

Nikkel – võimas kontaktallergeen

Maigi Eisen, Sirje Kaur – TÜ nahahaiguste kliinik

nikkel, sensibiliseerumine, allergiline kontaktdermatiit, oksüdatiivne stress

Inimene puutub iga päev kokku nikliga, mis on tugev bioloogiline sensibiliseerija. Niklit sisaldavad kellarihmad, ehted, prilliraamid ja laialt levinud metallist rõivallisandid, mis põhjustavad tundlikel inimestel allergilist kontaktdermatiiti. Nikkel on Eesti rahvastiku hulgas kõige enam levinud kontaktallergeen. Artiklis on käsitletud nikli leidumist, sensibiliseerumise põhjuseid, allergilise kontaktdermatiidi kujunemist ning oksüdatiivse stressi ulatust dermatiidihaigete nahas sõltuvalt nahapõletiku kestusest.

Nikkel (Ni) on laialt levinud metall. See keemiline element moodustab ligikaudu 0,008% maa-koorest, niklit leidub pinnases, vees ja õhus. Pinnavees on nikli sisaldus suurem kui sügavamaates veekihtides. Tööstuspiirkondade õhus on nikli sisaldus 120–170 ng/m³, samal ajal aga maapiirkondades ainult 6–17 ng/m³. Nikkel ei korrodeeru ja on kergesti töödeldav, seetõttu omab ta tähtsat positsiooni moodsas tööstuses ning kuulub erinevate sulamite koostisse. Niklit sisaldavad tööriistad, kodumasinad ja paljud laiatarbe-kaubad, seda metalli kasutatakse müntide, ehete ja meditsiiniliste proteeside valmistamisel (1).

Inimene saab niklit toiduga, peamiselt juur- ja puuviljadest. Eriti palju sisaldavad niklit spinat, kakao ja pähklid. Selgrootud, nagu krevetid, teod ja jõevähid, on samuti olulised nikliallikad (2). Kuigi nikkel erinevalt paljudest teistest mikroelementidest ei kuulu inimese ensüümide koostisse, on ta vajalik inimese seedetrakti mikroflora normaalseks elutegevuseks. Isoleeritud nikli defitsiiti inimesel ei esine (1).

Kõige levinum komplikatsioon, mis tekib kokkupuute tõttu nikliga, on kontakt-hüpersensitiivsus

Esimest korda kirjeldas niklist põhjustatud kontaktdermatiiti kui galvaniseerijate ekseemi dr Blaschko 1889. aastal Berliinis. 19. sajandi alguses kasutati nikli-vase-tsingi sulamit odava hinna tõttu hõbeda

aseainena. 1857. aastast alates on niklit lisatud müntidele. Kuni Esimese maailmasõja lõpuni oli nikli peamine kasutusala sõjatööstus. Olmes kasutati niklit vähe, üksikud allergilise kontaktdermatiidi (AKD) juhud olid tingitud metallist suka- ja sokihoidjatest või müntidest (3). Aja jooksul on nikli allikad muutunud. 1970. aastatel olid AKD peamised põhjused niklit sisaldavad teksaste nõõbid (4). Kaasajal põhjustavad tundlikel AKDd niklit sisaldavad kellarihmad, ehted, prilliraamid ja metallist rõivallisandid, kust nikkel eraldub higi toimet. Võtmete peos hoidmine võib kaasa tuua lööbe tekkimise peopessa, müntide kandmine püksitaskutes põhjustab aga kontaktdermatiidi reitel (5).

Metallesemetes on niklisisaldust võimalik kindlaks teha väga lihtsa dimetüülglüoksiim-testiga. Ammoniaagi juuresolekul reageerib dimetüülglüoksiim nikli ionidega, mille tulemusena värvitu reaktiiv muutub intensiivselt roosaks (6).

Nikkel on kõige sagedasem kontaktallergeen kogu maailmas ja seda eriti naiste hulgas Euroopa kultuuriregioonis. Erinevate uuringute tulemused näitavad, et sensibiliseerunute osakaal ulatub 15–20%ni rahvastikust (5, 7). Vastava geneetilise eelsoodumusega isikutel kujuneb tundlikkus kõige sagedamini välja 4–6 nädalat pärast aukude tegemist kõrvalestadesse. Põhjus peitub kõrva-rõnga või aku jäetava metallnõela suures nikli-sisalduses, mis koos naha terviklikkuse häirega

soodustab sensibiliseerumist (5). Seos kõrvade augustamise ja nikliallergia vahel on kinnitust leidnud ka meestel. Šveitsis tehtud uurimus näitas, et augustatud kõrvalestadega meestel esineb nikliallergiat ligikaudu kolm korda sagedamini kui augustamata kõrvalestadega meestel – vastavalt 8% ja 2,7% (8).

