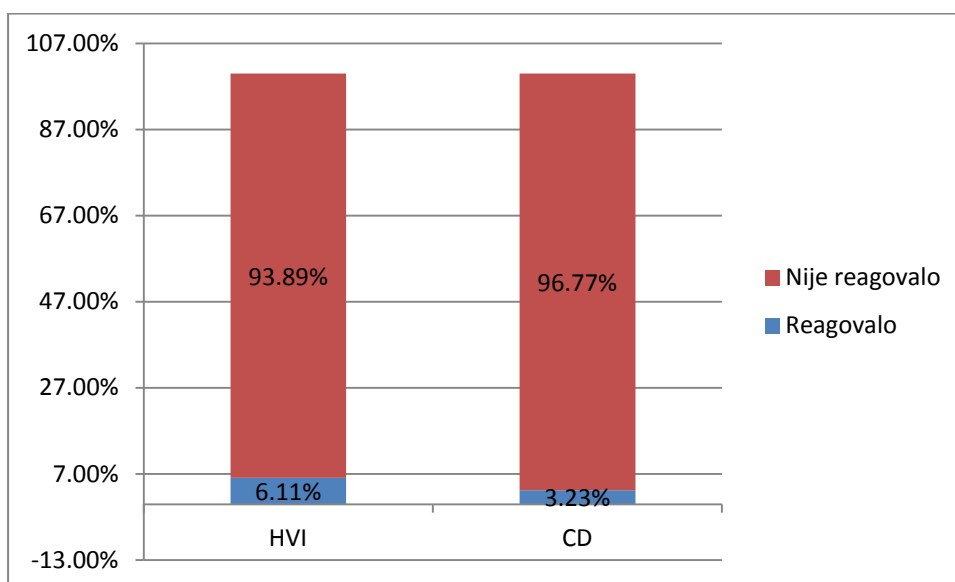


Analizom razlike među proporcijama, razlika između ispitivanih grupa u standardizovanoj stopi reagovanja na najmanje jedan alergen iz baterije standardnih alergena bioporekla iz porodice Compositae nije statistički značajna ( $z=0,73 < 1,96$ ;  $p>0,05$ )

### 5.4.1.5 STANDARDIZOVANA STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA

Na grafikonu br 18 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan originalni ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi,

**Grafikon 19 Standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan originalni ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi**



Razlika između ispitivanih grupa u standardizovanoj stopi reagovanja na najmanje jedan ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine nije statistički značajna ( $z=0,64 < 1,96$ ;  $p>0,05$ )

## 5.4.2 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA NA POJEDINAČNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA

### 5.4.2.1 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

#### 5.4.2.1.1 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

Na tabeli 42 date su standardizovane stope reagovanja na alergene standardne serije alergena u eksperimentalnoj (HVI) grupi.

Najčešćih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: mešavina mirisa I 10,02%, vuneni alkohol (sastojak lanolina) 9,51%, 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-methyl-4-isothiazolin-3-one (3:1 in Water) (antimikrobno sredstvo) 6,20%, dibromodicyanobutane (prezervativ) 5,10%, primin 4,28%

**Tabela br. 42 Standardizovane stope reagovanja na alergene standardne baterije u eksperimentalnoj (HVI) grupi**

	ALERGEN	NS	SSS	SSŽ	SSM	SS
1	Potassium dichromate	0,67	0,35	0,51	0,00	0,30
2	Neomycin Sulphat	5,33	3,91	3,36	4,37	3,76
3	Thiuram mix	3,33	1,44	1,31	1,59	1,43
4	Fragrance Mix II	4,00	2,38	2,00	1,87	1,95
5	Cobalt chloride	1,33	1,25	1,87	0,00	1,12
6	Paraphenylenediamine free Base	1,33	0,59	0,00	1,59	0,64
7	Benzocaine	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	Formaldehyde	3,33	1,44	1,80	1,11	1,52
9	Colophony	7,33	3,64	4,70	2,56	3,84
10	Clioquinol	2,00	0,83	0,00	2,08	0,83
11	Balsam of Peru	9,33	4,29	2,45	6,90	4,23
12	N-Isopropil-N-phenyl Paraphenylenediamine	1,33	5,81	5,88	0,00	3,53

	<b>ALERGEN</b>	<b>NS</b>	<b>SSS</b>	<b>SSŽ</b>	<b>SSM</b>	<b>SS</b>
13	Wool Alcohols (lanolin)	11,33	11,08	13,25	3,92	9,51
14	Epoxy resin	0,67	0,35	0,00	1,11	0,44
15	Mercapto Mix	0,67	0,26	0,33	0,00	0,20
16	Budesonid	6,67	3,89	3,54	5,18	4,20
17	Paraben Mix	3,33	1,94	0,83	2,36	1,44
18	Paratertiarybutyl Phenol Formaldehyde Resin	0,67	0,35	0,00	1,11	0,44
19	Fragrance mix*	12,67	12,05	11,47	7,86	10,02
20	Quaternium-15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21	Nickel Sulphate, 6H <sub>2</sub> O	6,00	4,72	6,31	0,48	3,98
22	5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	4,67	7,93	6,71	5,42	6,20
23	Mercaptobenzothiazole	0,67	0,24	0,00	0,48	0,19
24	Sesquiterpene Lactone Mix	2,67	1,77	0,65	4,19	2,07
25	Tixocortol pivalate	2,00	0,95	0,83	1,11	0,94
26	Dibromodicyanobutane	4,67	7,07	6,21	3,44	5,10
27	Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde (Lyrall)	2,00	1,51	0,33	4,19	1,87
28	Primin	2,67	6,91	5,88	1,87	4,28

Legenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene;SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

#### **5.4.2.1.2 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BATERIJE SPECIFIČNE ZA HVI U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

U tabeli br. 43 su date standardizovane stope reagovanja na alergene baterije specifične za HVI.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: propolis 10,22%, amerchol (prečišćeni derivat lanolina) 9,66%, sulphanilamid (antibiotik) 9,66 % , sorbitan sesquioleate (emulzificijens) 6,28 % , bacitracin (antibiotik) 5,79%.

**Tabela br. 43 Standardizovane stope reagovanja na alergene baterije specifične za HVI u eksperimentalnoj (HVI) grupi**

	<b>ALERGEN</b>	<b>SP</b>	<b>SS</b>	<b>ŽSS</b>	<b>MSS</b>	<b>USSP</b>
1	Amerchol	13,33	9,34	11,37	7,11	9,66
2	Fusidic acid Sodium Salt	9,33	4,50	4,64	3,94	4,36
3	Chlorhexidine Digluconate	1,33	5,80	5,56	0,48	3,53
4	Benzalkonium chloride	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	Bacitracin	4,00	7,50	8,59	1,59	5,79
6	Cetyl/Stearyl Alcohol	5,33	2,39	1,66	3,19	2,27
7	Butyl Hydroxytoluene (BHT)	3,33	2,10	0,83	4,67	2,37
8	Chloramphenicol	2,00	0,76	0,00	2,95	1,18
9	Benzoyl Peroxide	2,00	6,14	6,04	1,11	4,07
10	Propyleneglycol	0,67	0,24	0,00	0,48	0,19
11	Propolis	14,00	11,89	9,17	11,80	10,22
12	Thiomersal	1,33	0,59	0,00	1,59	0,64
13	Sorbic Acid	3,33	2,12	1,14	4,81	2,61
14	Chlorocresol (PCMC)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	Trolamine	4,00	2,27	1,98	1,87	1,93
16	Sorbitan sesquioleate	7,33	6,49	7,20	4,91	6,28
17	Tixocortol pivalate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	Phenylmercuric Acetate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	Chloracetamide	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	Diazolidinyl Urea	1,33	0,50	0,33	0,48	0,39
21	Imidazolidinyl Urea	2,00	0,95	0,83	1,11	0,94
22	Gentamycin Sulphate	3,33	2,15	3,05	2,22	2,72
23	Sulphanilamid	1,33	0,69	0,00	2,22	9,66

Legenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene; SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

### 5.4.2.1.3 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BIPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

#### 5.4.2.1.3.1 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BIPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

Na tabeli 44 su date standardizovane stope reagovanja na alergene bioporekla iz porodice Compositae u eksperimentalnoj (HVI) grupi.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: CM mix 3,69%, ekstrakt američkog vratića 2,87%, ekstrakt običnog vratića 2,71%, ekstrakt hajdučke trave 2,65 %, ekstrakt brđanke i ekstrakt kamilice po 1,92 %

**Tabela br. 43 Standardizovane stope reagovanja na alergene bioporekla iz porodice Compositae u eksperimentalnoj (HVI) grupi**

	ALERGENI	NS	SSS	SSŽ	SSM	SS
1	CM mix	8,00	3,46	1,82	6,50	3,69
2	Tansy extract (običan vratić)	5,33	2,28	1,49	4,55	2,71
3	Arnica extract (brđanka)	3,33	1,36	0,81	3,58	1,92
4	Feverfew flower (američki vratić)	5,33	2,81	0,83	5,94	2,87
5	Chamomile extract (kamilica)	4,67	2,02	1,82	2,08	1,92
6	Yarrow extract (hajdučka trava)	6,67	2,77	1,64	4,15	2,65
7	Sorbitan sesquioleat	4,00	1,59	0,81	3,31	1,81

Legenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene; SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

#### 5.4.2.1.3.2 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ORIGINALNE EKSTRAKTE UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

Na tabeli 44 su date standardizovane stope reagovanja na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u eksperimentalnoj (HVI) grupi.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: 10% ekstrakt *Artemisia absinthium* (pelen) 3,26%, 10% ekstrakt *Ambrosia artemisiaefolia* (pelenasta ambrozija) 2,31%, 3% ekstrakt *Artemisia vulgaris* (divlji pelen) 1,72%, 3% ekstrakt *Ambrosia artemisiaefolia* (pelenasta ambrozija) 1,18%, 10% ekstrakt *Ambrosia artemisiaefolia* (pelenasta ambrozija) 1,14%.

**Tabela br. 44 Standardizovane stope reagovanja na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u eksperimentalnoj (HVI) grupi**

	ALERGENI	NS	SSS	SSŽ	SSM	SS
1	Taraxacum officinale (maslačak) 0,1%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	Taraxacum officinale (maslačak) 3%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	Artemisia vulgaris (divlji pelen) 1%	2,00	0,83	0,99	0,48	0,79
4	Artemisia vulgaris (divlji pelen) 3%	3,33	1,44	0,99	2,83	1,72
5	Artemisia vulgaris (divlji pelen) 10%	2,00	0,94	0,51	1,59	0,94
6	Artemisia absinthium (pelen) 1%	0,67	0,24	0,00	0,48	0,19
7	Artemisia absinthium (pelen) 3%	2,00	0,76	0,65	0,48	0,59
8	Artemisia absinthium (pelen) 10%	4,67	2,79	0,83	6,89	3,26
9	Ambrosia artemisiaefolia (pelenasta ambrozija) 1%	2,00	0,83	0,48	1,59	0,93
10	Ambrosia artemisiaefolia (pelenasta ambrozija) 3%	2,00	0,94	0,48	2,22	1,18
11	Ambrosia artemisiaefolia (pelenasta ambrozija) 10%	4,67	2,11	0,99	4,30	2,31



	<b>ALERGENI</b>	<b>NS</b>	<b>SSS</b>	<b>SSŽ</b>	<b>SSM</b>	<b>SS</b>
12	Ambrosia artemisiaefolia (pelenasta ambrozija) 1%	0,67	0,35	0,00	1,11	0,44
13	Ambrosia artemisiaefolia (pelenasta ambrozija) 3%	2,00	0,94	0,51	1,59	0,94
14	Ambrosia artemisiaefolia (pelenasta ambrozija) 10%	2,67	1,19	0,83	1,59	1,14

Lengenda: *NS*, nestandarizovana stopa; *SSS*, standardizovana stopa po starosti; *SSŽ*, standardizovana stopa za žene; *SSM*, standardizovana stopa za muškarce; *SS*, standardizovana stopa.

#### **5.4.2.2 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

##### **5.4.2.2.1 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

U tabeli 45 iznete su standardizovane stope reagovanja na alergene standardne baterije u kontrolnoj (CD) grupi.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: wool alkohol (sastojak lanolina) 9,92 %, paraphenylenediamine free base (antioksidans) 7,34 %, colophony 6,90 (adheziv) %, nickel sulphate, 6H<sub>2</sub>O (metal) 5,93 %, potassium dichromate (građevinski materijal) 4,23 %.

**Tabela br. 45 Standardizovane stope reagovanja na alergene standardne baterije u kontrolnoj (CD) grupi**

	<b>ALERGEN</b>	<b>NS</b>	<b>SSS</b>	<b>SSŽ</b>	<b>SSM</b>	<b>SS</b>
1	Potassium dichromate	4,31	4,90	5,19	2,78	4,23
2	Neomycin Sulphat	0,86	1,01	1,39	0,00	0,83
3	Thiuram mix	3,45	2,59	2,51	1,39	2,06
4	Fragrance Mix II	4,31	3,12	2,84	3,61	3,15

	<b>ALERGEN</b>	<b>NS</b>	<b>SSS</b>	<b>SSŽ</b>	<b>SSM</b>	<b>SS</b>
5	Cobalt chloride	1,72	1,25	0,79	1,39	1,03
6	Paraphenylenediamine free Base	7,76	8,90	11,31	1,39	7,34
7	Benzocaine	2,59	3,47	4,17	1,39	3,06
8	Formaldehyde	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	Colophony	3,45	3,28	0,69	16,20	6,90
10	Clioquinol	1,72	1,74	1,59	1,39	1,51
11	Balsam of Peru	6,03	4,87	5,49	2,22	4,18
12	N-Isopropil-N-phenyl Paraphenylenediamine	2,59	3,63	4,50	1,39	3,25
13	Wool Alcohols (lanolin)	6,90	6,61	4,86	17,50	9,92
14	Epoxy resin	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
15	Mercapto Mix	0,86	0,74	0,79	0,00	0,48
16	Budesonid	2,59	1,89	1,39	3,61	2,28
17	Paraben Mix	1,72	1,36	1,39	1,39	1,39
18	Paratertiarybutyl Phenol Formaldehyde Resin	0,86	0,53	0,69	0,00	0,42
19	Fragrance mix*	5,17	2,42	1,26	6,39	3,31
20	Quaternium-15	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
21	Nickel Sulphate, 6H <sub>2</sub> O	6,90	7,39	8,96	1,39	5,93
22	5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	1,72	1,52	2,18	0,00	1,31
23	Mercaptobenzothiazole	0,86	1,01	1,39	0,00	0,83
24	Sesquiterpene Lactone Mix	1,72	1,74	1,59	1,39	1,51
25	Tixocortol pivalate	0,86	0,53	0,69	0,00	0,42
26	Dibromodicyanobutane	4,31	2,47	1,95	2,78	2,28
27	Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	Primin	3,45	1,89	0,79	5,00	2,48

Lengenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene; SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

### 5.4.2.2 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

U tabeli br 46 su prikazane standardizovane stope reagovanja na alergene specifične za HVI u kontrolnoj (CD) grupi.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: propolis 7,96%, sulphanilamid (antibiotik) 5,00%, benzoyl peroxyde (oksidans ) 4,18%, diazolidinyl urea (prezervativ) 3,25%, amerchol (prečišćeni derivat lanolina) 2,70 %

**Tabela br. 46 Standardizovane stope reagovanja na alergene specifične za HVI u kontrolnoj (CD) grupi**

	ALERGEN	NS	SSS	SSŽ	SSM	SS
1	Amerchol	4,31	2,79	2,65	2,78	2,70
2	Fusidic acis Sodium Salt	0,86	1,01	1,39	0,00	0,83
3	Chlorhexidine Digluconate	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
4	Benzalkonium chloride	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	Bacitracin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	Cetyl/Stearil Alcohol	0,86	1,01	1,39	0,00	0,83
7	Butyl Hydroxytoluene (BHT)	0,86	1,39	1,59	0,00	0,95
8	Chloramphenicol	1,72	1,36	1,39	1,39	1,39
9	Benzoyl Peroxide	6,03	4,57	4,56	3,61	4,18
10	Propyleneglycol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	Propolis	6,03	5,52	4,93	12,50	7,96
12	Thiomersal	4,31	2,23	1,95	2,78	2,28
13	Sorbic Acid	0,86	3,70	3,70	0,00	2,22
14	Chlorocresol (PCMC)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	Trolamine	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
16	Sorbitan sesquioleate	0,86	0,35	0,46	0,00	0,28

17	Tixocortol pivalate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	Phenylmercuric Acetate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	Chloracetamide	0,86	3,70	3,70	0,00	2,22
20	Diazolidinyl Urea	2,59	4,56	4,50	1,39	3,25
21	Imidazolidinyl Urea	0,86	0,51	0,79	0,00	0,48
22	Gentamycin Sulphate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	Sulphanilamid	1,72	1,74	0,00	12,50	5,00

Legenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene; SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

### 5.4.2.2.3 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

#### 5.4.2.2.3.1 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

U tabeli br. 47 su prikazane standardizovane stope reagovanja na alergene bioporekla iz porodice Compositae u kontrolnoj (CD) grupi.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: ekstrakt brđanke 2,78 %, sorbitan sesquioleat 1,94 %, ekstrakt kamilice 1,11 %, ekstrakt hajdučke trave i CM mix po 0,83 %

**Tabela br. 47 Standardizovane stope reagovanja na alergene bioporekla iz porodice Compositae u kontrolnoj (CD) grupi**

	ALERGENI	NS	SSS	SSŽ	SSM	SS
1	CM mix	1,72	0,69	0,46	1,39	0,83
2	Tansy extract	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
3	Arnica extract	1,72	4,05	3,70	1,39	2,78
4	Feverfew flower	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
5	Chamomile extract	1,72	0,85	0,00	2,78	1,11
6	Yarrow extract	1,72	0,69	0,46	1,39	0,83

7	Sorbitan sesquioleat	3,45	1,55	0,46	4,17	1,94
---	----------------------	------	------	------	------	------

Legenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene; SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

#### 5.4.2.2.3.2 STANDARDIZOVANE STOPE REAGOVANJA NA ORIGINALNE EKSTRAKATE UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

U tabeli br 48 su prikazane standardizovane stope reagovanja na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u kontrolnoj (CD) grupi.

Prvih pet alergena koji se izdvajaju po najvišoj standardizovanoj stopi reagovanja su: 10% ekstrakt *Artemisia vulgaris* (divlji pelen) 2,12 %; 10% ekstrakt *Artemisia absinthium* (pelen) 1,59 %; 3% ekstrakt *Artemisia absinthium* (pelen) 1,03 % i sa standardizovanim stopom reagovanja od 0,56% za 0,1% ekstrakt *Taraxacum officinale* (maslačak); 3% ekstrakt *Taraxacum officinale* (maslačak); 3% ekstrakt *Artemisia vulgaris* (divlji pelen); 1% ekstrakt *Artemisia absinthium* (pelen); 1% ekstrakt *Ambrosia artemisiaefolia* (pelenasta ambrozija) i 3% ekstrakt *Ambrosia artemisiaefolia* (pelenasta ambrozija).

