

A 2019-es év kontakt „non-allergénje”: a parabén

Contact „Non-Allergen” of the Year 2019: paraben

NÉMETH DOMINIK DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR., SÁRDY MIKLÓS DR., PÓNYAI GYÖRGYI DR.
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A parabének több évtizede alkalmazott konzerválószer nemcsak kozmetikumokban, hanem ételekben és gyógyszerkészítményekben egyaránt.

A parabének gyenge allergéneknek tekinthetők. Kontakt szenzibilizáló hatásuk régóta ismert, azonban szenzibilizációs gyakoriságuk világszerte évtizedek óta stabilan alacsony (1 % körüli). Ezt saját adataink is alátámasztják: 1992-ben a szenzibilizációs gyakoriság 3,7% volt, majd 1993-2001 között 0,7-2,9% körüli ingadozás mutatkozott. 2002 és 2011 között 0,2-2,1% közötti gyakoriságokat láttunk. 2012-től 2018-ig csupán egy évben igazoltunk 2% fölötti gyakoriságot, döntően a 0,5-1,4% körüli előfordulás volt a jellemző. A 27 éves nyomonkövetésünk alapján megfigyelhető a parabén szenzibilizáció fokozatosan csökkenő tendenciája.

A 2000-es évek környékén felmerülő minimális ösztrogén aktivitás kérdése és az emlőtumorokkal való feltételezett kapcsolat miatt rohamosan veszítettek népszerűségükből, mely a parabének felhasználásának nagymértékű csökkenését eredményezte. Más, sokkal nagyobb allergenitású konzerválószer váltak elterjedtekké.

Jelen cikk a parabének, mint a mai modern világ konzerválószerének egyik legidősebb tagjának aktualitásait foglalja össze. Az adatok igazolják, hogy a parabének joggal nyerték el a 2019-es év kontakt „non-allergénje” címet.

Kulcsszavak:

parabén – konzerválószer – kontakt szenzibilizáció – gyenge allergén

SUMMARY

Parabens have been used for decades as preservatives not only in cosmetics, but also in foods and pharmaceuticals.

Parabens are considered to be weak sensitizers. Their contact sensitizing capacity has long been reported, but the frequency of sensitization has remained stably low (around 1%) all around the world for decades. This is confirmed by our own data: in 1992, the sensitization frequency was 3.7%, between 1993-2001 a fluctuation between 0.7-2.9% was found. In the period of 2002-2011, lower (0.2-2.1%) frequencies were verified. From 2012 to 2018, we found only one year with a frequency above 2%, generally 0.5-1.4% frequency occurred. Our 27-year follow-up shows a gradually decreasing tendency in the paraben sensitization frequencies.

The issue of their minimal estrogen activity and suspected association with breast cancer resulted in a decline of the popularity of parabens around the 2000s, which led to a significant decrease in their use. Other preservatives with much higher allergenicity became more extensively used.

This publication is aimed to summarize the actual characteristics of parabens as one of the oldest preservatives in the modern world. The data verified that the parabens were rightly awarded the contact „non-allergen” of the year 2019 title.

Key words:

paraben – preservative – contact hypersensitivity – weak allergen

Az ACDS (American Contact Dermatitis Society) évről évre kiadja „az év kontakt allergénje” címet, ezzel kívánja felhívni a figyelmet az adott allergén felhasználásának széleskörű elterjedésére, a következményes kontakt szenzibilizációs gyakoriságok növekvő tendenciájára, az allergén potenciális veszélyeire. Az eddigiektől eltérően 2019-ben viszont „az év kontakt non-allergénje” cím került odaítélésre: a nyertes a parabén lett (1).

