

# WPŁYW ZAWODOWEGO NARAŻENIA NA ADCA NA WYSTĘPOWANIE REAKCJI ALERGICZNYCH W DROGACH ODDECHOWYCH – PRZEGLĄD LITERATURY

EFFECT OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ADCA  
ON THE INCIDENCE OF ALLERGIC RESPIRATORY REACTIONS –  
A LITERATURE REVIEW

Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Katarzyna Konieczko, Joanna Jurewicz

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Polska  
Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego / Department of Chemical Safety

## STRESZCZENIE

1,1'-azodi(formamid) (*1,1'-azodi(formamide)*, *azodicarbonamide* – ADCA) jest szeroko stosowany jako porofor, substancja chemiczna przeznaczona do indukowania procesów pianotwórczych. W Polsce jest wytwarzany przez firmę specjalizującą się w produkcji worków i laminatów z pianki polietylenowej, które są przeznaczone dla różnych branż, w tym AGD, RTV, budowlanej, meblarskiej, motoryzacyjnej oraz sportowo-turystycznej. Mechanizm działania ADCA polega na termicznej dekompozycji, w wyniku której głównymi gazowymi produktami rozkładu są azot, tlenek węgla, a także amoniak i dwutlenek węgla, które penetrując do matrycy polimerowej i rozprężając się, są przyczyną jego właściwości spieniających. Najlichniesze badania oceniające związek pomiędzy ekspozycją zawodową a rozwojem chorób alergicznych dróg oddechowych dotyczą narażenia pracowników przy produkcji ADCA oraz podczas jego stosowania jako porofor w tworzywach sztucznych. Celem pracy była ocena działania uczulającego ADCA na drogi oddechowe u ludzi wynikającego z narażenia zawodowego na podstawie danych literaturowych. Potwierdzają one, że długotrwała zawodowa ekspozycja na ADCA może prowadzić do utrzymujących się przez lata objawów hiperaktywności oskrzeli oraz wywołać astmę zawodową, której początkowe objawy obejmują nieżyt nosa, zapalenie spojówek, świszczący oddech i kaszel. Następnie mogą pojawić się objawy, takie jak ucisk w klatce piersiowej, duszność i nocne napady kaszlu, a opóźnienie w ich wystąpieniu może wynosić nawet kilka lat. W niektórych przypadkach zaobserwowano progresję objawów przy kontynuacji narażenia na ADCA, podczas gdy w innych narażenie przerwano po wystąpieniu pierwszych symptomów, co uniemożliwiło ocenę ich nasilenia. Wcześniejsza ekspozycja na alergeny, np. praca w piekarni, wydaje się przyspieszać ich wystąpienie. Zauważono również złagodzenie objawów alergii podczas weekendowej przerwy w pracy. W przypadku ADCA nie określono bezpiecznego stężenia, które nie powinno spowodować negatywnych zmian w stanie zdrowia pracownika. Przyjmując za skutek krytyczny zmniejszenie parametrów funkcji spirometrycznych płuc, stężenie wynoszące 0,036 mg/m<sup>3</sup> jest rozważane jako wartość najniższego stężenia wywołującego szkodliwe działanie. *Med Pr Work Health Saf.* 2024;75(5):455–473

**Słowa kluczowe:** astma, narażenie zawodowe, 1,1'-azodi(formamid), ADCA, działanie uczulające na drogi oddechowe, porofor

## ABSTRACT

1,1'-azodi(formamide) (*azodicarbonamide* – ADCA) is widely used as a blowing agent, a chemical substance designed to induce foaming processes. In Poland, ADCA is manufactured by a company specializing in the production of polyethylene foam bags and laminates used in various industries including home appliances, electronics, construction, furniture, automotive, and sports and leisure. The mechanism of action of ADCA involves thermal decomposition, resulting in nitrogen, carbon monoxide, as well as ammonia and carbon dioxide as the main gaseous decomposition products. These penetrate the polymer matrix, contributing to expansion and foaming properties. Most studies evaluating the relationship between occupational exposure and the development of allergic respiratory diseases focus on workers involved in ADCA production or its use as a blowing agent in plastics. The objective is to assess the respiratory sensitizing effects of ADCA in humans due to occupational exposure, based on literature data. The presented data confirm that long-term occupational exposure to ADCA can lead to persistent bronchial hyperreactivity symptoms in workers. 1,1'-azodi(formamide) can induce occupational asthma, with initial symptoms including nasal congestion, conjunctivitis, wheezing, and cough. Subsequently, symptoms such as chest tightness, dyspnea, and nocturnal cough attacks may appear, with a latency period of several years observed before symptom onset. In some cases, symptom progression was noted with continued ADCA exposure, while in others, exposure was discontinued after initial symptoms, preventing observation of symptom exacerbation. Prior exposure to allergens, such as working in bakeries, appears to accelerate symptom onset. Improvement in allergy symptoms has been noted during weekend breaks from work. There is no safe concentration identified for ADCA that would not result in adverse health effects for workers. A concentration of 0.036 mg/m<sup>3</sup> is considered the lowest observed adverse effect concentration, causing critical reduction in lung spirometric parameters. *Med Pr Work Health Saf.* 2024;75(5):455–473

**Key words:** asthma, occupational exposure, 1,1'-azodi(formamide), ADCA, respiratory sensitisation, blowing agent

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź, e-mail: malgorzata.dobecka@imp.lodz.pl  
Nadesłano: 10 maja 2024, zatwierdzono: 31 lipca 2024

## WSTĘP

1,1'-azodi(formamid) (1,1'-azodi(formamide), azodi-carbonamide – ADCA) jest zaklasyfikowany zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady 1272/2008, zwanym rozporządzeniem CLP (*classification, labelling and packaging*), jako substancja działająca uczulająco na drogi oddechowe kategorii 1, z przypisanym zwrotem rodzaju zagrożenia H334 – Może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania [1]. Klasyfikację ADCA wprowadzono dyrektywą 98/73/WE zmieniającą po raz 24 dyrektywę Rady 67/548/EWG w 1994 r. [2]. Zgodnie z opinią Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa i Zdrowia w Miejscu Pracy (Advisory Committee on Safety and Health at Work – ACSH) Komisji Europejskiej (KE) w sprawie chemikaliów priorytetowych dla nowych lub zmienionych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego w 2021 r. ADCA został wytypowany jako substancja priorytetowa, dla której istnieje pilna potrzeba przygotowania opinii naukowych i badań określających dopuszczalne wartości narażenia zawodowego. Komitet ACSH zdecydowanie zaleca, aby KE korzystała z tych list przy wyborze priorytetowych chemikaliów do opracowywania wniosków legislacyjnych dotyczących nowych lub weryfikowanych wartości granicznych [3].

1,1'-azodi(formamid) jest praktycznie nietoksyczny pod względem toksyczności ostrej i przewlekłej w wyniku narażenia zarówno inhalacyjnego, jak i drogą pokarmową: mediana (Me) stężenia śmiertelnego (*lethal concentration*) dla aerozolu ADCA wynosi 6100 mg/m<sup>3</sup>/4 godz., natomiast wartość Me dawki śmiertelnej (*lethal dose*) po podaniu dożołądkowym wyznaczono na poziomie >4000 mg/kg m.c. zarówno u samców, jak i u samic szczurów [4,5]. Dawka 500 mg/kg m.c. po narażeniu przez skórę była tolerowana przez samce szczurów bez żadnych oznak toksyczności lub śmiertelności [5]. W 13-tygodniowym badaniu inhalacyjnym wartość stężenia niewywołującego dających się zaobserwować szkodliwych skutków (*no observed adverse effect concentration* – NOAEC) ADCA wyznaczono na pozio-

mie 50 mg/m<sup>3</sup> dla samców myszy B6C3F1 i 100 mg/m<sup>3</sup> dla samców szczurów F344 [6].