**Tabela br. 48 Standardizovane stope reagovanja na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine u kontrolnoj (CD) grupi**

	ALERGENI	NS	SSS	SSŽ	SSM	SS
1	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 0,1%	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
2	<i>Taraxacum officinale</i> (maslačak) 3%	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
3	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 1%	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
4	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 3%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	<i>Artemisia vulgaris</i> (divlji pelen) 10%	3,45	2,77	3,54	0,00	2,12
6	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 1%	0,86	0,35	0,00	1,39	0,56
7	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 3%	1,72	0,85	0,79	1,39	1,03

	<b>ALERGENI</b>	<b>NS</b>	<b>SSS</b>	<b>SSŽ</b>	<b>SSM</b>	<b>SS</b>
8	<i>Artemisia absinthium</i> (pelen) 10%	2,59	1,36	0,79	2,78	1,59
9	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 1%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 3%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 1%	0,86	0,51	0,00	1,39	0,56
13	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenasta ambrozija) 3%	0,86	0,51	0,00	1,39	0,56
14	<i>Ambrosia artemisiaefolia</i> (pelenastaambrozija)10%	0,86	0,53	0,69	0,00	0,42

Legenda: NS, nestandarizovana stopa; SSS, standardizovana stopa po starosti; SSŽ, standardizovana stopa za žene; SS, standardizovana stopa za muškarce; SS, standardizovana stopa.

### **5.4.2.3 STATISTIČKA ZNAČAJNOST UTVRĐENIH RAZLIKA IZMEĐU STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA POJEDINAČNE KONTAKTNE ALERGENE PO GRUPAMA ISPITANIKA**

Statističkom analizom, pomoću analize razlika među proporcijama, utvrđena je razlika u kontaktnoj senzibilizaciji između žena i muškaraca u ispitivanim grupama.

Na tabelama br 49, 50 je prikazana statistička značajnost utvrđenih razlika u standardizovanim stopama reagovanja po grupama alergena između ispitivanih grupa primenom statističke metode „analiza razlika među proporcijama“. Ukoliko je dobijena vrednost veća od 1,96 (gleda se apsolutna vrednost bez obzira na predznak), onda je razlika značajna na nivou  $p < 0,05$ .

**Tabela br. 49 Statistički značajne razlike u standardizovanim stopama reagovanja na pojedinačne alergena standardne baterije između ispitivanih grupa**

Alergen \ Stopa (%)	Standardizovana	Standardizovana	Analizirana razlika
	po polu i starosti	po polu i starosti	
	HVI	CD	HVI/CD
Potassium dichromate	0,30	4,23	2.259
Paraphenylenediamine free Base	0,64	7,34	2.926
Benzocaine	0,00	3,06	2.155
Fragrance mix*	10,02	3,31	-2.115
5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one+2-Methyl-4-isothiazolin-3-one(3:1 in Water)	6,20	1,31	-2.002

Statističkom analizom, pomoću analize razlika među proporcijama, utvrđena je razlika u kontaktnoj senzibilizaciji između žena i muškaraca u ispitivanim grupama za standardnu bateriju alergena na kalijum bihromat, parafenilendiamin, benzokain, smesu mirisa, hlorometil-izotiazolin, prikazano na tabeli br. 49.

**Tabela br. 50 Statistički značajne razlike u standardizovanim stopama reagovanja na pojedinačne alergene specifičnih za HVI između ispitivanih grupa**

Alergen \ Stopa (%)	Standardizovana	Standardizovana	Analizirana razlika
	po polu i starosti	po polu i starosti	
	HVI	CD	HVI/CD
Amerchol	9,66	2,70	-2,264
Bacitracin	5,79	0,00	-2,635
Sorbitan sesquioleate	6,28	0,28	-2,585
Sulphanilamid	9,66	0,48	2.058

Statističkom analizom, pomoću analize razlika među proporcijama, utvrđena je razlika u kontaktnoj senzibilizaciji između žena i muškaraca u ispitivanim grupama za bateriju alergena specifičnih za HVI na amerchol, bacitracin, sorbitan seskvioleat, sulfanilamid, prikazano na tabeli br. 50.

Statističkom analizom, pomoću analize razlika među proporcijama, nije utvrđena razlika u kontaktnoj senzibilizaciji između žena i muškaraca u ispitivanim grupama na pojedinačne standardne alergene bioporekla kao i na pojedinačne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine.

## 5.5 RAZLIKA IZMEĐU ISPITANIKA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI I KONTROLNOJ (CD) GRUPI U SENZITIVNOSTI NA ISPITIVANE KONTAKTNE ALERGENE

Na tabeli br. 51 je prikazana distribucija reagovanja izražena u standardizovanim stopama reagovanja: na najmanje jedana od svih ispitivanih standardnih alergena; na dva i više ( $\geq 2$ ) i na pet i više ( $\geq 5$ ) standardnih alergena.

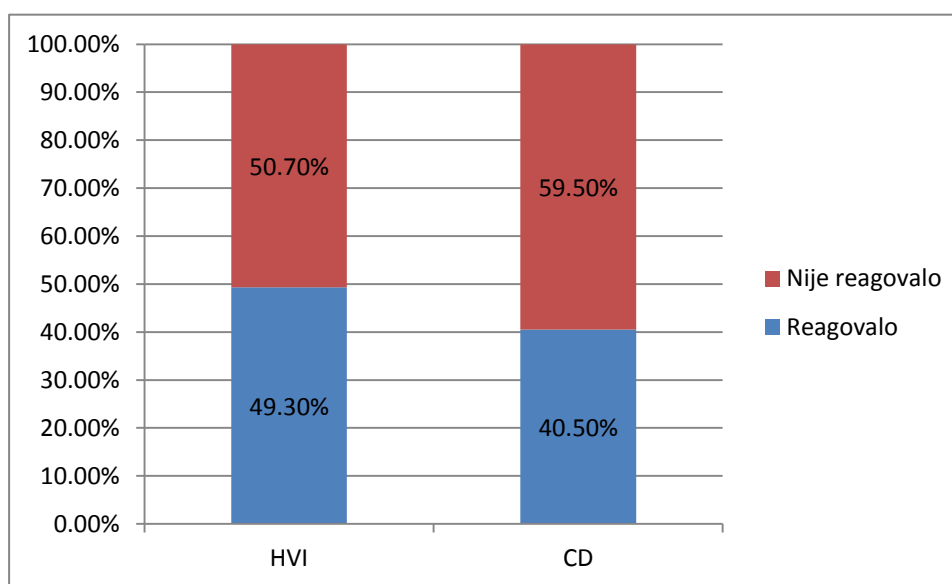
**Tabela. 51** Distribucija standardizovanih stopa reagovanja na jedan, dva i više alergena po ispitivanim grupama

Ispitivane grupe	Jedna pozitivna reakcija		Dve i više pozitivne reakcija		Više od pet pozitivnih reakcija	
	Da	Ne	Da	Ne	Da	Ne
<b>HVI (n=150)</b>	49.30%	50.70%	25.30%	74.70%	9.60%	90.40%
<b>CD (n=116)</b>	40.50%	59.50%	10.30%	89.70%	2.60%	97.40%

Legenda: *N*, broj ispitanika.

Na grafikonu br. 20 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan standardni ispitivani alergen po ispitivanim grupama.

**Grafikon 20** Standardizovana stopa reagovanja na najmanje jedan ispitivani standardni alergen u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi

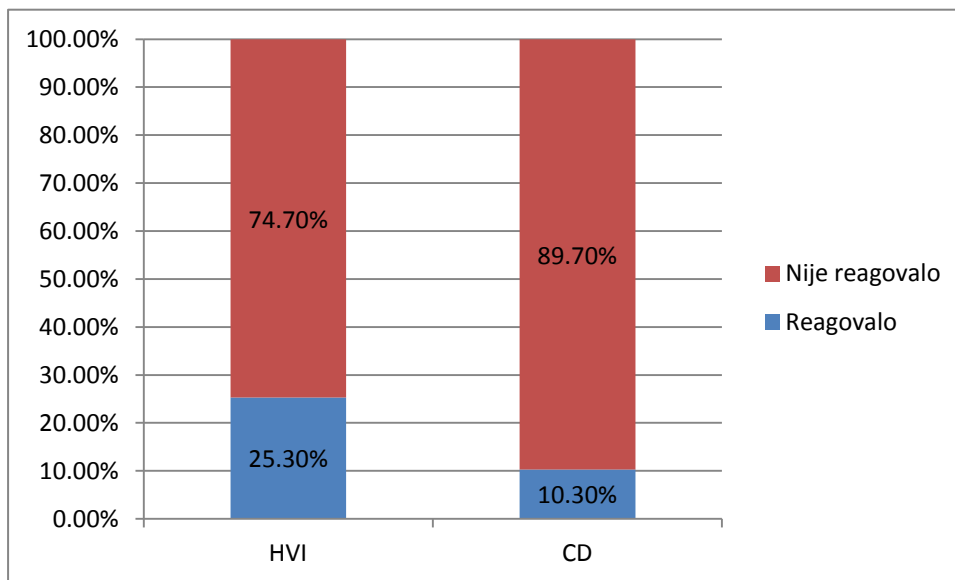


Razlika između standardizovanih stopa reagovanja na najmanje jedan ispitivani alergen (grafikon 20) nije dostigla statistički značaj ( $\chi^2 = 1,71$ ;  $p > 0,05$ ).



Na grafikonu br. 21 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na dva i više ispitivana standardna alergena po ispitivanim grupama.

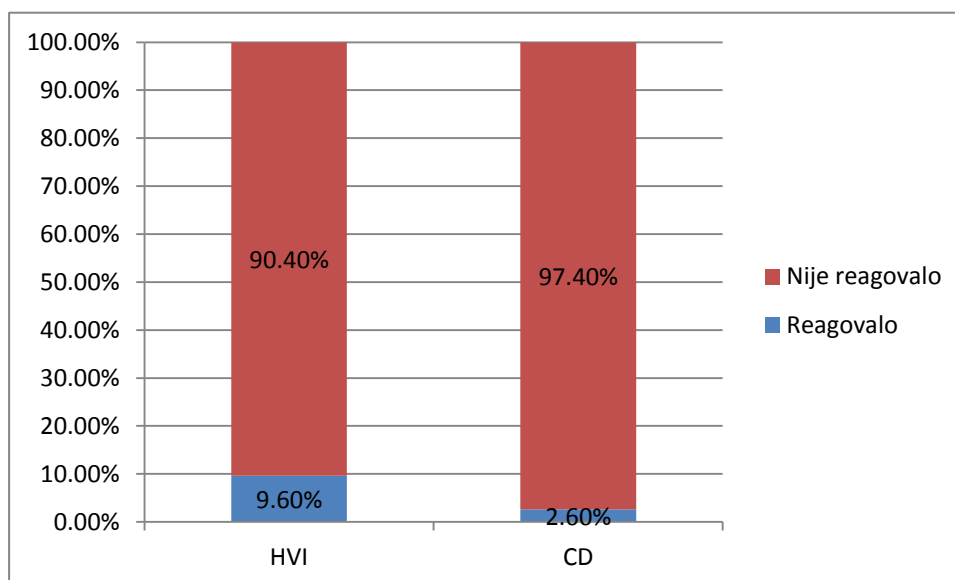
**Grafikon 21 Standardizovana stopa reagovanja na dva i više ( $\geq 2$ ) od svih ispitivanih standardnih alergena u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi**



Razlika između standardizovanih stopa pozitivnog reagovanja na dva i više ( $\geq 2$ ) ispitivanih alergena (grafikon 21) je dostigla statistički značaj: u grupi HVI je stopa reagovanja bila značajno viša u odnosu na grupu CD ( $\chi^2 = 8,671$  ;  $p < 0,05$ ).

Na grafikonu br. 22 je prikazana standardizovana stopa reagovanja na pet i više ( $\geq 5$ ) od svih ispitivanih standardnih alergena po ispitivanim grupama

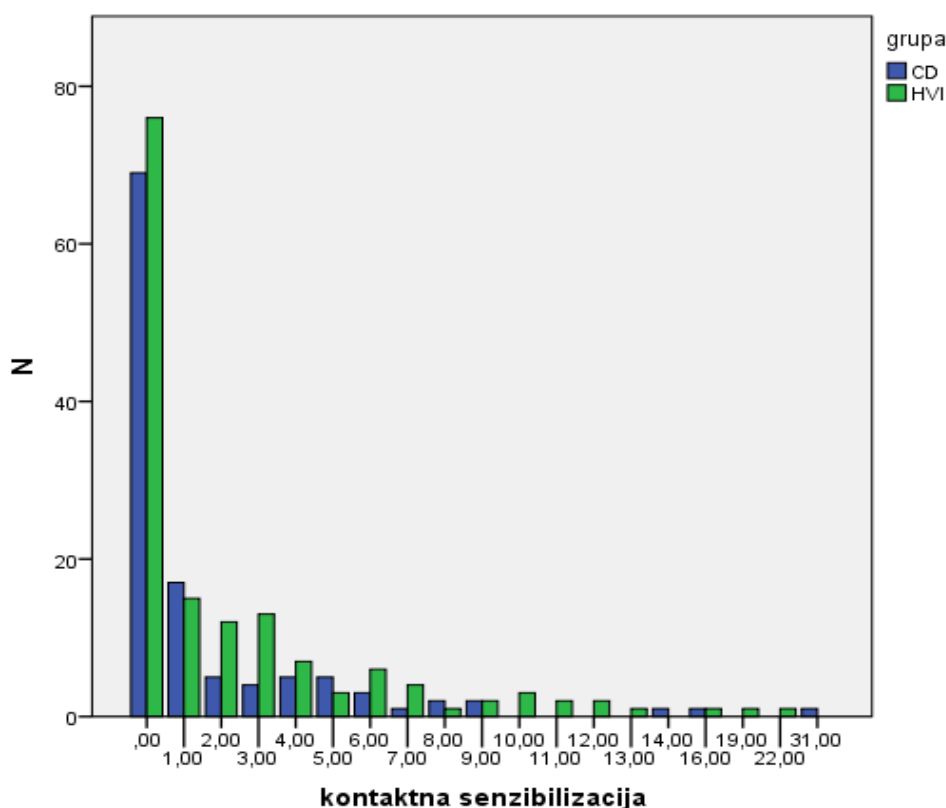
**Grafikon 22 Standardizovana stopa reagovanja na pet i više ( $\geq 5$ ) ispitivanih standardnih alergena u eksperimentalnoj (HVI) i kontrolnoj (CD) grupi**



Razlika između standardizovanih stopa pozitivnog reagovanja na 5 i više ( $\geq 5$ ) od svih ispitivanih standardnih alergena je dostigla statistički značaj: u grupi HVI je stopa reagovanja bila značajno viša u odnosu na grupu CD ( $\chi^2 = 3,914$  ;  $p < 0,05$ )

Na grafikonu br. 23 je prikazana distribucija alergijske preosetljivosti kontaktnog tipa kako u grupi HVI tako i u grupi CD. Obe krive distribucije su pozitivno zakošene što ukazuje da najveći broj ispitanika nije imao ni jednu alergijsku reakciju ili je imao mali broj pozitivnih reakcije.

**Grafikon 23 Distribucija alergijske preosetljivosti po ispitivanim grupama**



Za ovu analizu je korišćen t-test za nezavisne uzorke. Kontaktna senzibilizacija je izražena kao broj alergena na koje se javila bilo kakva reakcija (nezavisno od intenziteta). Test je rađen na izvornim i normalizovanim varijablama (tabela br. 52). Naime, t-test zahteva normalnu distribuciju varijabli. Normalizacija koriguje defekte u distribuciji varijabli koje nisu normalno distribuirane.

**Tabela br.52 Razlika u senzitivnosti na kontaktne alergene između grupa HVI i CD primenom T testa**

	Grupa	N	AS	SD	St. greška AS
Kontaktna senzibilizacija	CD	116	<b>1,7586</b>	3,93340	,36521
	HVI	150	<b>2,3800</b>	3,89057	,31766
Kontaktna senzibilizacija (normalizovana)	CD	116	<b>-,002093</b>	,7811012	,0725234
	HVI	150	<b>,279347</b>	,9192114	,0750533

Zaključci koje donosimo na osnovu ovakvih varijabli (normalizovanih) u t-testu mogu biti ispravniji od onih na izvornim varijablama (koje ne zadovoljavaju uslove za računanje t-testa): na osnovu t-testa radenog na normalizovanim varijablama (kontaktnih senzibilizacija izraženih na prethodno naveden način u grupi HVI i CD), razlika između dve grupe dostigla je statističku značajnost ( $t = -2,641$ ;  $p < 0,01$ )

**Tabela br. 53 Razlika u senzitivnosti na kontaktne alergene između grupa HVI i CD primenom T testa za nezavisne uzorke**

Test za nezavisne uzorke							
	t-test jednakosti AS						
	t	df	p 2- strana	prosečna razlika	st. greška razlike	95% interval poverenja razlike	
						donji	gornji
kontaktna senzibilizacija	<b>-1,286</b>	<b>264</b>	<b>,200</b>	-,62138	,48335	-1,57309	,33034
kontaktna senzibilizacija (normalizovana)	<b>-2,641</b>	<b>264</b>	<b>,009</b>	-,2814395	,1065516	-,4912386	-,0716404

Ispitanici u eksperimentalnoj HVI grupi su bili senzitivniji na ispitivane kontaktne alergene u odnosu na ispitanike u kontrolnoj (CD) grupi

Pozivajući se na svaki pojedini od tri prethodno navedena grafikona (Grafikoni 20-22) koji su se odnosili na distribuciju reagovanja po ispitivanim grupama, kao i na odgovarajuće pojedinačne vrednosti  $\chi^2$  testa kojima je izražavana statistička značajnost utvrđenih razlika, procenjivan je

relativni rizik (RR, Odds Ratio CI 95%) za razvijanje kontaktne senzibilizacije u grupi obolelih od HVI u odnosu na kontrolnu grupu CD (Tabele 54-56):

**Tabela br. 54 Procena relativnog rizika za razvijanje kontaktne senzibilizacije kod senzibilisanih na jedan alergen**

	Vrednost	95% i.p.	
		d.g.	g.g.
Odds Ratio za GRUPA (HVI / CD)	1,482	1,411	1,556
RR za kontaktna senzibilizacija na najmanje 1 alergen = da	1,217	0,921	1,609
N validnih slučajeva	266		

HVI, hronična venska insuficijencija, CD, kontaktnidermatitis; i.p, interval poverenja; d.g, donja granica; g.g, gornja granica;

Kako se iz tabele 54 vidi, kod osoba koje su imale hroničnu vensku insuficijenciju i suspektnu kontaktnu senzibilizaciju (pripadnici grupe HVI), nije utvrđen povišen rizik za razvijanje kontaktne senzibilizacije na najmanje 1 ispitivani alergen u odnosu na one koji nisu imali hroničnu vensku insuficijenciju, a kod kojih je takođe postojala sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije (pripadnici grupe CD), (RR 1.217; 95% CI 0.921- 1.609)  $p > 0,05$ .

