



Bilge Fettahloğlu
Karaman,
Suhan Günaştı Topal,
Varol Lütfü Aksungur

El Egzamasında Yama ve İğne Testleri: Altmış Yedi Olguluk Seri Sonuçları

Patch and Prick Tests in Hand Eczema: Results of A Sixty Seven Patient Series

Öz

Amaç: El egzamalı hastaların tanı ve tedavisinde, yama ve iğne testlerinin yeri vardır. Bu çalışmamızda, el egzamalı hastalardaki bazı klinik özelliklerin, deri testlerinin sonuçlarını öngörmemizi sağlayıp sağlayamayacağını araştırdık.

Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran 67 ardışık, el egzamalı hasta; hastalık süresi, morfolojisi ve şiddeti açısından değerlendirildi. Hastaların hepsine, Avrupa Standardı Serisi ile yama testi, rutin aeroallerjenler ile iğne testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların %46,3'ünde en az bir alerjen ile yama testi pozitif iken, iğne testi için bu oran %23,9 idi. En az üç yıldır el egzamasından yakınan hastaların, bir kontakt duyarlılığa sahip olma olasılığı istatistiksel olarak daha anlamlıydı [odds oranı (OR) 0,9]. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, keratotik ve/veya likenifiye el egzamalı hastalarda duyarlanma olasılığı daha düşüktü (OR 0,3). El egzamasının şiddeti, yama testi sonuçlarını öngörememekteydi ve iğne testi pozitifliği açısından bir belirteç yoktu.

Sonuç: Uzamış el egzaması olan tüm hastalarda, yama testi yapılmasını özellikle öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: El egzaması, yama testi, iğne testi, tanı, risk faktörleri, alerjik kontakt dermatit

Abstract

Objective: The patch and prick tests have a place in the management of patients with hand eczema. In this study, we investigated whether some of the clinical features patients with hand eczema could provide us with the predictability of skin test results.

Methods: In Çukurova University Faculty of Medicine, 67 consecutive patients with hand eczema; evaluated in terms of duration of disease, morphology and severity. All of the patients were undergoes patch tested with the European Standard Series, and needle testing with routine aeroallergens.

Results: Patch test with at least one allergen was positive in 46.3% of the patients; whereas this rate was 23.9% for prick test. The likelihood of having a contact sensitivity of patients complaining of hand eczema for at least three years was statistically more significant [odds ratio (OR) 0.9]. Although statistically not significant, it is less likely to be sensitized to patients with keratotic and/or licheniform hand eczema (OR 0.3). The severity of hand eczema was not predictive of patch test, there was no indicator of needle test positivity.

Conclusion: We strongly recommend patch testing in all patients with prolonged hand eczema.

Keywords: Hand eczema, patch test, prick test, diagnosis, risk factors, allergic contact dermatitis

Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Bilge Fettahloğlu Karaman,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 533 562 26 26
E-posta: bilgef@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0003-4236-0066
Geliş Tarihi/Submitted: 03.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 26.04.2016

Giriş

Eller, alerjik kontakt dermatitin (AKD) en sık görüldüğü bölgeler arasındadır. Atopik dermatitli (AD) hastalarda da eller, nadir olmayarak, etkilenir. Aktif AD'li hastalarda, el tutulumunun prevalansı yaklaşık %60 olarak bulunmuştur (1). Şüphesiz, AKD'de neden olan spesifik antijenin belirlenmesinde, yama testinin önemli bir yeri vardır. Bununla birlikte, AD'de iğne testinin böyle bir rolü olduğu tartışmalıdır (2). AD tanısında, hala en sık kullanılan kriterler arasında yer alan Hanifin-Rajka kriterlerinde, erken tip aşırı duyarlılık testi reaktivitesi minör kriter olarak kabul edilmektedir. Üstelik phadiotop veya deri iğne testi kullanılarak alerjen spesifik immünoglobulin E varlığının gösterilmesi, Bos ve ark. (3) tarafından AD tanısında önerilen, milenyum kriterleri için zorunludur ve AD tanısında değerli bir araç olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (4). Bu nedenle sadece yama testi değil, iğne testi de el egzamalı hastaların yönetiminde fayda sağlayabilmektedir. Bu çalışmada, el egzamalı hastalarda bazı klinik özelliklerin, yama ve iğne testlerinin sonuçlarını öngörmeyi sağlayıp sağlayamayacağını araştırmayı ve böylece bu deri testlerini öncelikle hangi klinik subgruplara uygulayacağımızı belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran el egzamalı 67 (45 kadın ve 22 erkek) hasta alındı. Hastaların yaşları 19 ile 72 (ortalama 35) arasındaydı. Otuz iki hasta ev hanımı, 12'si memur veya öğrenci, 19'u işçiydi. İşçiler inşaat, temizlik, tekstil ve otomobil tamirciliği gibi farklı alanlarda çalışıyordu.

