

Ispitivanje kontaktne alergije na gradivne i pomoćne protetske materijale

Ketij Mehulić¹
Muharem Mehulić²
Patricija Kos³
Dragutin Komar¹
Katica Prskalo⁴

¹Zavod za stomatološku protetiku Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb

³Privatna stomatološka ordinacija, Poreč

⁴Zavod za dentalnu patologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Kontaktna alergija je odgođena reakcija preosjetljivosti u kojoj se lokalizirana lezija kože ili sluznice javlja zbog opetovanoga doticaja s alergenom. Od fiksnog ili mobilnoga protetskog rada u usnoj šupljini nastaju korozijski procesi na površini nadomjestka te otpuštanja iona koji, kao hapteni, mogu pokrenuti alergijsku reakciju. Svrha ovoga istraživanja bila je epikutanim alergološkim testom ispitati pojavnost alergije na gradivne i pomoćne protetske materijale u pacijenta s lihen ruber planusom, stomatitisom i stomatopirozom. U istraživanju su sudjelovala 32 pacijenta s fiksnim i/ili mobilnim nadomjestkom i 7 pacijenata s jednom od navedenih dijagnoza bez nadomjestaka. Ispitivanje je provedeno standardnom tehnikom (patch testom) na 13 alergena. Rezultati istraživanja pokazuju veću vjerojatnost na pozitivan patch test u osoba s navedenim bolestima i s nadomjestkom u usporedbi s ispitanicima bez nadomjestaka ($P = 0,62$). Pričvršćenjem fiksnog ili postavljanjem mobilnoga nadomjestka raste vjerojatnost da će se simptomi pogoršati ($P = 0,019$), a pogotovo ako se radi o nadomjescima od Co-Cr-Mo slitine. Povećanjem broja članova fiksnih nadomjestaka, ili pak postojanjem mobilnih nadomjestaka u objema čeljustima, raste i vjerojatnost pozitivnoga rezultata patch testa na kobaltni klorid ($P = 0,05$). Lichen ruber planus povećava vjerojatnost na pozitivan patch test u najvećem broju slučajeva ($P = 0,05$). Najviše pozitivnih rezultata bilo je na alergene nikla, kobalta i kroma (svaki 17,95%), a negativan nalaz dobiven je kod dibutilftalata i HH smjese. Stomatopiroza povećava vjerojatnost da ispitanik ima pozitivan rezultat testiranja na krom ($P = 0,019$). U žena je pojava pozitivnoga patch testa veća na sve alergene ($P = 0,05$) osim na epoksidne smole, kod kojih je manja nego u muških ispitanika ($P = 0,036$). Zbog sve češće kontaktne alergije u populaciji potrebno je provesti potanka ispitivanja protetskih materijala prije nego što ih se uvede u kliničku praksu, a u pacijenata s atopijskom anamnezom alergološka testiranja i imunološke testove prije protetske sanacije.

Ključne riječi: alergija, gradivni i pomoćni protetski materijali, epikutani test.

Acta Stomat Croat
2004; 341-347

IZVORNI ZNANSTVENI
RAD
Primljeno: 17. veljače 2004.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ketij Mehulić
Zavod za stomatološku
protetiku
Stomatološki fakultet
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb

Uvod

Spoznaje na kojima se temelje današnja saznanja o alergiji na gradivne i pomoćne materijale u stomatološkoj protetici novijeg su datuma. Kreću se od mnogobrojnih prikaza slučajeva do višegodišnjih kliničkih studija na velikim uzorcima (1-4). U dermatologiji je pojava alergije na kovine poznata znatno duže, na nikal već od 1889. godine (5), a kao bolest od 1933. (6). Godine 1940. opisana je pojava kontaktnoga dermatitisa uzrokovana metil-metakrilatom (7). Prvi pokušaji alergoloških ispitivanja na slitine vezuju se uz Morgana god. 1949., a zahvaljujući Spectoru dobivaju na kliničkoj važnosti (8). Dooms-Goosens godine 1980. epikutanim testiranjem protetskih pacijenata na pripreme nikla, kroma, kobalta, kalijeva-dikromata, nikal-sulfata i kobalt-klorida dokazuje češću pojavu pozitivnoga testa u neprotetskih ispitanika (9). To potvrđuju mnogi prikazi slučajeva povlačenja lezija sluznice usne šupljine pošto su nadomjesci odstranjeni ili zamijenjeni nadomjescima od drugog materijala (10-12). Suzuki je godine 1995. s pomoću fluorescentnoga rendgenskog spektroskopa identificirao i kvantificirao ione metala otpuštenih iz fiksnoprotetskih radova u slini i gingivnoj tekućini kao haptene (13). Deset najčešćih iona kovine bili su: ioni srebra, bakra, cinka, zlata, paladija, kositra, žive, indija, nikla i kroma. Od toga je 5 elemenata s jačim alergogenim potencijalom: živa, nikal, kositar, krom i kobalt. Isti autor zaključuje da je iz opreza bolje izbjegavati uporabu više kovina s jakim alergogenim potencijalom, a u pacijenata koji u anamnezi navode da im se javlja kontaktna alergija treba biti pažljiv i prigodom uporabe navodno inertnih materijala (13). Preporučuje se uporaba istih ili sličnih tipova slitina u pojedinoj kliničkoj situaciji kako bi se spriječile njihove međusobne interakcije (14). Poseban su problem pacijenti sa stomatitisom, stomatopirozom, lihenom i lihenoidnim reakcijama za koje postoji sumnja da je nastanak povezan s otpuštanjem sastojaka iz materijala upotrijebljenih za izradbu protetskih radova (15-19). Procjena biosnošljivosti protetskih materijala je odlučujuća za njihovu uporabu u stomatološkoj protetici (20).

Svrha rada

Svrha je rada epikutanim alergološkim (patch) testom ispitati pojavnost alergije na gradivne i pomoćne protetske materijale u protetskih pacijenata s dijagnozom: lihen ruber planus, stomatitis i stomatopiroza.

Ispitanici i postupci rada

U ovome istraživanju sudjelovalo je 39 pacijenata u dobi od 18-79 godina, od toga 31 žena (79,5%) i 8 muškaraca (20,5%) s dijagnosticiranim lihen ruber planusom, stomatitisom i stomatopirozom, od kojih su protetski bila sanirana 32 ispitanika, a 7 ispitanika nije imalo nadomjestak. Poštujući etička pravila, svi su ispitanici bili potanko upućeni u svrhu istraživanja, postupak testiranja i moguće rizike, a svoj su pristanak na to potvrdili potpisom. Upotrijebljeni su alergijski pripravci za epikutano testiranje (standardni set) Imunološkog zavoda d.d. Zagreb. Ispitivanje je provedeno u Alergološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb. Ispitanici su testirani sa 13 kontaktnih alergena: kalijev dikromat, kobaltni klorid, nikalski sulfat, HH smjesu (hidrokinon i heksametilentetramin), dibutilftalat, benzoil peroksid, anestezin, peruvijanski balzam, kolofonij, smjesu parabena, timerosal, epoksidne smole i formaldehid u navedenim koncentracijama (tablica 1). Pojedinačni su alergeni, osim formaldehida, dispergirani u vazelinu s masenim udjelom od 0,5 do 20% (ovisno o alergenu) i punjeni u plastične šprice od 5 mL. Formaldehid je pripremljen kao 1% vodena otopina. Kao negativna kontrola uporabljen je 100%-tni vazelin. Podrobnju općemedicinsku anamnezu proveo je liječnik alergolog, a stomatološku liječnik stomatolog, s posebnim osvrtom na vrstu protetskoga rada (fiksni, mobilni, kombinirani), materijale od kojih su nadomjesci izrađeni: zlatno-platinska slitina (18/8) (sastava; Au 75%, Pt 8%, Ag 9,5%, Cu 5,1%, ostalo), Co-Cr-Mo slitine, glinična keramika na Ni-Cr slitini, (sastava slitine: Ni 65%, Cr 22%, Mo 9,5%), poli metil meta akrilat (PMMA), ili njihova kombinacija, pojava simptoma u odnosu spram postavljanja nadomjestka (iskaz pacijenta: dobitkom nadomjestka simptomi su jednaki kao i prije ili su se pojačali), te gingivalni indeks (GI) po Loe i Silnessu (stupnjevi 1-3). Testiranje je izvedeno standar-