**Tabela br. 55 Procena relativnog rizika za razvijanje kontaktne senzibilizacije kod senzibilisanih na dva i više alergena**

	Vrednost	95% i.p.	
		d.g.	g.g.
Odds Ratio za GRUPA (HVI / CD)	6,033	5,624	6,473
RR za kontaktna senzibilizacija na najmanje 2 i više alergena = da	2,456	1,664	3,627
N validnih slučajeva	266		

HVI, hronična venska insuficijencija, CD, kontaktnidermatitis; i.p, interval poverenja; d.g, donja granica; g.g, gornja granica;

Kako se iz tabele 55 vidi, kod osoba koje su imale hroničnu vensku insuficijenciju i suspektnu kontaktnu senzibilizaciju (pripadnici grupe HVI), je utvrđen povišen rizik za razvijanje kontaktne senzibilizacije na najmanje dva ispitivana alergena u odnosu na one koji nisu imali hroničnu

vensku insuficijenciju, a kod kojih je takođe postojala sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije (pripadnici grupe CD), (RR 2,456; 95% CI 1,664- 3,627)  $p < 0,05$ .

**Tabela br. 56 Procena relativnog rizika za razvijanje kontaktne senzibilizacije kod senzibilisanih na pet i više alergena**

	Vrednost	95% i.p.	
		d.g.	g.g.
Odds Ratio za GRUPA (HVI / CD)	13,633	12,012	15,473
RR za kontaktna senzibilizacija na najmanje 5 i više alergena = da	3,692	1,961	6,951
N validnih slučajeva	266		

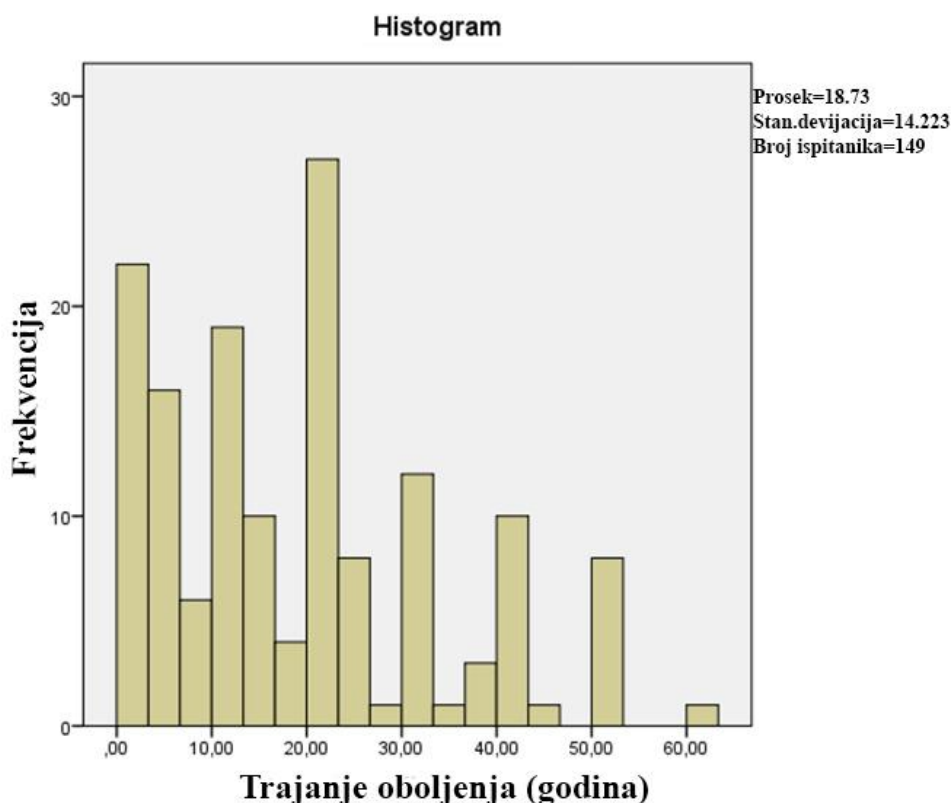
Legenda: *HVI*, hronična venska insuficijencija, *CD*, kontaktnidermatitis; *i.p.*, interval poverenja; *d.g.*, donja granica; *g.g.*, gornja granica;

Kako se iz tabele 56 vidi, kod osoba koje su imale hroničnu vensku insuficijenciju i suspektnu kontaktnu senzibilizaciju (pripadnici grupe HVI), je utvrđen povišen rizik za razvijanje kontaktne senzibilizacije na najmanje dva ispitivana alergena u odnosu na one koji nisu imali hroničnu vensku insuficijenciju, a kod kojih je takođe postojala sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije (pripadnici grupe CD), (RR 3,692; 95% CI 1,961- 6,951)  $p < 0,05$ .

## 5.6 KORELACIJA IZMEĐU TRAJANJA HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE I KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE

Na grafikonu br. 24 je prikazana dužina trajanja bolesti. Prosečna dužina trajanje bolesti je 18,72 godine, sa rasponom od 3 meseca do 60 godina.

**Grafikon br. 24 Dužina trajanja HVI**



Korelacija između trajanja bolesti i izvorne odnosno normalizovane varijable kontaktne senzibilizacije (distribucija varijable se razlikovala od normalne distribucije) prikazana je u tabeli br. 57.

Kako se iz navedene tabele vidi, za utvrđivanje stepena korelacije tj. povezanosti između trajanja hronične venske insuficijencije i kontaktne senzibilizacije korišćen je Spearmanov  $\rho$  koeficijent.

Spearmanov  $\rho$  koeficijent je neparametrijski koeficijent korelacije i služi za računanje povezanosti dve varijable kada je nivo merenja niži od intervalnog, ili je distribucija varijable različita od normalne što je kako smo ranije izneli, slučaj u našem uzorku.

**Tabela br.57 Korelacija trajanja bolesti i kontaktne senzibilizacije primenom Spearmanovog  $\rho$**

		korelacije	
		kontaktna senzibilizacija	kontaktna senzibilizacija (normalizovana)
trajanje oboljenja (godine)	Spearmanov $\rho$	<b>,165</b>	<b>,165</b>
	p 2-strana	<b>,044</b>	<b>,044</b>
	N	<b>150</b>	<b>150</b>

Utvrđena je pozitivna korelacija između trajanja HVI i kontaktne senzibilizacije (kako izvorne tako i normalizovane) ( $\rho = 0,165$ ). Korelacija je bila neznatna ( $\rho < 0,3$ ) ali je dostigla statistički značaj ( $p = 0,044$ ).

## **6. DISKUSIJA**

### **6.1 ANALIZA RELEVANTNIH DEMOGRAFSKIH PODATAKA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

#### **6.1.1 STAROST ISPITANIKA**

Starost ispitanika u kojoj se ispituje učestalost kontaktne senzibilizacije predstavlja pokazatelj stepena izloženosti specifičnom alergenu (29). Prosečna starost ispitanika u celokupnom uzorku je bila veća od 50 godina i iznosila je 54,89 (SD 14,53) godina, a kretala se u rasponu od 17 do 86 godina, što je u skladu sa podacima dobijenim u najnovijim populacionim i kliničkim studijama (15, 29).

Prosečna starost ispitanika obolelih od hronične venske insuficijencije je iznosila 64,25 (SD 12,06) godina. Prema podacima iz literature, u ispitivanjima učestalosti kontaktne senzibilizacije kod obolelih od hronične venske insuficijencije, prosečna starost ispitivanih bolesnika se kretala od 63,1 do 74,2 godine (12, 17-20, 30-35). Prosečna starost naših ispitanika u grupi HVI se našla unutar tog raspon.

Prema podacima iz literature prosečna starost ispitanika sa kontaktnim dermatitisom se kretala od 40.3 do 51 godine (29, 35). Prosečna starost naših ispitanika u kontrolnoj grupi CD (45,55 godina) se takođe našla unutar ovog raspona.

Statistički značajna razlika. S obzirom da na učestalost kontaktne senzibilizacije utiče starost, da bi se prevazišle statistički značajne razlike u prosečnoj starosti po ispitivanim grupama urađena je standardizacija po starosti prilikom određivanja stope kontaktne senzibilizacije po ispitivanim grupama.

#### **6.1.2 POL ISPITANIKA**

Razlike u relativnim incidencijama vezanim za pol su posledica izloženosti specifičnom alergenu populacije u kojoj se ispituje kontaktna senzibilizacija. U našem celokupnom uzorku 69,5% ispitanika su bile ženskog, a 30,5% muškog pola. Odnos između polova je iznosio 2,28 : 1 u korist ženskog pola.

U grupi HVI postojala je predominacija osoba ženskog pola. Odnos između polova je iznosio 1,77 : 1 u korist žena. U grupi CD odnos između polova je iznosio 3,29 : 1 u korist žena.



Predominacija ispitanika ženskog pola je u skladu sa polnom strukturom ispitanika u najnovijim svetskim kliničkim i epidemiološkim studijama u kojima se odnos polova kretao u rasponu od 1,03 : 1 do 4,12 : 1 u korist žena ( 9, 15, 29, 35-40). Veća zastupljenost žena u ispitivanoj grupi je u skladu sa činjenicom da se varikozne vene znatno češće javljaju kod žena nego kod muškaraca (41, 42). Smatra se da je trudnoća glavni predisponirajući faktor za povećanu incidencu varikoznih vena kod žena (43-45). Sa brojem trudnoća, taj rizik se znatno povećava. Veća učestalost varikoznih vena kod ženskog pola je jasno ustanovljena dok kod hronične venske insuficijencije postoje kontradiktorni rezultati. U nekim studijama simptomi hronične venske insuficijencije su bili češći kod muškaraca (9, 46), u nekima nije bilo razlike (44, 47), dok su u nekima bili češći kod žena (48, 49).

Razlike po grupama su statistički značajne. S obzirom na uticaj pola na učestalost kontaktne senzibilizacije, izvršena je standardizacija ne samo po starosti nego i po polu, prilikom utvrđivanja stopa senzibilizacija po ispitivanim grupama.

### **6.1.3 MESTO STANOVANJA ISPITANIKA**

U celokupnom uzorku 57,14% ispitanika je živelo u gradu, a 42,87% ispitanika je živelo u seoskoj sredini. U grupi HVI 48,7% ispitanika je imalo prebivalište u gradu, a 51,3% na selu. Grupu CD je činilo 68,1% ispitanika koji su živeli u gradskoj sredini i 31,9% ispitanika iz seoske sredine. U grupi HVI veći broj ispitanika, ali ne i statistiki značajno veći, je živio u seoskoj sredini. Način života i obavljanje pretežno teških fizičkih poslova u poziciji koja rezultira protrahovanom ortostazom može povećavati prevalencu i težinu bolesti (50, 51, 52).

### **6.1.4 ZANIMANJE ISPITANIKA**

Poznato je da zanimanje predstavlja riziko faktor kako zanastanak kontaktne senzibilizacije tako i za nastanak hronične venske insuficijencije (9,10, 39-42, 53) Ergonomski faktori i fizička aktivnost pri svakdnevnom obavljanju posla, mogu predstavljati značajan doprinoseći faktor za nastanak hronične venske insuficijencije i varikoznih vena (54, 55, 56). U našem istraživanju posmatrane grupe su prema zanimanju bile podeljene usedam reprezentativnih grupa: penzioneri, zdravstveni radnici, proizvodni radnici, administrativni radnici, domaćice, student i poljoprivrednici. U grupi HVI najzastupljeniji su bili penzioneri i domaćice, a anamnestički podaci o zanimanju pre odlaska u penziju ukazuju na zanimanja koja zahtevaju dugotrajno stajanje, rad u prinudnom položaju koji rezultira ortostazom a samim tim nose povećan rizik za nastanak oboljenja. U grupi CD su podjednako bila zastupljena sva zanimanja.

Imajući u vidu ulogu profesionalne ekspozicije tj. profesionalnog oblika alergijskog kontaktnog dermatitisa u tzv. MOAHLA indeksu (eng. Male, Occupational, Atopy, Hand Dermatitis, Leg Dermatitis) (57) ni u jednoj od ispitivanih grupa nije bio zastupljen slučaj profesionalnog alergijskog dermatitisa. Napominjem da se svi slučajevi profesionalne kontaktne senzibilizacije u našem kabinetu registruju u posebnim protokolima.

## **6.2 ANALIZA RELEVANTNIH PODATAKA SPECIFIČNIH ZA GRUPU OBOLELIH OD HRONIČNE VENSKE INSUFICIJENCIJE**

### **6.2.1 PORODIČNA ANAMNEZA**

U gotovo svim velikim epidemiološkim studijama je potvrđeno učestalo javljanje hronične venske insuficijencije u pojedinim porodicama, iako specifični geni odgovorni za ovakvu pojavu do danas nisu uočeni (12, 41, 42, 46, 55-56).

Bolesnici sa varikoznim venama imaju i do 21,5 puta veći rizik od obolevanja u odnosu na one kod kojih je porodična anamneza negativna (46). Taj odnos je značajno manje izražen kod pacijenata u odmaklim stadijumima hronične venske insuficijencije sa tendencijom smanjivanja sa starijim životnim dobom. U literaturi se dolazi do podatka da obolele srodnike ima 44-65% bolesnika sa obolenjima vena, a 27-53% obolelih u anamnezi ne navode podatke o obolelim srođnicima. U skladu sa tim su i dobijeni podaci u našem ispitivanju gde je 59,33 % ispitanika imalo pozitivnu porodičnu anamnezu uzimajući pri tome u obzir i prosečnu starost ispitivane grupe koja je iznosila više od 60 godina.

### **6.2.2 DUŽINA TRAJANJA BOLESTI**

Prosečna dužina trajanja hronične venske insuficijencije kod naših ispitanika je iznosila 18,72 godine, najkraće 3 meseca, a najduže 60 godina. Prosečno trajanje bolesti kod naših ispitanika je bilo neznatno kraće u odnosu na 21 godinu koliko je iznosilo prosečno trajanje bolesti u studiji sprovedenoj u Nemačkoj (58).

### **6.2.3 TEŽINA KLINIČKE SLIKE**

Težinu bolesti smo određivali na osnovu CEAP klasifikacije. Prosečna težina bolesti naših ispitanika se grupisala u domenu viših, sa prosečnim CEAP koji je iznosio 4. Najveći broj ispitanika je imao teže oblike bolesti (CEAP 3, 5, 6), a najmanje bolesnika je bilo sa simptomima početne hronične venske insuficijencije (CEAP 1).

U nama dostupnoj literaturi nema podataka o istraživanjima sprovedenim među obolelima od hronične venske insuficijencije kojima su obuhvaćene svi stadijumu bolesti.

### **6.3 KONTAKTNA SENZIBILIZACIJA**

Pod kontaktnom senzibilizacijom smo, kao i svi drugi autori, podrazumevali pozitivan pač test izveden standardnom tehnikom (59). Kontaktna senzibilizacija može postojati i bez prethodnog postojanja klinički manifestnog alergijskog kontaktnog dermatitisa koji nastaje kada se kontaktno senzibilisana osoba izloži antigenu u koncentraciji koja prevazilazi individualni prag reagovanja (59). Broj senzibilisanih osoba u populaciji je pokazatelj stepena izloženosti kože određenim alergenima (59, 60).

#### **6.3.1 ANALIZA EKCEMSKOG TIPA REAGOVANJA NA KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

Ispitivanjem alergijskog kontaktnog dermatitisa kako u epidemiološkim tako i populacionim studijama dobijaju se značajni rezultati. Epidemiološke studije pružaju informacije na osnovu kojih se usmeravaju preventivne mere, a koje imaju za cilj sprečavanje primarne senzibilizacije i proučavanje kontaktnog dermatitisa. Populacione randomizovane studije uzorka iz opšte populacije pružaju informacije o oblicima kontaktne senzibilizacije koje se najčešće javljaju u ispitivanoj populaciji (37, 60). Na osnovu rezultata epidemioloških i populacionih studija kombinovanih sa rezultatima kliničkih studija sprovedenim na posebnim grupama pacijenata dobijaju se podaci o novim slučajevima, o rezultatima sprovedenih preventivnih mera i procenjuju mogući faktori rizika za nastanak kontaktne senzibilizacije (59). Ispitivanjem mogu biti obuhvaćeni bolesnici sa težim oblicima bolesti i/ili sa multiplom kontaktnom senzibilizacijom i/ili različitim bolestima i/ili sa profesionalnom ekspozicijom. U Srbiji su do sada sprovedene2 klinički kontrolisane studije. One su bile osnova za ovo istraživanje (18, 26).

##### **6.3.1.1 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH KONTAKTNIH ALERGENA PO ISPITANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi na najmanje jedan ispitivani standardni alergen je reagovalo 60,7%, u grupi CD 50%, a u ukupnom uzorku 56% ispitanika. Razlika u reagovanju nije dostigla statističku značajnost.

### **6.3.1.1.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN OD SVIH STANDARDNIH KONTAKTNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U celokupnom ispitivanom uzorku od 266 ispitanika, 214 ispitanika, odnosno 80,45% je bilo starije od 40 godina i 57,2% je reagovalo najmanje na jedan alergen, dok je mlađe od 40 godina bilo 52 ispitanika (19,54%), a 51,5% je reagovalo najmanje na jedan ispitivani alergen.

U eksperimentalnoj HVI grupi 145 ispitanika (96,66%) su bili stariji od 40 godina i 67,4% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan ispitivani alergen, dok je mlađih od 40 godina bilo 5 ispitanika (3,33%) i 60% je reagovalo najmanje na jedan alergen.

U kontrolnoj CD grupi 69 ispitanika (59%) je bilo starije od 40 godina sa prevalencijom kontaktne senzibilizacije na jedan ispitivani alergen od 49,27%, dok je mlađih od 40 godina bilo 47 ispitanika (40,51%) sa prevalencijom kontaktne senzibilizacije od 51%.

Naši podaci su u skladu sa podacima iz literature da starije osobe češće reaguju na standardne kontaktne alergene i potvrđuju stav da je zavisnost kontaktne senzibilizacije od uzrasta ispitanika, posledica varijacije u stepenu ekspozicije alergenima u određenoj starosnoj dobi (17, 61, 62). Iz razloga prevazilaženja uticaja starosti i pola na stopu reagovanja prilikom komparacija po ispitivanim grupama izvršena je standardizacija po starosti prilikom određivanja stopa reagovanja na najmanje jedan ispitivan standardni kontaktni alergen po ispitivanim grupama.

### **6.3.1.1.2 ANALIZA POLNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN STANDARDNI KONTAKTNI ALERGEN PO GRUPAMA**

Analizirajući celokupan uzorak ispitanika nije utvrđena statistička značajnost u ekcemsom reagovanju na ispitivane kontaktne alergene između ispitanika muškog i ženskog pola.

Statističkom analizom reaktivnosti ekcenskog tipa na najmanje jedan alergen po grupama, nisu utvrđene značajne razlike u odnosu na pol ni u ekperimentalnoj ni u kontrolnoj grupi. Ovi rezultati idu u prilog stavu da povećana reaktivnost kože osoba ženskog pola predstavlja samo “površnu kliničku impresiju”, ali samo ukoliko se nakon standardizacije uzorka po starosti i polu ne dokaže suprotno (63).

### **6.3.1.2 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 48% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan alergen standardne baterije alergena, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 38,8 % ispitanika. Razlika u reagovanju je nije bila statistički značajna.

#### **6.3.1.2.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U STANDARDNOJ BATERIJI ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi na alergene standardne baterije alergena najveći broj ispitanika koji su reagovali su pripadali dobnoj grupi od 70-79 godina (31,94%) sa prevalencijom kontaktne senzibilizacije koja je iznosila 50%. U grupi senzibilisanih samo je jedan ispitanik bio mlađi od 40 godina (1,39%), dok je 98,61% bilo starije od 40 godina.