Levelező szerző: Németh Dominik dr.
e-mail cím: dominik.nth@gmail.com

A parabének konzerválószerként történő felhasználhatóságát csaknem 100 éve írták le először, alkalmazásuk ezt követően vált elterjedté. A velük kapcsolatos első emberi egészségre káros hatás, mely a kontakt szenzibilizáció, 1940-től ismert. A következő fordulópont a parabének pályafutása során az 1998-as év, amikor fény derült ösztrogén aktivitásukra, majd 2004-ben emlőtumorok kialakulásával is összefüggésbe hozták a hónaljájákon alkal-

mazott parabén tartalmú termékek kapcsán. Epidemiológiai tanulmányok azonban nem találtak közvetlen kapcsolatot e tény megerősítésére, továbbá az is megállapításra került, hogy a parabének ösztrogén aktivitása csaknem 10.000-szer kisebb az emberi szervezetben normálisan előforduló ösztrogénekéhez képest. Mindezek tudatában az eddigi egyetlen, bizonyított, adverz tulajdonságuk a kontakt szenzibilizáló hatás, amely korántsem jelent akkora problémát a társadalom számára (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Fiziko-kémiai jellegzetességek, antimikrobiális hatás

A parabének a para-hidroxibenzoésav alkil észterei, számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. Szintelen, szagtalan, kémiaiilag inert, nem illékony, viszonylagosan jó vízdoldékonyságú, semleges pH-értékű, olcsó vegyületek, melyek a szervezetben nem specifikus észterázok által könnyen és gyorsan metabolizálódnak, a vizelettel ürülnek (7, 8, 9).

Konzerváló hatásuk széleskörű. Spektrumuk döntően gombákra és Gram-pozitív baktériumokra terjed ki. Gátolják az *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* és *Staphylococcus fajok* szaporodását. Gram-negatívak elleni hatékonyságuk kevésbé számottevő (7, 10, 11).

35 fajta parabén ismeretes, azonban a metil-, etil-, propil- és butilparabén váltak közkedvelté önállóan, egymással, illetve más konzerválószerrel kombinációban használva. Több vegyület együttes alkalmazása célszerű az erősebb antimikrobiális hatás, valamint a komponensek koncentrációinak mérséklése szempontjából. A parabének magas MIC-értéke szükségessé teszi, hogy potensebb konzerválószerrel együtt kerüljenek felhasználásra (1, 7, 12).

Expozíciós források

Expozíciós forrásaik különfélék, változó mennyiségben gyakorlatilag mindenhol előfordulnak környezetünkben. A második leggyakrabban alkalmazott konzerválószer. Legfőbb expozíciós forrásuk a kozmetikumok, háztartási kemikáliákban ritkábban használatosak, de ételekben és gyógyszerkészítményekben is elterjedtek (1, 13, 14).

A *kozmetikumok* jelentős része tartalmaz parabént (elsősorban metil-, etil- és butilparabént), a víz után a második leggyakoribb kozmetikai összetevő. Elsősorban a bőrön fennmaradó termékekben, de a lemosható készítményekben is megtalálhatók (1. táblázat) (7, 15, 16).

Az *ételek* tartósítására a metil- és etilparabének terjedtek el főként, melyek az élelmiszerek legkülönbözőbb típusaiban fordulnak elő (1. táblázat) (17).

A *gyógyszerek* esetében a metil-, propil- és butilparabének a három közkedvelt variáns. Mind az enterálisan, parenterálisan és lokálisan alkalmazott készítmények expozíciós forrást jelentenek (1. táblázat). Fontos kiemelni a sérült bőrfelületek kezelésére használt lokális bőrgyógyászati externák parabén tartalmát (1, 7).

Kontakt szenzibilizáció

Kontakt szenzibilizáló hatásuk ismerete és közlése csaknem egyidős a vegyületsoport használatának elterjedésével. Fisher 1973-ban azonban egy érdekes klinikai megfigyelést tett a témával kapcsolatban: ez az az úgynevezett „parabén paradox”. Úgy találta, hogy azon betegek, akik esetlegesen parabén provokálta allergiás kontakt dermatitis gyanúja miatt kerültek tesztelésre, negatív eredményt mutattak az allergénre, míg azok, akik egyébként pozitív eredményt adtak a parabénre, később bátran használhattak intakt bőrükön ilyen tartalmú kozmetikumokat. A jelenség magyarázatában fontos szerepe lehet a parabének egyik sajátosságának, miszerint a rövid láncú parabének, melyek a leginkább allergizálnak, az intakt bőr keratinocytáiban rövid időn belül lebomlanak, míg ez a mechanizmus sérült bőrben nem működik. Így érthető, hogy a gyulladt, károsodott barrierű bőrön keresztül penetráló, parabénnel konzervált externák miért képesek szenzibilizálni, míg a kis allergén koncentrációjú, egészséges bőrön alkalmazott kozmetikumok bőrtünet megjelenése nélkül használhatók a mindennapokban (4, 7, 18).

