

Precitlivenosť na nikel – stále aktuálny problém

Masarovičová, A., ml.¹, Masarovičová, A.², Lidaj, J.¹

¹Prírodné liečebné kúpele Smrdáky, vedúci lekár: MUDr. Ján Lidaj

²Dermatovenerologická ambulancia, MsPk s.r.o. Sereď

Súhrn

Precitlivenosť na nikel – stále aktuálny problém

V prehľadnom článku sa venujeme celosvetovému problému precitlivenosti na nikel. Upozorňujeme na možnosť vzniku alergického kontaktného ekzému, na dispozíciu k senzibilizácii, genetickú determinovanosť, na ovplyvnenie senzibilizácie poruchami fyziologickej koherencie rohovej vrstvy, poruchami fyziologickej pufrovacej schopnosti kožného povrchu. Venujeme sa prevencii rozsevu kontaktného ekzému hematogénne do iných oblastí tela, prevencii vzniku ekzémových prejavov u senzibilizovaných pacientov. Uvádame súvisiacu legislatívu v Európskej únii aj v Slovenskej republike. Rozoberáme problematiku výskytu niklu v eurominciach a v slovenských minciach.

Kľúčové slová: nikel – precitlivenosť na nikel – euromince

Summary

Hypersensitivity to Nickel – Always Current Topic

We describe the worldwide problem – hypersensitivity to nickel. We refer to the pathogenesis of allergic contact eczema, predisposition to sensitization, and genetic susceptibility influencing disturbance in the physiological buffering capacity of the skin surface and disturbance in the coherence of the corneocytes of the stratum corneum that surely facilitate the penetration of the contact allergens into the epidermis. We concentrate on prevention of the outbreak of allergic contact eczema symptoms in sensitized patients. We describe relevant legislation in the European Union and in Slovakia. We refer to the problem of nickel presence in euro-coins and slovak-coins.

Key words: nickel – hypersensitivity to nickel – euro-coins

PRVOK NIKEL

Nikel je striebrosivý, lesklý, tvrdý a kujný kov, odolný voči korózii. Nachádza sa v zemskej kôre, v ovzduší (kam je emitovaný sopečnou činnosťou), v daždi, vo vode a v pôde. Najčastejšie používanou rudou je pentalandin = sírnik železato-nikelnatý (Fe, Ni)₉Si₈.

Nikel a jeho zlúčeniny sa nachádzajú v kovových minciach, kovových častiach mobilných telefónov, bižutérii, príboroch, kuchynských riadoch, endoprotézach, dentálnych výrobkoch, batériách, prísadách do bieliacich činidiel, pracích prostriedkoch, farbách, minerálnych olejoch, chemických hnojivách, cemente, v klenotoch zo striebra a bieleho zlata (dodáva klenotom lesk). Najväčší podiel niklu je v nehrdzavejúcej oceli, a to 65 %, menší je jeho podiel v neželezných zliatinách 13 %, pokovovaní 9 %,

iných ocelových zliatinách 8 % a v ostatných produktoch 2-3 % (35).

Do organizmu sa dostáva priamym kontaktom s kožou prostredníctvom výrobkov s obsahom niklu, inhaláciou kontaminovaného vzduchu a tabaku s obsahom niklu alebo perorálne kontaminovanou potravou a kontaminovanou pitnou vodou.

Je esenciálnym stopovým prvkom cicavcov, pretože aktivuje viaceré enzýmy, hormóny, je potrebný na udržanie štruktúrálnej integrity makromolekúl. Pri deficiencii niklu u zvierat bolo pozorované spomalenie rastu a anémia.

Nikel má aj negatívne účinky. Zvýšená koncentrácia sulfidov a oxidov niklu napr. v tabakovom dyme môže spôsobiť vznik zhubných nádorov, najmä pľúc, nikel a jeho zlúčeniny môžu zapríčiniť vznik toxickej dermatitídy alebo kontaktného alergického ekzému.

ALERGICKÝ KONTAKTNÝ EKZÉM SPŔSOBENÝ NIKLOM

Približne 10 % svetovej populácie (5–15 % ženy, 0,5 až 1 % muži) trpí alergickým kontaktným ekzémom spôsobeným niklom (4, 36).