O niskiej toksyczności ADCA świadczy także to, że jest zarejestrowany pod numerem E927a jako dodatek do żywności. Służy do wybielania i przedłużania trwałości chleba, poprawia wytrzymałość mąki i zdolność ciasta do zatrzymywania gazów oraz sprawia, że chleb jest elastyczniejszy. Ponadto jest jednym z najszybciej działających utleniaczy żywności stosowanym m.in. do zakwaszania wypieków, ryżu, gumy do żucia, mąki i zbóż [7].

Pomimo braku toksyczności ADCA jego właściwości uczulające budzą wątpliwości co do potencjalnego ryzyka dla zdrowia. Istotna i wymagająca uwagi jest opinia Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów (European Chemical Agency – ECHA) wyrażona w dokumencie identyfikującym ADCA jako substancję budzącą szczególnie duże obawy ze względu na właściwości uczulające drogi oddechowe. Agencja stwierdza, że wpływ ADCA na zdrowie ludzi jest porównywalny z wpływem czynników rakotwórczych, mutagennych i substancji działających szkodliwie na rozrodczość (*carcinogenic, mutagenic, or toxic for reproduction* – CMR). Dotkliwość, nieodwracalność i opóźnienie skutków zdrowotnych spowodowanych przez ADCA, a następnie poważne konsekwencje społeczne to czynniki, które są również typowe dla wielu substancji CMR i pokazują, że ADCA budzi równie duże obawy. Porównanie jego wpływu na zdrowie ludzi z wpływem czynników rakotwórczych, mutagennych i substancji CMR podkreśla powagę potencjalnego ryzyka dla zdrowia związanego z tą substancją [8].

1,1'-azodi(formamid) jest szeroko stosowany jako porofor, czyli substancja chemiczna przeznaczona do indukowania procesów pianotwórczych. Porofory stanowią grupę związków charakteryzujących się stabilnością w warunkach temperatury pokojowej, jednak w reakcji na podwyższone temperatury lub interakcje z określonymi związkami chemicznymi ulegają dekompozycji, wytwarzając znaczne ilości produktów gazowych.

Mechanizm działania ADCA polega na termicznej dekompozycji, która rozpoczyna się przez podwyż-

szenie temperatury reakcji  $>200^{\circ}\text{C}$ . Głównymi gazowymi produktami jego rozkładu są azot (65%), tlenek węgla (32%), a także amoniak i dwutlenek węgla (3%). W miarę postępu dekompozycji gazy są uwalniane i penetrują do matrycy polimerowej, gdzie rozprężają się, co prowadzi do uzyskania pożądanego materiału porowatego. Ponadto podczas rozkładu mogą powstawać wtórne produkty pośrednie i uboczne, w tym formaldehyd, formamid, mocznik, 1,2,4-triazolidyno-3,5-dion i kwas izocyjanowy. Kompatybilność szlaku dekompozycji ADCA w różnych polimerach, takich jak kopolimer etylenu i octanu winylu (*ethylene vinyl acetate* – EVA) oraz poli(chlorek winylu) (PCW), a także brak szkodliwych dla zdrowia pozostałości chemicznych w produkcie końcowym są powodami szerokiego stosowania ADCA [9].

Obecnie wyroby ze spienionych tworzyw sztucznych lub spienionej gumy są powszechne na rynku. Wykorzystuje się je m.in. w fotelach samochodowych, torbach ze sztucznej skóry, wykładzinach podłogowych, podszwach butów i popularnych matach do uprawiania jogi (ADCA jest czasami nazywany substancją chemiczną „maty do jogi”). Bardzo często wyroby ze spienionych tworzyw sztucznych mogą stanowić produkty alternatywne dla wyrobów wyprodukowanych ze składników naturalnych, poprawiając ich właściwości mechaniczne i możliwości recyklingu. Dwa główne sektory, w których zapotrzebowanie na spienione materiały systematycznie wzrasta, to budownictwo i przemysł samochodowy. W Polsce ADCA jest produkowany przez przedsiębiorstwo wytwarzające worki i laminaty z pianki PE, przeznaczone dla branż AGD, RTV, budowlanej, meblarskiej, motoryzacyjnej i sportowo-turystycznej [10,11]. Azodikarbonamid o nazwie handlowej Unifoam jest bardzo rozpowszechniony z powodu kilku powodów, w tym szerokiego spektrum zastosowań – do spieniania większości tworzyw sztucznych (np. polietylenu, polipropylenu, PCW, EVA, polistyrenu i polietylenu o niskiej gęstości), pianek izolacyjnych z kauczuków syntetycznych lub elastomerów termoplastycznych [12].

Maksymalne stężenie ADCA w powietrzu środowiska pracy zmierzone podczas czynności czyszczenia sprzętu do wtryskiwania wynosiło  $20\text{ mg/m}^3$  [8]; w trakcie procesów formowania, mielenia, ważenia, przesypywania, mieszania oraz frezowania finalnego wyrobu stężenia kształtowały się w zakresie  $10,8\text{--}12\text{ mg/m}^3$  [8,13,14], a mielenie proszku ADCA w młynach do mikronizacji generowało stężenia rzędu  $9,8\text{--}11,8\text{ mg/m}^3$  [8]. Zastosowanie ADCA w pro-

cesie formowania wtryskowego tworzyw sztucznych skutkowało znacznie niższymi stężeniami w powietrzu –  $0,001\text{--}0,8\text{ mg/m}^3$  [13–15].

Nie istnieją formalnie uznane i zatwierdzone badania działania uczulającego ADCA przeprowadzone na zwierzętach, które zostały wykorzystane do klasyfikacji pod względem działania uczulającego na drogi oddechowe [10]. Czy siła danych z obserwacji ludzi wskazuje na działanie uczulające na drogi oddechowe ADCA w narażonych grupach zawodowych? Celem pracy jest ocena działania uczulającego ADCA na drogi oddechowe u ludzi wynikającego z narażenia zawodowego na podstawie danych literaturowych.

## METODY PRZEGLĄDU

Przeprowadzono przegląd literatury z wykorzystaniem internetowych baz danych czasopism naukowych: PubMed, Google Scholar, Scopus, Scopus AI i EBSCO Discovery Service, używając następujących słów kluczowych w językach angielskim lub polskim odnoszących się do ekspozycji: 1,1'-azodi(formamid), azodikarbonamid, ADCA, porofor, narażenie zawodowe, zastosowanie, dopuszczalne wielkości narażenia zawodowego, oraz odnoszących się do skutku zdrowotnego, tj. toksyczność, działanie uczulające na drogi oddechowe i skórę, astma. Odpowiednie badania zidentyfikowano również poprzez przegląd piśmiennictwa w każdej publikacji. Uwzględniono także dostępne na stronie ECHA raporty identyfikujące ADCA jako substancję stwarzającą szczególnie duże obawy i dane z dokumentacji rejestracyjnych, przedłożonych w ramach rozporządzenia REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), oraz raporty z badań amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Bezpieczeństwa (National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH). Z każdego badania wyodrębniono następujące informacje: rodzaj efektu zdrowotnego, dowody działania uczulającego, narażenie, najniższy poziom wywołujący szkodliwe działanie (*lowest observed adverse effect concentration level* – LOAEC) oraz poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (*no observed adverse effect level* – NOAEL). Wykorzystano także dane uzyskane ze stron internetowych producentów i dystrybutorów ADCA.