Tablica 1. Alergeni za epikutano testiranje

Table 1. Allergens for patch testing

Redni. br./ Ord. No.	Naziv alergena / Allergen	Maseni udio alergena (%) / Maseni share allergen (%)
1.	Kalijev dikromat / Potassium dichromate	0.5
2.	Kobaltni klorid / Cobalt chloride	1
3.	Nikal sulfat / Nickel sulphate	5
4.	HH smjesa (hidrokinon i heksametilentetramin) / HH mix	5
5.	Dibutilftalat / Dibutylphthalate	5
6.	Benzoil peroksid / Benzoil peroxide	1
7.	Anestezin / Anestezin	5
8.	Peruvijanski balzam / Balsam of Peru	25
9.	Kolofonij / Colophony	20
10.	Smjesa parabena / Paraben mix	15
11.	Timerosal / Thimerosal	0.1
12.	Epoksidne smole / Epoxy resin	1
13.	Formaldehid (vodena otopina) / Formaldehyde (water solution)	1
14.	Kontrola (vazelin) / Control (vaseline)	100

dnom tehnikom po preporuci International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (21). Na čistu kožu leđa aplicirano je 13 alergena i vazelin kao negativna kontrola. Test-materijal okludiran je sterilnom gazom i flasterom koji se uobičajeno rabi prigodom epikutana testiranja. Sve apliciranje alergena obavljeno je u jednome posjetu kako bi se smanjio rizik od različitih imunoloških odgovora u različitim vremenskim intervalima. Test je izvodila i očitavala ista osoba (alergolog) kako bi se smanjila pogreška u radu. Očitavanje je provedeno nakon 24, 48 i 72 sata, prema sljedećim kriterijima: O negativan odgovor: bez promjene kože; + slabo pozitivan odgovor: neznatni eritem, moguće sitne papule bez vezikula; ++ jak pozitivan odgovor: eritem, infiltracija papula i vezikula; +++ vrlo jak pozitivan odgovor: znatan eritem, papule, vezikule, postojanje bula.

Statistička obradba provedena je u statističkom programskom paketu Statistica for Windows, Kernel release 5.5 A (StatSoft, Inc. Tulsa, OK) (StatSoft, Inc. (2000). STATISTICA for Windows [Computer program manual]. Uporabljene su moduli Basic Statistics and Tables i Nonlinear Estimation. Kao statistički znatna uporabljena je razina znatnosti $p < 0,05$.

Rezultati

U ovom je radu provedeno alergološko testiranje na gradivne i pomoćne materijale u stomatološkoj protetici na uzorku od ukupno 39 ispitanika, od toga su 32 protetska pacijenta (10 ispitanika s fiksnim nadomjescima, 17 s mobilnim, 5 ispitanika s kombiniranim fiksnomobilnim nadomjescima izrađenim od različitih materijala) (tablica 2) i 7 ispitanika bez protetskih radova. Svi ispitanici ($n = 39$) imali su jednu od triju bolesti sluznice usne šupljine, što je potvrđeno poviješću bolesti napisanom od specijalista oralne medicine i kliničkim pregledom neposredno prije testiranja: 16 ispitanika (41%) imalo je lihen ruber planus, 14 ispitanika (36%) stomatopirozu, a 9 (23%) stomatitis. U anamnezi su 22 pacijenta (56,4%) dala podatak o ranijim manifestnim alergijama i alergijskim bolestima, a 17 ispitanika (43,6%) imalo je negativnu anamnezu na bilo koji oblik alergije.