U kontrolnoj (CD) grupi najveći broj ispitanika koji su ekcemski reagovali najmanje na jedan ispitivani alergen standardne baterije alergena je pripadao starosnoj grupi od 50-59 godina (26,66%), a najviša grupna prevalencija od 47,6% je utvrđena u starosnoj dobi od 20-29 godina. Među senzibilisanim 57,77% je bilo starije od 40 godina.

Ispitanici naše eksperimentalne grupe su pripadali starijim dobnim skupinama nego ispitanici u istraživanju Jindala i saradnika. Ovakvi podaci su očekivani s obzirom da je u ispitivanju ovih autora 51% ispitanika pripadalo starosnoj grupi od 51-70 godina uz prosečnu starost ispitanika od 55 godina, dok su u našem istraživanju ispitanici u proseku bili deset godina stariji, te je prosečna starost ispitanika sa HVI iznosila 64 godine. Kako se hronična venska insuficijencija sa posledičnim stanjima obično javlja kod osoba srednje i starije životne dobi i da je kontaktna senzibilizacija u zavisnosti od uzrasta bolesnika naši rezultati su u okviru očekivanog (17, 61, 62, 64, 65).

### **6.3.1.3 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 38% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan alergen iz baterije alergena specifičnih za hroničnu vensku insuficijenciju, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 22,4 % ispitanika. Razlika u reagovanju je bila statistički značajna.

### **6.3.1.3.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN U BATERIJI ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

Najveći broj ispitanika eksperimentalne (HVI) grupe koji su reagovali na najmanje jedan ispitivani alergen baterije alergena specifičnih za HVI je pripadao starosnoj grupi od 60-69 godina (33,3%). Među ispitanicima ove starosne grupe je utvrđena i najviša incidencija od 44,2%. Od svih ispitanika koji su ispoljili ekcemsku reakciju na ispitivane alergene ove standardne baterije 94,73% je bilo starije od 40 godina.

Najveći broj ispitanika kontrolne (CD) grupe koji su reagovali najmanje na jedan ispitivani alergen baterije alergena specifičnih za HVI se nalazio u starosnoj grupi od 50-59 godina (30,76%), a najviša grupna prevalencija je utvrđena u starosnoj grupi preko 79 godina (66,7%). U grupi senzibilisanih najmanje na jedan alergen, a da su stariji od 40 godina, je bilo 65,38% ispitanika.

### **6.3.1.4 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 14% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan alergen iz baterije alergena bioporekla iz porodice Compositae, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 4,3 % ispitanika. Razlika u reagovanju je bila statistički značajna.

#### **6.3.1.4.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

Pri testiranju ispitanika eksperimentalne (HVI) grupe na standardnu seriju alergena bioporekla iz porodice Compositae ponovo se izdvojila starosna grupa od 70-79 godina sa najvećim brojem ispitanika koji su reagovali na najmanje jedan alergen (33,33%) i najvišom prevalencijom za tu ispitivanu grupu koja je iznosila 19,6%. Svi ispitivani koji su razvili ekcemsku reakciju najmanje na jedan alergen iz ove baterije alergena su bili stariji od 50 godina.

Na alergene standardne serije alergena bioporekla iz porodice Compositae, među ispitanicima kontrolne (CD) grupe, najmanje jednu reakciju ekcemskog tipa je razvilo pet ispitanika, tri iz starosne gupe od 50-59 godina (9,4%), i po jedan iz starosne grupe 20-29 godina i 70-79 godina. Najviša grupna prevalencija od 33,3% je utvrđena u grupi starijih od 79 godina.

### **6.3.1.5 ANALIZA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 10,7% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan originalan ekstrakt ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 5,2 % ispitanika. Razlika u reagovanju nije dostigla statističku značajnost.

#### **6.3.1.5.1 ANALIZA STAROSNE ZASTUPLJENOSTI ISPITANIKA KOJI SU REAGOVALI NAJMANJE NA JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

Na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine među ispitanicima eksperimentalne (HVI) grupe najčešće su reagovali ispitanici iz starosne grupe 50-59 godina (37%) sa prevalencijom u starosnoj grupi od 18,8%. Svi ispitanici koji su ispoljili najmanje jednu ekcemsku reakciju na ispitivane alergene su bili stariji od 40 godina.

Na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine, u kontrolnoj (CD) grupi, najčešće su reagovali ispitanici iz starosne grupe 50-59 godina (33,3%) i od 30-39 godina (33,3%) sa najvišom grupnom prevalencijom od 12,5% u starosnoj grupi od 70-79 godina. Senzibilizacija je podjednako registrovana kako među starijim od 40 godina tako i među mađima od 40 godina.

### **6.3.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

#### **6.3.2.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA U EKSPERIMENTALNOJ GRUPI HVI**

U nama dostupnoj literaturi učestalost kontaktne senzibilizacije među obolelima od hronične venske insuficijencije se kreće od 46% do 80% i većina autora je ispitivanje sprovodila samo među bolesnicima sa venskim ulkusima, tj. sa teškim oblicima bolesti (17, 18, 19, 20, 31, 58, 64, 65),. Najniža prevalencija kontaktne senzibilizacije od 46% je dobijena u kanadskoj studiji među bolesnicima sa venskim ulkusima, a autori su tako nisku prevalenciju objasnili greškama u očitavanju, odnosno, bolesnici su nakon 48 h sami izveštavali o rezultatu testa na osnovu samoočitavanja (65). Za razliku od navedenih autora Jindal i saradnici su, kao i mi, svojom studijom obuhvatili obolele u svim stadijumima bolesti (CEAP 1-6) (66). Tako je prema literaturnim podacima, prevalencija kontaktne senzibilizacije u ispitivanju Jindala i saradnika iznosila 50%, a u našem ispitivanju je iznosila 60, 67%.

Brojna su patofiziološka i imunska ispitivanja poslednjih decenija dovela do boljeg poznavanja mehanizama nastanka hronične venske insuficijencije i imunskih događanja u oboleloj koži.

Smatra se da povišen venski pritisak ima ključnu ulogu u nastanku venskih ulceracija. Poremećena hemodinamika u velikim venskim krvnim sudovima donjih ekstremiteta dovodi do morfoloških i funkcionalnih promena u mikrocirkulaciji. Kapilari na potkolenicama su elongirani, dilatirani i izuvijani, pojedini sa mikrotrombima, a lumen im je okludiran. Endotelne ćelije su takođe izmenjene, edematozne sa brojnim vakuolama. U zoni ulceracije broj ovako izmenjenih kapilara je značajno smanjen (55, 67, 68, 69, 70). Dermalni limfatici su kolabirani, a u poodmaklim stadijumima bolesti limfna mreža u predelu gležnjeva je gotovo u potpunosti uništena (70). U ispitivanjima novijeg datuma u kojima je korišćena pozitronska emisiona tomografija, utvrđeno je da postoji povećan protok krvi magistralnim venskim sudovima, a lokalno usporenje toka krvi u kapilarnoj mreži kože oko ulceracija. Takođe je smanjena utilizacija kiseonikom u područjima lipodermatoskleroze i u okolini ulceracija (71). Zbog usporene cirkulacije u kapilarnim krvnim sudovima i povećane ekspresije endotelijalnih adhezivnih molekula (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) i njihovih liganda na leukocitima (LFA-1 i VLA-4) dolazi do adherencija leukocita (eng. leukocyte trapping) za endotelne ćelije kapilara što uslovljava pojavu značajnog leukocitnog perivaskularnog infiltrata (69). Kao posledica ove adherencije leukocita dolazi do aktivacije leukocita i oslobađanja slobodnih radikala, proteolitičkih enzima i citokina, što dovodi do hroničnog inflamatornog stanja. Naročito se izdvajaju klase neutrofila i monocita, i to kako u ranim, tako i u odmaklim fazama HVI (67, 71, 72, 73). Ovakav, još nepotpuno razjašnjen, mehanizam nastanka ukazuje na moguću ulogu HVI na nastanak, razvoj ili progresiju alergijskog kontaktnog dermatitisa (74, 75, 76).

Bahmer i saradnici su histopatološkom analizom biopтата kože sa staznim dermatitisom uočili značajno veći broj i aktivnost HLA-DR ćelija i inflamatornih ćelija u odnosu na zdravu kožu (76). Histoheмиjska i imunohistoheмиjska istraživanja Ya-Qi i saradnika su potvrdila povećan broj dendritičnih ćelija u koži pacijenata sa venskim ulceracijama (77, 78), a Signorelli sa saradnicima je u monocitnoj kulturi pacijenata sa venskom hipertenzijom pronašao viši nivo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Snažni aktivatori imunskog sistema, IL-1 i IL-6, stimulišu aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju T limfocita i stimulišu T limfocite na sekreciju IL-2. Značajnu ulogu u antigen prezentaciji Langerhansovih ćelija ima IL-1 (20).

Sve navedene promene u koži utiču na statistiki značajno veću prevalenciju alergijskog kontaktnog dermatitis među obolelima od HVI. Različi faktori utiču na pojavu kontaktne senzibilizacije među obolelima od HVI: upotreba lokalnih preparata koji u sebi sadrže molekule



koji su potentni senzibilizatori, njihova ponavljana dugotrajna upotreba pod okluzijom, brza absorpcija alergena kroz kožu oštećene barijerne funkcije. S druge strane, izmenjena cirkulacija (redukovana kapilarna mreža, povišen venski pritisak, staza) uslovljavaju lokalnu hipervaskularizaciju, značajnu migraciju leukocita i povećanje broja Langerhansovih ćelija (78, 79). Prema Mc Faddenu i Basketteru kontaktna senzibilizacija zavisi od prisustva aktivacionih signala koji potiču od samih alergena koji poseduju osobine aktivacije ili od produkata inflamacije koji su prisutni u samoj koži. Oba ova uslova za nastanak kontaktne senzibilizacije su zadovoljena u koži sa hroničnim venskim ulkusima. „Danger“ signal koji može izazvati senzibilizaciju ne potiče samo od antigenog signala nego i od pridružene nespecifične aktivacije. Upotreba proizvoda sa niskim aktivacionim potencijalom može smanjiti potencionalnu senzibilizaciju na lokalne preparate kod pacijenata sa hroničnim venskim ulceracijama (80).

Prema literaturnim podacima velik je raspon u dobijenim vrednostima relativne incidencije među obolelima od HVI koji se kreću od 46% do 80%. Dobijeni rezultati su zavisili od načina formiranja grupa bolesnika koji su uključeni u istraživanje, dužine trajanja same HVI i kontaktne senzibilizacije, težine kliničke slike HVI. Najveću učestalost kontaktne senzibilizacije od 80% je utvrdila u svom istraživanju Zmudzinska sa saradnicima (20). Većina autora je utvrdila prevalenciju kontaktne senzibilizacije od 73% do 75% (17, 31, 32, 58) . U ovim radovima je ispitivana prevalencija ekcemskog reagovanja na alergene standardne baterije i lokalne terapije za lečenje HVI, a u ispitivanje su bili uključeni samo pacijenti sa venskim ulceracijama.

#### **6.3.2.1.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPRA NA ALERGENE STANDARDNE SERIJE U GRUPI HVI**

U okviru testiranja na alergene standardne serije, prevalencija kontaktne senzibilizacije koju smo utvrdili u grupi HVI je iznosila 48%. Autori nama dostupnih istraživanja nisu izdvajali prevalenciju kontaktne senzibilizacije po serijama alergena tako da se njihovi rezultati ne mogu komparirati sa našim.

Najveći broj pozitivnih reakcija kod naših ispitanika je izazvala smesa mirisa. Relativna incidencija od 12,7% je približna vrednostima relativne incidencije od 15% u ispitivanjima Jindal i saradnika (66). Značajno više vrednosti relativnih incidencija za smesu mirisa su utvrdili Barbaud i saradnici 26,5 % (31) i Tavadia sa saradnicima 30,5% (19), a značajno nižu relativnu incidenciju od 4,6% su utvrdili Lim i saradnici (23). Objašnjenje za ovoliku razliku u relativnim incidencijama može biti prosečna starost i polna zastupljenost ispitanika i dužina trajanja bolesti.

Poznato je da učestalost kontaktne senzibilizacije raste sa dužinom trajanja bolesti, a samim tim i sa godinama života. Prosečna starost naših ispitanika je iznosila 55 godina i bila je identična starosti Jindalovih ispitanika, dok je prosečna starost ispitivanih grupa sa visokom relativnom incidencijom na mešavinu mirisa iznosila više od 70 godina. S obzirom da se smesa mirisa često nalazi u sastavu krema i masti za lečenje i negu kože obolelih od HVI opravdano je zauzela prvo mesto po visini relativne incidencije (81,82). Iz gore navedenih razloga izvršili smo standardizaciju po starosti i polu navedenih stopa reagovanja (vidi kasnije).

Vuneni alkoholi (eng. wool alcohol-sastojak lanolina) iz ovčije vune su posle mešavine mirisa izazvali najveći broj pozitivnih reakcija kod naših ispitanika. Relativna incidencija od 11,3% se praktično nije razlikovala od 11% koliko je iznosila relativna incidencija kontaktne senzibilizacije na vuneni alkohol u ispitivanju Smarta i saradnika. I u ovoj studiji isti alergen je zauzeo drugo mesto po visini relativne incidencije (65).

Relativna incidencija od 9,3% je utvrđena za Peru balzam i gotovo je identična utvrđenoj relativnoj incidenciji od 9,1% u istraživanju singapurskih istraživača, a približna je vrednosti utvrđene relativne incidencije od 10% u istraživanjima kanadskih autora na čelu sa Smartom. U literaturi se navodi da 34% osoba osetljivih na Peru balzam unakrsno reaguju na mešavinu vunenih alkohola (23,65, 83).

U meta analizi koju su objavili Machet i saradnici navodi se isti redosled najčešćih kontaktnih senzibilizatora kod osoba sa venskim ulceracijama tokom dva analizirana perioda: od 1975-1990 i od 1991-2003 (32).

#### **6.3.2.1.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPNA NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

U okviru testiranja na alergene specifične za HVI, prevalencija kontaktne senzibilizacije koju smo utvrdili u grupi HVI je iznosila 38%. Sve ispitanike u ovom istraživanju smo testirali novoformiranom baterijom alergena, koja je formirana na osnovu standardne baterije alergena za obolele sa venskim ulceracijama (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden) modifikovana prema učestalosti primene lokalnih preparata za lečenje HVI u našoj sredini. I autori radova u nama dostupnoj literaturi su formirali baterije alergena po istom principu. Nijedna od formiranih baterija nije identična. Našoj novoformiranoj bateriji alergena za HVI je najbližnja bateriji alergena koju je formirala grupa francuskih autora na čelu sa Barbaudom (31).

Najveći broj pozitivnih reakcija kod naših ispitanika je izazvao propolis sa relativnom incidencijom od 14%. Barbaud i saradnici u svoju bateriju alergena za HVI nisu uključili

propolis. Smart sa saradnicima i Gallenkemper sa saradnicima su u svoje standarde uključili propolis, ali su dobili značajno niže vrednosti relativnih incidencija; 4% odnosno 5,6%. Pošto je broj senzibilisanih osoba u populaciji pokazatelj stepena izloženosti kože alergenu, značajno viša relativna incidencija kontaktne senzibilizacije na propolis ukazuje na značajno veću izloženost naše populacije ovom alergenu. Propolis je smolasta smesa koju pčele prikupe sa pupoljaka drveća ili drugih botaničkih izvora. Propolis zauzima značajno mesto kako u tradicionalnoj medicini, tako i u modernoj farmaceutskoj i kozmetskoj industriji. U tradicionalnoj medicini koristi se tokom 2000 godina za lečenje rana koje teško zarastaju, kao i za lečenje mnogih kožnih oboljenja: akne, ekcem, psorijaze, gljivična oboljenja, virusna oboljenja. U farmaceutskoj industriji se koristi za izradu masti, krema, tinktura, losiona, a u kozmetskoj industriji u proizvodnji sredstava za oralnu higijenu. Osim toga propolis daje unarsne reakcije sa Peru balzomom koji u našoj populaciji ima relativnu incidenciju od 9,3%.

Amerhol sa relativnom incidencijom od 13,3% se našao na drugom mestu po učestalosti kontaktne senzibilizacije kao i u istraživanju Smarta i saradnika sa relativnom incidencijom od 11% (65). Gallenkemper i Barbaud su u svojim ispitivanjima utvrdili znatno više vrednosti relativnih incidencija za amerhol, 19,4% i 19,6% (31, 58). Nasuprot njima, znatno niže relativne incidencije za amerhol su utvrđene u istraživanju Mejo (Mayo) klinike 2,4% i Severno Američke kontakt dermatitis grupe (NACDG) 1,6% (17, 84). U cilju prevazilaženja navedenih razlika potrebno je ne samo imati na umu i izvršiti standardizaciju navedenih rezultata po polu i starosti kako smo mi već ranije učinili, nego i različito poreklo amerhola koji kao i propolis predstavlja bioproduct, čiji sastav zavisi od geografskog porekla

Treća po visini, relativna incidencija od 9% koja je utvrđena za fusidinsku kiselinu je bila identična relativnoj incidenciji kontaktne senzibilizacije za fusidinsku kiselinu u ispitivanju Smarta i saradnika (65). U istraživanju koje je bilo osnova za ovo ispitivanje (17) utvrđena je relativna incidencija za fusidinsku kiselinu 17,3%. Učestalost kontaktne senzibilizacije na lokalne antibiotike i druge topikalne preparate predstavljaju odraz lokalnih terapijskih protokola u lečenju obolelih od HVI, a u cilju komparacije dobijenih rezultata potrebno je standardizovati iste što smo mi i učinili (vidi diskusiju dalje).

### **6.3.2.1.3 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPNA NA STANDARDNE ALERGENE BIPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

#### **6.3.2.1.3.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPNA NA STANDARDNE ALERGENE BIPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

Prevalencija kontaktne senzibilizacije u ovoj seriji alergena je iznosila 14%. Unutar serije standardnih alergena bioporekla iz porodice Compositae, najviša incidencija je utvrđena za sorbitan seskvioleat (emulzificijens u smeši) i iznosila je 3,4%. Relativne incidencije za CM-mix, brđanku, kamilicu i hajdučku travu su iznosile po 1,7% , dok su za običan i američki vratić iznosile po 0,9%. Jovanović sa saradnicima je sprovela istraživanje na našoj klinici u koje je bilo uključeno 235 ispitanika (oboleli od alergijskog kontaktnog dermatitisa, atopijskog dermatitisa, nealergijskih hroničnih inflamatornih dermatoza i zdrave odrasle osobe). Grupu obolelih od nealergijskih hroničnih inflamatornih dermatoza je činilo 16 obolelih od venskih ulkusa, 50 obolelih od psorijaze i 24 pacijenta sa vulgarnim aknama. Među bolesnicima sa venskim ulkusima nije bilo registrovano postojanje kontaktne senzibilizacije na ispitivani CM-mix, njegove pojedinačne konstituentne, SL-mix i originalne ekstrakte korovskih biljaka (26).

Porodica Compositae ili glavočike, obuhvata više od 2500 različitih vrsta biljaka, a više od 200 vrsta može izazvati kontaktnu senzibilizaciju i alergijski kontaktni dermatitis, Compositae dermatitis. Za postavljenje dijagnoze Compositae dermatitis koriste se dva skrining alergena, mešavina seskviterpen laktona (SL-mix) i mešavina etarskih ekstrakata šest različitih Compositae biljaka (CM-mix). U našem ispitivanju SL-mix se nalazio u standardnoj bateriji alergena.