Tüm hastalarda el egzamasının süresi sorgulandı. Dermatolojik muayenelerinde, hiperkeratoz ve/veya likenifikasyonun mu, sulantı ve/veya skuamın mı baskın olduğu belirlendi. El egzamasının şiddeti, Held ve ark. (5) tarafından önerilen El Egzaması Şiddet İndeksi'ne (HECSI) göre belirlendi.

Ellerdeki egzamatöz lezyonlardan alınan deri kazıntılarında hazırlanan potasyum hidroksit preparatları tüm hastalarda mantar açısından negatifti. Yama ve iğne testleri diğer kaynaklarda anlatıldığı gibi standart yöntemlerle yapıldı ve değerlendirildi (6,7). Yama testinde Avrupa Standardı Serisi (Chemotechnique Diagnostics, İsviçre); iğne testinde (Allergopharma, Almanya) kullanıldı. Bu testlerde kullanılan alerjenler Tablo 1 ve 2'de listelendi.

Yukarıda belirtilen klinik özelliklerin sıklıkları, yama testi pozitif ve negatif olan hastalarda karşılaştırıldı. İstatistiksel incelemede SPSS software 20.0 versiyonu kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi ve Çukurova Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı.

Bulgular

Hastalarımızda, el egzamasının süresi bir hafta ile 24 yıl arasında değişiyordu, ortalama üç yıldır. Otuz üç (%49,3) hasta üç yıldan kısa süredir el egzamasından yakınırken, 34 (%50,7) hastanın üç yıl veya daha uzun süredir el egzaması vardı. Otuz beş hastada, baskın lezyon hiperkeratoz ve/veya

likenfikasyon, 26 (%38,8) hastada skuam ve sadece altı (%9) hastada sulantı idi. El egzaması şiddeti açısından HECSI skoru 3 ile 100 puan arasındaydı, ortalama 24 puandı. Otuz bir (%46,3) hastada HECSI skoru 24 puandan düşüktü. Otuz altı (%53,7) hastada 24 puan veya daha yüksekti.

Otuz bir (%46,3) hastada yama testi en az bir alerjene karşı pozitif. Birden fazla alerjide pozitiflik gösteren hasta sayısı 21 idi. Kobalt klorid (%26,9), nikel sülfat (%23,9) ve potasyum dikromat (%20,9) başta olmak üzere metaller en sık karşımıza çıkan alerjenlerdi (Tablo 1). Otuz bir yama testi pozitif hastanın 26'sında (%83,9) en az bir alerjene karşı pozitiflik mevcuttu ve hastaların bu alerjenlerle mesleki olarak karşılaşma olasılıkları bulunuyordu.

On altı (%23,9) hastada, en az bir alerjene karşı iğne testi pozitif. Dokuz hastada, birden fazla alerjene karşı pozitiflik saptandı. En sık erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, *Dermatophagoides farinae* (%16,4) ve *Dermatophagoides*

Tablo 1. Yama testi alerjenleri ve hastalarımızdaki pozitiflik sıklıkları

Alerjen	n (%)
Kobalt klorid	18 (26,9)
Nikel sülfat	16 (23,9)
Potasyum dikromat	14 (20,9)
Epoksi reçinesi	5 (7,5)
Yün alkolleri	3 (4,5)
Tiksokortol-21-pivalate	3 (4,5)
Tiuram karışımı	2 (3,0)
Güzel koku karışımı I	2 (3,0)
Güzel koku karışımı II	2 (3,0)
Para tersiyer butil formaldehid	2 (3,0)
N-isopropil-N-fenil-4-fenilen diamin	1 (1,5)
Merkapto karışımı	1 (1,5)
Merkapto-benzotiazol	1 (1,5)
Peru balsamı	1 (1,5)
Kolofoni	1 (1,5)
Formaldehid	1 (1,5)
Paraben karışımı	1 (1,5)
Seskiterpen laktan	1 (1,5)
Primin	1 (1,5)
Lyril	1 (1,5)
Benzokain	-
Neomisin sülfat	-
Kliokuinol	-
Cl+Me-izotiazolinon	-
Para fenilen-diamin	-
Kuarteium 15	-
Budesonid	-
Dibromoglutarnitil	-

pteronysinus (%13,4) olmak üzere, ev tozu akarlarına karşı gelişti (Tablo 2). İğne testi pozitif olan 16 hastanın sekizinde (%50,0) yama testi de pozitif idi.