Przegląd literatury opierał się na badaniach przeprowadzonych w populacji osób pracujących w narażeniu na ADCA. W pracy uwzględniono 45 badań, w tym m.in. 14 badań oryginalnych dotyczących dzia-

lania uczulającego na drogi oddechowe i skórę, 2 raporty NIOSH i 3 raporty ECHA, 5 aktów prawnych polskich i unijnych, inne opracowania eksperckie oraz dane z przedsiębiorstw, opublikowanych w językach polskim i angielskim. Przegląd literatury obejmował lata 1977–2024 (do kwietnia 2024 r. włącznie).

## WYNIKI PRZEGLĄDU

### Charakterystyka ADCA

1,1'-azodi(formamid) jest w temperaturze otoczenia żółtym ciałem stałym, o niskiej prężności par  $2 \times 10^{-8}$  hPa (w temperaturze 20°C). Wrze w temperaturze 284,78°C (1013 hPa). Jest słabo rozpuszczalny w wodzie (33 mg/l), a pH w tych warunkach wynosi 7,3–7,6. Rozpuszcza się w N,N-dimetyloformamidzie i dimetylosulfotlenku. Jest niepalny i nie ma właściwości utleniających [10]. To związek o charakterze reaktywnym, który swoją reaktywność opiera na elektrofilowych właściwościach dwupodstawionego wiązania podwójnego N=N. Postać ADCA najczęściej stosowana jako środek porotwórczy charakteryzuje się średnicą cząstek  $<10 \mu\text{m}$  [16].

1,1'-azodi(formamid) to związek, który hamuje HIV-1 i szeroką gamę retrovirusów poprzez celowanie w domeny peptydowe CCHC nukleokapsydu. Został wprowadzony do badań klinicznych fazy I/II w Europie jako lek w przypadku zaawansowanego AIDS. Badania wyróżniają ADCA jako pierwszy znany inhibitor nukleokapsydu, który przeszedł do badań z udziałem ludzi i zapewnia optymalizację leczenia [17,18].

### Zawodowe narażenie na ADCA

#### Badania przypadków

1,1'-azodi(formamid) może prowokować nieswoiste reakcje alergiczne ze strony zarówno dróg oddechowych, jak i skóry. Do oceny reakcji uczuleniowej po ekspozycji na ADCA wykorzystywano próby prowokacyjne i testy płatkowe. Trzy przypadki reakcji oddechowych związanych z ADCA zostały w pełni udokumentowane [19,20]. U 3 osób, które poddały się prowokacji z kontrolą negatywną laktozą lub substancją testową 1:1 laktoza-ADCA, po prowokacji mierzono nieswoistą nadreaktywność oskrzeli za pomocą histaminy lub metacholiny. Odnotowano dość zróżnicowane reakcje dróg oddechowych: u 1 osoby wystąpiła reakcja późna, u 2 osób – reakcja dwufazowa, a u 3 – ciągły spadek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV<sub>1</sub>) z maks. po 5 godz. U innych badanych reakcje różniły się poprzez ciągły spadek FEV<sub>1</sub> z maks. po 3–4 godz.

od prowokacji, spadek FEV<sub>1</sub> w ciągu dnia, do późnej reakcji – 14 godz. po prowokacji [21–23]. Czas trwania prowokacji był zróżnicowany i wahał się od 15 s [19] do 40 min [21].

Opisane reakcje nie są reakcjami późnymi występującymi kilka godzin po prowokacji, lecz przejawiają się jako te o „postępowym” charakterze, które wydają się rozpoczynać bezpośrednio po prowokacji i osiągają swoje maks. po kilku godzinach. W tabeli 1 zawarto opisy wybranych przypadków przedstawiające objawy ze strony układu oddechowego i objawy skórne po próbie prowokacyjnej oraz w przypadku stosowania testów płatkowych u osób zawodowo narażonych na ADCA.

Podsumowując opisy wybranych przypadków, można stwierdzić, że w testach płatkowych zaobserwowano umiarkowaną reakcję alergiczną w stopniu 2+ na 1% ADCA, natomiast nie obserwowano żadnej reakcji alergicznej na preparat w stężeniu 0,1% [20,24,25]. Po próbach prowokacyjnych z mieszaniną laktozy i ADCA (1:1) stwierdzono spadek parametru ocenianego podczas badania spirometrycznego, tj. FEV<sub>1</sub>, o 22–67,7% po 10-minutowym narażeniu, osiągający maks. zwykle po 3–6 godz. od zakończenia narażenia [19–21]. W 1 przypadku u badanego wystąpił atak astmy w późniejszych godzinach nocnych [21] (tabela 1).

#### Badania populacyjne

Najliczniejsze badania oceniające związek pomiędzy ekspozycją zawodową a rozwojem chorób alergicznych dróg oddechowych dotyczą narażenia pracowników przy produkcji ADCA i podczas jego stosowania jako poroforu w tworzywach sztucznych. Wykonano je w Stanach Zjednoczonych w latach 80. ubiegłego stulecia. Od tego czasu nie przeprowadzono żadnych badań pozwalających na ocenę ryzyka wynikającego z narażenia zawodowego na ADCA. W ramach tych dotyczących zdrowia w miejscu pracy poza objawami związanymi z układem oddechowym zidentyfikowano także częstsze występowanie wysypki skórnej [13,15,26]. Dostępne raporty i badania NIOSH w Stanach Zjednoczonych wykazały zależność między objawami u pracowników narażonych na ADCA a indywidualnym narażeniem lub warunkami pracy [13–15,23,26].

Slovak [26] przeprowadził badania personelu zakładu produkującego ADCA w latach 1966–1980. Objął nimi wszystkich 151 nadal zatrudnionych pracowników, którzy byli zaangażowani w produkcję, serwisowanie i kontrolę jakości, począwszy od otwarcia zakładu w 1966 r. Ze względu na klasyfikację ADCA jako substancji o niskiej toksyczności ostrej stosowano go

**Tabela 1.** Opisy wybranych przypadków wskazujących na objawy ze strony układu oddechowego i objawy skórne po próbie prowokacyjnej oraz w przypadku stosowania testów płatkowych u osób zawodowo narażonych na 1,1'-azodi(formamid) (1,1'-azodi(formamid), azodicarbonamide – ADCA) [19-22,24,25,45]  
**Table 1.** Descriptions of selected cases presenting respiratory and cutaneous symptoms after provocation testing and patch tests in individuals occupationally exposed to 1,1'-azodi(formamide) (azodicarbonamide – ADCA) [19-22,24,25,45]