Gingivalni indeks u 18 je pacijenata (46,1%) ocijenjen stupnjem 1, stupnjem 2 u 15 pacijenata (38,5%), a stupnjem 3 u 6 pacijenata (15,4%).

Subjektivnim iskazom protetski saniranih ispitanika ($n = 32$) o pojavi simptoma u vezi s postavljanjem nadomjestka utvrđeno je kako njih 13 (40,6%) nije osjećalo da im se stanje pogoršava, a u 19 (59,3%) simptomi bolesti su se pojačali nakon trajnog pričvršćenja fiksnog ili pak postavljanjem mobilnoga nadomjestka. Kliničkim pregledom istih ispitanika od liječnika stomatologa u 18 ispitanika

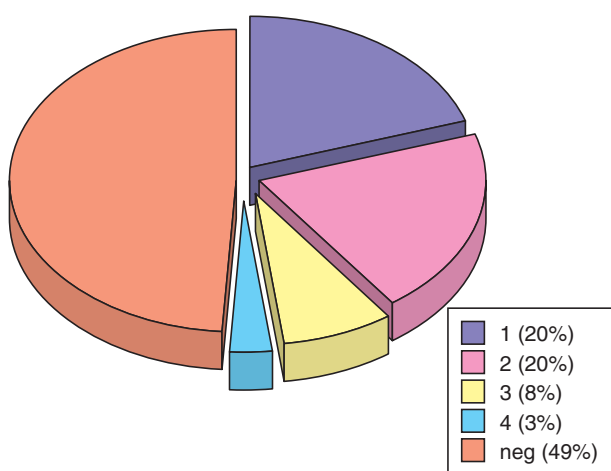
Tablica 2. Prikaz materijala upotrijebljenih za izradbu nadomjestaka

Table 2. Materials used for fabrication of restorations

Vrsta materijala / Material	Br. radova / Number of appliances	% radova / % appliances
Zlatno-platinska slitina (18/8) / Gold platinum alloy (18/8)	5	12.82
Co-Cr-Mo slitina / Co-Cr-Mo alloy	3	7,69
Metal-keramika (Ni-Cr slitina)/ Metal ceramic (Ni-Cr alloy)	8	20.51
PMMA	14	35.89
Co-Cr-Mo slitina i metal keramika / Co-Cr-Mo alloy and metal ceramic	2	5.12
Bez radova / No appliances	7	17.94

(56,25%) nije opažena povezanost lezije i nadomjestka (u smislu mehaničkih iritacija nadomjestka, loše površinske obradbe, neuravnotežene okluzije i sl.), a u 14 ispitanika (43,75%) klinički nalaz potvrđuje mogući loš utjecaj nadomjestka na sluznicu.

Pozitivan nalaz epikutanog (patch) testa utvrdio se je u 20 ispitanika (51,2%), (17 iz skupine protetski saniranih i 3 ispitanika iz skupine bez protetike) za jedan do četiri alergena. Razredba ispitanika prema broju alergena na koji su pokazali pozitivan test prikazana je na slici 1. Devetnaest ispitanika (15 iz skupine protetski saniranih i 4 iz neprotetske skupine) (48,7%) nije pokazalo nikakve znakove preosjetljivosti na tih 13 testiranih alergena. Razredba pozitivnih nalaza na testirane alergene prikazana je u tablici 3. Pozitivna reakcija izostala je jedino kod dibutilftalata i HH smjese (tablica 3). Utvrđena je nešto veća vjerojatnost na pozitivan patch test ($P = 0,62$) u ispitanika s protetskim radom u usporedbi s onima bez njega. Povećanjem broja protetskih radova u usnoj šupljini raste i vjerojatnost pozitivnog rezultata patch testa na kobaltni klorid ($P = 0,05$). Rezultati pokazuju statistički znatnu povezanost između simptoma bolesti i nošenja mobilnih nadomjestaka. Pričvršćenjem fiksnog, a pogotovo unošenjem mobilnog nadomjestka u usnu šupljinu raste vjerojatnost da se simptomi pogoršaju ($P = 0,019$), a osobito raste vjerojatnost da se oni pogoršaju ako su nadomjestci izrađeni od Co-Cr-Mo slitina ($P = 0,04$).