V štúdiu realizovanej na Slovensku v rokoch 2000–2003 bol nikel v súbore 1770 pacientov najfrekvencovanejším alergénom rutinnej sady až 11,9 %, s významným rozdielom v prevahe žien. V populácii 337 testovaných detí bol nikel tiež najčastejším alergénom až 23,7 % (35).

Britská asociácia dermatológov (British Association of Dermatologists) predpokladá, že až 30 % populácie v UK je precitlivených na nikel.

Americká spoločnosť pre kontaktnú dermatitídu (The American Contact Dermatitis Society) pomenovala nikel ako „alergén roku 2008“.

Pri alergickom kontaktnom ekzéme spôsobenom niklom ide o IV. typ alergickej reakcie podľa Coombsa a Gella. Na jeho vznik sú nevyhnutné dve fázy.

Prvá fáza senzibilizácie, indukčná fáza, trvá minimálne 5–7 dní. Vzhľadom na skutočnosť, že nikel má nízky senzibilizačný potenciál, je na vznik alergického kontaktného ekzému potrebný jeho častý a prolongovaný kontakt s kožou, napríklad pri nosení poniklovanej bižutérie, alebo pri častom a dlhodobom používaní mobilného telefónu, ktorého poniklované kovové časti prichádzajú do priameho a prolongovaného kontaktu s kožou (1, 2, 4, 7, 9, 10, 15, 19, 21, 22, 26, 37, 43). Túto fázu významne ovplyvňuje porucha fyziologickej pufrovacej schopnosti kožného povrchu, napríklad alkalické poškodenie kože rúk, porucha fyziologickej koherencie rohovej vrstvy (4). Pôsobením potu sa z poniklovaných predmetov uvoľňujú ióny niklu, ktoré ako haptény s malou molekulovou hmotnosťou penetrujú do kože a viažu sa na proteínový nosič. Tým sa stávajú plným kontaktným alergénom, ktorý Langerhansove bunky prezentujú T-lymfocytom. Následne T-lymfocyty proliferujú v parakortikálnej oblasti regionálnej lymfatickej uzliny za vzniku klonov antigénovo špecifických pamäťových lymfocytov, ktoré sa z uzliny uvoľnia do krvného obehu a tak sa dostávajú aj do kože. Informácia sa prenáša aj do ostatných lymfatických uzlín. Postupne sa senzibilizuje celá koža. Vytvorená senzibilizácia pretrváva roky.

Kontaktná alergia sa v rovnakých expozičných podmienkach vyvinie len u určitých osôb, to znamená, že existuje aj individuálna predispozícia na jej vznik (9, 31). Určitá genetická determinovanosť robí človeka citlivejším na získanie kontaktnej alergie. Pri vývoji chronického alergického kontaktného ekzému môžu mať popri genetickej predispozícii dôležitú úlohu aj poruchy látkovej výmeny, neurologické poruchy, poruchy vegetatívneho nervového systému so zmenami reakcií krvných ciev a iritabilita kože.

V druhej fáze (fáza spúšťacia) stačí na vyvolanie alergickej kontaktnej reakcie nepatrné množstvo kontaktného alergénu. Spúšťacia fáza nastáva u senzibilizovaných osôb

obvykle v priebehu jedného až dvoch dní (najskôr po 4–8 hodinách). Rozdiely v reakčných časoch závisia od vlastností kontaktného alergénu, stupňa senzibilizácie a druhu kontaktu. Klinicky vzniká obraz eczema papulosum, vesiculosum, bullosum, madidans, crustosum, alebo impetiginosum, pri chronicite až eczema hyperkeratoticum a eczema squamosum. V dnešnej dobe mobilných telefónov treba myslieť na alergický kontaktný ekzém spôsobený niklom pri ekzémových prejavoch na ušnici a líci, prípadne na prstoch rúk (22, 43). Pri precitlivenosti na nikel môžeme pozorovať aj alergickú kontaktnú stomatitídu (11, 23, 29).

Alergický kontaktný ekzém má sklon k rozsevu. Na miestach kože vzdialenej od primárneho postihnutia kože bezprostredným kontaktom vznikajú často folikulárne viazané papulovezikuly, z ktorých sa môžu vyvíjať konfluujúce ekzémové zmeny. Tieto rozsevové ložiská sa vysvetľujú presunom kontaktného alergénu alebo lymfokínov tvorených T-lymfocytmi z miesta senzibilizácie hematogénne do iných oblastí tela. Po systémovom prísune alergénov senzibilizovanému človeku (potraviny s obsahom niklu) môžu vzniknúť diseminované, symetrické, sčasti veľkoplošné reakcie (33).

