

Marta Kieć-Świerczyńska¹
Beata Kręcisz¹
Dominika Świerczyńska-Machura²

UCZULENIE NA KOSMETYKI. I. ŚRODKI ZAPACHOWE*

ALLERGY TO COSMETICS. I. FRAGRANCES

¹ Z Przychodni Chorób Zawodowych

² Z Kliniki Chorób Zawodowych

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

STRESZCZENIE Przedstawiono aktualne informacje dotyczące alergii na środki zapachowe zawarte w kosmetykach i wyrobach chemii gospodarczej. W przemyśle perfumeryjnym używa się ok. 3000 aromatów. Pojedyncze produkty mogą zawierać od 10 do 300 związków. Zwrócono uwagę na trudności w diagnostyce nadwrażliwości na zapachy. Mieszanina 8 tych produktów, przeznaczona do skринningowej diagnostyki, wykrywa uczulenie tylko u ok. 30% pacjentów z nietolerancją kosmetyków. Omówiono zmiany w częstości uczulenia na poszczególne aromaty. Obecnie rzadziej uczulają produkty cyjanonowe, częściej natomiast związki chemiczne wchodzące w skład mchów dębowych.

Od lat 90. ubiegłego wieku alergia na syntetyczny środek zapachowy – Lyral® jest przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków naukowych, badających alergię kontaktową. Środek ten zawiera połowa produktów kosmetycznych, obecnych na rynkach europejskich, zwłaszcza dezodoranty, a także kosmetyki po goleniu, lotiony do rąk i ciała. Daje pozytywne reakcje u ok. 10% chorych z alergią na środki zapachowe. Wykrycie uczulenia na Lyral® jest trudne, nie wchodzi w skład komercyjnych zestawów alergenów do diagnostyki nadwrażliwości na środki zapachowe. Med. Pr 204; 55 (1): 203–206

SŁOWA KLUCZOWE: kosmetyki, środki zapachowe, uczulenie kontaktowe

ABSTRACT The authors report current information on allergy to aromatic agents present in cosmetics and products of household chemistry. In the perfume industry, about 3000 aromas are used. Single products may contain from 10 to 300 compounds. The problem of difficulties encountered in the diagnosis of hypersensitivity to odors is addressed. The mixture of 8 such products used in diagnostic screening is able to detect allergy only in about 30% of patients who do not tolerate cosmetics. Changing frequency of allergy to individual aromas is discussed. It has been now observed that cinnamon products are less allergic than chemical compounds present in oak moss. Since the 1990s of the last century, allergy to a synthetic aromatic agent, Lyral® is the subject of interest in many research centers involved in studies of contact allergy. Half the cosmetics present in European markets, especially deodorants, after shave cosmetics, hand and body lotions contain this agent. It induces positive reactions in about 10% of patients allergic to aromatic agents. Detection of allergy to Lyral® is difficult as it is not included in the set of commercial allergens used to diagnose hypersensitivity to aromatic agents. Med. Pr 204; 55 (1): 203–206

KEY WORDS: contact allergy, fragrances, cosmetics

Adres autorek: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail:marswier@imp.lodz.pl

Nadesłano: 21.11.2003 r.

Zatwierdzono:

© 2004, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Liczne doniesienia piśmiennictwa światowego, jak również obserwacje własne prowadzone w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi wskazują, iż wzrasta częstość alergii na związki chemiczne, wchodzące w skład kosmetyków. Oprócz uczulenia charakterystycznego dla poszczególnych zawodów, obserwujemy bardzo częstą nadwrażliwość na liczne inne alergeny, pochodzące ze środowiska pozazawodowego, w tym np. na środki zapachowe obecne w kosmetykach. Ponadto w ostatnich latach zmianie uległy receptury wielu produktów przemysłu perfumeryjnego i chemii gospodarczej. W pracy przedstawione zostaną najnowsze informacje dotyczące tych zagadnień. Mogą być przydatne w diagnostyce alergii kontaktowej, a także stanowić podstawę różnicowania etiologii zawodowej lub pozazawodowej zmian chorobowych.