Slika 1. Razredba ispitanika prema broju alergena na koje su pokazali pozitivnu reakciju

Figure 1. Classification of subjects according to the number of allergens to which they showed positive reaction

Tablica 3. Rezultati epikutanog (patch) testa na testirane alergene ($n = 39$)

Table 3. Results of patch test to the tested allergens ($n = 39$)

Redni broj / Ordinal No.	Alergen / Allergen	Broj pozitivnih reakcija / No. of positive reactions	Broj negativnih reakcija / No. of negative reactions
1.	Kalijev dikromat / Potassium dichromate	7 (17,95%)	32 (82,05%)
2.	Kobaltni klorid / Cobalt chloride	7 (17,95%)	32 (82,05%)
3.	Nikal sulfat / Nickel sulphate	7 (17,95%)	32 (82,05%)
4.	HH smjesa (hidrokinon i heksametil entetramin) / HH mix	0 (0%)	39 (100%)
5.	Dibutilftalat / Dibutylphthalate	0 (0%)	39 (100%)
6.	Benzoil peroksid / Benzoil peroxide	3 (7,69%)	36 (92,31%)
7.	Anestezin / Anestezin	1 (2,56%)	38 (97,44%)
8.	Peruvijanski balzam / Balsam of Peru	2 (5,13%)	37 (94,87%)
9.	Kolofonij / Colophony	1 (2,56%)	38 (97,44%)
10.	Smjesa parabena / Paraben mix	1 (2,56%)	38 (97,44%)
11.	Timerosal / Thimerosal	2 (5,13%)	37 (94,87%)
12.	Epoksidne smole / Epoxy resin	5 (12,82%)	34 (87,18%)
13.	Formaldehid (vodena otopina) / Formaldehyde (water solution)	1 (2,56%)	38 (97,44%)

Pojavnost pozitivnoga nalaza patch testa u ženskih ispitanika veća je za sve alergene ($P = 0,05$), osim na epoksidne smole kod kojih je manja ($P = 0,036$) u odnosu prema muškim ispitanicima. Utvrđena je statistički znatna povezanost između dobi ispitanika i ukupnog broja protetskih radova ($P = 0,009$), te dobi ispitanika i broja proteza ($P = 0,001$). Utvrđena je statistički znatna povezanost stomatitisa i pozitivnoga patch testa neovisno o vrsti ispitivanog alergena ($P = 0,034$). Stomatopiroza je stanje u kojem je izrazito povećana vjerojatnost da ispitanik ima pozitivan rezultat testiranja na krom ($P = 0,019$). Lihen ruber planus povećava vjerojatnost za pozitivni patch test na neki od alergena ($P = 0,05$). Utvr-

dena je znatna povezanost pojave lihen ruber planusa s lošom higijenom usne šupljine ($P = 0,015$).