Kontakt szenzibilizáló hatásukkal kapcsolatban lényeges a keresztreaktivitás kérdése is. A parabén vegyületsoporton belüli keresztallergia az egyes variánsok között igen gyakori, a vélemények azonban megoszlanak a szakirodalomban említett para-amino vegyületekkel, a para-aminobenzoésavval és észterével (elsősorban a para-fenilén-diamin, lokál anesztetikumok, szulfonamidok) kapcsolatban. Bizonyos tanulmányok szerint ritkán előfordulhat valódi keresztallergia, míg mások a jelenséget inkább co-szenzibilizációnak tartják. A kérdés egyértelműen nem dönthető el, annyi azonban bizonyos, hogy a parabén érzékeny betegek esetében 3,1-szer gyakoribb a para-fenilén-diamin szenzibilizáció (7, 19, 20, 21).

Klinikai tünetek és lokalizációjuk

A parabének szenzibilizáló hatása elsősorban a bőr direkt kontaktusával, illetve per os elfogyasztott élelmiszerek és gyógyszerek, valamint a parenterálisan beadott terápiás szerek révén érvényesül, s nyilvánul meg klinikai tünetekben (1).

Direkt kontaktus útján az allergiás kontakt dermatitist provokáló késői hatás az allergén leggyakoribb expozícióinak, a kozmetikumok alkalmazásának megfelelő lokalizációkban, elsősorban az arcon szembetűnő. A bőrön fennmaradó hidratálókrémek, fényvédők, sminktermékek, hajápoló termékek, samponok és a szemfestékek tehetők felelőssé a kialakuló bőrtünetekért, melyek alkalmazása csaknem mindennapos, mégis alacsony a parabén tartalmú kozmetikai cikkhez asszociált kontakt dermatitises esetek száma (22, 23, 24).

Az *arci lokalizáción* túl érdemes megemlíteni a szem környéki régió érintettségét. Jóllehet a parabének számos perioculárisan, szemhéjakon használt termékben jelen vannak, mégsem kerültek be a top 30 periorbitális dermatitist provokáló allergén közé, és nem tekinthetők problematikus antigéneknek (25, 26).

Kozmetikumok	Ételek	Gyógyszerek
sminktermékek	pékárúk	antibiotikumok
alapozók	alkoholos italok	lokál anesztetikumok
önbarnítók	gabonapelyhek	kortikoszteroidok
púderek	cukrászsütemények	vitaminok
szempillafestékek	húsok	antihipertenzív szerek
szemceruzák	tengergyümölcssei	kemoterapeutikumok
hidratálókrémek	tejtermékek	fluorouracil
samponok	előre csomagolt élelmiszerek	fluticasone
hajkondicionálók	fagyasztott élelmiszerek	benzoyl peroxid
hajfestékek	saláták	clindamycin
szájfények	szirupok	metronidazol
szemkontúr ceruzák	szószok	imiquimod
rúzsok	ketchup	hydrocortisone
fogkrémek	mustár	hydroquinone
szájvizek	majonéz	szalicilsav
körömkozmetikumok	olaj	tretinoin
nedves törülőkendők	zöldség-, és gyümölcslevelek	urea
	lekvárok	diuretikumok
	édesítőszer	heparin
		inzulin

1. táblázat:
A parabének expozíciós forrásai

Nem közömbös az anogenitális régióban használt, elsősorban gyermekeknek szánt nedves törülőkendők parabén tartalma sem, azonban az ebben a lokalizációban okozott bőrtünetek döntő többségét is más allergének provokáló hatásának vélik (27, 28).