Kosmetyki to substancje lub mieszaniny przeznaczone do stosowania na naskórek, włosy, paznokcie, wargi, narządy płciowe oraz błony śluzowe i zęby wyłącznie w celu

oczyszczania, perfumowania, osłaniania, utrzymywania w dobrej formie i korygowania zapachu. W przeciwieństwie do leków zewnętrznych, kosmetyki nie powinny zmieniać budowy i funkcji tkanek na które są aplikowane. Szacuje się, iż 95% kobiet i 75% mężczyzn ma codzienny kontakt z tymi produktami. Niepożądane reakcje na kosmetyki, oceniane na ok. 10% populacji generalnej, zwykle związane są z ich drażniącym działaniem, reakcje alergiczne są rzadsze (1). Uczulenie zależy od rodzaju związku chemicznego oraz czasu ekspozycji. Kosmetyki dzieli się na pozostawiane na skórze (leave-on) i spłukiwane (rinse-off). Pierwsze z nich (kremy, balsamy, perfumy) są odpowiedzialne za większość nadwrażliwości. Kosmetyki spłukiwane (szampony i inne detergenty), których kontakt ze skórą jest krótki, uczulają rzadziej. Ważnym czynnikiem, mającym wpływ na powstawanie alergii jest miejsce aplikacji. Najbardziej wrażliwe są powieki, a także fałdy pachowe i pachwinowe. Stosowanie kosmetyków na skórę podrażnioną (np. podczas golenia) i zapalnie zmienioną zwiększa ryzyko alergizacji. Wyrażną jest również zależność między częstością aplikacji kosmetyku a powstawaniem uczulenia. Alergizują środki zapachowe,

* Praca wykonana w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową nr IMP 11.2/2003 pt. „Diagnostyka alergii kontaktowej na dodatki do pasz oraz środki ochrony roślin aktualnie stosowane w rolnictwie”. Kierownik zadania: prof. dr hab. M. Kieć-Świerczyńska.

konserwanty, antyoksydanty, emulgatory, filtry przeciwsłoneczne i inne specyficzne dodatki. Od stycznia 1998 r. wszystkie kosmetyki winny być opatrzone ulotkami zawierającymi listę ich składników (2).

Środki zapachowe wchodziły w skład kosmetyków, produktów chemii gospodarczej i artykułów spożywczych. W przemyśle perfumeryjnym używa się ok. 3000 aromatów. Pojedyncze produkty mogą zawierać od 10 do 300 związków. Największą liczbę zawierają kosmetyki, zwłaszcza perfumy, wody kolońskie, toaletowe i po goleniu oraz dezodoranty. Zawartość środków zapachowych w perfumach sięga 20%, w wodach kolońskich 8%. Zapachów używa się w mydłach, pastach do zębów, płynach do płukania ust. Wykazano obecność geraniolu, hydroksycytronellalu, izoeugenolu, alkoholu cynamonowego w hydro-alkoholowych środkach do pielęgnacji dzieci (3). Wchodziły w skład produktów domowych, w tym detergentów, środków czyszczących, zmiękczaczy, aerozoli odświeżających, past i wosków. Według danych autorów duńskich 59 środków chemicznych używanych w domach i w pracy zawiera zapachy (4). Dodawane są do produktów przemysłowych (chłodziwa do skrawania metali, płyny galwanizacyjne, farby, guma, plastiki, insektycydy, herbicydy, klimatyzatory). Niepożądane reakcje może powodować papier, w tym pieluszki, chusteczki i serwetki kosmetyczne, papier toaletowy. Naturalne aromaty, jak cynamon, goździki, wanilia, kardamon dodawane są do żywności, napojów, pastylek do ssania, gum do żucia, słodczy, lodów, tytoniów.

W wielu krajach środki zapachowe uczulają coraz częściej i alergię ta zajmuje już 2 miejsce po uczuleniu na nikiel (5-8). Ocenia się, że u 1-16% populacji nieselekcjonowanej występuje nadwrażliwość na produkty zapachowe, najczęściej objawiająca się pod postacią alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, pokrzywki kontaktowej oraz reakcji fototoksycznych (9-11). Zmiany skórne dotyczą różnych okolic skóry, w tym twarzy, szyi, dołów pachowych (indykator alergii na aromaty), a także rąk (12). Uczulenie na te związki u chorych z wypryskiem sięga 8-10% pacjentów Unii Europejskiej (13,14). U 30-45% chorych zapachy są przyczyną złej tolerancji kosmetyków (15).