Rasprava

Pregledom recentne literature pronalazi se mnogo podataka o čestoj pojavi alergijskih reakcija kod protetski saniranih pacijenata s bolestima oralne sluznice (22). Scalf (23) u svojoj studiji postavlja tezu o mogućnosti da je alergija podloga lihen i lihenoidnim reakcijama. Slično mišljenje imaju i drugi autori (24, 25). Alanko (26) ispituje patch testom pacijente s lihenom, stomatopirozom, stomatitisom, leukoplakijom i glosodinijom te također dobiva veću pojavnost pozitivnoga testa u tih pacijenata u usporedbi s zdravim ispitanicima. Mizoguchi (27) je ispitao pojavu lihen planusa na obrazu duž mandibularnoga živca i neobičnog osjeta u ustima u pacijenta s nadomjestcima od slitina paladij-srebro-zlato i nikal-krom. Biopsija je pokazala lihenoidnu reakciju tkiva, testovi su bili pozitivni na paladij i platinu, a na mjestu testiranja paladijem pojavio se kontaktni dermatitis. Promjene su zacijelile pošto je nadomjestak uklonjen. Gotovo u pravilu u studijama se u većem postotku pojavljuju žene, pogotovo u radovima u kojima su ispitanici birani prema vrsti oralne bolesti, što potvrđuje i ovo istraživanje (28). Marcussen, proučavajući čestoću kontaktne alergije i izloženosti alergenima, postavlja da bi ljudi pri izloženosti tranzicijskim kovinama, kao što su zlato i paladij, u mjeri u kojoj su izloženi niklu, vjerojatno bili na isti način na njih senzibilizirani i razvili pri doticaju alergijsku reakciju (29). Zato sugerira da nikal bude marker za reaktivnost na druge kovine. Mora se uzeti u obzir i činjenica da organizam može postati tolerantan na alergen na koji je prije bio senzibiliziran i tada više ne reagira na njegovu nazočnost, npr. u starosti, u pojavi imunodeficijencije, kod uporabe lijekova koji suprimiraju alergijsku reakciju, ili iz neobjašnjivih razloga (21).

Za razliku od navedenih studija u kojima su ispitani bolesnici, Schaffran (30) je epikutanim "patch" testom ispitao zdrave ispitanike na zlato, nikal i paladij, s nadomjestcima i bez nadomjestaka izrađenih od zlatnih slitina, te ustvrdio da je polovica patch pozitivnih na zlato bila patch pozitivna i na nikal, polovica alergičnih na nikal alergična je i na paladij, a svi pozitivni na paladij bili su pozitivni i na nikal.

Pojava pozitivnog patch testa u skupini ispitanika bez protetskih radova dobivena ovim istraživanjem može se dovesti u vezu s amalgamskim ispunima koje su pacijenti imali (14,31). U ovom su istraživanju dva pacijenta bila patch pozitivna na timerosal, živin derivat tiosalicilne kiseline. Pirker god. 1993. upozorava na veliku vjerojatnost lažno pozitivnih rezultata za taj pripravak, a u većini slučajeva alergiju izaziva živa (31). Schäfer upozorava na čestu alergiju na smjesu aromatskih aditiva i timerosala (32). Suneja godine 2001. dovodi u vezu alergiju na timerosal i veću incidenciju alergije na neomicin, bacitracin i tiksokortol pivalat (33). Jedan je ispitanik te studije pokazao pozitivan nalaz na parabene, a kako je njihova uporaba široko rasprostranjena u kozmetici, kućanstvu i medicini, ispitivanja alergije na njih je češća i izvan stomatoloških grana (34, 35). Pojavnost pozitivnoga patch testa na formaldehid sličnu pojavnosti u ovom istraživanju dobio je i Zimerson (36), na Peruvijanski balzam Hausen (37) i Wohrl (38), na kolofonij Smith (39), te na benzoil peroksid Dejobert (40). Izbor upravo tih alergijskih pripravaka u istraživanju bila je nužnost zbog izrazito visoke cijene drugih pripravaka i zbog nemogućnosti drugačije provedbe samog istraživanja. Ujedno, *in vivo* istraživanja iziskuju posebne, često vrlo teško izvedive uvjete, pa je zato uzorak morao biti ograničen na razmjerno malu množinu ispitanika.