Opis przypadku Case studies	Badanie Test	Wynik Result	Písmiennictwo Reference
Pracownik, który w ciągu ostatnich 10 lat cierpiał na sporadyczne wypryski na przedramionach i nogach, narażony przypadkowo na ADCA / / A worker who, over the past 10 years, has suffered from sporadic rashes on the forearms and legs, was accidentally exposed to ADCA	test płatkowy (48 godz. i 72 godz.) z 1% ADCA / / patch test (48 h and 72 h) with 1% ADCA	umiarkowana reakcja alergiczna w stopniu 2+ / / moderate allergic reaction, grade 2+	24
Pracownik zakładu tekstyliów używający piankowych zatyczek do uszu zawierających ADCA, z reakcją zapalną w przewodach słuchowych zewnętrznych / An employee at a textile plant, using foam earplugs containing ADCA, experienced inflammatory reactions in the external ear canals	test płatkowy (48 godz. i 96 godz.) z 1% i 5% ADCA / patch test (48 h and 96 h) with 1% and 5% ADCA	umiarkowana reakcja alergiczna w stopniu 2+ / / moderate allergic reaction, grade 2+	25
Piekarz z 36-letnim stażem pracy cierpiący na alergię, z egzemą na rękach i twarzy od 20 lat / A baker with 36 years of work experience, suffering from allergy, eczema on the hands and face for the past 20 years	test płatkowy z ADCA (nie podano stężenia) / / patch test with ADCA (concentration not provided)	pozytywny / positive	45
Pracownik zakładu produkującego ADCA, z kaszlem, dusznościami i świszczącym oddechem po 7 latach od rozpoczęcia pracy; stopniowe nasilenie objawów w ciągu kolejnych 3 lat pracy, zwłaszcza wieczorem / Employee at a plant producing ADCA experiencing coughing, shortness of breath, and wheezing, after 7 years since starting work; gradual worsening of symptoms over the next 3 years of work, especially in the evenings	próba prowokacyjna laktoza-ADCA 1:1 (30g)/10 min / / provocation test lactose-ADCA 1:1 (30 g)/10 min	spadek FEV <sub>1</sub> wynosił do 67,7% wartości prawidłowej mimo podawania leków steroidowych / decrease in FEV <sub>1</sub> was up to 67.7% of the normal value, despite the administration of steroid drugs	20
	próba prowokacyjna laktoza-ADCA 1:1 z metacholiną / provocation test lactose-ADCA with methacholine	wysoka nadwrażliwość oskrzeli na metacholinę i znaczne ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej; wskaźnik sugerujący znaczną reaktywność oskrzeli i wysokie ryzyko wystąpienia objawów astmy (PC20 wynosi 0,85 mg/ml) / high bronchial sensitivity to methacholine and significant risk of developing asthma; an indicator suggesting substantial bronchial reactivity and a high risk of asthma symptoms occurrence (PC20 is 0.85 mg/ml)	20
	test prowokacyjny po odstawieniu leków sterydowych, mieszanina ADCA i laktozy 1:1 / provocation test after discontinuation of steroid medication, mixture of ADCA and lactose in a 1:1 ratio	22% spadek FEV <sub>1</sub> po 5 godz. narażenia przez 10 min, badany skarżył się na ucisk w klatce piersiowej i napad kaszlu / 22% decrease in FEV <sub>1</sub> after 5 h of exposure for 10 min, the subject complained of chest tightness and a coughing episode	20
	testy punktowe z 0,1%, 1% i 5% ADCA w sulfotlenku dimetylu / point tests with 0.1%, 1%, and 5% ADCA in dimethyl sulfoxide	negatywny / negative	20

**Tabela 1.** Opisy wybranych przypadków wskazujących na objawy ze strony układu oddechowego i objawy skórne po próbie prowokacyjnej oraz w przypadku stosowania testów płatkowych u osób zawodowo narażonych na 1,1'-azodi(formamid) (1,1'-azodi(formamid), *azodicarbonamide* – ADCA) [19–22,24,25,45] – cd.  
**Table 1.** Descriptions of selected cases presenting respiratory and cutaneous symptoms after provocation testing and patch tests in individuals occupationally exposed to 1,1'-azodi(formamide) (*azodicarbonamide* – ADCA) [19–22,24,25,45] – cont.

Opis przypadku Case studies	Badanie Test	Wynik Result	Pismienictwo Reference
Pracownik zakładu produkującego ADCA, z kaszlem, dusznościami i swiszczącym oddechem po 7 latach od rozpoczęcia pracy; stopniowe nasilenie objawów w ciągu kolejnych 3 lat pracy, zwłaszcza wieczorem / Employee at a plant producing ADCA experiencing coughing, shortness of breath, and wheezing, after 7 years since starting work; gradual worsening of symptoms over the next 3 years of work, especially in the evenings	test płatkowy z 1% i 5% ADCA w wazelinie (48 godz. i 96 godz.) / patch test with 1% and 5% ADCA in vaseline (48 h and 96 h)	umiarkowana reakcja alergiczna w stopniu 2+ / moderate allergic reaction, grade 2+	20
Pracownik ze skazą atopową i pracownik bez atopii zatrudnieni w zakładzie tworzyw sztucznych przez ok. 4 lata, narażeni na ADCA przez ok. 1 lub 2 tygodnie, 3–4 razy w roku, z objawami ze strony górnych dróg oddechowych (podrażnienie oczu i nosa), a następnie nocnych ataków astmy / Employee with atopic dermatitis and employee without atopy; employed in a plastics plant for about 4 years, exposed to ADCA for approx. 1 or 2 weeks, 3–4 times a year, experiencing symptoms of upper respiratory tract irritation (eye and nose irritation), followed by nighttime asthma attacks	próba prowokacyjna oskrzeli mieszaniną 1:1 ADCA i laktozy przez 15 s po okresie 1 mies. bez ekspozycji na ADCA / bronchial provocation test with a 1:1 mixture of ADCA and lactose for 15 s following a one-month period without exposure to ADCA	pracownik ze skazą atopową: opóźniona reakcja astmatyczna rozpoczynająca się po 3 godz. z maks. spadkiem FEV <sub>1</sub> o 24% po 6 godz.; wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli / employee with atopic eczema: delayed asthmatic reaction beginning after 3 h with a maximum decrease in FEV <sub>1</sub> of 24% after 6 h; increase in nonspecific bronchial hyperreactivity	19
Pracownik zatrudniony przez 10 lat w zakładzie przetwórstwa tworzyw sztucznych z rozwiniętymi epizodami duszności i zapalenia skóry twarzy oraz objawami astmy; przez ok. 9 mies. zatrudniony przy czynności mielenia i mieszania środków porotwórczych; duszność pojawiała się po ok. 5 lub 6 godz. od rozpoczęcia pracy, a czasami dopiero w nocy / Employee employed for 10 years in a plastics processing plant with developed episodes of breathlessness and inflammation of the facial skin, along with asthma symptoms, employed for approx. 9 months in grinding and mixing of porogenic agents; breathlessness occurred after about 5 or 6 h from the start of work, sometimes only at night	40-minutowy test prowokacyjny z ADCA (nie podano stężenia) / 40-minute provocation test with ADCA (concentration not provided)	nieznaczny spadek FEV <sub>1</sub> o 26% po 30 min i 23% po 5–6 godz.; brak wzrostu nieswoistej nadreaktywności oskrzeli / employee without atopy: decrease in FEV <sub>1</sub> by 26% after 30 min and 23% after 5–6 h; no increase in nonspecific bronchial hyperreactivity	21
Pracownik zatrudniony przez 1 mies. w zakładzie przetwórstwa tworzyw sztucznych, wcześniej pracujący jako piekarz, z objawami astmatycznymi pod koniec zmiany lub kilka godzin później / Employee employed for 1 month in a plastics processing plant, previously working as a baker; experiencing asthmatic symptoms at the end of the shift or several hours later	40-minutowy test prowokacyjny z ADCA (nie podano stężenia) / 40-minute provocation test with ADCA (concentration not provided)	nieznaczny spadek FEV <sub>1</sub> przez ok. 4 godz. po prowokacji; atak astmy w późniejszych godzinach nocnych (ok. 14 godz. po prowokacji) / slight decrease in FEV <sub>1</sub> for approx. 4 h post-provocation; asthma attack occurring in the later nighttime hours (around 14 h post-provocation)	21