A krónikus vénás elégtelenség talaján kialakult stasis dermatitis betegek körében magasabb, 3%-os szenzibilizációs rátát közöltek, amely a parabén fokozottabb allergenicitására utalna. Fontos körülmény azonban, hogy ezen 1% fölötti gyakoriságot egy célzottan tesztelt betegcsoporton belül találták, és nem egy átlagpopuláción alapuló felmérésben. Emiatt nem vonható le releváns következtetés a parabének átlagos szenzibilizációs képességére vonatkozóan (29).

A parabének mint ritka foglalkozási allergének provokálhatnak kézekzemás tüneteket is ételek feldolgozásakor, előkészítéskor elsősorban szakácsok körében, továbbá azonnali típusú kontakt urticariás esetekről is jelentek meg közlemények parabén tartalmú kozmetikumok felhasználása kapcsán. A kontakt szenzibilizáción túl irritatív reakció előfordulását is tapasztalták (7, 10, 30, 31).

Per os expozíció esetében csak elvéve jelentkezhetszisztémás kontakt dermatitis ételek és gyógyszerek elfogyasztásakor, így az a nézet terjedt el, hogy a parabén érzékeny betegeknek nem szükséges speciális diétát tartaniuk, mert az elfogyasztott ételek emésztése során az allergén gyorsan lebomlik (7, 10, 30, 32, 33, 34).

Parenterálisan beadott gyógyszerkészítményektől korai típusú reakcióként pruritus, urticaria, angioedema, bronchospasmus, míg késői reakcióként szisztémás kontakt dermatitis extrém ritkán fordulhat elő (7, 10, 30).

Szenzibilizációs gyakoriságok, külföldi és hazai adatok

A szerteágazó expozíciós források miatt a parabénnel történő kontaktus szinte elkerülhetetlen a mindennapokban, mely számottevő szenzibilizációs gyakoriságokat feltételezne. A nemzetközi és hazai adatok azonban mégis azt mutatják, hogy a népesség parabén szenzibilizációs gyakorisága évtizedek óta alacsony, s inkább csökkenés jellemző (1).

A nemzetközi adatok közül egy észak-amerikai felmérés, mely 1992-2016-ig vizsgálta a parabén érzékenység évenkénti tendenciáját, úgy találta, hogy a kezdeti, legmagasabb 2,3%-os értékről indulva a gyakoriságok döntően csökkenést mutatnak - esetenként 1,2-1,4%-os ráta előfordult - egészen 0,6%-ig. Az európai adatok 1991 és 2009 között 0,5-1,8%-os értékeket mutatnak (1, 35, 36).

A saját parabén szenzibilizációs gyakoriságaink tekintetében 1992-2001 között az induló érték 3,7% volt, majd 0,7-2,9% körüli ingadozás mutatkozott. 2002 és 2011 között 0,2-2,1% közötti gyakoriságokat láttunk. 2012-től

2018-ig csupán egy évben igazoltunk 2% fölötti gyakoriságot, döntően a 0,5-1,4% körüli előfordulás volt a jellemző. A 27 éves nyomkövetés alapján is megfigyelhető a parabén szenzibilizáció fokozatosan csökkenő tendenciája (2. táblázat).

Következésképpen elmondható, hogy a parabének szenzibilizáló hatása gyenge, jóval elmarad a többi, szintén gyakran használt konzerválószeréhez képest. Ezen állítást *Goossens* gondolata is megerősíti, mely szerint a parabének kozmetikumokból való eliminációja csupán a média, a politika és a fogyasztói társadalom nyomására történik. További bizonyítékként számos felmérés is arra a következtetésre jutott, hogy a parabének nem szerepelnek sem a 20 leggyakoribb kontakt dermatitist provokáló, sem a 25 leggyakoribb foglalkozási, sem a 17 leggyakoribb nem-foglalkozási allergén listájában. A kozmetikai cikkek által provokált allergiás bőrtünetek előfordulásáért is csupán 1%-ban tehető felelőssé, valamint megállapítható,