Prema De Rossiju doticajne alergije u protetskih pacijenata puno su češće nego što se misli (41), o čemu svakako treba razmišljati pri pojavi pečenja, crvenila, otoka, boli i sličnih simptoma oko protetskoga rada, posebice kada se radi o pacijentu s atopijskom anamnezom. Također je nužno istaknuti važnost ispravne provedbe postupka lijevanja i hlađenja objekata u zubotehničkom laboratoriju, odnosno dobivanja vrsnog odljeva. Na korozivsku stabilnost nadomjestka utjecati će još niz čimbenika poput površinske obradbe nadomjestka, postojanja više različitih vrsta slitina u ustima, promjena pH ponekad i do izrazito visokih vrijednosti, loših oralnihigijenskih navika, a ne smije se zanemariti lokalni i sustavski odgovor organizma (42).

Zaključak

Protetski materijali u dugotrajnom su i izravnom doticaju s oralnim tkivima, pri čemu podliježu koro-

zijskim procesima, što rezultira oslobađanjem iona metala koji kao hapteni grade antigene, odnosno alergene, dovodeći do senzibilizacije organizma, a poslije do alergijskih bolesti. Testiranjem ispitanika epikutanim (patch) testom, provedenim u ovome istraživanju, najviše pozitivnih reakcija dobiveno je na pripravke nikla, kobalta i kroma, ali ne smiju se zanemariti ni moguće neželjene reakcije i na druge, pomoćne materijale, na koje se često zaboravlja u stomatološkoj praksi. Osobito su pri tome osjetljivi pacijenti s bolestima sluznice usne šupljine u kojih je veća vjerojatnost da im nastanu alergijske reakcije na građivne i na pomoćne protetske materijale. Pri tome pacijenti s lihen ruber planusom koje je potrebno protetski sanirati iziskuju potanku anamnezu, a testiranje na alergijske pripravke bi svakako pridonijelo boljem izboru materijala i spriječilo pogoršanje bolesti.

Literatura

- AL-WAHEIDI EHM. Allergic reaction to nickel orthodontic wires: A case report. *Quintessence Int* 1995; 26: 385-7.
- STRAUSS FG, EGGLESTON DW. IgA nephropathy associated with dental nickel alloy sensitization. *Am J Nephrol* 1985; 5: 395-7.
- KOCH P, BAUM HP. Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 253-7.
- VILAPLANA J, ROMAGUERA C. Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 183.
- KANSU G, KEVER AYDIN A. Evaluation of the biocompatibility of various dental alloys: part 2 - allergenic potentials. *Eur J Prosthodont Rest Dent* 1996; 3: 155-61.
- PIERCE HL, GOODKIND JR. A status report of possible risk of base metal alloys and their components. *J Prosthet Dent* 1984; 52: 694-9.
- KIEC-SWIERCZYNSKA M. Occupational allergic contact dermatitis due to acrylates in Lodz. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 419-22.
- SPECTOR LA. Allergic manifestation to mercury. *J Am Dent Assoc* 1951; 42: 320.
- DOOMS-GOSENS A., CEUTERICK A., VANMAEK N, DEGREEF H. A follow-up study of patients with contact dermatitis caused by chromates, nickel and cobalt. *Dermatologica* 1980; 160: 249-60.
- WOOD JFL. Mucosal reaction to cobalt-chromium alloy. *Brit Dent J* 1974; 136: 423-4.
- BREDLINGER UL, TARSINATO JJ. Generalized dermatitis due to sensitivity to a chrome-cobalt removable partial denture. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 501-5.
- VAN KETEL WG, NIEBBER C. Allergy to palladium in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 331.
- SUZUKI N. Metal allergy in dentistry: detection of allergen metals with X-ray fluorescence spectroscope and its application toward allergen elimination. *Int J Prosthodont* 1995; 8: 351-9.
- HAMANO H, UOSHIMA K, MIAO WP, MASUDA T, MATSUMURA M, HANI H, et al. Investigation of metal allergy to constituent elements of intraoral restoration materials. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1998; 65: 93-9.
- KOCH P, BAUM HP. Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 253-7.
- BLACK J. Does corrosion matter. *J Bone Joint Surg* 1988; 70B: 517-20.
- MERRITT K, BROWN SA. Effects of metal particles and ions on the biological system. *Techniques orthop* 1993; 8: 228-36.
- LAINE J, KALIMO K, HAPPONEN RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 141-6.
- DAVIS CC, SQUIER CA, LILLY GE. Irritant contact stomatitis: A review of the condition. *J Periodont* 1998; 69: 620-9.
- STANFORD JW. Recommendations for determining biocompatibility and safety for the clinical use of metals in dentistry. *Int Dent J* 1986; 36: 45-8.
- MIDDLETON E, REED C, ELLIS E. *Allergy Principles and Practice*. St Louis Toronto: CV Mosby Co; 1983: 1327-33.
- LEE AY, EUN HC, KIM HO, MOON KC, LEE CH, KIM GJ, et al. Multicenter study of the frequency of contact allergy to gold. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 214-6.
- SCALF LA, FOWLER JF JR, MORGAN KW, LOONEY SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermatitis* 2001; 12: 146-50.
- YIANNIAS JA, EL-AZHARY RA, HAND JH, PAKZAD SY, ROGERS RS. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 177-82.
- BERGDAHL J, ANNEROTH G, ANNEROTH I. Clinical study of patients with burning mouth. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 299-305.
- ALANKO K, KANERVA L, JOLANKI R, ESTLANDER T. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 263-7.
- MIZOGUCHI S, SETOYAMA M, KANZAKI T. Linear lichen planus in the region of the mandibular nerve caused by an allergy to palladium in dental metals. *Dermatology* 1998; 196: 268-70.