<p>Pracownik obsługujący prasę do formowania tworzywa akrylonitrylowo-butadienowo-styrenowego z poliuretanem, z rozwiniętym nieżytem nosa ok. 1 rok po zastosowaniu w zakładzie ADCA; po raz pierwszy miało to miejsce popołudniami w dni robocze; później pracownik skarżył się na suchy kaszel i duszności wieczorami i w nocy / Employee operating a press for molding acrylonitrile-butadiene-styrene with polyurethane, developed nasal congestion about a 1 year after the introduction of ADCA in the plant; initially occurring in the afternoons on workdays; later, the employee complained of dry cough and shortness of breath in the evenings and at night</p>	<p>jednogatunkowa próba prowokacyjna ze 100 g ADCA / one-hour provocation test with 100 g of ADCA</p> <p>3 próby przeprowadzone w nienastępujących po sobie dniach w warunkach pracy / 3 provocation tests conducted on non-consecutive days in work conditions</p>	<p>brak zmian FVC/FEV<sub>1</sub> w ciągu 24 godz. / no changes in FVC/FEV<sub>1</sub> within 24 h</p> <p>ciągły spadek FEV<sub>1</sub>, który 4–6 godz. po zakończeniu zmiany roboczej wynosił 50% wartości początkowej przed rozpoczęciem zmiany / continuous decrease in FEV<sub>1</sub>, which 4–6 h after the end of the work shift amounted to 50% of the initial value before the start of the shift</p>	22
---	---	---	----

FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa / forced expiratory volume in 1 s, FVC – natężona pojemność życiowa / forced vital capacity, PC20 – prowokacyjne stężenie metacholiny powodujące 20% spadek FEV<sub>1</sub> / provocation concentration of methacholine causing a 20% drop in FEV<sub>1</sub>.

w systemie otwartym, co prowadziło do wysokiego narażenia pracowników. Szczegółowe informacje dotyczące historycznych stężeń pyłów w zakładzie nie były dostępne, ale założono, że ich poziomy były porównywalne z tymi, które zostały zmierzone w trakcie bieżących badań i wynosiły 2–5 mg/m<sup>3</sup> (jako wartość średnia ważona).

Astmę u badanych rozpoznano na podstawie wypełnionego przez pracowników kwestionariusza i szczegółowego wywiadu dotyczącego historii zawodowej. Częstość jej występowania wśród osób narażonych na ADCA wynosiła 18,5% (28 osób). Z wywiadów wynikało, że przed rozpoczęciem pracy w zakładzie żaden pracownik nie chorował na astmę ani nie miał symptomów innych chorób układu oddechowego. Objawy, takie jak duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, kaszel, nieżyt nosa i zapalenie spojówek, wystąpiły u ponad połowy osób w ciągu pierwszych 3 mies. pracy, łącznie u 21 z 28 pracowników (75%) w ciągu pierwszego roku zatrudnienia. Reakcje natychmiastowe zostały zgłoszone przez 6 z 28 osób (21%), podczas gdy kolejne 16 (57%) zgłosiło reakcje opóźnione. U 6 pracowników (22%) obserwowano 2-krotne wystąpienie reakcji natychmiastowych. Dodatkowe zgłaszane objawy obejmowały kaszel (39%), nieżyt nosa (29%), zapalenie spojówek (25%) i wysypkę (4%). Symptomy te nasilały się u 13 z 28 osób (46%) po dłuższej ekspozycji na ADCA.

Badanie czynnościowe układu oddechowego wykonane w wybranych grupach pracowników z narażeniem przeszłym nie wykazało różnic między grupami. Pomiary FEV<sub>1</sub> i natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity* – FVC) przed zmianą roboczą i po niej nie ujawniły problemów oddechowych. Także w pomiarach szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF) nie stwierdzono nieprawidłowości u 11 pracowników z wcześniejszymi objawami.

Autorzy badania, interpretując jego wyniki, przyjęli założenie wystąpienia tzw. efektu zdrowego robotnika wynikającego ze złej selekcji uczestników, ponieważ 44% pracowników doświadczających objawów zostało przed jego rozpoczęciem przeniesionych do innych miejsc pracy z powodu związanego z pracą schorzenia układu oddechowego i nie zostało w nim uwzględnionych. Pięćdziesiąt sześć procent uczestników nie zgłosiło wystąpienia objawów, ale interesujące jest, że w trakcie badania wszyscy samodzielnie rozpoznali przyczynę swoich objawów i zorganizowali przeniesienie się lub unikanie pracy z ADCA.

Trzynastu robotników (46%) pozostało w narażeniu zawodowym na działanie substancji przez >3 mies. po wystąpieniu astmy. U ponad połowy z nich rozwinęła się subiektywna nadreaktywność dróg oddechowych, która utrzymywała się >1 mies. po zaprzestaniu ekspozycji. Subiektywna nadreaktywność dróg oddechowych objawiająca się wcześniej tolerowanymi ogólnymi czynnikami drażniącymi, np. ditlenkiem siarki, dymem tytoniowym, utrzymywała się u 5 z 8 mężczyzn >3 lat po odsunięciu od pracy w narażeniu, a 2 z nich nadal cierpiało na astmę wysiłkową po 7 latach od zakończenia narażenia. W trakcie trwania badania żaden pracownik nie zgłosił wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego. Brak też jest informacji o doborze odpowiedniej grupy referencyjnej pracowników zakładu.

W jednym z raportów NIOSH [13] opisano skutki narażenia na ADCA u pracowników zakładu produkującego wykładziny podłogowe z tworzyw sztucznych. Łącznie 37 osób było monitorowanych pod względem narażenia na ADCA, a 46 obecnie zatrudnionych wzięło udział w badaniu medycznym. W badaniu wstępnym niektórzy pracownicy raportowali występowanie takich objawów jak podrażnienia błon śluzowych oczu i nosa, krwawienia z nosa, nocny kaszel, duszność, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz reakcje skórne (N = 11). Ocena środowiskowa wykonana przez ekspertów NIOSH obejmowała monitorowanie narażenia indywidualnego pracowników narażonych na ADCA (zarówno krótko-, jak i długoterminowego). Przeprowadzono również obserwację praktyk pracy i kontrole techniczne.