Év	Vizsgált esetek száma (fő)	Parabén szenzibilizációs gyakoriság (%)
1992	921	3,7
1993	1011	2,9
1994	636	0,9
1995	839	1,3
1996	1099	1,5
1997	938	1,8
1998	802	2,2
1999	834	0,7
2000	797	1,5
2001	799	1,3
2002	698	1,1
2003	701	1,4
2004	670	0,9
2005	637	1,5
2006	612	1,0
2007	538	1,9
2008	514	2,1
2009	512	0,2
2010	480	1,9
2011	401	1,5
2012	413	1,2
2013	390	0,5
2014	383	0,8
2015	344	0,9
2016	302	2,6
2017	357	1,4
2018	342	0,9
Összesen	16970	1,5

2. táblázat:

A parabének szenzibilizációs gyakoriságai a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján 1992-2018 között

hogy a parabén-fóbia időszakában bevezetett új konzerválószeres szenzibilizációs gyakoriságai messzemenően meghaladják a parabén értékeit. (24, 37, 38, 39, 40)

Szabályozások

A parabénnel szemben tanúsított ellenérvés és félelem miatt szabályozások történtek Európában és az Amerikai Egyesült Államokban a legfőbb expozíciós források parabén koncentrációjára vonatkozóan:

A *kozmetikumok* parabén tartalma Európában a következőképpen szabályozott: a 4-hidroxibenzoésav, metilparabén, etilparabén, valamint ezek nátrium, kálium és kalcium sói alkalmazhatók 0,4%-os koncentrációban egyenként, azonban ezek összesített koncentrációja nem haladhatja meg a 0,8%-ot egy kozmetikai cikken belül. A propil-, és butilparabének, illetve sóik összesített koncentrációja 0,14%-ban lett maximalizálva. Betiltásra kerültek az izopropil-, izobutil-, fenil-, benzil-, és pentilparabének. Dániában ezen túlmenően nem használhatók gyermekeknek szánt termékekben 3 éves kor alatt a propil-, izoproil-, butil-, és izobutil variánsok. Az Amerikai Egyesült Államokban a parabén komponensek koncentrációja ugyancsak 0,4%-ban, az összesített parabén tartalom pedig 0,8%-ban lett engedélyezve (41, 42, 43, 44).

Ételekben nemzetközileg a metil-, valamint a propilparabén megengedett, mint konzerválószer, maximálisan 0,1%-os koncentrációig. Egy másik megközelítés szerint a metil-, etil-, és propilparabének napi elfogyasztott mennyisége nem haladhatja meg a 10 mg/tskg-ot (9, 45, 46, 47).

A *gyógyszerek* parabén tartalma ritkán lépi túl a 0,1%-ot, ebben a mennyiségben biztonságosnak tűnik használata, ezért kifejezett szabályozások gyógyszerek vonatkozásában nem születtek (1).

Összefoglalás

A parabének az utóbbi években meglehetősen népszerűtlen vegyületeknek számítanak világszerte. A minimális ösztrogén aktivitásuk, az emlőtumorok kialakulásában feltételezett szerepük, kontakt szenzibilizáló hatásuk rossz fényt vetettek ezen konzerválószeresekre, így a társadalom mindinkább mellőzné használatukat. A félelem azonban megalapozatlan, hírükkel ellentétben egyedül kontakt szenzibilizáló hatásuk bizonyított, amely csaknem elhanyagolható mértékű problémát jelent a bőrgyógyászati gyakorlatban. Ennek ellenére egyre inkább kiszorítják őket más konzerválószer csoportok, amelyek viszont tényleges egészségügyi kockázattal járnak.

A parabének előnyös fiziko-kémiai tulajdonságaik, széles spektrumú antimikrobiális hatásuk, költséghatékonyságuk, alacsony szenzibilizációs potenciáljuk (stabilan alacsony, 1% körüli gyakoriság) alapján belátható, hogy a manapság alkalmazott konzerválószeresek közül a parabének az ideális tartósítószeres kozmetikumokban, helyettesítésük más vegyületekkel indokolatlan.