Nikkel on tugev bioloogiline sensibiliseerija

Sattudes kontakti inimese nahaga, on nikkel võimeline vallandama rakulise ehk neljandat tüüpi immunoloogilise reaktsiooni. Kokkupuutes higi ja teiste kehavedelikega allub nikkel korrosioonile, mille käigus vabanevad metalliioonid, mis kergesti läbivad nahabarjääri. Kahevalentne nikkel üksi ei ole veel allergeen, selleks muutub ta pärast ühinemist valgu histidiiniga. Tekkinud kompleks korjatakse üles epidermises antigeneeni esitlevate rakkude – Langerhansi rakkude poolt. Nimetatud rakud esitavad antigeneeni naiivsetele T-rakkudele regionaalsetes lümfisõlmedes, kus moodustuvad niklispetsiifilised T-rakud, mis organismis tsirkuleerides jõuavad kogu nahka. Sellest hetkest on inimene sensibiliseerunud. Sensibiliseerunud isiku uus kokkupuude nikliga toob endaga kaasa antigeneen-spetsiifiliste T-lümfotsüütide kogunemise kontakti kohale, kus nad vabastavad lümfokiine. Vabanenud lümfokiinid aktiveerivad makrofaage, monotsüüte ja neutrofiile, mille tulemusena tekib rakuline infiltraat ja kujuneb välja nahapõletik, mis alati väljub esmase kokkupuute piirkonnast. Põletiku eesmärk on vabastada nahk kehapiinnale sattunud keemilisest aineist (9).

Niklitundlikkus on Eesti inimeste hulgas sage

TÜK nahahaiguste kliinikus on AKD etioloogiliste tegurite väljaselgitamisega süstemaatiliselt tegeldud alates 1996. aastast. Meie käsutuses on 25 tüüpilisemat kontaktallergeeni sisaldav Euroopa standardseeria, 30 ainega stomatoloogiline seeria ja 48 allergeeniga kosmeetikaseeria. Kahe esimese abil on võimalik välja selgitada ka nikliallergiat, sest need sisaldavad ühe allergeenina 5%

nikkelsulfaati. Senini uuritud 833 haigest on nikli suhtes ülitundlikuks osutunud 16%. Samas oli nikli suhtes tundlikuks muutunute osakaal AKD haigetest 41,3%.

Stomatoloogilise seeriaga on 2003. aastani testitud 86 uuritavat, kes oma kutsetöös puutuvad kokku stomatoloogiliste materjalidega või kelle tervisehädad tekkisid pärast hambaraviprotseduure ja proteesimist. Nende uuritavate hulgas oli nikli suhtes sensibiliseerunud 20,1%. Nikkelsulfaadi kuulumine stomatoloogilise epikutaantesti seeriasse on igati õigustatud, sest hambaarstid kasutavad oma igapäevatöös roostevabast terasest materjale ja instrumente. Tänapäevaste stomatoloogiliste roostevabast terasest töövahendite kasutamine ei suurenda sensibiliseerumise riski (10). Suulimaskest kontaktid nikliga lapseas vähendavad hoopiski tundlikuks muutumise riski (11).

Euroopa standardseeria ja stomatoloogilise seeriaga testides kaasub positiivsele tulemusele nikli suhtes sageli koobalti ja kroomi kontakti kohtades ärritusreaktsioon või positiivne tulemus (12). Viimaste põhjus on ristreaktsioon või samaaegne sensibiliseerumine, sest loetletud metallid on sageli sulamites koos (5).

Arenenud tööstusmaades puutub inimene iga päev kokku nikliga. Nikli elimineerimine nii tööruumidest kui ka kodust on osutunud peaaegu võimatuks. Et nikliallergia on üldtuntud, on välja antud mitmesuguseid nikli sisaldust reguleerivaid seadusi. Näiteks ei tohi Euroopa Liidu direktiivi kohaselt nahaga kontaktis olevad esemed vabastada niklit rohkem kui 0,5 µg/cm³ nädalas (13).

Nikkel indutseerib nahas oksüdatiivse stressi

Iga organismis aset leidva põletikuga kaasneb väga intensiivne vabade radikaalide (sh reaktiivsete hapnikuosakeste) teke. Kuigi reaktiivsetel hapnikuosakestel on täita organismi kaitse seisukohast olulisi ülesandeid, nagu fagotsütoos ja rakkudevaheline kommunikatsioon, on liigne vabade radikaalide teke organismile kahjulik. Paljude biokeemiliste markerite seas on oksü-

datiivse stressi tunnused raua liigne vabanemine rauda siduvatest valkudest (nt ferritiin, transferrin), lipiidide peroksüdatsioon, peamise rakusisese antioksidandi redutseeritud glutatiooni (GSH) intensiivne tarbimine ja selle muutumine oksüdeeritud glutatiooniks (GSSG).

Koostöös TÜ biokeemia instituudiga uurisime oksüdatiivse stressi ulatust nikkelsulfaadi poolt põhjustatud kontaktdermatiidi koldes ja kroonilise kätedermatiidiga haigetel ning võrdlesime saadud tulemusi samade haigete tervest nahast määratud väärtustega. Diagnostilisel eesmärgil nahale aplitseeritud allergeenid põhjustasid positiivse tulemuse korral nahas olulise oksüdatiivse stressi, mida kinnitas lisaks suurenenud rauahulgale ka GSSG kõrge tase. Samas toimus glutatioonisüsteemi aktiveerimine, mida näitas GSH tõus, ning suurenes koe rauasidumisvõime, mis hoidsid ära märkimisväärse lipiidide peroksüdatsiooni. Uuringu tulemused annavad alust järeldada, et antioksidantne süsteem tuleb toime lühiajalise ägeda kontaktdermatiidiga eelnevalt kahjustamata nahas.