Medzi potraviny s obsahom niklu patrí ovocie a zelenina z konzerv, jedlo s vysokým obsahom kyselín, najmä kyseliny šťaveľovej, varené v nádobe z nehrdzavejúcej ocele, kakao a čokoláda, sušené ovocie, strukoviny (fazuľa, hrach), ovos, pšenica a celozrnný chlieb, kukurica, paradajky, cibuľa, špenát, rebarbora, špargľa, huby, hrušky, sladké drievko hladkoplodé (ľudovo lékorica), orechy, mäkkýše, slede, menší obsah niklu majú hlávkový šalát, uhorky, mrkva, kapusta, karfiol, ovocie, káva, víno, pivo, čerstvé ovocie (1, 3, 4, 8, 33). Predpokladá sa možný vznik imunitolerance na nikel po dlhobojnej expozícii nízkym dávkam niklu perorálne (27, 30, 39, 40).

Pacientom, ktorí nosia zubné protézy alebo majú kovové implantáty sa odporúča vyhýbať sa kontaktu s ďalšími kovovými predmetmi, najmä s tými, ktoré obsahujú nikel, chróm alebo kobalt (12).

Vo viacerých štúdiách je opísaná znížená frekvencia precitlivenosti na nikel u pacientov, ktorí mali v detstve alebo adolescencii orálny kontakt s predmetmi uvoľňujúcimi nikel (zubné strojčeky) ešte pred aplikáciou ušného piercingu (16, 17, 18, 38).

Mnohé pracie a čistiace prostriedky obsahujú nikel, ktorý v danej koncentrácii nestačí na vyvolanie precitlivenosti, ale stačí na udržiavanie senzibilizácie, prípadne aj na vyvolávanie prejavov kontaktného ekzému (13).

REGULÁCIA POUŽITIA NIKLU V EURÓPE

Precitlivenosť na nikel je celosvetový problém, s výraznou prevahou postihnutia žien. Preto je snaha o reguláciu použitia niklu v Európe (24, 25). Od roku 1991

Dánsko zakázalo predaj výrobkov s obsahom niklu, ktoré prichádzajú do kontaktu s kožou a uvoľňujú viac ako 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$ (25). V roku 1994 vyšla v Európskej únii „nikel direktíva“ (94/27/EC z 30. júna 1994), ktorá povoľuje použitie niklu :

a) vo výrobkoch, ktoré sa používajú ako zábrana zrasenia perforácie po piercingu a obsahujú menej ako 0,05 % niklu,

b) vo výrobkoch, ktoré prichádzajú do priameho a dlhodobého kontaktu s kožou (napr. náušnice, retiazky, náramky hodínok, doplnky odevov), ak uvoľňujú menej ako 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$,

c) vo výrobkoch z bodu b) ktoré sú pokryté neniklovým materiálom a toto neniklové krytie je natoľko kvalitné, že uvoľňovanie niklu nepresiahne viac ako 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$ po dobu minimálne 2 rokov bežného používania výrobku.

V roku 2004 vyšla smernica komisie č. 2004/96/ES, ktorá mení bod a) a povoľuje použitie niklu vo výrobkoch, ktoré sa používajú ako zábrana zrasenia perforácie po piercingu, ak miera uvoľňovania niklu z nich je menej ako 0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$.

Skríningovým testom na zistenie uvoľňovania niklu z výrobkov, ktoré prichádzajú do priameho a dlhodobého kontaktu s kožou je dimetylglyoxímový test. Táto rýchla skríningová metóda je založená na tvorbe červených komplexov po kontakte iónov niklu s dimetylglyoxímovým roztokom za prítomnosti amoniaku. Na zvýšenie senzitivity testu sa používa predchádzajúci kontakt testovaných výrobkov s roztokom simulujúcim pot a teplom kvôli indukcii korózie ich povrchu. Tým sa simuluje vplyv ľudského potu na testované výrobky.

Pre kvantitatívne stanovenie uvoľňovania niklu z výrobkov, ktoré prichádzajú do priameho a dlhodobého kontaktu s kožou, sa používa atómová absorpčná spektrometria.