Ocena lekarska obejmowała poufny, ustrukturyzowany wywiad, osłuchiwanie klatki piersiowej przed zmianą roboczą i po niej, badania czynności płuc przed zmianą roboczą i po niej oraz badanie serologiczne na obecność przeciwciał. Narażenie pracowników podzielono na 3 kategorie: bezpośrednie (krótkotrwałe narażenie podczas pracy ze związkami), pośrednie (całozmianowa praca w pobliżu miejsca stosowania związku) i brak narażenia (pełna zmiana). Stężenia średnie i przedziały arytmetyczne stężeń dla 3 grup wynosiły, odpowiednio: 3,6 mg/m<sup>3</sup> (0,59–12 mg/m<sup>3</sup>), 0,01 mg/m<sup>3</sup> (nie wykryto – 0,04 mg/m<sup>3</sup>) i 0,001 mg/m<sup>3</sup> (nie wykryto – ilości śladowe). Częstość występowania zgłaszanych objawów astmy i objawów ze strony nosa/oczu była znacznie większa wśród pracowników, którzy byli narażeni na ADCA (łącznie obie grupy z narażeniem bezpośrednim lub pośrednim), niż wśród tych, którzy nie pracowali w obszarach o potencjalnym ryzyku narażenia.

Nie znaleziono dowodów na przewlekły wpływ narażenia na ADCA na badania czynności płuc. Zaobserwowano niewielkie spadki FEV<sub>1</sub> i FVC w trakcie zmiany, ale nie różniły się one statystycznie znacząco od parametrów zmierzonych u osób nienarażonych na ADCA. Zmiana FEV<sub>1</sub> była większa u ludzi z większym narażeniem indywidualnym niż wśród osób z narażeniem śladowym lub niewykrywalnym. Wyniki badań immunologicznych były niejednoznaczne.

Największą ekspozycję na ADCA zaobserwowano podczas ważenia i zrzucania odpadów na wysypisko i tam 6 tygodni później przeprowadzono badanie główne [13,14]. Wzięło w nim udział 33 pracowników narażonych bezpośrednio na ADCA. Podczas czynności ważenia narażenie bezpośrednie wynosiło 0,15–12 mg/m<sup>3</sup> (Me = 3,8 mg/m<sup>3</sup>), a narażenie pośrednie (w pewnej odległości od miejsc pracy, na których stosowano ADCA) – od poniżej oznaczalności metody analitycznej (p.o.) do maks. 0,03 mg/m<sup>3</sup>. Podczas zrzucania odpadów narażenie bezpośrednie wynosiło 0,59–4,8 mg/m<sup>3</sup> (Me = 1,6 mg/m<sup>3</sup>), a narażenie pośrednie od p.o. do maks. 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Pracownicy używali jednorazowych masek oddechowych podczas narażenia bezpośredniego, a w niektórych przypadkach również podczas narażenia pośredniego.

Objawy ze strony dolnych dróg oddechowych (kaszel, świszczący oddech lub duszność) zgłosiło 18/30 (60%) pracowników, którzy byli kiedykolwiek narażeni na ADCA i 1/16 (6%) pracowników nigdy nienarażonych – różnica była istotna statystycznie (p = 0,0004, test  $\chi^2$ ). Objawy ze strony oczu i górnych dróg oddechowych (zatkany nos/kichanie, swędzenie lub podrażnienie oczu, katar) zgłosiło 26/30 (87%) pracowników, którzy byli kiedykolwiek narażeni na ADCA i 5/16 (31%) pracowników nigdy nienarażonych na ADCA – różnica była istotna statystycznie (p = 0,0001, test  $\chi^2$ ). Objawy występowały w ciągu godziny od przybycia na miejsce pracy. Spośród badanych u 56% osób z objawami i u 25% osób bez nich odnotowano wcześniejsze występowanie alergii. Częstość występowania objawów była wysoka we wszystkich grupach bez względu na palenie tytoniu i wynosiła 7/14 (50%) wśród palaczy, 8/9 (89%) wśród byłych palaczy i 5/9 (56%) wśród osób nigdy niepalących. Nie stwierdzono znaczących różnic między narażonymi pracownikami z objawami i bezobjawowymi pod względem liczby tygodni pracy, średniej liczby produkowanych partii na tydzień lub szacunkowej skumulowanej liczby partii.

Zauważono, że liczba zgłaszanych objawów pochodzących zarówno z dolnych, jak i górnych dróg oddechowych



wych wzrosła od czasu wprowadzenia ADCA jako środka porotwórczego. Nie zgłaszano objawów ogólnoustrojowych wskazujących na zapalenie płuc z nadwrażliwości (gorączki, dreszczy, bólów mięśni). Średnie wyniki badań czynności płuc przed rozpoczęciem zmiany roboczej i po jej zakończeniu przeprowadzonych u pracowników narażonych na ADCA nie różniły się istotnie od wyników u tych nienarażonych. Pomiar spirometryczne wykazały jednak, że średnie zmiany wartości  $FEV_1$  i FVC przed zmianą roboczą i po niej zmniejszały się zarówno w grupach narażonych, jak i nienarażonych, chociaż były większe wśród narażonych zarówno dla  $FEV_1$  ( $-0,087$  l vs.  $-0,048$  l), jak i dla FVC ( $-0,116$  l vs.  $-0,043$  l), ale różnice te nie były statystycznie istotne. W grupie narażonej spadki  $FEV_1$  i FVC przed zmianą roboczą i po jej zakończeniu wynosiły 2,3%  $FEV_1$  i 2,2% FVC. Spadek  $FEV_1$  istotnie różnił się od 0 ( $t = -2,27$ ,  $p = 0,040$  w teście  $t$  dla par). W przypadku  $FEV_1$  spadki były mniejsze wśród osób z objawami niż wśród pracowników bezobjawowych ( $-0,082$  l vs.  $-0,098$  l,  $p > 0,8$ ). W przypadku FVC spadek był ograniczony do pracowników z objawami ( $-0,182$  l vs.  $0,016$  l,  $p = 0,125$ ).

Oceniono, że w narażeniu bezpośrednim występował związek między wynikami testu czynnościowego płuc a ekspozycją, sugerujący tendencję do zwiększania się efektu pogorszenia czynności płuc wraz ze wzrostem narażenia, ale średni spadek  $FEV_1$  i FVC o 2–3% był nieistotny.

Praktyki pracy wśród obserwowanych pracowników były bardzo zróżnicowane. Ponieważ zakład działał, bazując na motywacyjnym systemie pracy, wysiłki mające na celu ograniczenie wycieków i postępowanie z materiałami w sposób zmniejszający uwalnianie substancji wdrażano w niewielkim stopniu. Kruszenie pustych worków, stukanie w pojemniki wagowe ADCA w celu usunięcia resztek materiału i wybieranie ręczne surowca przyczyniły się do uwalniania widocznych cząstek pyłu w pomieszczeniach roboczych. Ponadto zaobserwowano, że pracownicy używali sprężonego powietrza do wydmuchiwanie pyłu. Sposób, w jaki materiały były dodawane do mieszalników, również powodował osadzanie się pyłu na sprzęcie. Badacze NIOSH ocenili, że potencjał wywoływania uczulenia przez ADCA nie jest jasny, ale należy wprowadzić program nadzoru medycznego nad pracownikami narażonymi na ADCA ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia problemów z oddychaniem w wyniku ekspozycji na ten związek.

Whitehead i wsp. [15] ocenili narażenie na ADCA i objawy zdrowotne związane z pracą w zakładzie przetwórstwa tworzyw sztucznych, zwłaszcza przy formo-

waniu wtryskowym, wśród 242 pracowników zakładu, z których 227 poddało się badaniu spirometrycznemu. Narażeni na ADCA zgłaszali większą częstość objawów ze strony układu oddechowego niż pracownicy nienarażeni na tę substancję. Ryzyko współwystępowania objawów „świszczący oddech i duszność” oparte na częstości zgłaszanych symptomów było 6–8 razy mniejsze u osób pracujących w zakładzie, ale nienarażonych na ADCA ( $N = 34$ ), w porównaniu z tymi, którzy tam pracowali podczas jego stosowania ( $N = 136$ ).