Aromaty otrzymuje się z produktów naturalnych (pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego), są też syntetyzowane. Naturalne olejki eteryczne, używane są również w aromaterapii (16). Każdy z nich składa się z wielu substancji, głównie terpenów, a także aldehydów, alkoholi i estrów. W leczeniu szczególnie chorób skóry i układu oddechowego stosuje się liczne olejki, w tym drzewa herbacianego, lawendowy, rozmarynowy, sandałowy, cytrynowy, różany. Olejek różany, wraz z olejkiem jaśminowym i ilangowym, jest składnikiem znacznej ilości perfum dobrej jakości. Testując, w klinikach niemieckich i duńskich, 480 kolejnych pacjentów z wypryskiem perfumami Opium® i Venezia®, stwierdzono uczulenie na nie 3 do 10% badanych (17). W przemyśle kosmetycznym znalazły zastosowanie również syntetyczne substancje zapachowe, które są znacznie tańsze, ale cechują się silniejszymi właściwościami alergizującymi. Dobór kompozycji zapachowych

zmienia się i zależy od wielu czynników, w tym od ceny, aktualnej mody oraz względów technologicznych (innych substancji używa się do perfumowania produktów sypkich, innych do kremów czy roztworów) (18). Badaniem i wskazywaniem dotychczas ograniczeń w stosowaniu substancji zapachowych zajmuje się Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Substancji Zapachowych (International Fragrance Research Association IFRA) powołane w 1973 r.

Do skringowego badania alergii kontaktowej na środki zapachowe służą mieszaniny (koktajle) kilku związków, wprowadzone w 1977 r. przez Larsena (19). W skład *fragrance mix* wchodzi 8 produktów: aldehyd i alkohol cynamonowy, eugenol i izoeugenol, geraniol, hydroksycytronellal, aldehyd amylocynamonowy, mech dębowy. Mieszanina ta daje niekiedy odczyny fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne. Niemniej jednak wykrywa nadwrażliwość na zapachy, wg niektórych badaczy nawet u 70% uczulonych (20), jakkolwiek liczne inne publikacje świadczą, iż odsetek ten jest znacznie niższy i wynosi ok. 30% (18,21-23). Izo Eugenol, aldehyd cynamonowy i hydroksycytronellal wchodziły w skład dezodorantów i wysokiej jakości drogich perfum. 27% komercyjnych produktów perfumowanych zawiera eugenol, który jest również lekiem stomatologicznym (5,24,25). Testując pacjentów poszczególnymi zapachami (tab. 1) stwierdzono, iż zwykle uczulają aldehyd i alkohol cynamonowy, izoeugenol, absolut mchu dębowego, geraniol, eugenol, hydroksycytronellal, olejek ilangowy, różany i geraniowy. Alergia na pozostałe zapachy jest rzadsza (26). Obecnie częściej uczula mech dębowy, rzadziej alkohol i aldehyd cynamonowy (27,28). Około połowa pacjentów z alergią na mech dębowy reaguje również na kalafonię i jej produkty (kwas abietynowy i hydroksyabietynowy) (27).

Dezodoranty są kosmetykami jednymi z najczęściej stosowanych, są również najczęstszymi źródłami alergii. W 71 dezodorantach zidentyfikowano 226 różnych związków chemicznych (29). Hydroksycytronellal i aldehyd cynamonowy, wykrywane w wielu tych wyrobach, powodują zmiany w dołach pachowych (30-32). Prowokacja zdrowej skóry dezodorantami zawierającymi hydroksycytronellal w stężeniu 0,032-0,32%, po kilku tygodniach wywoływała zapalenie skóry dołów pachowych u osób uczulonych na ten składnik (33). Farnesol, obecny w dezodorantach, jest zarówno środkiem zapachowym, jak i odkażającym. 10% z 71 dezodorantów obecnych na europejskim rynku zawiera ten produkt (29). Uczulenie na farnesol w dezodorantach pierwszy opisał Goossens i Merckx (34), następnie inni badacze (35,36).

Od lat 90. ubiegłego wieku zainteresowanie alergologów budzi nowy uczulający syntetyczny środek zapachowy. Jest nim Lyrall®, 4-(4-hydroksy-4-metylo-pentylo)-3-cykloheksano karboksyaldehyd, produkowany przez International Flavors & Fragrances (Nowy Jork, USA), także dostępny jako Kovanol® z Takasago International Corp. (Tokio, Japonia). Wchodzi w skład 30-50% produktów kosmetycznych obecnych na rynkach europejskich, zwłaszcza dezodorantów,