Autori Schnuch a kol. publikovali v r. 2003 štúdiu, v ktorej uvádzajú pokles prevalencie alergického kontaktného ekzému spôsobeného niklom v nemeckej populácii po zavedení regulácie použitia niklu. Do štúdie boli zaradení všetci pacienti s alergickou kontaktnou dermatitídou zo štyridsiaticich kliník v Nemecku v rokoch 1992–2001 (začalo 15 kliník a postupne sa pridávali ďalšie). Zistil sa pokles prevalencie alergického kontaktného ekzému u žien mladších ako 30 rokov z 36,7 % v r. 1992 na 25,8 % v r. 2001, u mužov mladších ako 30 rokov z 8,9 % v r. 1992 na 5,2 % v r. 2001 (34).

REGULÁCIA POUŽITIA NIKLU NA SLOVENSKU

Regulácia použitia niklu na Slovensku začala v roku 2002. Podľa vyhlášky Ministerstva hospodárstva SR č. 67/2002 Z. z. sa použitie niklu povoľuje:

1. vo výrobkoch, ktoré sa používajú ako zábrana zras-

tenia perforácie po piercingu a obsahujú menej ako 0,05 % niklu,

2. vo výrobkoch, ktoré prichádzajú do priameho a dlhodobého kontaktu s kožou (napríklad náušnice, retiazky, náramky hodínok, doplnky odevov), ak uvoľňujú menej ako 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$,

3. vo výrobkoch z bodu 2., ktoré sú pokryté neniklovým materiálom a toto neniklové krytie je natoľko kvalitné, že uvoľňovanie niklu nepresiahne viac ako 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$ po dobu minimálne 2 rokov normálneho používania výrobku.

Podľa vyhlášky Ministerstva hospodárstva SR č. 698/2004 Z. z., ktorou sa mení a dopĺňa vyhláška č. 67/2002 Z. z. sa mení bod 1) a použitie niklu sa povoľuje vo výrobkoch, ktoré sa používajú ako zábrana zrasenia perforácie po piercingu, ak miera uvoľňovania niklu z nich je menej ako 0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{týždeň}$.

Medzi ďalšiu súvisiacu legislatívu v SR patrí nariadenie vlády SR č. 658/2005 Z. z. o kozmetických výrobkoch, v ktorom sa uvádza, že nikel nesmie byť ich zložkou. V zmysle výnosu Ministerstva hospodárstva SR č. 2/2002 Z. z. na vykonanie zákona č. 163/2001 Z. z. o chemických látkach a chemických prípravkoch je nikel klasifikovaný ako prvok s možným karcinogénnym účinkom a s možnosťou senzibilizácie, má sa označovať uchovávať mimo dosahu detí, nevdychujte prach, noste vhodný ochranný odev.

NIKEL A EUROMINCE

O použití niklu v minciach však ani naša, ani európska legislatíva nepojednáva. Z ôsmich euromincí obsahujú nikel len 1-euro a 2-euro mince. Zlatožltá časť 1-euro mince obsahuje zliatinu 75 % Cu, 20 % Zn, 5 % Ni a jej striebřistá centrálna časť je z tenkej vrstvy Ni, ktorá je pokrytá zliatinou 75 % Cu, 25 % Ni. Zlatožltá centrálna časť 2-euro mince je z tenkej vrstvy Ni, ktorá je pokrytá zliatinou 75 % Cu, 20 % Zn, 5 % Ni, jej striebřistý prstenec obsahuje zliatinu 75 % Cu, 25 % Ni. Použitie niklu je zdôvodňované jeho rezistenciou voči korózii a opotrebeniu mincí a zvýšením ochrany proti falšovaniu mincí.

Autori Zhai a kol. realizovali v r. 2000 štúdiu, ktorej záverom bolo konštatovanie, že mince s obsahom niklu neindukujú kontaktný alergický ekzém. Do štúdie bolo zaradených osem zdravých ľudí a 10 ľudí precitlivených na nikel. Boli exponovaní desiatim minciam s obsahom niklu, aj bez obsahu niklu v päť minútových intervaloch (5 minút expozícia, 5 minút oddych) po dobu ôsmich hodín každý deň okrem víkendov, dvanásť dní, pričom na jednej ruke mali rukavicu. Hodnotenie sa uskutočnilo v prvý, piaty a dvanásty deň, a to klinicky, pomocou TEWL (meranie transepidermálnej straty vody), USG meraním prietoku krvi a kalorimetricky. U žiadneho zo sledovaných ľudí nevznikol alergický kontaktný ekzém, a teda nebol rozdiel medzi použitím mincí s obsahom niklu a mincí bez obsa-

hu niklu, či už u ľudí zdravých alebo precitlivých na nikel (44).