Pomiary stężeń w powietrzu środowiska pracy wykonane w zakładzie ok. 7 mies. wcześniej wykazały, że stężenia ADCA w powietrzu wynosiły  $<1,8$   $mg/m^3$ , a indywidualne próbki powietrza zarejestrowały narażenie do  $0,0136$   $mg/m^3$  bez użycia masek oddechowych i do ok.  $0,280$   $mg/m^3$  przy ich użyciu.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w czynności płuc w całej populacji pracowników, analizując według działu (tj. byli pracownicy zajmujący się formowaniem wtryskowym, obecni pracownicy zajmujący się nim i nigdy niepracujący przy formowaniu wtryskowym). Badania spirometryczne wykazały obniżenie wartości  $FEV_1$  lub FVC o nie więcej niż 2% u 3 pracowników, którzy subiektywnie zgłaszali nasilenie objawów, takich jak kaszel lub świszczący oddech, w miejscu pracy. Autorzy stwierdzili, że mógł wystąpić efekt zdrowego robotnika. Stosunkowo krótki średni czas pracy na obecnym stanowisku formowania tworzywa (3,1 roku) oraz bardzo niski poziom zużycia ADCA w czasie przekrojowego badania (jego stosowanie zostało drastycznie zmniejszone 4–5 mies. przed oceną czynności płuc) wskazuje na potrzebę zachowania nieufności przy interpretacji tego wyniku [15].

Obecnym pracownikom zajmującym się formowaniem wtryskowym w zakładzie ( $N = 32$ ), prawdopodobnie od niedawna narażonych na działanie ADCA, porównano z 2 innymi grupami – z byłymi pracownikami zajmującymi się formowaniem wtryskowym (wcześniej narażeni) i tymi, którzy nigdy nie pracowali przy formowaniu wtryskowym (nigdy nienarażeni). Obecni pracownicy zajmujący się formowaniem wtryskowym byli porównywalni pod względem płci, rasy, wzrostu, palenia tytoniu, całkowitej liczby przepracowanych lat i odsetka osób cierpiących na astmę przed rozpoczęciem pracy w tym zakładzie z byłymi pracownikami zajmującymi się formowaniem wtryskowym i tymi, którzy nigdy nie pracowali przy formowaniu wtryskowym. Te 3 grupy nie były jednak porównywalne pod względem wieku, lat przepracowanych w tym zakładzie ani lat na obecnym stanowisku pracy.

Ocena narażenia pracowników zatrudnionych w zakładzie przetwórstwa tworzyw sztucznych przy czynnościach formowania wtryskowego (próbki indywidualne) [13–15], którzy byli narażeni na ADCA w stężeniu 0,001–0,368 mg/m<sup>3</sup> (średnio: 0,0361 mg/m<sup>3</sup>, średnie geometryczne stężenie wynosiło 0,00689 mg/m<sup>3</sup>), wykazała występowanie kaszlu (7/17 pracowników) i świszczącego oddechu (4/17).

Najwyższe stężenie (0,752 mg/m<sup>3</sup>) zarejestrowano u pracownika, który na swoim stanowisku pracy mieszał ADCA z żywicami plastycznymi i spoiwami, stosując jednocześnie maskę oddechową. W trakcie zmiany roboczej zauważono niewielkie, ale statystycznie istotne, spadki średniej wielkości FVC i FEV<sub>1</sub> u 17 operatorów form wtryskowych, zarówno przed zmianą, jak i po jej zakończeniu. Spadki te zaobserwowano, odpowiednio, w zakresie narażenia na substancję 0–0,020 mg/m<sup>3</sup>, 0,021–0,040 mg/m<sup>3</sup> oraz >0,040 mg/m<sup>3</sup>, tj. FEV<sub>1</sub>: –141 ml, –35 ml i –30 ml oraz FVC: –120 ml, –8 ml i –50 ml.

Objawy ze strony układu oddechowego zgłaszane przez pracowników zatrudnionych przy formowaniu wtryskowym były znacznie częstsze w porównaniu z personelem wszystkich innych działów. W przypadku obecnych pracowników zajmujących się formowaniem wtryskowym autorzy badania stwierdzili zwiększoną częstość podrażnień, takich jak pieczenie oczu, nosa lub gardła, co najmniej raz w miesiącu. Ponad 60% pracowników doświadczało 1 z 7 objawów, tj. podrażnienia, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, ucisku w klatce piersiowej, bólu głowy i wysypki skórnej, co najmniej raz w tygodniu.

Iloraz szans (*odds ratio* – OR) dla poszczególnych objawów wyniósł: kaszel – OR = 1,98 (p = 0,02), świszczący oddech – OR = 2,75 (p = 0,004) oraz ból głowy – OR = 1,82 (p = 0,04). Analiza regresji wieloczynnikowej przy uwzględnieniu czynników zakłócających, takich jak wiek, płeć, lata pracy, palenie i status palenia, wykazała zwiększoną częstość występowania kaszlu (OR = 2,61, p = 0,002), świszczącego oddechu (OR = 3,86, p < 0,0001) i bólu głowy (OR = 2,62, p < 0,001). W przypadku podrażnienia analiza ta wykazała znaczącą interakcję z aktualnym statusem palenia tytoniu (obecni palacze – OR = 5,05, p < 0,0002; niepalący obecnie – OR = 1,31, p < 0,57).

Porównanie objawów u osób pracujących przy wtryskarce i u pracowników innych działów również wykazało istotnie zwiększoną częstość występowania podrażnienia, kaszlu, duszności i bólu głowy u pracowników form wtryskowych. Podobnie porównanie między osobami obecnie i poprzednio pracującymi przy formowaniu

wtryskowym ze znanym narażeniem na ADCA oraz pracownikami obecnie i poprzednio pracującymi przy formowaniu wtryskowym bez znanego narażenia na ADCA wykazało znaczące różnice, które obejmowały zwiększoną częstość występowania świszczącego oddechu związanego z dusznością (OR = 7,8, p = 0,01), przewlekłego zapalenia oskrzeli (OR = 3,47, p = 0,02), świszczącego oddechu (na podstawie objawów zgłaszanych przez pracowników; OR = 16,32, p = 0,0001) i ucisku w klatce piersiowej (OR = 6,72, p = 0,02) [13–15].

Ferris i wsp. [23] opisali występowanie objawów ze strony dróg oddechowych u pracowników zakładu, gdzie szlifowano formy z ADCA – 10/11 pracowników uskarżało się na pojawienie się takich objawów związanych z pracą jak mokry kaszel, duszność, zmęczenie, skurcze nóg i kaszel nocny. Firma ta rozdrabniała różne inne materiały, w tym herbicyd, terpolimer nylonowy, sulfanilamid, tlenek glinu, bezpostaciową krzemionkę i włókno szklane. Ogólnie badania spirometryczne przeprowadzone w miejscu pracy pod koniec zmiany roboczej po 4-dniowym okresie wolnym od pracy wykazały zmniejszenie parametrów funkcji spirometrycznych u 3 pracowników: spadek w pierwszy poniedziałek był większy niż przez kolejne 2 dni (zmniejszenie FEV<sub>1</sub>, odpowiednio, o 21%, 8% i 10%; zmniejszenie FVC, odpowiednio, o 17%, 5% i 6%). W następny piątek i następny poniedziałek średnie spadki parametrów funkcji płuc były co najwyżej o połowę mniejsze u 4 pracowników.