Üç sene veya daha uzun süredir el egzamasından yakınan hastalarda, daha kısa süredir hastalığı olanlara oranla yama testi pozitifliği daha sık idi (%64,7 vs %27,3). Ellerinde, özellikle hiperkeratoz ve/veya likenifikasyon olan hastalarda sulantı ve/veya kepeklenme baskın olanlara göre pozitiflik daha azdı (%37,1 vs %56,3). HECSI skoru 24'e eşit veya daha fazla olanlarla, HECSI skoru 24'ten az olanlar arasındaki yama testi pozitifliği oranları ise neredeyse eşitti (%44,4 vs %48). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, gruplar arasındaki fark sadece uzamış hastalıkta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0018$) (Tablo 3).

Ancak, kalınlaşmış deri için de istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine yakındı ($p=0,0643$). Uzamış el egzaması, kalınlaşmış el derisi ve şiddetli el egzaması varlığı veya yokluğu göz önüne alınarak oluşturulan gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, iğne testi pozitifliklerinin sıklıkları benzerdi.

Tartışma

El egzaması nedenleri arasında AKD'ler başta gelmektedir. Kontakt alerjenlerin belirlenmesi el egzamasının tanı ve tedavisinde önemli yer tutar. 2011-2014 yılları arasında, Trakya

Bölgesi'nde, 169 AKD tanılı hastaya yama testi yapılmış, bunların 105'inde (%73) el lokalizasyonu gözlenmiştir (8). En sık pozitiflik, bizim çalışmamızda olduğu gibi, metallere karşı saptanmıştır. On Avrupa kliniğinde, el egzamalı 416 hastaya, en az bir Avrupa Standardı Serisi ile yama testi yapılmış ve bunların %63'ünde test edilen alerjenlerin bir veya daha fazlasına karşı kontakt duyarlılık gelişmiştir (9). En sık rastlanan duyarlandırıncılar nikel sülfat, katkı maddeleri, güzel koku karışımı, kobalt klorid, lastik kimyasalları, potasyum dikromat, komposit/çiçekler ve para fenilen-diamin/toluen-2,5-diamin'dir. Eylül 1989 ve Aralık 2009 yılları arasında, Çin'de 366 el egzamalı hastaya modifiye Kuzey Amerika Standardı Serisi ile yama testi yapılmış ve hastaların %74'ünde pozitif yama testi reaksiyonu gözlenmiştir (10). Para fenilen-diamin, nikel sülfat, güzel koku karışımı, amonyaklı civa ve karbon karışımları en sık saptanan alerjenler olmuştur. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, el egzamalı 100 ardışık hastaya Hindistan Standardı Serisi ile yama testi yapılmış, %65'inde bir veya daha fazla alerjenle pozitiflikler saptanmıştır (11). En sık rastlanan alerjenler potasyum dikromat, güzel koku karışımları, nikel sülfat ve para fenilen-diamin'dir. Yine, bu son iki çalışmada da, bizim çalışmamızda olduğu gibi metaller en sık duyarlandırıncılardır. Ancak, bu üç çalışma ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda yama testi pozitifliği oranı (%46,3) daha düşüktür. Bunun sebebinin farklı alerjen serilerinin kullanılması veya standart serilerdeki alerjenlere karşı duyarlılıklardaki bölgesel farklılıklar olabileceği bildirilmiştir (12).

Son zamanlarda yayımlanan bazı derlemelerde, iğne testinin el egzaması tanısı için önemli bir inceleme olduğu kabul edilmektedir (13,14). Taze materyaller veya ticari araçlar ile yapılan iğne testinin protein kontakt dermatiti tanısı için altın standart olduğu vurgulanmaktadır. Dahası, "Kanıt Dayalı Dermatoloji" adlı kitapta, el egzamalı hastalarda atopiyi saptamak için, iğne testi yapılması önerilmektedir (15). Bu nedenle, bizim çalışmamızda olduğu gibi, el egzamalı hastalara iğne testi yapılması önerilebilir. Ancak, çalışmamızda el egzamasının süresinin, morfolojik tipinin ve şiddetinin iğne testi ihtiyacını belirlemede, belirteç olabileceğine dair bir sonuç elde edemedik.