K iným výsledkom dospeli autori Liden Carola a Carter Stephen, ktorí v roku 2001 publikovali štúdiu, v ktorej uvádzajú, že 1-euro a 2-euro mince uvoľňujú stokrát viac niklu ako je limit uvedený v EU direktíve a už 5 minútový kontakt s 1-euro a 2-euro mincami spôsobuje kontamináciu rúk niklom (20).

Bolo publikovaných aj viacero kazuistík a prác poukazujúcich na vznik alergického kontaktného ekzému u ľudí precitlivých na nikel, ktorí prichádzajú často do kontaktu s 1-euro a 2-euro mincami, ktorý vyžaduje práceneschopnosť alebo dokonca nutnosť zmeny pracovného zaradenia (5, 6, 28, 32, 41, 42).

NIKEL A SLOVENSKÉ MINCE

Nikel sa nachádzal aj v posledných slovenských minciach používaných pred zavedením eura. Slovenská desaťkoruna (bronzový kríž z 11. storočia) je zliatinou kovov 92 % Cu, 6 % Al, 2 % Ni. Päťkoruna (keltská minca z 1. storočia p.n.l.) je zo zliatiny kovov 94 % oceľ a 6 % nikel a dvojkoruna (soška Venuše zo 4. tisícročia p.n.l.) zo zliatiny 94 % oceľ a 6 % nikel, pričom obe sú pokovované čistým niklom v hrúbke 25 +/- 7,5 mikrónov. Jednokoruna (soška madony z 15. storočia) je z bronzu a päťdesiathaliernik (veža hradu Devín) z medi.

V československých minciach bol obsah niklu väčší (20 % v československej trojkorune a päťkorune) ako je jeho obsah v slovenských minciach (14).

NIKEL A ČESKÉ MINCE

Z českých mincí sa nikel nachádza v jednorune, dvojkorune a päťkorune, ktoré sú z ocele galvanicky pokovovanej niklom.

ZÁVER

Približne desať percent svetovej populácie je precitlivých na nikel. Najčastejšie sú postihnuté ženy do 30 rokov, čo najpravdepodobnejšie súvisí s nosením poniklovanej bižutérie a poniklovaným piercingom. V prevencii alergického kontaktného ekzému je dôležité, aby predmety denného používania boli vyrábané z kovov neobsahujúcich nikel. Mince síce nie sú uvedené v EU direktíve, ale bolo publikovaných viacero kazuistík a prác uvádzajúcich vznik ekzémových prejavov v oblasti rúk u ľudí precitlivých na nikel po opakovanom kontakte s euromincami v zamestnaní. Od roku 2009 treba po zavedení eura v Slovenskej republike myslieť na možnosť výskytu ekzémových prejavov v oblasti rúk u pacientov precitlivých na nikel, ktorí často prichádzajú do kontaktu s mincami.

mových prejavov v oblasti rúk u pacientov precitlivých na nikel, ktorí často prichádzajú do kontaktu s mincami.