Tabela 1. Środki zapachowe (Chemotechnique Diagnostic, Malmö, Szwecja)

| Lp. | Alergen | % (wazelina) |
|-----|-------------------------|--------------|
| 1. | Aldehyd cynamonowy | 1,0 |
| 2. | Alkohol cynamonowy | 2,0 |
| 3. | Aldehyd amylocynamonowy | 2,0 |
| 4. | Eugenol | 2,0 |
| 5. | Izoeugenol | 2,0 |
| 6. | Geraniol | 2,0 |
| 7. | Absolut mchu dębowego | 2,0 |
| 8. | Hydroksycytronellal | 2,0 |
| 9. | Absolut narcyza | 2,0 |
| 10. | Piżmo ksylenowe | 1,0 |
| 11. | Antranilan metylu | 5,0 |
| 12. | Piżmo moskenowe | 1,0 |
| 13. | Piżmo ketonowe | 1,0 |
| 14. | Jaśmin syntetyczny | 2,0 |
| 15. | Salicylan benzylu | 2,0 |
| 16. | Alkohol benzylowy | 1,0 |
| 17. | Wanilina | 10,0 |
| 18. | Absolut lawendy | 2,0 |
| 19. | Olejek kanangowy | 2,0 |
| 20. | Olejek różany | 2,0 |
| 21. | Olejek ilangowy | 2,0 |
| 22. | Olejek geraniowy | 2,0 |
| 23. | Absolut jaśminu | 2,0 |
| 24. | Olejek sandałowy | 2,0 |

a także kosmetyków po goleniu, lotionów do rąk i ciała, dających pozytywne reakcje u ok. 10% chorych z alergią na środki zapachowe (37–40). Niemiecka Grupa Badająca Wyprysk Kontaktowy (DKG), włączyła Lyrall[®] do listy standardowych alergenów, przeznaczonych do testowania każdego pacjenta z podejrzeniem kontaktowego zapalenia skóry, stwierdzając nadwrażliwość na ten czynnik u 2% kolejnych chorych (38).

Związek pomiędzy uczuleniem na środki zapachowe a wypryskiem rąk jest szeroko dyskutowany (41). Ręce są ekspozowane na środki zapachowe obecne w kosmetykach (lotiony, preparaty po goleniu, szampony i wiele innych), a także w wielu innych domowych i zawodowych produktach, np. detergentach, płynach do mycia naczyń, mydłach, silnie działających środkach czyszczących. Wieloośrodkowe badania z użyciem poszerzonego zestawu środków zapachowych wykazały, że spośród 658 pacjentów z wypryskiem rąk, 10,2% reagowało na przynajmniej jeden ze środków zapachowych, przy czym dotychczas stosowany koktajl zapachowy był niewystarczający do wykrycia nadwrażliwości. Pacjenci reagowali na cytral, Lyrall[®], oksydowany γ -limonen (12). Wzrasta rola alergii na limonen i jego oksydowane pochodne, ze względu na szerokie zastosowanie, w wysokich stężeniach, w wielu produktach konsumpcyjnych i przemysłowych (42).

PIŚMIENNICTWO

- Wolf R., Wolf D., Tüzün B., Tüzün Y.: Cosmetics and contact dermatitis. *Dermatol. Therapy* 2001; 14: 181–187.
- Thomson K.F., Wilkinson S.M.: Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142: 84–88.
- Rastogi S.C., Johansen J.D., Menné T., Frosch P., Bruze M., Andersen K.E. i wsp.: Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 84–88.
- Rastogi S.C., Heydorn S., Johansen J.D., Basketter D.A.: Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 221–225.
- Gimenez-Arnau A., Gimenez-Arnau E., Serra-Baldrich E., Lepoittevin J-P., Camarasa J.G.: Principles and methodology for identification of fragrance allergens in consumer products. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 345–352.
- Lim J.T.E., Goh C.L., Ng S.K., Wong W.K.: Changing trends in the epidemiology of contact dermatitis in Singapore. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 321–326.
- Johansen J.D., Menné T.: The fragrance mix and its constituents: a 14-year material. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 18–23.
- Lunder T., Kansky A.: Increase in contact allergy to fragrances: patch-test results 1989–1998. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 107–109.
- Nielsen N.H., Menné T.: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Act. Derm. Venereol. (Stockh)* 1992; 72: 456–460.
- Temesvári E., Németh I., Baló-Banga M.J., Husz S., Kohánka V., Somos Z. i wsp.: Multicentre study of fragrance allergy in Hungary. Immediate and late type reactions. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 325–330.
- Schäfer T., Böhler E., Ruhdorfer S., Weigl L., Wessner D., Filipiak B. i wsp.: Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192–1196.
- Heydorn S., Johansen J.D., Andersen K.E., Bruze M., Svedman C., White I.R. i wsp.: Fragrance allergy in patients with hand eczema – a clinical study. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 317–323.
- Frosch P.J., Pilz B., Andersen K.E., Burrows D., Camarasa J.G., Dooms-Goossens A.: Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 333–342.
- Schnuch A., Geier J., Uter W., Frosch P.J., Lehmacher W., Aberer W. i wsp.: 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: 200–209.
- Held E., Johansen J.D., Agner T., Menné T.: Contact allergy to cosmetics. Testing with patients' own products. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 310–315.
- Dharmagunawardena B., Takwale A., Sanders K.J., Cannan S., Rodger A., Ilchyshyn A.: Gas chromatography: an investigative tool in multiple allergies to essential oils. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 288–292.
- Johansen J.D., Frosch P.J., Rastogi S.C., Menné T.: Testing with fine fragrances in eczema patients. Results and test methods. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 304–307.
- Rastogi S.C., Menné T., Johansen J.D.: The composition of fine fragrances is changing. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 130–132.
- Larsen W.G.: Perfume dermatitis. A study of 20 patients. *Arch. Dermatol.* 1977; 113: 623–626.
- De Groot A.C., Frosch P.J.: Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 57–86.