El egzamasının tanı ve tedavisinde kullanılan kılavuzlara göre el egzamalı tüm hastalara en azından Avrupa Standardı Serisi ile yama testi yapılmalıdır (16). Bu yüzden, el egzamalı hastalarda yama testi ihtiyacını saptayan belirteçlerin araştırılmasının gereksiz olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan,

Tablo 2. İğne testi alerjenleri ve hastalarımızdaki pozitiflik sıklıkları

Alerjen	n (%)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	11 (16,4)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9 (13,4)
Yabani ot polenleri karışımı	4 (6,0)
Ağaç polenleri karışımı II	3 (4,5)
Ot polenleri karışımı	3 (4,5)
Ot/tahıl polenleri karışımı	3 (4,5)
Küf mantarları karışımı	2 (3,0)
Ağaç polenleri karışımı I	2 (3,0)
Hayvan epitelleri	-

Tablo 3. Uzamış el egzaması, kalınlaşmış el derisi ve şiddetli el egzaması varlığı veya yokluğuna göre deri testlerinin pozitiflik sıklıklarının karşılaştırılması

Kriterler	Yama testi				İğne testi			
	Kriterleri sağlayan gruplardaki pozitiflik yüzdeleri		p	Odds oranı (%95 GA)	Kriterleri sağlayan gruplardaki pozitiflik yüzdeleri		p	Odds oranı (%95 GA)
	Evet	Hayır			Evet	Hayır		
Uzamış egzama en az üç yıldır (n=34)	64,7	27,3	0,0018	5,9 (1,9-18,2)	23,5	24,2	0,9029	0,9 (0,3-2,9)
Kalınlaşmış deri Keratoz veya likenifikasyon (n=35)	37,1	56,3	0,0643	0,3 (0,1-1,1)	25,7	21,9	0,8197	1,1 (0,4-3,6)
Şiddetli egzama HESCI skoru ≥ 24 (n=36)	44,4	48,4	0,9042	0,9 (0,3-2,8)	27,8	19,4	0,4522	1,6 (0,5-5,1)

GA: Güven aralığı, HESCI: El egzaması şiddeti indeksi

yine yakın zamanda yayımlanmış bazı derlemelerde, el egzamalı hastalarda yama testinin AKD tanısından şüphelenildiğinde (17) veya el egzamasında doğru tanı için gerekli olabileceği üzerinde durulmaktadır (18). Bin beş yüz elli bir el egzamalı hastanın yama testi sonuçlarının bildirildiği yeni bir makalede, rekürren veziküler el egzaması olan hastalara, özellikle ileri yaştaki kadınlara, yama testi yapılması gerektiği; bununla birlikte, hiperkeratotik palmar egzaması olan erkek hastalarda yama testinin daha az zorunlu olabileceği sonucuna varılmıştır (19). Bu sonuç, bizim bulgularımızdan biri ile uyumlu idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, biz de, hiperkeratoz ve/veya likenifikasyonun baskın olduğu el egzamalı hastalarda, yama testi pozitifliğinin sulantı veya skuamın baskın olduğu el egzamalı hastalar kadar sık olmadığı sonucunu elde ettik.

Egzamanın tüm tiplerinde epidermal bariyer zarar görmektedir. Böylece kimyasalların deri yoluyla penetrasyonu artabilir. Bunun sonucunda, kontakt duyarlılık gelişme riski artar. Epidermal bariyerdeki hasarlanma süresi uzadıkça, kontakt duyarlanma gelişme riski de artmaktadır. Bu nedenle, en az üç senedir el egzamasından yakınan hastalarda, daha kısa süredir hastalığı olanlara oranla daha sık yama testi pozitifliği saptanması şaşırtıcı değildir.

Ancak, hiperkeratotik el egzaması olan hastalarda yama testi pozitifliği sıklığının diğer tiplere oranla daha az oluşunu açıklamak daha karmaşıktır. Kimyasalların stratum korneumdan penetrasyonunun başlıca yolunun intersellüler yolak olduğu düşünülmektedir (20). Normal deride bu yol, korneositler etrafında, oldukça dolambaçlı ve kıvrımlı bir yoldur. Hiperkeratotik deride, stratum korneum kalınlığı artmakla birlikte, keratinositlerin tahmini boyutları daha küçüktür. Korneositlerin tahmini alanının boyutlarındaki azalma, dolambaçlı penetrasyon yolağını azaltmıştır. Böylece hiperkeratotik deride penetrasyon oranı artmıştır. İlk bakışta, bu artış hiperkeratotik el egzamalı hastalarda kontakt duyarlılık gelişme eğiliminin daha az olması gerçeği ile çelişkili görülebilir. Ancak, yukarıdaki karşılaştırma normal ve anormal korneositler arasında yapılmıştır. Oysa, egzamaların tüm tiplerinde korneositler anormaldir. Bu nedenle, egzamadaki hiperkeratoz, hastalıklı deride artmış olan penetrasyon oranlarını bir miktar azaltmaktadır. Bu düşünce, inflamasyonda amaca yönelik bir elementin rol oynadığı görüşündeki bazı biyologların fikirleri ile uyumludur (21). Örneđin; ödem, konağın zararlı ajanı seyreltme çabasıdır. Böylelikle, zararlı moleküllerin konsantrasyonu azaltılır. Benzer şekilde, üst derinin inflamasyonu olan egzamada oluşan hiperkeratoz, kimyasalların deri yoluyla penetrasyonunu zoraştırmak üzere kazanılmış bir savunma mekanizması olabilir.