SL-mix se od 1990. godine nalazi u standardnim serijama većine evropskih zemalja u koncentraciji 0,1% u vazelinu (85). SL-mix se sastoji od ekvimolarnih količina tri sesquiterpenska laktona, alantolaktona (eudezmanolidi), dihidrokostus laktona (gvajanolid) i kostunolida (germakranolis). Alantolakton se dobija iz ekstrakta omana – *Inula helenium*, a dihidrokostuslakton i kostunolid iz ekstrakta *Saussureae lappae* – kostus (85). SL-mix ima nizak rizik iritacije od 0-0,12% (85,86, 87, 88) i aktivne senzibilizacije od 0-0,09% (88, 89, 90, 91) te je rutinsko testiranje bezbedno, ali nije dovoljno osetljivo. Testiranje samo sa SL-mix otkriva samo 1/3 do 2/3 Compositae – preosetljivih osoba (86- 92).

CM- mix se nalazi na tržištu od 1997. godine, a predstavlja mešavinu šest različitih Compositae biljaka. CM-mix je skrining alergen koji se testira u koncentraciji od 6% u vazelinu. Mešavina je sastavljena od etarskog ekstrakta vratića (*Tanacetum parthenium* ) 1% u vazelinu,

običnog vratića (*Tanacetum vulgare*) 1% u vazelinu, hajdučke trave (*Achillea millefolium*) 1% u vazelinu, kamilice (*Chamomilla recutita*) 2,5% u vazelinu i brđanke (*Arnica Montana*) 1% u vazelinu (85). Stepen osetljivosti CM-mix je dvostruko viši od SL-mix i iznosi oko 90% (86), ali je i stepen iritacije i senzibilizacije značajno viši. Iritacija na CM- mix iznosi do 1,37%, a aktivna senzibilizacije od 0,5-0,86% (92, 93), te se iz tih razloga koristi selektivno. Pozitivan pač test na CM-mix se smatra klinički relevantnim ukoliko su ispunjena najmanje dva od sledeća četiri kriterijuma: 1) vezikulozna testna reakcije; 2) anamnestički podatak o ekspoziciji; 3) značajno poboljšanje posle prestanka ekspozicije; 4) pozitivna reakcija najmanje na jedan od šest pojedinačnih sastojaka u CM- mešavini (86).

Tokom našeg ispitivanja nije utvrđen ni jedan slučaj aktivne senzibilizacije, a upotrebljavana je CM mešavina u koncentraciji od 6% u vazelinu.

Istovremenim testiranjem sa oba skrining alergena moguće je otkriti od 76-90% osoba koje su preosetljive na Compositae (86, 88). Imajući u vidu i mogućnost dobijanja lažno negativnih testova, pored testiranja standardnim alergenima, neophodno je dodatno testiranje delovima sveže biljke ili njenim ekstraktima (88, 94).

#### 6.3.2.1.3.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ORIGINALNE EKSTRAKTE UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI

U skladu sa preporukom da se testiranje skrining alergenima proširi testiranjem delovima svežih biljaka ili njihovim ekstraktima svi naši ispitanici su testirani originalnim biljnim ekstraktima. Prevalencija kontaktne senzibilizacije u ovoj seriji alergena je iznosila 10,67%.

Unutar naše serije originalnih ekstrakata ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine najvišu relativnu incidenciju od po 4,7% je pokazao 10% ekstrakt pelenaste ambrozije i 10% ekstrakt pelena. Istovremena reaktivnost na ekstrakt ambrozije i divljeg pelina može biti rezultat unakrsne reaktivnosti (95).

Preporučene koncentracije za alergološko testiranje uljno-solubilnim smolastim ekstraktom (alkoholnim, etarskim, acetonskim) sasušeni delova biljke (eng. oleoresin) su 1:1000, 1:100 i 1:10 u acetonu, 1:20 i 1:10 u alkoholu i 1:100, 1:10 u vazelinu (96-102). Zbog individualne razlike u pragu reagovanja koje osobe osetljive na oleoresin ispoljavaju tokom testiranja koristili smo 1%, 3% i 10% etarski ekstrakt pelena, divljeg pelena i pelenaste ambrozije, 0,1% i 3% etarski ekstrakt maslačka i dodatno 1%, 3% i 10% etarsko ulje pelenaste ambrozije. Etarsko ulje

pelenaste ambrozije u svim testiranim koncentracijama je pokazalo značajno nižu relativnu incidenciju nego etarski ekstrakti iste biljke.

U nama dostupnoj literaturi nismo našli istraživanja vezana za utvrđivanje prevalencije kontaktne senzibilizacije na ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka među obolelima od hronične venske insuficijencije.

#### **6.3.2.1.4 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPNA NA DONETI MATERIJAL U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

Zlatni standard za dokazivanje postojanja kasnog, kontaktnog tipa alergijske preosetljivosti predstavlja epikutani test. Senzitivnost epikutanog testa kada je standardna baterija u pitanju iznosi 70-80% pod uslovom da je pravilno izveden (103, 104). Nekada se i pored pravilno sprovedenog epikutanog testiranja standardnim serijama alergena ne utvrdi alergen koji je odgovoran za kontaktnu senzibilizaciju. U tim slučajevima je neophodno dodatno epikutano testiranje donetim materijalom koji se dovodi u vezu sa promenama na koži. Doneti materijal je neophodno prethodno pripremiti za testiranje pridržavajući se testnih koncentracija i vehikuluma koji su dati u testnim tablicama (105,106). Adekvatne koncentracije donetog materijala pripremljenog za epikutani test su od značaja da bi se izbegle lažno negativne reakcije ukoliko su koncentracije niže od optimalnih testnih koncentracije. Pri tumačenju iritativnih reakcija dobijenih pri testiranju neiritativnim donetim materijalom treba uzeti u obzir uticaj okluzije i produženog kontakta sa kožom (107).

U našem istraživanju epikutanim testom na doneti materijal je testirano 93 ispitanika (62%), a kontaktna senzibilizacija je utvrđena kod 44 ispitanika (29,33%), od kojih je deset ispitanika (6,66%) je iskazalo preosetljivost na alergene iz donetog materijala bez ijedene pozitivne reakcije na alergene standardnih serija alergena, što ukazuje na značajnost epikutanog testiranja donetim materijalom. Najveći broj ispitanika, njih 79 je bilo testirano na lekove za lokalnu primenu od kojih je 27 (37,18%) bilo pozitivno, zatim je 23 ispitanika testirano na dezinfekciona sredstva, a 19 ispitanika (82,60%) ispoljilo pozitivnu reakciju. Na tržištu postoji velik broj preparata za lečenje HVI koje bolesnici upotrebljavaju po preporuci lekara, ali i u velikom broju samoinicijativno. Alergeni potencijal mogu nositi kako aktivne, lekovite materije tako i konzervansi, antioksidansi, emolijensi, površinski aktivne supstance, mirisi.

Brojna su istraživanja koja su imala za cilj da utvrde učestalost kontaktne senzibilizacije među obolelima od HVI i/ili venskih ulceracija (17, 19, 20, 23, 32, 58, 64, 66, 108-110). Pored standardne serije alergena ispitanicu su dodatno alergološki testirani ciljanom tj. specifičnom

serijom alergena koje su činili najčešće upotrebljavani topikalni preparati. U nama dostupnoj literaturi nema radova u kojima su ispitanici alergološki testirani na pojedinačne, donete, individualno izabrane preparate.

### **6.3.2.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

#### **6.3.2.2.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

U grupi ispitanika kod kojih je postavljena sumnja na postojanje alergijskog kontaktnog dermatitisa epikutanim testom na standardnu seriju alergena je utvrđeno postojanje kontaktne senzibilizacije kod 40,52% ispitanika. Prevalenciju kontaktne senzibilizacije na standardnu seriju alergena od 43,5% je utvrdio Lazarov među obolelima od alergijskog kontaktnog dermatitisa u Izraelu (111). Dobijena prevalencija je nešto viša od naše, ali je među ispitanicima bilo i obolelih od atopijskog dermatitisa i astme za razliku od našeg uzorka (57). Prevalencija kontaktne senzibilizacije na standardnu seriju alergena, u nama dostupnoj literaturi, se kretala od 43,5% do 69,3% (111, 112).

Najčešći kontaktne senzibilizatori u kontrolnoj grupi naših ispitanika su bili parafenilediamin (PPD) i nikel sulfat sa RI 7,8% svaki, vuneni alkohol (RI 6,9%), Peru balsam (RI 6,0%) i smeša mirisa (RI 5,2%). Rezultati velikih epidemioloških, populacionih i kliničkih studija objavljenih u svetskoj literaturi pokazuju da se nikel sulfat, Peru balsam i smeša mirisa nalaze među prvih pet najčešćih uzročnika kontaktne senzibilizacije u Evropi i SAD, i pokazuju trend porasta (113-117).

Prema podacim iz literature, prevalencija kontaktne senzibilizacije izazvane parafenilendiaminom (PPD) se kreće od 3,5% do 7,6% (17, 112, 113) i u skladu je sa našim podacima. Thyssen i White su pratili prevalenciju kontaktne senzibilizacije na PPD između ispitanika sa tri različita kontinenta: Azije, Evrope i Severne Amerike u kojima je prevalencija iznosila 4,3%, 4% i 6,2% (115). Pojedinačna ispitivanja koja su sprovedena u Engleskoj, Danskoj, Švedskoj, Nemačkoj ukazuju na porast kontaktne senzibilizacije na PPD. Analizom polne strukture ispitanika u Evropi je uočen značajno veći udeo žena što se povezalo sa češćom upotrebom preparata za bojenje i negu kose koja sadrže PPD. U Severnoj Americi 1970. godine je registovan značajan skok prevalencije senzitivnosti na PPD koji ima tendenciju održavanja, a koji se

objašnjava navikom Afroameričke i Hispanoameričke populacije da boje kosu u tamne boje ili zbog različitih kriterijuma u selekciji pacijenata za epikutano testiranje. U Aziji je poslednjih decenija registrovana epidemija kontaktne alergije na PPD. Analizom polne strukture u ovoj polukaciji uočava se češća senzibilizacija u muškoj populaciji koja se objašnjava češćom upotrebom farbi za bojenje brade nego kose, a koja nosi veći rizik zanastanak senzibilizacije. Na povećanje prevalencije kontaktne senzibilizacije na PPD u Aziji utiče i eksplozivan rast ekonomije i prelazak na zapadno-evropski način života u Kini. S obzirom na brojnost kineske populacije može se očekivati i dalji porast prevalencije kontaktne senzibilizacije na PPD u Aziji. U ispitivanjima skorijeg datuma navodi se podatak da je 2,6% osoba preosetljivih na PPD preosetljivo i na tamnu kanu koja se koristi za tetovažu (110, 111, 114, 115, 118).

Prema podacima iz literature, prevalencija kontaktne senzibilizacije na nikal među osobama koje su alergološki testirane zbog sumnje na postojanje alergijskog kontaktnog dermatitisa se kreće od 13,9% do 22% (15, 111, 114, 119, 120), dok se u multicentričnoj studiji sprovedenoj u više centara u Velikoj Britaniji kretala od 12.5 - 41.1% (121). Prevalencija kontaktne senzibilizacije među osobama kod kojih je postavljena dijagnoza alergijskog kontaktnog dermatitisa je značajno viša u različitim ispitivanjima i kreću se u rasponu od 37% (standardizovana stopa je iznosila 35,1%) (16) do 71,9% (120). Komparirajući učestalost kontaktne senzibilizacije na nikal u istraživanjima pre desetak godina i u istraživanjima novijeg datuma uočava se trend smanjenja senzibilisanosti na nikal što je verovatno posledica upotreba novijih legura sa manjim udelom nikla pri izradi bižuterije i ostalih metalnih predmeta koji su u neposrednom kontaktu sa kožom.

Prevalencija kontaktne senzibilizacije na vuneni alkohol (sastojak lanolina) od 6,9% je približna prevalenciji kontaktne senzibilizacije na lanolin (vunena mast) od 6,29% koja je dobijena u ispitivanju na Mayo Klinici u SAD. Relativne incidencije dobijene u ova dva rada su značajno više od uobičajenih incidencija kontaktne senzibilizacije na lanolin koje se kreću od 1,8- 2% i desetak godina unazad pokazuju tendenciju smanjenja (122, 123). Naši dobijeni rezultati su značajno viši i u odnosu na istraživanja Jovanović i Landeck od 3.0% (25, 124).

Prevalencija kontaktne senzibilisanosti na smešu mirisa u našem istraživanju je iznosila 5,2% i približna je prevalenciji utvrđenoj u istraživanju sprovedenom u Turskoj gde je RI za smešu mirisa I iznosila 5,5% (114). U literaturi se navode podaci da je kontaktna senzibilizacija na smešu mirisa i Peru balzam nešto češća u populaciji starijoj od 40 godina (15), a i prosečna starost naše grupe CD je bila iznad te starosne granice. Iz istih razloga stopa reagovanja smo kao i za sve ostale alergene standardizovali po starosti i polu (videti kasnije).



### **6.3.2.2.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA ALERGENE SPECIFIČNIH ZA HVI U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

U okviru testiranja na alergene specifičnih za HVI, prevalencija kontaktne senzibilizacije koju smo utvrdili u kontrolnoj CD grupi je iznosila 22,41%. Sve ispitanike u ovom istraživanju smo testirali novoformiranom baterijom alergena, a formirana je na ranije naveden način.

Najveći broj pozitivnih reakcija kod naših ispitanika su izazvali benzoil peroksid i propolis sa relativnim incidencijama od po 6%. Prevalencija kontaktne senzibilizacije na benzoil peroksid u istraživanju nemačkih autora je iznosila 6,5% , a pri tome su logističkom regresionom analizom utvrdili da su se jako pozitivne reakcije javile među ispitanicima koji su profesionalno bili izloženi ovom alergenu u stomatološkoj protetici ili u toku lečenja venskih ulceracija (visoke koncentracije benzoil peroksida), dok su reakcije bile blage i retke među ispitanicima koji su tokom terapije akni bili u kontaktu sa ovim alergenom u sastavu lokalnih preparata. Poznato je da je benzoil peroksid moćan iritant i da poseduje nizak alergogeni potencijal. U našem istraživanju nismo dobili ni jednu iritativnu reakciju (125, 126), kao što u ispitivanje nismo uključili profesionalno eksponirane osobe (57).

Propolis je izazvao isti broj pozitivnih reakcija (6%) kao i benzoil peroksid. Prevalencija kontaktne senzibilizacije u multicentričnoj studiji sprovedenoj u SAD iznosilaje od 1,2% do 6,6% (127). U velikoj epidemiološkoj studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji, u koju je bilo uključeno više od dve hiljade ispitanika, utvrđena je prevalencija za propolis od 1,9% (128).

Prevalencija kontaktne senzibilizacije za amerhol, treći po redu na listi učestalosti, je iznosila 4,0% što je komparabilno sa rezultatima ispitivanja koje je sa saradnicima sproveo Miest, gde je prevalencija iznosila 3,8% (129). U našem ispitivanju prevalencija za tiomersal je iznosila 4,0% i bila je skoro identična sa prevalencijom od 4,2% koliko je iznosila u ispitivanju sprovedenom u Švajcarskoj (130).

### **6.3.2.2.3 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BIOPOREKLA U GRUPI CD**

#### **6.2.1.2.3.1 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA STANDARDNE ALERGENE BOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

Svi ispitanici su testirani na dva skrining alergena, SL-mix u okviru standardne serije alergena, CM- mix i ekstrakte šest biljaka koji su konstituenti CM-mix. U našem ispitivanju prevalencija na standardne alergene bioporekla iz porodice Compositae je iznosila 4,31%, što je u skladu sa rezultatima Paulsena i saradnika koji su u svom istraživanju utvrdili prevalenciju od 4,5% (87). U nama dostupnoj literaturi prevalencija preosetljivosti na Compositae u opštoj populaciji se kreće u rasponu od 0,7% - 1,4%, a do 4,5% kod profesionalno eksponiranih osoba. Poznato je da u severnoj Evropi biljke uzrokuju do 4,5% svih slučajeva profesionalnog alergijskog kontaktnog dermatitis (25).

Unutar standardne serije alergena bioporekla iz porodice Compositae kontaktna preosetljivost je utvrđena kod 4 ispitanika. Kod dva ispitanika (1,7%) je utvrđena alergijska preosetljivost na CM-mix koji su istovremeno reagovali i napojedinačne standardne alergene. Jedan od ispitanika je ispoljio alergijsku preosetljivost na hajdučku travu, a drugi je polisenzibilisan i ispoljio je alergijsku preosetljivost na sve pojedinačne alergene. Kod dva ispitanika je utvrđena alergijska preosetljivost na pojedinačne alergene standardne serije bioporekla, a da pri tome nisu ispoljili kontaktnu senzibilizaciju na CM-mix kao skrining alergen, što opravdava upotrebu pojedinačnih alergena iz sastava CM-mix u toku utvrđivanja relevantne preosetljivosti na biljke iz porodice Compositae.

Na SL-mix, kao skrining alergen, u standardnoj seriji alergena je utvrđena preosetljivost kod dva ispitanika koji nisu ispoljili kontaktnu senzibilizaciju ni na jedan od alergena u standardnoj seriji alergena bioporekla iz porodice Compositae.

Skrining alergenima, SL-mix i CM-mix je registrovano 2/3 senzibilisanih osoba, a pojedinačnim alergenima iz sastava CM-mix je detektovana još 1/3 preosetljivih osoba na Compositae.

#### 6.3.2.2.3.2 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPRA NA ORIGINALNE EKSTRAKTE UBIVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI

U skladu sa preporukom da se testiranje skrining alergenima proširi testiranjem delovima svežih biljaka ili njihovim ekstraktima svi ispitanici iz grupe CD su testirani originalnim biljnim ekstraktima. Prevalencija kontaktne senzibilizacije u ovoj seriji alergena je iznosila 5,17%. Ova prevalencija je približna prevalenciji utvrđenoj u ispitivanju koje je sproveo Werth sa saradnicima u kome je učestalost kontaktne senzibilizacije na Compositae kod rutinski testiranih osoba sa suspektnim kontaktnim dermatitisom iznosila 5,9% i pri tome su korišćeni samo skrining alergeni (85). Prevalencija dobijena u ovom istraživanju je niža od prevalencije od 8% u istraživanju Petrović, a koja je sprovedena među obolelima od alergijskog kontaktnog dermatitisa u periodu od 2003-2005 godine (131). Smanjenju kontaktne senzibilizacije na korovske biljke u Vojvodini verovatno je doprinelo organizovano iskorenjivanje prvenstveno ambrozije a uz ovaj korov i drugih korova iz roda Compositae

Unutar naše serije originalnih ekstrakata ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine najviša relativna incidencija od 3,4% je utvrđena za 10% ekstrakt divljeg pelena, a 2,6% za 10% ekstrakt pelena. Na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine kontaktna preosetljivost je utvrđena kod 8 ispitanika. Kod dva ispitanika (1,7%) kod kojih je već utvrđena alergijska preosetljivost na CM-mix i pojedinačne standardne alergene u sastavu CM-mix su reagovali i na originalne ekstrakte ubikvitarnih korova. Testiranjem originalnim ekstraktima ubikvitarnih korovskih biljaka detektovano je šest ispitanika senzibilisanih na ove alergene, a da pri tome nisu bili preosetljivi na skrining alergen (CM-mix) i pojedinačne alergene iz sastava CM-mix.