Kroonilise dermatiidi korral oli glutatioonisüsteem aktiveeritud nii haigete põletikulises kui ka terves nahas. Suurenenud GSH tase kroonilise kätedermatiidiga haigete terves nahas oli märk

intensiivistunud oksüdatsiooniprotsessidest ka neis naha piirkondades, mis põletikust otseselt haaratud ei olnud. Pikka aega kestnud dermatiit põhjustas rauahulga kasvu ja intensiivsema lipiidide peroksüdatsiooni haigete terves nahas. GSSG/GSH suhe kroonilise dermatiidi koldes oli suurenenud terve nahaga võrreldes kahekordseks, mis annab märku nimetatud antioksidandi suuremast kasutamisest kroonilise nahapõletiku korral (14).

Kokkuvõte

Nikkel, sattudes kontakti nahaga, võib vallandada hilist tüüpi immunoloogilise reaktsiooni, mille tagajärjel inimene sensibiliseerub ja korduva kokkupuute korral haigestub allergilisse kontaktdermatiiti. Nikkel on Eesti rahvastiku hulgas kõige enam levinud kontaktallergeen, põhjustades 16%-l testitutest ägeda kontaktdermatiidi. Allergiline kontaktdermatiit vallandab põletikukoldes oksüdatiivse stressi. Kroonilise dermatiidi haigel tekib põletikukoldes sügav oksüdatiivne stress, mis kajastub ka näiliselt terves nahas.

Suur tänu Tiiu Kullisaarele, Aune Rehemale, Kersti Zilmerile, Tiiu Vihalemale ja Mihkel Zilmerile Tartu Ülikooli biokeemia instituudist meeldiva koostöö eest!

Kirjandus

1. Denkhaus E, Salnikov K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;42:35–56.
2. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1002–7.
3. Hindsén M. Clinical and experimental studies in nickel allergy. *Acta Derm Venereol* 1999;204(suppl):1–22.
4. Emmet EA, Terence HR, Jiang L, Ket Ng S, Freinman S. Allergic contact dermatitis to nickel: bioavailability from consumer products and provocation threshold. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:314–22.
5. Andersen KE, Burrows D, White IR. Allergens from standard series. In: Rycroft R, Menné T, Frosch PJ, eds. *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag; 1995. p.415–57.
6. Gäfvert E, Karlberg A-T. Isolation and identification of contact allergens. In: Lepoittevin J-P, Basketter DA, Goossens A, Karlberg A-T, eds. *Allergic contact dermatitis: the molecular basis*. Berlin: Springer-Verlag; 1998. p.43–67.
7. Savolainen H. Biochemical and clinical aspects of nickel toxicity. *Rev Environ Health* 1996;11(4):167–73.

8. Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widstrom L. Ear piercing, nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. *Contact Dermatitis* 1995;32(3):147–9.
9. Scheynius A. Immunological aspects. In: Lepoittevin J-P, Basketter DA, Goossens A, Karlberg A-T, eds. *Allergic contact dermatitis: the molecular basis*. Berlin: Springer-Verlag; 1998. p.4–18.
10. Janson GRP, Dainesi EA, Consolaro A, Woodside DG, de Freitas MR. Nickel hypersensitivity reaction before, during, and after orthodontic therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998;113:655–60.
11. Van Hoogstraten IM, Andersen KE, Von Blomberg BM, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991;85:441–5.
12. Lammintausta K, Kalimo K. Do positive nickel reactions increase nonspecific patch test reactivity. *Contact Dermatitis* 1987;16:160–3.
13. Burrows DD. Metals. *Clinics in Dermatol* 1997;15:505–9.
14. Kaur S, Zilmer M, Eisen M, Kullisaar T, Rehema A, Vihalemm T. Patients with allergic and irritant contact dermatitis are characterized by striking change of iron and oxidized glutathione status in nonlesional area of the skin. *J Invest Dermatol* 2001;116:886–90.

Summary

Nickel – a powerful contact allergen

Almost everyone in industrially developed countries may be in daily contact with nickel. On the other hand, nickel is a strong biological sensitizer, and its direct contact with the skin may induce delayed hypersensitivity reaction (type IV immune response). Nickel released from jewellery, keys, frames of glasses, and ubiquitous metal accessories of clothing cause allergic contact dermatitis in nickel-sensitized individuals. In our clinic, patch testing with 5% nickel sulphate was performed in 833 patients with dermatitis; the overall

frequency of nickel positive tests was 16%. At the same time, the frequency of nickel allergy in patients with allergic contact dermatitis was 41.3%.

In the present review article we discuss the environmental exposure of nickel and reasons for sensitization and for development of allergic contact dermatitis. Severity of oxidative stress in the inflamed and healthy skin, depending on the duration of contact dermatitis, is also dealt with.

Maigi.Eisen@kliinikum.ee