21. Frosch P.J., Johansen J.D., Menné T., Pirker C., Rastogi S.C., Andersen K.E. i wsp.: Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. I. Reactivity to 14 frequently used chemicals. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 78-85.
22. Frosch P.J., Johansen J.D., Menné T., Pirker C., Rastogi S.C., Andersen K.E. i wsp.: Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. II. Reactivity to essential oils. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 279-287.
23. Larsen W.G.: How to test for fragrance allergy. *Cutis* 2000; 65: 39-41.
24. Fujita Y., Shimizu T., Nishe W., Shimizu H.: Contact dermatitis due to eugenol used to treat oral lichen planus. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 285.
25. Bhalla M., Thami G.P.: Acute urticaria due to dental eugenol. *Allergy* 2003; 58: 158.
26. Becker K., Temesvári E., Nemeth I.: Patch testing with fragrance mix and constituents in a Hungarian population. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 185-186.
27. Johansen J.D., Heydorn S., Menné T.: Oak moss extracts in the diagnosis of fragrance contact allergy. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 157-161.
28. Brites M.M., Gonçalo M., Figueiredo A.: Contact allergy to fragrance mix - a 10-year study. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 181-182.
29. Rastogi S.C., Lipoittevin J.P., Johansen J.D., Frosch P.J., Menné T., Bruze M. i wsp.: Fragrances and other materials in deodorants: search for potentially sensitizing molecules using combined GC-MS and structure activity relationship (SAR) analysis. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 293-303.
30. Johansen J.D., Rastogi S.C., Bruze M., Andersen K.E., Frosch P., Dreier B. i wsp.: Deodorants: a clinical provocation study in a fragrance-sensitive individuals. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 161-165.
31. Bruze M., Johansen J.D., Andersen K.E., Frosch P., Lipoittevin J.P., Rastogi S. i wsp.: Deodorants: an experimental provocation study with cinnamic aldehyde. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 194-200.
32. Rastogi S.C., Johansen J.D., Frosch P., Menné T., Bruze M., Lipoittevin J.P. i wsp.: Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 29-35.
33. Svedman C., Bruze M., Johansen J.D., Andersen K.E., Goossens A., Frosch P.J. i wsp.: Deodorants: an experimental provocation study with hydroxycitronellal. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 217-223.
34. Goossens A., Merckx L.: Allergic contact dermatitis from farnesol in a deodorant. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 179-180.
35. Hemmer W., Focke M., Leitner B., Götz M., Jarisch R.: Axillary dermatitis from farnezol in a deodorant. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 168-169.
36. Devos S.A., Constandt L.: Contact dermatitis from a dry stick deodorant. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 170-171.
37. Frosch P.J., Johansen J.D., Menné T., Rastogi S.C., Bruze M., Andersen K.E. i wsp.: Lyrall[®] is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141: 1076-1083.
38. Geier J., Brasch J., Schuch A., Lessmann H., Pirker C., Frosch P.J.: Lyrall[®] has been included in the patch test standard series in Germany. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 295-297.
39. Baxter K.F., Wilkinson S.M., Kirk S.J.: Hydroxymethyl pentylcyclohexene-carboxaldehyde (Lyrall[®]) as a fragrance allergen in the UK. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 117-118.
40. Johansen J.D., Frosch P.J., Svedman C., Andersen K.E., Bruze M., Pirker C. i wsp.: Hydroxyisohexyl 3-cyclohexane carboxaldehyde - know as Lyrall[®]: quantitative aspects and risk assessment of an important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 310-316.
41. Heydorn S., Menné T., Johansen J.D.: Fragrance allergy and hand eczema - a review. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 59-66.
42. Matura M., Goossens A., Bordalo O., Garcia-Bravo B., Magnusson K., Wrangsjö K. i wsp.: Oxidized citrus oil (R-limonene): a frequent skin sensitizer in Europe. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 709-714.