U grupi CD, epikutanim testom na CM-mix kao skrining alergen, na pojedinačne alergene iz sastava CM-mix i na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine utvrđena je kontaktna preosetljivost kod 10 osoba (8,62%). Među ispitanicima preosetljivim na Compositae, 40% je bilo preosetljivo na 10% ekstrakt divljeg pelena, a 30% na 10% ekstrakt običnog pelena. Od ukupnog broja ispitanika kod kojih je utvrđena kontaktna preosetljivost na Compositae, 20% preosetljivih su otkriveni testiranjem na CM-mix, 20% testiranjem na pojedinačne alergene iz sastava CM-mix i 60% testiranjem na originalne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine, što ukazuje na potrebu za dodatnim testiranjem na alergogene biljke sa kojima ispitanici dolaze u neposredan kontakt. Dodatno testiranje ekstraktima korovskih biljaka sa određenog geografskog područja bi bilo od velikog značaja ne samo zbog geografskih razlika,

već i zbog mogućeg prisustva potencijalnih, nepoznatih alergena u etarskim preparatima, kao i zbog individualnih razlika u izloženosti alergenu i individualnom unakrsnom reagovanju (132). Napominjemo da ćemo diskusiju proširiti kada budemo analizirali stope reagovanja standardizovane po polu i starosti.

#### **6.3.2.2.4 ANALIZA KONTAKTNIH REAKCIJA EKCEMSKOG TIPA NA DONETI MATERIJAL U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

U našem istraživanju, u grupi CD epikutanom testiranjem na doneti materijal obuhvćeno je 59 (50.86%) osoba, a kontaktna senzibilizacija utvrđena je kod 34 (57% testiranih) ispitanika, od kojih je 10 (29,41% testiranih) bilo kontaktno senzibilisano samo na doneti materijal, što ukazuje na značajnost epikutanog testiranja sa donetim materijalom. Najveći broj ispitanika, njih 26 bilo je testirano na kozmetiku (sredstva za negu kose, kože, noktiju i dekorativna kozmetika) od kojih je 12 (46.15%) bilo pozitivno, zatim 22 je testirano na lekove za lokalnu upotrebu, gde je takođe 12 (54.54%) ispitanika bilo pozitivno. Kozmetičkim preparatima je svakodnevno izložen veliki deo populacije, a broj kozmetičkih preparata je u svakodnevnom porastu i smatra se da se trenutno na tržištu nalazi oko 6000 različitih preparata. U kozmetičkim proizvodima je velik broj konstituenata sa značajnim alergogenim potencijalom: mirisi, boje za kosu, konzervansi, antioksidansi, emolijensi, površinski aktivne supstance, absorberi, pigmenti, rezini koji povećavaju rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije. Turski autori su u seriji od 542 ispitanika kod 11,6% ispitanika pronašli odgovoran alergen za nastanak kontaktne senzibilizacije isključivo u donetom materijalu što je nešto više od 8,62% koliko je iznosio u našem istraživanju, a razlika se može objasniti mnogo većim ispitivanim uzorkom (114).

#### **6.3.2.3 ANALIZA STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI UTVRĐENIH RAZLIKA U EKCEMSKOM TIPU REAGOVANJA NA POJEDINAČNE KONTAKTNE ALERGENE IZMEĐU ISPITIVANIH GRUPE**

Naši ispitanici oboleli od hronične venske insuficijencije su signifikantno češće reagovali na amerhol, fusidinsku kiselinu, sorbitan seskviolate, CM-mix i pelenastu ambroziju nego ispitanici koji nisu imali hroničnu vensku insuficijenciju. I u istraživanju koje je sprovedla Jankićević sa saradnicima, utvrđeno je značajno češće reagovanje ispitanika sa venskim ulceracijama na fusidinsku kiselinu nego ispitanika sa alergijskim kontaktnim dermatitisom bez venskih ulceracija (18).

Utvrđena neznazna ali statistički značajna (Kramerovo V <0,03) povezanost između prisustva HVI (pripadnost grupi HVI) i preosetljivosti na fusidinsku kiselinu (p<0,05), amerhol (p<0,01),

mešavinu etarskih ekstrakata korovskih biljaka (Compositae) ( $p < 0,05$ ) i pelenastog korova (Ambrosiaartemisiaefolia 10% etarskiekstrakt) ( $p < 0,05$ ).

Za razliku od rezultata do kojih su došli litvanski autori, naša kontrolna grupa ispitanika bez hronične venske insuficijencije je značajno češće reagovala na parafenilendiamin nego oboleli od hronične venske insuficijencije (133).

Utvrđena je neznatna ali statistički značajna povezanost između preosetljivosti na parafenilendiamin i pripadnosti kontrolnoj CD grupi (odsustvo HVI).

U nama dostupnoj literaturi nismo pronašli istraživanja koja bi mogla pružiti komparabilne podatke.

## **6.4 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE**

### **6.4.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA KONTAKTNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

#### **6.4.1.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN OD SVIH ISPITIVANIH STANDARDNIH ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi na najmanje jedan alergen je reagovalo 49,3%, u kontrolnoj (CD) grupi 40,5% ispitanika. Razlika nije dostigla statističku značajnost.

Statističkom analizom reaktivnosti ekcemskog tipa na najmanje jedan alergen između muškaraca i žena unutar ispitivanih grupa, utvrđena je statistički značajna razlika u eksperimentalnoj (HVI) grupi, žene su reagovala češće, dok u kontrolnoj (CD) grupi razlika u reagovanju na najmanje jedan alergen među polovina nije dostigla statističku značajnost.

#### **6.4.1.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ STANDARDNE BATERIJE ALERGENA PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 31,55% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan alergen standardne baterije alergena, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 32,07 % ispitanika. Razlika u reagovanju je nije bila statistički značajna.

#### **6.4.1.3 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE ALERGENA SPECIFIČNIH ZA HVI PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 28,45% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan alergen baterije alergena specifičnih za HVI, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 21,62 % ispitanika. Razlika u reagovanju je nije bila statistički značajna.

#### **6.4.1.4 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ALERGEN IZ BATERIJE STANDARDNIH ALERGENA BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 6,69% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan alergen standardne baterije alergena bioporekla iz porodice Compositae, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 4,17 % ispitanika. Razlika u reagovanju je nije bila statistički značajna.

#### **6.4.1.5 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA NAJMANJE JEDAN ORIGINALNI EKSTRAKT UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

U eksperimentalnoj (HVI) grupi 6,11% ispitanika je reagovalo najmanje na jedan originalni ekstrakt korovskih biljaka Vojvodine, dok je u kontrolnoj (CD) grupi reagovalo 3,23 % ispitanika. Razlika u reagovanju je nije dostigla statističkui značajnost.

#### **6.4.2 STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG REAGOVANJA NA POJEDINAČNE ALERGENE PO ISPITIVANIM GRUPAMA**

##### **6.4.2.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG RAGOVANJA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

##### **6.4.2.1.1 ANALIZA STANDARDIZOVANE STOPE EKCEMSKOG RAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE ALERGENA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

Analiziranjem nestandardizovanih i standardizovanih stopa senzibilizacije (stope kontrolisane po polu i godinama starosti) je utvrđeno da postoje razlike. Značajno više standardizovane stope senzibilizacije su utvrđene za N-izopropil-N-fenil parafenilendiamin, dibromodicianobutan i primin, dok su standardizovane stope senzibilizacije bile značajno niže za smesu mirisa, vuneni alkohol, kolofonijum, Peru balzam, nikal sulfat. Stope senzibilizacije za kobalt hlorid i hidroksi-

metil-pentil ciloheksen- karboksaldehid (HMPCC ili HICC) ( Lyral) očitno nisu mnogo pod uticajem starosti i pola te se nisu menjale nakon standardizacije.

Nakon standardizacije među najčešćim senzibilizatorima su i dalje mešovita mirisa sa incidencijom od 10,2% i vuneni alkohol sa incidencijom od 9,51%, slede metilhloro-izotijazolin, dibromodicianobutan i primin. Dobijene podatke nismo mogli porediti sa rezultatima drugih autora jer u nama dostupnoj literaturi nema radova u kojima su standardizovane relativne incidencije kontaktne senzibilizacije po starosti i polu.

Ipak, pored razlika u stopama senzibilizacije (nestandardizovane i standardizovane) uočene su i razlike u standardizovanim stopama senzibilizacije po polovima na pojedine alergene. Osobe ženskog pola najčešće su reagovala na vuneni alkohol (13,25% vs 3,92%), smesu mirisa (11,47% vs 7,86%), nikal sulfat (6,31% vs 0,48%), metilhloro-izotijazolin (6,71% vs 5,42%) i dibromodicianobutan (6,21% vs 3,44). Pošto su ovi alergeni najčešći konstituenti sredstava za negu kože i kozmetičkih preparata, a nikal sulfat se nalazi u legurama za izradu bižuterije, ukrasnih šnala, kopči, metalnih predmeta u svakodnevnoj upotrebi očekivana je veća učestalost kontaktne senzibilizacije na ove alergene u ženskoj populaciji. Ispitanici muškog pola su najčešće reagovali na smesu mirisa (7,67%), Peru balzam (6,90%), metilhloro-izotijazolin (5,42%), budesonid (5,18%), neomicin sulfat (4,37%), alergene koji se pored u sredstvima za negu kože nalaze i u lokalnim terapeutima. Interesantan i neočekivan je paradoks da su osobe ženskog pola, iako sa niskom incidencijom, reagovala na kalijum dihidromat (0,51%) i kobalt hlorid (1,87%), a da je među osobama muškog pola za ove alergene relativna incidencija standardizovana po polu iznosila 0%. Poznato je da je senzibilizacija na metale kao što je kalijum dihidromat, nikal sulfat i kobalt hlorid iz dana u dan sve učestalija (66). Preosetljivost na kalijum dihidromat i kobalt hlorid se obično vezuje za profesionalnu izloženost muškaraca u građevinarstvu ali ne treba zaboraviti i ekspoziciju u svakodnevnom životu (neprofesionalno građevinarstvo). Dobijena stopa reagovanja jasno odražava poštedu od profesionalne i neprofesionalne ekspozicije nametnute zbog same prirode bolesti (134).

Dobijeni podaci nisu komparirani sa rezultatima drugih autora jer u nama dostupnoj literaturi nema podataka o standardizaciji relativnih incidencija po polu među obolelima od hronične venske insuficijencije.

#### **6.4.2.1.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BATERIJE SPECIFIČNE ZA HVI U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

Analizom nestandardizovanih i standardizovanih stopa senzibilizacije utvrđene su značano više standardizovane stope za sulfanilamid (9,66%), bacitracin (5,79%), benzoil peroksid (4,07%), hlorheksidin diglukonat (3,53%), dok su standardizovane stope senzibilizacije bile niže za propolis (10,22%), amerhol (9,66%), sorbitan seskvioleat (6,28%), fusidinsku kiselinu (4,36%).

Iako je standardizacija relativnih incidencija uzrokovala smanjenje ili povećanje učestalosti kontaktne senzibilizacije nije remetila redosled najčešći kontaktnih senzibilizatora u ovoj bateriji alergena, te su i dalje vodeći senzibilizatori bili propolis (10,22%), amerhol (9,66%), sulfanilamid (9,66%), sorbitan seskvioleat (6,28%), bacitracin (5,79%), fusidinska kiselina (4,36%).

Analizirajući standardizovane stope reagovanja uočeno je da su žene češće ekcemski reagovala nego muškarci na amerhol (11,37 vs 7,11%), bacitracin (8,59% vs 1,59%), sorbitan seskvioleat (7,20% vs 4,91%), benzoil peroksid (6,04% vs 1,11%), dok su osobe muškog pola češće reagovali na propolis (11,8% vs 9,17%). Svi navedeni alergeni se nalaze u sastavu farmaceutskih baza za negu kože ili u topikalnim lekovima za lečenje hronične venske insuficijencije, a u funkciji emulgatora i emolijensa ili u vidu aktivne materije (antibiotika). Kontaktna senzibilizacije na ove alergene predstavlja odraz terapijskih navika u lečenju hronične venske insuficijencije u našoj populaciji.

Dobijeni rezultati nisu poređeni sa rezultatima drugih autora jer u nama dostupnoj literaturi nema komparabilnih radova.

#### **6.4.2.1.3 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

##### **6.4.2.1.3.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

Analizirajući nestandardizovane i standardizovane stope senzibilizacije utvrđene su niže vrednosti standardizovanih stopa senzibilizacije za sve ispitivane alergene iz ove baterije. I nakon standardizacije najčešći senzibilizator je i dalje bila mešavina kompozita (3,69%), a po učestalosti kontakne senzibilizacije sledi ekstrakt američkog vratića (2,87%), ekstrakt običnog vratića (2,71%), ekstrakt hajdučke trave (2,65%). Nakon standardizacije po starosti i polu ekstrakt kamilice se nije našao među pet najčešćih alergena.



Analizirajući standardizovane stope reagovanja po polu utvrđeno je da su ispitanici muškog pola ispoljili višu incidenciju od osoba ženskog pola za sve ispitivane alergene. Na ovakvo reagovanje ispitanika muškog pola najverovatnije utiče veća ekspozicija ovim alergenima jer više od polovine ispitanika ove grupe živi na selu, profesionalno su češće izloženi ovim alergenim (poljoprivrednici i penzioneri).

U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na istraživanja koja bi nam pružila komparabilne podatke.

#### **6.4.2.1.3.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ORIGINALNE EKSTRAKATE UBIKVITARNIH KOROVSKIH BILJAKA VOJVODINE U EKSPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI**

Nakon standardizacije relativnih incidencija kontaktne senziilizacije po polu i starosti dobijene su značajno niže vrednosti standardizovanih stopa ekcemskog reagovanja za sve alergene uz očuvan redosled najčešćih alergena.

Analizirajući standardizovane stope kontaktne senzibilizacije po polu i u ovoj grupi alergena među ispitanicima muškog pola je utvrđen veći stepen senzibilizacije na sve ispitivane alergene. Na veću senzibilisanost osoba muškog pola je verovatno uticala i profesionalna ekspozicija ovim biljkama.

U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na istraživanja koja bi nam pružila komparabilne podatke.

#### **6.4.2.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

##### **6.4.2.2.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA ALERGENE STANDARDNE BATERIJE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

Analizirajući nestandardizovane i standardizovane stope senzibilizacije utvrđene su niže standardizovane stope za tiuram mešavinu, smesu mirisa II, kobalt hlorid, kliokinol, Peru balzam, epoksi rezin, merkaptu smesu, smesu parabena, paratercijernibutil fenol formaldehid rezin, smesu mirisa, kvaternium 15, nikal sulfat, metilhloro-izotiazolin, tiksokortol pivalat, dibromodicianobutan i primin. Standardizovane stope senzibilizacije su bile više za benzokain, kolofonijum, izopropil-fenil parafenilendiamin., vuneni alkohol. Stope senzibilizacije za kalijum dihromat, neomicin sulfat, parafenilendiamin, budesonid, merkaptobenzotiazol nisu bile pod uticajem pola i starosti ispitanika tako da se nakon standardizacije nisu značajnije menjale.

Nakon standardizacije među najčešćih pet kontaktnih senzibilizatora su se našli vuneni alkohol sa stopom reagovanja od 9,92%, parafenilendiamin sa incidencijom od 7,34%, sledi kolofonijum (6,90%), nikal sulfat (5,93%) i kalijum dihromat (4,23%).

Analiziranjem standardizovanih stopa senzibilizacije uočene su razlike u reagovanju između polova za pojedinih alergena. Ispitivane osobe ženskog pola su značajno češće reagovala na parafenilendiamin, nikal sulfat, kalijum dihromat, Peru balzam dok su ispitanici muškog pola češće reagovali na kolofonijum i vuneni alkohol, smesu mirisa II (135, 136).

U literaturi se, od rada do rada, pronalaze različiti podaci o učestalosti kontaktne senzibilizacije nakon standardizacije po polu i starosti. Top deset alergena u istraživanjima izraelskih, turskih, čeških, kineskih, evropskih autora kao i autora iz SAD se podudaraju sa najčešćim kontaktnim senzibilizatorima u našem istraživanju (111, 114, 63, 137). Freireich-Astman sa saradnicima je u istraživanju sprovedenom u Izraelu utvrdila da su osobe ženskog pola reagovala češće od muškaraca na nikal sulfat, parafenilendiamin, kalijum dihromat, Peru balzam što je u skladu sa našim rezultatima s tim da su naše relastope reagovanja značajno niže (138). Neočekivano je izdvajanje osoba muškog pola po učestalosti kontaktne preosetljivosti na kolofonijum, vuneni alkohol i smesu mirisa uzimajući u obzir profesionalnu izloženost drugim alergenima. Izraelski autori su, u skladu sa našim rezultatima, u svom istraživanju registrovali veću učestalost kontaktne preosetljivosti na ove alergene među muškarcima, statistički značajna razlika je evidentirana jedino za vuneni alkohol (138). S druge strane Brasch sa saradnicima u ispitivanju sprovedenom u Nemačkoj dobija potpuno suprotne rezultate. U njihovom ispitivanju muškarci su ređe nego žene reagovali na ova tri alergena, ali ta razlika nije bila statistički značajna (137).

#### **6.4.2.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA EKCEMSKOG REAGOVANJA NA ALERGENE SPECIFIČNE ZA HVI U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

Analiziranjem nestandardizovanih i standardizovanih stopa senzibilizacije utvrđeno je da postoje razlike. Niže standardizovane stope su utvrđene za amerhol, benzoil peroksid, tiomersal, trolamin, sorbitan seskvioleat, imidazolidin ureu, dok su više standardizovane stope utvrđene za propolis, sorbičnu kiselinu, hloracetamid, diazolidin ureu i sulfanilamid. Stope senzibilizacije nakon standardizacije se nisu menjale za fusidinsku kiselinu, hlorheksidin diglukonat, cetil/stearil alkohol, butil hidroksitoluen, hloramfenikol jer pol i starost ispitanika na njih nisu uticali.

Najčešći kontaktni senzibilizatori su bili propolis (7,96%), sulfanilamid (5,00%), benzoil peroksid (4,18%), diazolidinil urea (3,25%), amerhol (2,70%).

Analizirajući standardizovane stope po polu uočeno je da su na fusidinsku kiselinu, cetil/stearil alkohol, butil hidroksitoluen,, sorbičnu kiselinu, sorbitan seskvioleat, hloracetamid, imidazolidinil ureu reagovala samo osobe ženskog pola. Reaktivnost na hlorheksidin diglukonat, trolamin i sulfanilamid je registrovana samo među ispitanicima muškog pola. Najuočljivija razlika u senzitivnosti među polovima je utvrđena za propolis i sulfanilamid u korist ispitanika muškog pola.

Baterije alergena koje su u istraživanjima koristili drugi autori se značajno razlikuju. Baterija alergena koje su u istraživanju koristili austrijski autori i baterija alergena u našem istraživanju imaju zajednička dva alergena, propolis i propilen glikol. Među austrijskim ispitanicima nije bilo razlike među polovima u reagovanju na ove alergene, dok su u našem istraživanju su muškarci bili senzitivniji od žena na propolis, dok među našim ispitanicima nije bilo preosetljivih na propilen glikol (123).