IRODALOM

1. *Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV és mtsai.*: Parabens. *Dermatitis*. (2019) *30(1)*, 3-31.
2. *Fransway AF.*: The problems of preservation in the 1990s. II. Agents with preservative function independent of formaldehyde release. *Am J Contact Dermat* (1991) *2*, 145–174.
3. *Bonnevie P.*: Overfølsomhed for aetylparoxybenzoat (Mycocten). *Nord Med* (1940) *6*, 648–656.
4. *Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Yiannias JA.*: Paraben Toxicology. *Dermatitis*. (2019) *30(1)*, 32-45.
5. *Routledge EJ, Parker J, Odum J és mtsai.*: Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* (1998) (*153*), 12–19.
6. *Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR és mtsai.*: Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol* (2004) *24*, 5–13.
7. *Fowlwer J. F., Zirwas M. J.*: Fisher s CONTACT DERMATITIS 7th Edition, Contact Dermatitis Institute, Phoenix, AZ 85008, (2019), 243-244.
8. *Neidig CP, Burrell H.*: The esters of p-hydroxybenzene acid as preservatives. *Drug Cosmet Ind* (1944) *54*, 408–410, 481–489.
9. *Soni MG, Burdock GA, Taylor SL és mtsai.*: Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* (2001) *39*, 513–532.
10. *Sasseville D.*: Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* (2004) *17*, 251–263.
11. *Mirsonbol SZ, Issazadeh K, Pahlaviani MRMK és mtsai.*: Antimicrobial efficacy of the methylparaben and benzoate sodium against selected standard microorganisms, clinical and environmental isolates in vitro. *Ind J Fundam Appl Life Sci* (2014) *4*, 363–367.
12. *Kim S, Thiessen PA, Bolton EE és mtsai.*: PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res* (2016) *44(D1)*, D1202–D1213.
13. *Beene KM, Scheman A, Severson D, Reeder MJ.*: Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program., *Dermatitis*. (2017) *28(1)*, 81-87.
14. *Gabb HA, Blake C.*: An informatics approach to evaluating combined chemical exposures from consumer products: a case study of asthma-associated chemicals and potential endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* (2016) *124*, 1155–1165
15. *Rastogi S, Schouten A, De Kruijff N és mtsai.*: Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis* (1995) *32*, 28–30.
16. *Scheman A, Severson D.*: American Contact Dermatitis Society contact allergy management program: an epidemiologic tool to determine relative prevalence of contact allergens. *Dermatitis* (2016) *27*, 9–10.
17. *Liao C, Chen L, Kannan K.*: Occurrence of parabens in food-stuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ Int* (2013) *57–58*, 68–74.
18. *Fischer AA.*: The paraben paradox, *Cutis* (1973) *1*, 830
19. *Turchin I, Moreau L, Warshaw E és mtsai.*: Cross-reactions among parabens, para-phenylenediamine, and benzocaine: a retrospective analysis of patch testing. *Dermatitis* (2006) *17*, 192–195.
20. *Scheman A, Hipolito R, Severson D és mtsai.*: Contact allergy cross-reactions: retrospective clinical data and review of the literature. *Dermatitis* (2017) *28*, 128–140.
21. *Foti C, Bonamonte D, Antelmi A és mtsai.*: Allergic contact dermatitis to condoms: description of a clinical case and analytical review of current literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* (2004) *26*, 481–485.
22. *Salverda JG, Bragt PJ, de Wit-Bos L és mtsai.*: Results of a cosmetovigilance survey in the Netherlands. *Contact Dermatitis* (2013) *68*, 139–148, 197.
23. *Berne B, Tammela M, Färm G és mtsai.*: Can the reporting of adverse skin reactions to cosmetics be improved? A prospective clinical study using a structured protocol. *Contact Dermatitis* (2008) *58*, 223–227.
24. *Goossens A.*: Cosmetic contact allergens. *Cosmetics* (2016) *3*, 5.
25. *Herbst R, Uter W, Pirker C és mtsai.*: Allergic and non-allergic periorbital dermatitis: patch test results of the Information Network of the Departments of Dermatology during a 5-year period. *Contact Dermatitis* (2004) *51*, 13–19.