LITERATÚRA

1. BAUER, A., GEIER, J., ELSNER, P. Type IV allergy in the food processing industry: sensitization profiles in bakers, cooks and butchers. *Contact Dermatitis*, 2002, 46 (4), p. 228-235.
2. BRANDRUP, F., LARSEN, FS. Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. *Contact Dermatitis*, 1979, 5 (3), p. 148-150.
3. BRUN, R. Nickel in food: the role of stainless-steel utensils. *Contact Dermatitis*, 1979, 5 (1), p. 43-45.
4. COPELAND, SD., DE BAY, S., HUTCHINSON, D. Nickel Allergies: Implications for practice. *Dermatology Nursing*, 2007, 19 (3), p. 267-288.
5. GILBOA, R., AL-TAWIL, NG., MARCUSSON, JA. Metal allergy in cashiers. An in vitro and in vivo study for the presence of metal allergy. *Acta Derm Venereol*, 1988, 68 (4), p. 317-324.
6. GOLLHAUSEN, R., RING, J. Allergy to coined money: nickel contact dermatitis in cashiers. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 25 (2), p. 365-369.
7. GREIG, JE., CARSON, CF., STUCKEY, MS., RILEY, TV. Prevalence of delayed hypersensitivity to the European standard series in a self-selected population. *Australas J Dermatol*, 2000, 41 (2), p. 86-89.
8. HAUDRECHY, P., FOUSSEREAU, J., MANTOUT, B., BAROUX, B. Nickel release from nickel-plated metals and stainless steels. *Contact Dermatitis*, 1994, 31 (4), p. 249-255.
9. HEGEWALD, J., UTER, W., PFAHLBERG, A., GEIER, J., SCHNUCH, A. A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy*, 2005, 60 (3), p. 372-378.
10. HEGYI, E.: Další prameně precitlivosti na nikel - poniklovaný gombík na ženských nohaviciach. *Lek. Obzor*, 1979, 28 (2), p. 79-81.
11. HEGYI, E. Precitlivenosť na nikel ako prekážka pri stomatologických protetických prácach. *Čes-Slov Derm*, 1989, 64 (4), p. 276.
12. HEGYI, E. Význam preventívnej eliminácie zdrojov kovov u pacientov so zubnými protézami. *Čes-Slov Derm*, 1989, 64 (4), p. 276.
13. HEGYI, E. GAŠPARÍK, J. Obsah niklu v niektorých prácach a čistiacich prostriedkoch. *Čes-Slov Derm*, 1988, 63 (3), p. 150-151.
14. HEGYI, V. Metal content of Slovak coinage, *Contact Dermatitis*, 1995, 32 (1), p. 49.
15. JOHANSEN, JD., MENN, ET., CHRISTOPHERSEN, J., KAABER, K., VEIEN, N. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98 with a special view to the effect of preventive strategies. *Br J Dermatol*, 2000, 142 (3), p. 490-495.
16. KALIMO, K., MATTILA, L., KAUTIAINEN, H. Nickel allergy and orthodontic treatment. *JEADV*, 2004, 18, p. 543-545.
17. KEROSUO, H., KULLAA, A., KEROSUO, E., KANERVA, L., HENSTEN PETTERSEN, A. Nickel allergy in ado-

- lescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1996, 109 (2), p. 148-154.
18. KRAAL, G., LAHTI, A. et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol*, 1991, 85 (3), p. 441-445.
 19. LIDÉN, C. Nickel in jewellery and associated products. *Contact Dermatitis*, 1992, 26 (2), p. 73-75.
 20. LIDÉN, C., CARTER, S. Nickel release from coins. *Contact dermatitis*, 2001, 44 (3), p. 160-165.
 21. LIDÉN, C., MENNÉ, T., BURROWS, D. Nickel-containing alloys and platings and their ability to cause dermatitis. *Br J Dermatol*, 1996, 134 (2), p. 193-198.
 22. LUO, J., BERCOVITCH, L. Cell phone contact dermatitis with nickel allergy. *CMAJ*, 2008, 178 (1), p. 23-24.
 23. MACKIE, MR. *Clinical Dermatology*, New York, Oxford University Press Inc., 2001, 324 p.
 24. MENNÉ, T. Prevention of nickel allergy by regulation of specific exposures. *Ann Clin Lab Sci*, 26 (2), p. 133-138.
 25. MENNÉ, T., RASMUSSEN, K. Regulation of nickel exposure in Denmark. *Contact Dermatitis*, 1990, 23 (1), p. 57-58.
 26. MORTZ, CG., LAURITSEN, JM., BINDSLEV-JENSEN, C., ANDERSEN, KE. Nickel sensitization in adolescents with ear piercing. Use of dental braces and hand eczema. *Acta Derm Venereol*, 2002, 82 (5), p. 359-364.
 27. NOWAK, M., KOPP, F., ROELOFS-HAARHUIS, K., WU, X., GLEICHMANN, E. Oral nickel tolerance: fas ligand-expressing invariant NK T cells promote tolerance induction by eliciting apoptotic death of antigen-carrying, effete B cells. *J Immunol*, 2006, 176 (8), p. 4581-4589.
 28. NUCERA, E., SCHIAVINO, D. et al. Contact Dermatitis and Allergy. Positive patch tests to Euro coins in nickel-sensitized patients, *Br J Dermatol*, 2004, 150 (3), p. 500-503.
 29. RAHILLY, G., PRICE, N. Current Products and Practice Nickel allergy and orthodontics. *Journal of Orthodontics*, 2003, 30 (3), p. 171-174.
 30. ROELOFS-HAARHUIS, K., WU, X., GLEICHMANN, E. Oral tolerance to Nickel requires CD4+ invariant NKT cells for the infectious spread of tolerance and the induction of specific regulatory T cells, *J Immunol*, 2004, 173 (2), p. 1043-1050.
 31. ROUL, S., DUCOMBS, G., TAIEB, A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermatitis*, 1999, 40 (5), p. 232-235.
 32. SEIDENARI, S., GIUSTI, F. et al. Reactivity to euro coins and sensitization thresholds in nickel-sensitive subjects. *JEADV*, 2005, 19 (4), p. 449-454.
 33. SEMRÁDOVÁ, V., ZÁHEJSKÝ, J.: Nikl v potravě jako příčina exacerbace ekzému. *Čes-Slov Derm*, 1983, 58 (9), p. 326-329.
 34. SCHNUCH, A., GEIER, J., LESSMANN, H., UTER, W. Rückgang der Nickelkontaktallergie in den letzten Jahren. Eine Folge der „Nickel-Verordnung“? Auswertungen der Daten des IVDK der Jahre 1992-2001. *Hautarzt*, 2003, 54 (7), p. 626-632.
 35. URBANČEK, S. Alergény štandardnej série. In: URBANČEK, S., DASTYCHOVÁ, E., BUCHVALD, D., VOCILKOVÁ, A. *Kontaktné alergény v pracovnom a životnom prostredí*, 2005: p. 41-73.
 36. UTER, W., LUDWIG, A., BALDA, BR., SCHNUCH, A., PFAHLBERG, A., SCHÄFER, T., WICHMANN, HE., RING, J. The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2004, 57 (6), p. 627-632.
 37. UTER, W., PFAHLBERG, A., GEFELLER, O., GEIER, J., SCHNUCH, A. Risk factors for contact allergy to nickel - results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis*, 2003, 48 (1), p. 33-38.
 38. VAN HOOGSTRATEN, IM., ANDERSEN, KE., VON BLOMBERG, BM., BODEN, D., BRUYNZEEL, DP., BURROWS, D., CAMARASA, JG., DOOMS GOOSSENS, A., KRAAL, G., LAHTI, A. et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol*, 1991, 85 (3), p. 441-445.
 39. VAN HOOGSTRATEN, IM., BODEN, D., VON BLOMBERG, ME., KRAAL, G., SCHEPER, RJ. Persistent immune tolerance to nickel and chromium by oral administration prior to cutaneous sensitization. *J Invest Dermatol*, 1992, 99 (5), p. 608-616.
 40. VAN HOOGSTRATEN, IM., BOOS, C., BODEN, D., VON BLOMBERG, ME., SCHEPER, RJ., KRAAL, G. Oral induction of tolerance to nickel sensitization in mice. *J Invest Dermatol*, 1993, 101 (1), p. 26-31.
 41. VAN KETEL, W.G. Occupational contact with coins in nickel-allergic patients. *Contact Dermatitis*, 1985, 12 (2), s. 108.
 42. WAHLEN, M., BUHLES, N. Beruflich bedingtes allergisches Handekzem durch Euro-Münzen bei vorbestehender Hyperhidrosis manuum. *Akt Dermatol*, 2006, 32, p. 260-264.
 43. WOHRL, S., JANDL, T., STINGL, G., KINACIYAN, T. Mobile telephone as new source for nickel dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2007, 56 (2), p. 113.
 44. ZHAI, H., CHEW, AL., BASHIR, SJ., REAGAN, KE., HOSTYNEK, JJ., MAIBACH, HI.: Contact Dermatitis and Allergy, Provocative use test of nickel coins in nickel-sensitized subjects and controls. *Br J Dermatol*, August 2003, 149 (2), p. 311-317.

Došlo do redakcie: 4. 12. 2008

MUDr. Alena Masarovičová
Prírodné liečebné kúpele
906 03 Smrdáky
SR

E-mail: masarovicovaa@spasmrdaky.sk