#### **6.4.2.2.3 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

##### **6.4.2.2.3.1 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ALERGENE BIOPOREKLA IZ PORODICE COMPOSITAE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

Analizirajući nestandardizovane i standardizovane stope senzibilizacije utvrđena je viša vrednost standardizovane stope senzibilizacije za ekstrakt arnike, a niže vrednosti za sve ostale ispitivane alergene iz ove baterije. Nakon standardizacije najčešći senzibilizator je ekstrakt arnike (2,78%), a po učestalosti kontakne senzibilizacije sledi sorbitan seskvioleat (1,94%), ekstrakt kamilece (1,11%), ekstrakt hajdučke trave (0,83%).

Analizirajući standardizovane stope ekcemskog reagovanja po polu utvrđeno je da su žene osetljivije od muškaraca na ekstrakt arnike, dok su ispitanici muškog pola ispoljili višu stopu reagovanja od osoba ženskog pola za sve ostale ispitivane alergene.

U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na istraživanja koja bi nam pružila komparabilne podatke.

##### **6.4.2.2.3.2 ANALIZA STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA ORIGINALNE EKSTRAKTE UBIKVITARNIH KOROVSkih BILJAKA VOJVODINE U KONTROLNOJ (CD) GRUPI**

Nakon standardizacije relativnih incidencija kontaktne senziilizacije po polu i starosti dobijene su niže vrednosti standardizovanih stopa reagovanja za sve alergene uz očuvan redosled najčešćih

alergena. Najčešći senzibilizatori su bili divlji i obični pelen. U grupi CD nije bilo preosetljivih ispitanika ni na jednu od tri ispitivane koncentracije ekstrakta pelenaste ambrozije niti na 3% ekstrakt divljeg pelena.

Analizirajući standardizovane stope ekcemskog reagovanja po polu i u ovoj grupi alergena osobe ženskog pola su bile senzitivnije od muškaraca na 10% ekstrakt pelena, dok je među ispitanicima muškog pola utvrđen veći stepen senzibiliziranosti na sve ostale ispitivane alergene. Na veću senzibilisanost osoba muškog pola je verovatno uticala i profesionalna ekspozicija ovim biljkama.

U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na istraživanja koja bi nam pružila komparabilne podatke.

#### **6.4.2.3 ANALIZA STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI UTVRĐENIH RAZLIKA IZMEĐU STANDARDIZOVANIH STOPA REAGOVANJA NA POJEDINAČNE KONTAKTNE ALERGENE PO GRUPAMA ISPITANIKA**

Statističkom analizom standardizovanih stopa kontaktne senzibilizacije po starosti i polu, a pomoću analize razlike među proporcijama, utvrđene su brojne statistički značajne razlike u reagovanju na pojedinačne alergene.

Analizirajući razliku u reagovanju između grupa na alergene standardne baterije alergena je utvrđena je statistički značajna razlika u reagovanju na kalijum dihidromat, parafenilendiamin, benzokain, mešavinu mirisa I i hlorometil-izotiazolin. Ispitanici grupe HVI su statistički značajno više reagovali nego ispitanici grupe CD na smesu mirisa i metilhloro-izotiazolin, dok su pripadnici kontrolne CD grupe statistički značajno više reagovali na kalijum dihidromat, parafenilendiamin i benzokain.

Analizom razlike u reagovanju između grupa na alergene specifične za HVI utvrđena je statistički značajna razlika u reagovanju na amerhol, bacitracin, sorbitan seskviolate i sulfanilamid. Pripadnici eksperimentalne (HVI) grupe su statistički značajno više reagovali na amerhol, bacitracin, sorbitan seskviolate, dok su ispitanici kontrolne (CD) grupe statistički značajno više kontaktno reagovali na sulfanilamid.

Statističkom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika u kontaktnoj senzibilizaciji između ispitivanih grupa na pojedinačne standardne alergene bioporekla i na pojedinačne ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine.

## **6.5 ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU ISPITANIKA U EKPERIMENTALNOJ (HVI) GRUPI I KONTROLNOJ (CD) GRUPI U SENZITIVNOSTI NA ISPITIVANE KONTAKTNE ALERGENE**

Poredeći broj ispitanika koji su ispoljili jednu, dve i više reakcije i više od pet pozitivnih reakcija ekcemskog tipa na ispitivane standardne alergene utvrdili smo da su ispitanici eksperimentalne HVI grupe statistički značajno češće reagovali na dva i više alergena i na više od pet alergena. Po učestalosti ispoljavanja jedne pozitivne reakcije na ispitivane alergene grupe se nisu statistički značajno razlikovale. Primenom t testa za nezavisne uzorke na normalizovanoj varijablije je utvrđeno da su oboleli od HVI bili značajno senzitivniji nego osobe iz kontrolne grupe.

Procenom relativnog rizika za nastanak kontaktne senzibilizacije pri reagovanju na jedan alergen nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike, tj. povećanog rizika za nastanak kontaktne senzibilizacije među obolelima od HVI u odnosu na ispitanike kontrolne (CD) grupe. Među ispitanicima eksperimentalne (HVI) grupe koji su reagovali na dva i više alergena raste relativan rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije u odnosu na ispitanike kontrolne grupe, relativan rizik je 2,5 puta veći među obolelima od HVI. Kod ispitanika senzitivisanih na pet i više alergena relativan rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije u ekperimentalnoj (HVI) grupi raste i veći je 3,5 puta nego za pripadnike kontrolne grupe

Komparabilne rezultate u dostupnoj literaturi nismo pronašli, međutim do identičnog zaključka su došli i Jankićević sa saradnicima i Barbaud sa saradnicima ali među obolelima sa venskih ulceracijama, odnosno među obolelima od hronične venske insuficijencije u terminalnoj fazi bolesti. Obe grupe autora su utvrdile da bolesnici sa venskim ulceracijama imaju veći rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije (18, 31). Srpski autori su utvrdili da je rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije među obolelima od venskih ulceracija veći 2,5 puta (18).

## **6.6 ANALIZA KORELACIJE TRAJANJA BOLESTI (HVI) I KONTAKTNE SENZIBILIZACIJE**

Prosečno trajanje bolesti u našem ispitivanom uzorku je iznosilo 18,72 godine sa rasponom od 3 meseca do 60 godina sa neravnomernom distribucijom ispitanika. Iz tog razloga smo pri analiziranju korelacije dužine trajanja bolesti i kontaktne senzibilizacije posmatrali bolest kao kontinuum, a za utvrđivanje korelacije primenjen je Pearsonov i Spearmanov koeficijent korelacije na izvornoj i normalizovanoj varijabli. I jednim i drugim koeficijentom je utvrđeno da su korelacije statistički značajne i pozitivne.

U nama dostupnoj literaturi nismo našli komparabilne rezultate. Slični rezultati, odnosno pozitivna korelacije između dužine trajanja bolesti i kontaktne senzibilizacije su dobijeni u istraživanjima sprovedenim među bolesnicima sa venskim ulceracijama (18, 31).

## 7. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata dobijenih u našem ispitivanju čiji je cilj bio poređenje učestalosti kontaktne senzibilizacije kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom kod kojih je postavljena klinička sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije, sa osobama kod kojih je takođe postavljena klinička sumnja na postojanje kontaktne senzibilizacije, a koje nisu imale hroničnu vensku insuficijenciju izvedeni su sledeći zaključci:

1. Prevalencija kontaktne senzibilizacije ekcemskog tipa kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom je iznosila 49,3% ;
2. Prevalencija kontaktne senzibilizacije kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom na alergene: iz sastava Evropske standardne baterije je iznosila 31,55% ; baterije specifične za hroničnu vensku insuficijenciju je iznosila 28,45% ; komercijalno dostupne baterije alergena ubikvitarnih korovskih biljaka iz porodice Compositae je iznosila 6,69% ; originalno spravljene ekstrakte ubikvitarnih korovskih biljaka Vojvodine je iznosila 6,11% ;
3. Nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na pol;
4. Prevalencija kontaktne senzibilizacije kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom se nije statistički značajno razlikovala od osoba koje nisu imale hroničnu vensku insuficijenciju;
5. Pozitivnost epikutanog alergološkog testa kojim se potvrđuje postojanje kontaktne senzibilizacije je bila statistički značajno viša kod osoba sa hroničnom venskom insuficijencijom u odnosu na osobe bez hronične venske insuficijencije;
6. Osobe sa hroničnom venskom insuficijencijom su imale 2,45 puta viši rizik za nastajanje kontaktne senzibilizacije na dva i više alergena u odnosu na one bez hronične venske insuficijencije;

7. Osobe sa hroničnom venskom insuficijencijom su imale 3,69 puta viši rizik za nastajanje kontaktne senzibilizacije na pet i više alergena u odnosu na one bez hronične venske insuficijencije.
8. Učestalost kontaktne senzibilizacije je u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja bolesti.



## 8. LITERATURA

1. Đ. Karadaglić. Dermatologija. Beograd, Vojnoizdavački zavod, 2000:1632-33.
2. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52(Suppl I):S5-15.
3. John J. Bergan. *The Vein Book*. Elsevier academic press. 2007:323-401.
4. Lopez AP, Phillips TJ. Venous Ulcers. *Wounds* 1998; 10:149-157.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular Immunology*. W.B. Saunders Company. 2000.
6. Shai A, Halevy S. Direct triggers for ulceration in patients with venous insufficiency *international Journal of Dermatology* 2005; 44:1006-9.
7. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. Ad Hoc Committee, American Venous Forum. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1997; 38(5):437-41.
8. Eklof B, Rutherford Rb, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. *Journal of Vascular Surgery*. 2004; 40(6):1248-52.
9. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53(3):149-53.
10. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994; 81(2):167-73.
11. Jovanović M. Bolesti kože kod starih osoba. U: Vukadinov J. urednik, *Gerijatrija za studente medicine*, Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2007: 395-427.
12. Berard A, Abenhaim L, Platt R, Kahn SR, Steinmetz O. Risk factors for the first time development of venous ulcers of the lower limbs: The influence of heredity and physical activity. *Angiology*. 2002; 53:647-657.
13. Matić B. *Oboljenja kože vaskularne geneze*. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1992: 50-8.
14. Rietschel R.L. Fowler J.F. *Fisher's Contact dermatitis*. Jr, MD. BC Decker Inc.

Hamilton.2008.

15. Akyol A, Boyvat A, Peskari Y, Gurgey E. Contact sensitivity to standard series allergens in 1038 patients with contact dermatitis in Turkey. *Contact dermatitis*, 2005; 52: 333-7.
16. Jovanović M, Boža P, Karadaglić Đ, Brkić S, Petrović A, Mimica-Dukić N, Anackov G, Poljački M. Contact sensitivity in patients with psoriasis in Vojvodina. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148:311-20.
17. 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; 140:1241-46.
18. Jankićević J, Vesić S, Vukićević J, Gajić M, Adamić M, Pavlović MD. Contact sensitivity in patients with venous leg ulcers in Serbia: comparison with contact dermatitis patients and relationship to ulcer duration. *Contact dermatitis* 2008; 58(1):32-6.
19. Tavadia S, Bianchi J, Dawe R.S, Mcevoy M, Wiggins E, Hamill E, Urcelay M, A.M.M. Strong and W.S. Douglas. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patient. *Contact dermatitis* 2003; 48: 261-5.
20. Zmudzinska M, Czarnecka-Operacz M, Silny W, Kramer L. Contact allergy in patients with chronic venous leg ulcers-possible role of chronic venous insufficiency. *Contact dermatitis* 2006;54: 100-5.
21. Lachapelle JM, Maibach HI. Methodology of patch testing. In Lachapelle JM, Maibach HI, editors. *Patch testing prick testing: a practical guide*. 2003.p.27-69.
22. Lundh K, Hindsen M, Gruvberger B, Moller H, Stevansson A, Bruze M. Contact allergy to herbal teas derived from asteraceae plant. *Contact dermatitis* 2006; 54: 196-202.
23. KS Lim, MB Yang Tang, AT Jin Goon, YH Leow. Contact sensitization in patients with chronic venous leg ulcers in Singapore. *Contact dermatitis* 2007; 56:94-8.
24. Đuran V, Matić M, Jovanović M, Mimica n, Gajinović Z, Poljački M, Boža P. Results of the clinical examination of an ointment with the marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue Reactions* 2005, XXVII(3):101-6.
25. Jovanović M, Poljački M. Compositae dermatitis. *Med. Pregled* 2003; 56:43-9.
26. Jovanović M, Poljački M, Mimica-Dukić N, Boža P, Vujanović Lj, Đuran V, Stojanović S. Sesquiterpene lactone mix patch testing supplemented with dandelion extract in patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and non allergic chronic inflammatory skin diseases. *Contact dermatitis* 2004; 51:101-10.

27. Paulsen E, Andersen KE. Colophonium and Compositae mix as markers of fragrance allergycross-reactivity between fragrance terpens, colophonium and Compositae plant extracts. *Contact dermatitis* 2005; 53:285-91.
28. Maldonado J, Pereira T, Resende M, Simoes D, Carvalho M. Usefulness of the ankle-brachial index in assessing vascular function in normal individuals. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27(4):465-76.
29. Schnuch A. PAFS: population-adjusted frequency of sensitization. *Contact Dermatitis* 1996; 37:377-82.
30. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56:1192-6.
31. Barbaud A, Collet E, Le Coz C, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 424 patients and proposal for updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009; 60:279-87.
32. Machet L, Couhe C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 1002 and meta-analysis of 1975-200 data. *British Journal of Dermatology* 2004; 150:929-35.
33. Marasović D, Vukšić I. Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1999; 41:107-9.
34. Komsuoglu B, Goldelli O, Kulan K, Cetinarlan B, Komsuoglu SS. Prevalence and risk factors of varicose veins in an elderly population. *Gerontology.* 1994; 40:25–31.
35. Gupta G, Dawn G, Forsyth A. The trend of allergic contact dermatitis in the elderly population over a 15-year period. *Contact Dermatitis* 1999; 41:48-50.
36. Buckley DA, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol* 2003; 149:986-9.
37. Uter W, Ludwig A, Balda BR, Schnuch A, Pfahlberg A, Schafer T, et al. The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:627-32.
38. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, et al. Incidence of allergic contact sensitization in Danish adults between 1990 and 1998; the Copenhagen Allergy Study, Denmark. *Br J Dermatol* 2002; 147:487-92.
39. Staffa R. Chronic venous insufficiency-epidemiology. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103(4-5):166-8.
40. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2003; 54 Suppl 1:S19-31.

41. Sisto T, Reunanen A, Laurikka J, Impivaara O, Heliovaara M, Knekt P, et al. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities: Mini-Finland Health Survey. *Eur J Surg.* 1995; 161:405–14.
42. Brand FN, Dannenburg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: The Framingham Study. *Am J Prev Med.* 1988; 4:96–101.
43. Dindelli M, Parazzini F, Basellini A, Rabaiotti E, Corsi G, Ferrari A. Risk factors for varicose disease before and during pregnancy. *Angiology.* 1993; 44:361–7.
44. Widmer LK. *Peripheral Venous Disorders* Basel III. Bern: Hans Huber; 1978
45. Stansby G. Women, pregnancy, and varicose veins. *Lancet.* 2000; 355:1117–8.
46. Scott O, Carter AM. Relaxin is a vasodilator hormone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283:R347–R348.
47. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study. *Circulation.* 1973; 48:839–46.
48. Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: Prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol.* 1986; 15:210–7.
49. Franks PJ, Wright D, Moffatt CJ, Stirling J, Fletcher AE, Bulpitt CJ, et al. Prevalence of venous disease: A community study in west London. *Eur J Surg.* 1992; 158:143–7.
50. Tuchsén F, Krause N, Hannerz H, Burr H, Kristensen TS. Standing at work and varicose veins. *Scand J Work Environ Health.* 2000; 26:414–20.
51. Krijnen RM, de Boer EM, Ader HJ, Bruynzeel DP. Venous insufficiency in male workers with a standing profession: Part 1: Epidemiology. *Dermatology.* 1997; 194:111–20.
52. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health.* 1981; 35:213–17.
53. Kontosić I. Work conditions as risk factors for varicose veins of the lower extremities in certain professions of the working population of Rijeka. *Acta Med Okayama* 2000; 54:33–8.
54. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FGR. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56:171–9.
55. Lacroix P, Aboyans V, Preux PM, Houles MB, Laskar M. Epidemiology of venous insufficiency in an occupational population. *Int Angiol.* 2003; 22(2):172–6.
56. Laurikka J, Sisto T, Tarkka M, Auvinen O, Hokama M. Risk indicators for varicose veins in forty- to sixty-year-olds in the Tampere Varicose Vein Study. *World Journal of Surgery.* 2002; 26:648–51.
57. Schnuch A, Geirer J, Uter W, Frosch P. J, et al. National rates and regional differences in

- senzitization to allergens of the standard series. *Contact Dermatitis* 1997; 37:200-9.
58. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis*, 1998; 38:274-8.
59. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, et al. Incidence of allergic contact sensitization in Danish adults between 1990 and 1998; the Copenhagen Allergy Study, Denmark. *Br J Dermatol* 2002; 147:487-92.
60. Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Lepoittevin JP, eds. *Textbook of Contact Dermatitis*, 3<sup>rd</sup>ed. Berlin: Springer-Verlag; 2001.
- 61.. Green CM, Holden CR, Gawkrödger GJ. Contact allergy to topical medicaments become more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis* 2007: 56:229-31.
62. Piaserico S, Larense F, Recchia GP, et al. Allergic contact sensitivity in elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:221-25.
63. Modjtahedi BS, Modjtahedi SP, Maibach HI. The sex of the individual as a factor in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2004; 50:53-9.
64. . Balato A, Balato N, Di Costanzo L, Avala F. Contact sensitization in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011; 29(1):24-30
65. Smart V, Alavi A, Coutts P, Fierheller M, Coelho S, Holness L, Gary Sibbald R. Contact Allergens in Persons With Leg Ulcers: A Canadian Study in Contact Sensitization. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2008; Vol 7,No 3:120-5.
66. Jindal R, Lal Sharma N, Mahajan V, RamTegta G. Contact sensitization in venous eczema: Preliminary results of patch testing with Indian standard series and topical medicaments. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; Vol 75,Issue 2:136-41.
- 67.Saharay M, Shields DA, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Leukocyte activity in themicrocirculation of the leg in patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1997; 25:265-73.
68. Gschwandtner ME, Ambrozy E, Schneider B, Fasching S, Willfort A, Ehringer H. Laser Doppler imaging and capillary microscopy in ischemic ulcers. *Atherosclerosis*, 1999;142(1):225-32.
69. Steins A, Jünger M, Zuder D, Rassner G. Microcirculation in Venous Leg Ulcers During Healing: Prognostic Impact. *Wounds* 1999; 11:6-12.