26. *Rietschel RL, Warshaw EM, Sasseville D és mtsai.*: Common contact allergens associated with eyelid dermatitis: data from the North American Contact Dermatitis Group 2003–2004 study period. *Dermatitis* (2007) *18*, 78–81.
27. *Yu J, Treat J, Chaney K és mtsai.*: Potential allergens in disposable diaper wipes, topical diaper preparations, and disposable diapers: under-recognized etiology of pediatric perineal dermatitis. *Dermatitis* (2016) *27*, 110–118.
28. *Warshaw EM, Furda LM, Maibach HI, és mtsai.*: Anogenital dermatitis in patients referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group 1994–2004. *Arch Dermatol* (2008) *144*, 749–755.
29. *Fowlwer J. F., Zirwas M. J.*: Fisher s CONTACT DERMATITIS 7th Edition, Contact Dermatitis Institute, Phoenix, AZ 85008, (2019), 13-14.
30. *Cashman AL, Warshaw EM.*: Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis* (2005) *16*, 57–66
31. *Uter W, Schnuch A, Geier J és mtsai.*: Epikutantest-Reaktionen auf ParabenMixe und ihre Aufschlüsselungen. *Studien der DKG und des IVDK, 1990–2000. Allergologie* (2002) *25*, 194–202.
32. *Carradori S, Peluso AM, Faccioli M.*: Systemic contact dermatitis due to parabens. *Contact Dermatitis* (1990) *22*, 238–239.
33. *Aeling JL, Juss DD.*: Systemic eczematous “contact-type” dermatitis medicamentosa caused by parabens. *Arch Dermatol* (1974) *110*, 640.
34. *Sánchez-Pérez J, Diez MB, Pérez AA és mtsai.*: Allergic and systemic contact dermatitis to methylparaben. *Contact Dermatitis* (2006) *54*, 117–118.
35. *Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE és mtsai.*: Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991–2000)., *Contact Dermatitis*. (2002) *46(4)*, 207-10.
36. *Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W.*: Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996–2009., *Br J Dermatol*. (2011) *164(6)*, 1316-25.
37. *Warshaw EM, Buchholz HJ, Belsito DV és mtsai.*: Allergic patch test reactions associated with cosmetics: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001–2004. *J Am Acad Dermatol* (2009) *60*, 23–38.
38. *Warshaw EM, Hagen SL, DeKoven JG és mtsai.*: Occupational contact dermatitis in North American production workers referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group 1998 to 2014. *Dermatitis* (2017) *28*, 183–194.
39. *Warshaw EM, Hagen SL, Belsito DV és mtsai.*: Occupational contact dermatitis in North American print machine operators referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group 1998 to 2014. *Dermatitis* (2017) *28*, 195–203
40. *Németh D., Németh L., Temesvári E.*: A konzerválószer mint környezeti kontakt allergének szenzibilizáló hatásának vizsgálata 2007–2016. *BVSZ*, (2018) *94/6*, 326-337.
41. *Annex V. List of preservatives allowed in cosmetic products.* http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20V_v2.pdf. Elérve: 2019. december 5.
42. *The European Commission, European Union. Commission Regulation (EU) No 358/2014 of 9 April 2014 amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products Text with EEA relevance.* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0358&from=EN>. Elérve: 2019. december 5.
43. *Safety Assessment of Parabens as Used in Cosmetics.* <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/parabens.pdf>. Elérve: 2019. december 5.
44. *Rastogi S, Schouten A, De Kruijff N és mtsai.*: Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis* (1995) *32*, 28–30.
45. *Soni MG, Carabin IG, Burdock GA.*: Safety assessment of esters of phydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol* (2005) *43*, 985–1015.
46. *Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA és mtsai.*: Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* (2002) *40*, 1335–1373.
47. *European Food Safety Authority. EFSA advises on the safety of paraben usage in food. 2004.* <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/040929>. Elérve: 2019. december 5.

Érkezett: 2019.12.26.

Közlésre elfogadva: 2020.01.16.