28. STEJSKAL VD, DANERSUND A, LINDVALL A, HULDECEK R, NORDMAN V, YAQOB A. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 289-98.
29. MARCUSSON JA. Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thiosulfate and palladium chloride in patients claiming side-effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 320-3.
30. SCHAFFRAN RM, STORRS FJ, SCHALOCK P. Prevalence of gold sensitivity in asymptomatic individuals with gold restorations. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 201-6.
31. PIRKER C, MOSLINGER T, WANTKE F, GOTZ M, JARISCH R. Ethylmercuric chloride: the responsible agent in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 152-4.
32. SCHÄFER T, BÖHLER E, RUHDORFER S, WEIGL L, WESSNER D, FILIPIAK B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192-6.
33. SUNEJA T, BELSITO DV. Thimerosal in the detection of clinically relevant allergic contact reactions. *J Am Acad Dermat* 2001; 45: 23-7.
34. SATO K, KAZAMA JJ, WADA Y, MARUYAMA H, NARITA I, GEJYO F, SUGIYAMA K, SATOH H. Hypersensitivity to paraoxybenzoic acid esters (parabens) in dialysis patient. *Nephron* 2002; 92: 728-9.
35. FUKUGASAKO S, ITO S, IKEMOTO Y. Effects of methyl p-hydroxybenzoate (methyl paraben) on Ca^{2+} concentration and histamine release in rat peritoneal mast cells. *Br J Pharmac* 2003; 139: 381-7.
36. ZIMERSON E, BRUZE M. Contact allergy to the monomers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 147-53.
37. HAUSEN BM. Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Am J Contact Dermat* 2001; 12: 93-102.
38. WOHLR S, HEMMER W, FOCKE M, GOTZ M, JARISCH R. The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy. *Br J Dermat* 2001; 145: 268-73.
39. SMITH HR, HOLLOWAY D, ARMSTRONG DK, BASKETTER DA, MCFADDEN JP. Irritant thresholds in subjects with colophony allergy. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 95-7.
40. DEJOBERT Y, PIETTE F, THOMAS P. Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2002;46:177-8.
41. DE ROSSI SS, GREENBERG MS. Intraoral contact allergy: a literature review and case reports. *JADA* 1998; 129: 1435-41.
42. BERZINS DW, KAWASHIMA I, GRAVES R, SARKAR NK. Electrochemical characteristics of high Pd alloy in relation to Pd allergy. *Dent Mater* 2000; 16: 266-73.