70. Franzeck UK, Haselbach P, Speiser D, Bollinger A. Microangiopathy of cutaneous blood and lymphatic capillaries in chronic venous insufficiency (CVI). *Yale J Biol Med*, 1993; 66(1):37-46.
71. Browse NL, Burnard KG, Thomas ML. *Diseases of the Veins. Pathology, Diagnosis and treatment.* Edward Arnold, London, Baltimore, Melbourne, Auckland. 1988; 320-66.
72. Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JCW, Scurr JH, Coleridge Smith PD, Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg* 1993; 17:669-75.
73. Scott HJ, Coleridge Smith PD, Scurr JH. Histological study of white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br. J. Surg.* 1991. Vol.78:210-1.
74. Pappas PJ, Fallek SR, Garcia A et al. Role of leukocyte activation in patients with venous stasis ulcers. *J Surg Res.* 1995; 59:553-9.
75. Pearson JD. Pathophysiological mechanisms involving leukocytes in chronic venous insufficiency. In: *Microcirculation in Chronic Venous Insufficiency.* Messmer K (ed). Basel, Switzerland. Karger, 1999:82-90.
76. Bahmer F. Immunhistologische Charakterisierung stauungs-dermatotisch veränderter Unterschenkelhaut. *Z Hautkr.* 1987; 62:1056-63.
77. Ya-Qi L, Doyle JW, Roth TP et al. IL-10 and GM-CSF expression and the presence of antigen-presenting cells in chronic venous ulcers. *J Surg Res.* 1998; 79:669-75.
78. Nikolaidis AN. Chronic Venous Disease and the Leukocyte-Endothelium Interaction: from Symptoms to Ulceration. *Angiology.* 2005; vol 56, no 6: suppl S11-S19.
79. Pascarella L. Venous Hypertension and the Inflammatory Cascade: Major Manifestations and Trigger Mechanisms. *Angiology.* 2005; vol 56 no 6: suppl S3-S10.
80. McFadden JP, Basketter DA. Contact allergy, irritancy and "danger". *Contact Dermatitis.* 2000; 42:123-7.
81. Katsarou-Katsari A, Armenaka M, Katsenis K, Papageorgiou M, Katsambas A, Barelzides A. Contact allergens in patients with leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 11(1):9-12.
82. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Leg ulcers. Allergologic studies of 359 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1999; 126:131-5.
83. Beliauskienė A, Valiukevičienė S, Šitkauskienė B, Schnuch A, Uter W. Contact Sensitization to the Allergens of European Baseline Series in Patients With Chronic Leg Ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(9):480-5.

84. Wetter DA, Davis MDP, Yiannias JA, et al. Patch test results from the Mayo Clinic Contact Dermatitis Group, 1998-2000. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:416-21.
85. Ducombs G, Benezra C, Talaga P, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, et al. Patch testing with the "sesquiterpene lactone mix": a marker for contact allergy to Compositae and other sesquiterpene-lactone containing plants. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 1990; 22:249-52.
86. Von der Werth JM, Ratcliffe J, English JS. Compositae mix is a more sensitive test for Compositae dermatitis than the sesquiterpene lactone mix. *Contact dermatitis* 1999; 40:273-6.
87. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year (I). results of routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix supplemented with aimed patch testing with extracts and sesquiterpene lactones of Compositae plants. *Contact Dermatitis* 1993; 29:6-10.
88. Paulsen E, Soogaard J, Andersen KE. Occupational dermatitis in Danish gardeners and greenhouse workers (III): Compositae-related symptoms. *Contact Dermatitis* 1998; 38:140-6.
89. Goulden V, Wilkinson SM. Patch testing for Compositae allergy. *Br J Dermatol* 1998; 138:1018-21.
90. Green C, Ferguson J. Sesquiterpene lactone mix is not an adequate screen for Compositae allergy. *Contact Dermatitis* 1994; 31:151-3.
91. Paulsen E, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Ducombs G, Frosch PJ, et al. Routine patch testing with sesquiterpene lactone mix in Europe. A multicentre study of the EECDRG. *Contact dermatitis* 1999; 40:72-6.
92. Kanarva L, Estlamder T, Alanko K, Jolanki R. Patch test sensitization to Compositae mix, Sesquiterpene-lactone mix, Compositae extracts, laurel leaf, Chlorophorin, Mansone A, and dimethoxydalbergine. *AM J Contact Dermatitis* 2001; 12:18-24.
93. Wilkinson SM, Pollock B. Patch test sensitization after use of the Compositae mix. *Contact Dermatitis*; 40:277-8.
94. Gordon LA. Compositae dermatitis. *Australia's J Dermatol* 1999; 40:123-30.
95. Verma KK, Sirka CS, Raman M, Sharma VK. Parthenium dermatitis presenting as photosensitive lichenoid eruption: a new clinical variant. *Contact Dermatitis* 2002; 46:286-0.
96. Fisher AA, editor. *Contact dermatitis*, 3th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986.
97. Moller H, Spiren A, Svensson A, Gruvberger B, Hinden M, Bruze M. Contact allergy to the Asteraceae plant *Ambrosia artemisiifolia* L (ragweed) in sesquiterpene lactone-sensitive patients in southern Sweden. *Contact Dermatitis* 2002; 47:157-60.
98. Rodriguez E, Epstein WL, Mitchell JC. The role of sesquiterpene lactones in contact

- hypersensitivity to some North and South American species of feverfew (*Parthenium-Compositae*). *Contact Dermatitis* 1977; 3:155-62.
99. Benezra C, Ducombs G, Selly Y, Fousereau J. *Plant contact dermatitis*. Philadelphia: B.C.Decer Inc; 1985.
100. Fousereau J, Benezra C, Maibach HI. *Occupational contact dermatitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1982.
101. Lamminpaa A Estlander T, Jolanki R, Kanerva L. Occupational allergic contact dermatitis caused by decorative plants. *Contact Dermatitis* 1996; 34:330-5.
102. Isacson M, Hansson C, Inerot A, Liden C, Matura M, Stenberg B, Moller H, Bruze M; Swedish Contact Dermatitis Research Group. Multicentre patch testing with compositae mixby the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Acta derm Venereol*. 2011; 91(3):295-8.
103. Nethercott J. Positive predictive accuracy of patch tests. *Immunol Allergy Clin North Am* 1989; 9: 549–553.
104. Nethercott J. Sensitivity and specificity of patch tests. *Am J Contact Dermat* 1994; 5: 136–142
105. Sherertz E F, Byers S V. Estimating dilutions for patchtesting skin care products: a practical method. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 181–182.
106. De Groota. *Patch testing*. Elsevier. 1986.
107. Uter W, Balzer C, Geier J, Frosch P J, Schnuch A. Patch testing with patients' own cosmetics and toiletries-results of the IVDK, 1998–2002. *Contact Dermatitis* 2005;53: 226–233.
108. Tomljanović-Veselski M, Lipozenčić J, Lugović L. Contact allergy to special and standardallergens in patients with venous ulcers. *Coll Antropol*. 2007; 31(3):751-6.
109. Harding K, Gottrup F, Jawien A, Mikosinski J, Twardowska-Sauchka K, Kaczmarek S, Sopata M, Shearman C, Pieronne A, Kommala D. A prospective, multi-centre, randomized, open label, parallel, comparative study to evaluate effects of AQUACEL®Ag and Urgotul®Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers. *Int Wound J*. 2012; 9(3):285-94.
110. Renner R, Simon JC, Treudler R. Contact sensitization to modern wound dressings in 70 patients with chronic leg ulcers. *Dermatitis*. 2013; 24(2):60-3.
111. Lazarov A. European Standard Series patch test results from a contact dermatitis in Israelduring the 7-year period from 1998 to 2004. *Contact Dermatitis* 2006; 55:73-6.



112. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, Cheng JF, Connolly SM, el-Azhary RA, Farmer SA, Feet DD, Johnson JS, Linehan DL, Richardson DM, Schroeter AL. Patch test results from the Mayo Clinic Contact Dermatitis Group, 1998-2000. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(3):416-21.
113. Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001-2002 study period. *Dermatitis* 2004; 15:176-83.
114. Akasya- Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002; 46:17-23.
115. Thyssen JP, Andersen KE, Bruze M, Diepgen T, Gimenez Arnau AM, Goncalo M, et al. p-Phenylenediamine sensitization is more prevalent in central and southern European patch test centres than in Scandinavian: results from a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2009; 60:314-9.
116. Aguilar-Bernier M, Bernal-Ruiz AI, Rivas-Ruiz F, Fernández-Morano MT, Troya-Martín M. Contact Sensitization to Allergens in the Spanish Standard Series at Hospital Costa del Sol in Marbella, Spain: A Retrospective Study (2005–2010). *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103:223-8.
117. Ferraz Rodrigues D, Rezende Neves D, Machado Pinto J, Marcos Felipe Fonseca, Ana Cristina Franco Fulgencio. Results of Patch-Tests from Santa Casa de Belo Horizonte Dermatology Clinic, Belo Horizonte, Brazil, from 2003 to 2010. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(5):800-3.
118. Thyssen JP, White J. Epidemiological data on consumer allergy to p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis* 2008; 59:327-43.
119. Marks J G, Belsito D V, DeLeo V A et al. North American contact dermatitis group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911-8.
120. Dawn G, Gupta G, Forsyth A. The trend of nickel allergy from Scottish tertiary referral centre. *Contact Dermatitis* 2000; 43:27-30
121. Britton JER, Wilkinson SM, English JSC, Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Sansom JE, et al. The British standard series of contact dermatitis allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. *Br J Dermatol* 2003; 148:259-64.
122. Warshaw EM<sup>1</sup>, Nelsen DD, Maibach HI, Marks JG, Zug KA, Taylor JS, Rietschel RL, Fowler JF, Mathias CG, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Belsito DV, DeLeo VA. Positive

- patch test reactions to lanolin: cross-sectional data from the north american contact dermatitis group, 1994 to 2006. *Dermatitis*. 2009; 20(2):79-88.
123. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatric Dermatology* 2003; Vol 20 No. 2:119-23.
124. Landeck L, Uter W, Malte S J. Patch test characteristics of patients referred for suspected contact allergy of the feet—retrospective 10-year cross-sectional study of the IVDK data. *Contact Dermatitis* 2012; 66:271–278
125. Ockenfels HM, Uter W, Lessmann H, Schnuch A, Geier J. Patch testing with benzoyl peroxide: reaction profile and interpretation of positive patch test reactions. *Contact Dermatitis* 2009; 61(4):209-16.
126. Forschner K, Zuberbier T, Worm M. Benzoyl peroxide as a cause of airborne contact dermatitis in an orthopaedic technician. *Contact Dermatitis* 2002; 47(4):241.
127. Rajpara S, Wilkinson MS, King CM, Gawkrödger DJ, English JS, Statham BN, Green C, Sansom JE, Chowdhury MM, Horne HL, Ormerod AD. The importance of propolis in patch testing—a multicentre survey. *Contact Dermatitis* 2009; 61:287-90.
128. Walgrave SE, Warshaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis* 2005; 16:209-15
129. Miest RY, Yiannias JA, Chang YH, Singh N. Miest RY, Yiannias JA, Chang YH, Singh N. Diagnosis and prevalence of lanolin allergy. *Dermatitis*. 2013; 24(3):119-23.
130. Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, Suter H, Bruckner-Tuderman L, Stager J, Schmid P, Suard A, Hunziker N. Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 1994; 30:276-9.
131. Petrović A. Kontaktne senzibilizacija kod obolelih od psorijaze na standardne kontaktne alergene i alergene iz ubukvitarnih korovskih biljaka. Magistarska teza. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2007.
132. Paulsen E, Andersen E K. Patch testing with constituents of *Compositae mixtes*. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 241–246.
133. Beliauskiene A, Valiukevičienė S, Šitkauskiene B, Schnuch A, Uter W. Contact Sensitization to the Allergens of European Baseline Series in Patients With Chronic Leg Ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47:480-5.
134. Jovanović M, Boža P, Karadaglić Đ, Brkić S, Petrović A, Mimica Dukić N, Anačkov G,

- Poljački M. Contact sensitivity in patients with psoriasis in Vojvodina. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148:311-20.
135. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T et al. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *British Journal of Dermatology* 2009; 161: 95–101.
136. Kuljanac *et al.* *Acta Dermatovenerol Croa.* Patch test results in Karlovac county 2011; 19(2):91-97.
137. Brasch J, Schnuch A, Uter W. The profile of patch test reactions to common contact allergens is related to sex. *Contact Dermatitis* 2008; 58:37-41.
138. Freireich-Astman M, David M, Trattner A. Standard patch test results in patients with contact dermatitis in Israel: age and sex differences. *Contact Dermatitis* 2007; 56:103-7.

**PRILOG 1**

**ISPITIVAČ: Dr Ljuba Vujanović**

Klinički Centar Vojvodine

Klinika za kožno-venerične bolesti

**INFORMACIJE ZA ISPITANIKU**

Poštovana gospođo/gospodine,

Na Klinici za kožno-venerične bolesti sprovodi se ispitivanje kontaktne alergije.

Ispitivanje se sprovodi među osobama koje imaju obolele vene na nogama i znake kontaktne alergije na koži. Cilj ispitivanja je da se utvrde materije koje su u dodiru sa kožom mogle izazvati alergiju.

S obzirom da Vi ispunjavate uslove za ovo ispitivanje, molimo Vas da razmislite o uključivanju u njega. Ako pristanete da se uključite u ovo ispitivanje, molim Vas za saglasnost da koristimo podatke iz Vaše medicinske dokumentacije. Vaše učešće u ispitivanju je dobrovoljno.

Od ovog ispitivanja ne možete da očekujete materijalnu niti kakvu drugu dobit osim zdravstvene.

Ukoliko ne želite da učestvujete u ispitivanju ili u toku njega želite da prekinete učešće, imate pravo da dobrovoljno bez objašnjenja napustite ispitivanje, bez posledica po Vaše lečenje i po odnos Vašeg lekara prema Vama.

U slučaju da pristupite ispitivanju molimo Vas da potpišete ponuđeni obrazac.

Za sve nejasnoće možete se obratiti lekaru koji vodi istraživanje - Dr Ljuba Vujanović na telefon 484-3954

Sa poštovanjem,

**Dr Ljuba Vujanović**

---

Ljuba Vujanović

**PRILOG 2**

**ISPITIVAČ: Dr Ljuba Vujanović**

Klinika za kožno-venerične bolesti

Klinički Centar Vojvodine

**PRISTANAK INFORMISANOG ISPITANIKA**

Ja \_\_\_\_\_ (ime i prezime ispitanika) sam pročitao/pročitala informaciju o ispitivanju uzročnika alergije na koži koje se sprovodi na Klinici za kožno-venerične bolesti.

Dato mi je do znanja da se u ispitivanje uključujem dobrovoljno i da mogu istupiti iz ispitivanja po svom nahođenju, a da pri tom ne snosim nikakve posledice. Informisan/informisana sam da je tajnost podataka koji će se koristiti u ispitivanju zagarantovana. Od ovog ispitivanja neću ostvariti nikakvu materijalnu dobit. Pročitano informaciju sam u potpunosti razumeo/razumela i dobrovoljno pristajem da učestvujem u ispitivanju.

POTPIS ISPITANIKA

\_\_\_\_\_

POTPIS ISPITIVAČA

\_\_\_\_\_

ADRESA:

BROJ TELEFONA:

**PRILOG 3**

**UPITNIK**

za ispitivanu grupu

**A) GENERALIJE**

- 1) Ime i prezime \_\_\_\_\_
- 2) Starost \_\_\_\_\_
- 3) Pol \_\_\_\_\_
- 4) Adresa i broj telefona \_\_\_\_\_
- 5) Zanimanje \_\_\_\_\_

**B) HRONIČNA VENSKA INSUFICIJENCIJA**

- 1) Od kada bolujete od vena  
\_\_\_\_\_
- 2) Koji su bili prvi simptomi i znaci  
\_\_\_\_\_
- 3) Da li imate bolove u nogama pri:
  - a) hodanju \_\_\_\_\_
  - b) ležanju \_\_\_\_\_
- 4) Da li tegobe povezuje sa profesijom  
\_\_\_\_\_
- 5) Kako ste se lečili  
\_\_\_\_\_
- 6) Da li je nešto u načinu lečenja pogoršavalo bolest  
\_\_\_\_\_
- 7) Da li imate obolele srodnike  
\_\_\_\_\_

C) KONTAKTNI DERMATITIS (RANIJE PROMENE)

1) Kada su se javile prve promene na koži donjih ekstremiteta

---

2) Kako su izgledale

---

3) Tačna lokalizacija

---

4) Učestalost

---

5) Kako su lečene

---

6) Da li su u vezi sa lečenjem -pogoršanje

---

7) Da li može da navede materije koje su izazvale ili pogoršavale ranije promene

---

KONTAKTNI DERMATITIS ( SADAŠNJE PROMENE)

1) Kada su se javile

---

2) Kako su izgledale na samom početku

---

3) Tačna lokalizacija

---

4) Šta ih je izazvalo

---

5) Kako su lečene

---

6) Da li su u vezi sa lečenjem- pogoršanje

---

7) Da li može da navede materije koje su izazvale ili pogoršale sadašnje promene

---

8) Da li su alergološki ispitivane

---

D) ATOPIJA ( 1+ 3 ili više )

1) Trenutni svrab na koži

---

2) Vidljivi dermatitis u pregibima

---

3) Anamnezni podaci o zahvatanju pregiba

---

4) Anamnezni podaci o suvoj koži tokom prethodne godine

---

5) Lični anamnezni podaci o astmi/polenskoj kijavici

---

6) Pojava prvih promena pre navršene druge godine života

---

Potpis \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_



## PRILOG 4

### U P I T N I K

za kontrolnu grupu

#### A) GENERALIJE

- 6) Ime i prezime \_\_\_\_\_
- 7) Starost \_\_\_\_\_
- 8) Pol \_\_\_\_\_
- 9) Adresa i broj telefona \_\_\_\_\_
- 10) Zanimanje \_\_\_\_\_

#### B) KONTAKTNI DERMATITIS (RANIJE PROMENE)

- 1) Kada su se javile prve promene na koži  
\_\_\_\_\_
- 2) Kako su izgledale  
\_\_\_\_\_
- 3) Tačna lokalizacija  
\_\_\_\_\_
- 4) Da li su ikada promene bile lokalizovane na koži donjih  
ekstremiteta \_\_\_\_\_
- 5) Učestalost \_\_\_\_\_
- 6) Kako su lečene  
\_\_\_\_\_
- 7) Da li su u vezi sa lečenjem -pogoršanje  
\_\_\_\_\_
- 8) Da li može da navede materije koje su izazvale ili pogoršavale ranije  
promene  
\_\_\_\_\_

#### KONTAKTNI DERMATITIS ( SADAŠNJE PROMENE)

- 1) Kada su se javile  
\_\_\_\_\_

2) Kako su izgledale na samom početku

---

3) Tačna lokalizacija

---

4) Šta ih je izazvalo

---

5) Kako su lečene

---

6) Da li su u vezi sa lečenjem- pogoršanje

---

7) Da li može da navede materije koje su izazvale ili pogoršale sadašnje promene

---

8) Da li su alergološki ispitivane

---

C) ATOPIJA ( 1+ 3 ili više )

1) Trenutni svrab na koži

---

2) Vidljivi dermatitis u pregibima

---

3) Anamnezni podaci o zahvatanju pregiba

---

4) Anamnezni podaci o suvoj kožu tokom prethodne godine

---

5) Lični anamnezni podaci o astmi/polenskoj kijavici

---

6) Pojava prvih promena pre navršene druge godine života

---

Potpis \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