Sonuç

Özellikle kronik el egzaması olan tüm hastalara yama testi yapılmasını öneriyoruz. Ancak bu önerimizin daha güvenilir olabilmesi ve daha çok sayıda klinik özelliğin etkisinin belirlenebilmesi için, Avrupa standardı serisinin ek olarak, el egzamasında sık karşılaşılan diğer alerjenlerle ve daha çok sayıda olguda yapılmış olması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Komitesi tarafından (TF2008LTP10) onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya alınan tüm hastalardan onam formu alınmıştır.

Hakem Deđerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.F.K., Konsept: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Dizayn: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Veri Toplama veya İşleme: B.F.K., V.L.A., Analiz veya Yorumlama: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Literatür Arama: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Yazan: B.F.K., S.G.T., V.L.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (TF2008LTP10).

Kaynaklar

1. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006;17:123-7.
2. Eczema and dermatitis. In: Weller R, Hunter J, Savin J, Dahl M, editors. *Clinical Dermatology*, 4th ed. Oxford: Blackwell; 2008. p. 79-103.
3. Bos JD, Van Leent EJM, Sillevius Smitt JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998;7:132-8.
4. Schram ME, Leeflang MM, Den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2011;38:850-8.
5. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): A scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 2005;152:302-7.
6. Wahlberg JE, Lindberg M. Patch testing. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin JP, editors. *Contact Dermatitis*, 4th ed. Berlin: Springer; 2006. p. 365-90.
7. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
8. Erfan G, Yanık ME, Kaya Ş, Kalaycı S, Taşolar K, Kulaç M. Alerjik kontakt dermatitli olgularda yama testi: Üç yıllık retrospektif Tekirdağ ili sonuçları. *Türkderm* 2015;49: 129-33.
9. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Contact sensitisation in hand eczema patients—relation to subdiagnosis, severity and quality of life: A multi-centre study. *Contact Dermatitis* 2009;61:291-6.
10. Ni C, Dou X, Chen J, Zhu X, Liu L. Contact sensitization in Chinese patients with hand eczema. *Dermatitis* 2011;22:211-5.
11. Handa S, Kaur I, Gupta T, Jindal R. Hand eczema: Correlation of morphologic patterns, atopy, contact sensitization and disease severity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:153-8.
12. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehman W, Aberer W, et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997;37:200-9.
13. Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P, Napalia S. Hand eczema. *Indian J Dermatol* 2014;59:213-24.
14. Lakshmi C, Srinivas CR. Hand eczema: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:569-82.
15. Van Coevorden AM, Diepgen T, Coenraads PJ. Hand eczema. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, editors. *Evidence-Based Dermatology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2008. p. 117-8.
16. Menne T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011;65:3-12.
17. Alavi A, Skotnicki S, Sussman G, Sibbald RG. Diagnosis and treatment of hand dermatitis. *Adv Skin Wound Care* 2012;25:371-80.
18. Perry AD, Trafeli JP. Hand dermatitis: Review of etiology, diagnosis, and treatment. *J Am Board Fam Med*. 2009;22:325-30.
19. Boonstra MB, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Patch test results of hand eczema patients: Relation to clinical types. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep 15 [Epub ahead of print].
20. Loden M. Transepidermal water loss and dry skin. In: Fluhr J, Elsner P, Berardesca E, Maibach HI, editors. *Bioengineering of the Skin: Water and the Stratum Corneum*, 2nd ed. Florida: CRC Press; 2005. p. 171-86.
21. Ananth M. An evolutionary concept of health. In: *In Defense of an Evolutionary Concept of Health: Nature, Norms, and Human Biology*. Hampshire: Ashgate Publishing; 2008. p. 173-216.