Autorzy doszli do wniosku, że wdychanie drobno zmielonego pyłu ADCA powoduje nadmierną reaktywność płuc pracowników, a wyniki sugerują ostry efekt oddechowy, a nie przewlekłą chorobę układu oddechowego. Zmierzone stężenia ADCA wynosiły 0,7–2,1 mg/m<sup>3</sup>. Średnie średnice cząstek ADCA zmniejszyły się po szlifowaniu form i wynosiły 3,9 mm przed szlifowaniem i 2,2 mm po nim, co sugeruje, że proces ten może zwiększać ryzyko wdychania drobnego pyłu zawierającego ADCA [23].

W latach 1994–2000 w zakładzie produkcyjnym firmy Bayer AG Leverkusen pobrano 15 próbek powietrza na stanowisku pracy z prawdopodobnym narażeniem na ADCA (w odniesieniu do pyłu całkowitego ADCA) przy wykonywaniu czynności z maszyną napędzającą (7 stacjonarnych pomiarów w miejscu pracy i 8 pomiarów indywidualnych). Dziewięćdziesiąty percentyl narażenia na ADCA w miejscu pracy to 2,7 mg/m<sup>3</sup>, 50 percentyl – 0,32 mg/m<sup>3</sup>, natomiast średnia z 5 pomiarów wynosiła <0,04 mg/m<sup>3</sup>. Pracownicy napełniarki zostali wyposażeni w maski z filtrem typu P2 lub P1 w celu uniknięcia narażenia na pył ADCA.

Pracownicy zgłaszali dyskomfort związany z pracą. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic w wynikach badań czynności płuc między osobami narażonymi na ADCA a tymi nienarażonymi, jednak odpowiedzi w kwestionariuszu ujawniły istotny związek między objawami podrażnienia, takimi jak kaszel, świszczący oddech i duszność, a obecnym lub poprzednim zatrudnieniem na stanowisku operatora formy wtryskowej [27].

W dokumentacji ECHA identyfikującej ADCA jako substancję stwarzającą szczególnie duże obawy [8] cytowane są nieliczne dane pochodzące z krajowej bazy danych narażenia Wielkiej Brytanii (Health and Safety Executive, National Exposure Data Base), które zgłoszono w latach 1993–2009 (7 przypadków), wskazujące na występowanie narażenia zawodowego na ADCA w stężeniach 1,76–20,1 mg/m<sup>3</sup>, jednak nie podano żadnych istotnych szczegółów dotyczących skutków narażenia. Wskazano jedynie, że miało ono miejsce przy produkcji dyspersji ADCA w 2009 r. podczas rozpakowania, załadunku mieszalnika i wyjęcia pustych worków, podczas produkcji podłóg z PCW w 2003 r., gdzie miało miejsce granulowanie i proszkowanie, oraz w czasie mielenia i frezowania tworzywa sztucznego z ADCA w formach, a także podczas mielenia, mieszania na sucho i granulacji w latach 1995–1997 [8].

Podsumowując, w przeprowadzonych badaniach wykazano, że ADCA może wywołać astmę zawodową, której początkowe objawy mogą obejmować nieżyt nosa, zapalenie spojówek, świszczący oddech i kaszel. Stwierdzenie silnego związku niektórych objawów z okresami, podczas których ADCA był szeroko stosowany w formowaniu tworzywa sztucznego, wspiera pogląd, że odpowiada on za znaczną część objawów i potwierdza ich związek z pracą.

W badaniu Whiteheada i wsp. [15] w ogólnej grupie badanej świszczący oddech oraz duszność i ucisk w klatce piersiowej podczas pracy w dowolnym dziale były istotnie związane z obniżeniem skorygowanej wartości FEV<sub>1</sub>. Ponad 60% doświadczało objawu co najmniej raz w tygodniu w przypadku każdego z 7 objawów (tj. podrażnienia, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, ucisku w klatce piersiowej, bólu głowy, wysypki skórnej). Dla wszystkich objawów z wyjątkiem bólu głowy >70% pracowników wykazywało związki objawów z pracą – na podstawie pytań dotyczących obecności objawów przed rozpoczęciem pracy oraz zmniejszenia nasilenia zmian w weekendy i święta lub po przeniesieniu do innego działu.

W badaniu Ferrisa i wsp. [23] oceniono, że ADCA powodował spadki FEV<sub>1</sub> o 8–21% w ciągu zmiany ro-

boczej u pracowników produkcji narażonych na ADCA w średnim stężeniu 1,68 mg/m<sup>3</sup>. Slovak [26] rozpoznał astmę u 18,5% pracowników produkcji ADCA, co odpowiadało 28 osobom narażonym na pył ADCA w stężeniu 2–5 mg/m<sup>3</sup>.

W tabeli 2 podsumowano wyniki badań kwestionariuszowych i wyniki badań spirometrycznych w badanych populacjach osób zawodowo narażonych na ADCA.

## WNIOSKI

Astma jako choroba zawodowa jest powszechnie uznawana za ważne schorzenie ze względu na jej niezwykle uciążliwy i potencjalnie zagrażający życiu charakter. Na całym świecie ok. 16% nowych rozpoznanych przypadków astmy u dorosłych może być związanych z warunkami pracy. Wpływ na zdrowie dotkniętych nią osób i społeczeństwo jako całość jest porównywalny z wpływem kancerogenów, mutagenów i/lub substancji CMR, i jako taki uzasadnia włączenie ich w zakres artykułu 57(f) rozporządzenia REACH [28] jako substancji o bardzo wysokim ryzyku (*substances of very high concern* – SVHC) [29].

Alergia układu oddechowego stanowi istotny aspekt higieny pracy w przedsiębiorstwie. Wiąże się z dużą zachorowalnością i ze znacznymi kosztami ponoszonymi przez pracodawców. W przeciwieństwie do uczuleń skóry i alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, w przypadku których potwierdzono, że przyczyną alergii jest kilkaset substancji chemicznych, istnieje prawdopodobieństwo, że uczulenie alergiczne dróg oddechowych może potencjalnie powodować <80 substancji chemicznych.

Do powszechnych i lepiej scharakteryzowanych chemicznych alergenów oddechowych należą diizocyjaniany (DIC), sole chloroplatyny, bezwodniki kwasowe i niektóre barwniki reaktywne [30]. Można zauważyć, że ADCA wykazuje podobny mechanizm działania do DIC. Jest silnie elektrofilowym, niskcząsteczkowym związkiem chemicznym. W ujawnianiu się potencjału alergizującego DIC szczególną rolę odgrywa ich zdolność do wywoływania stresu oksydacyjnego poprzez tworzenie trwałych adduktów z glutationem i stymulację generowania reaktywnych form tlenu [31]. Po inhalacyjnym narażeniu na ADCA rozpuszczalna frakcja ADCA, która dociera do dolnych dróg oddechowych, może prowadzić do obniżenia stężenia zredukowanego glutationu ( $\gamma$ -glutamylcysteinylglycyna – GSH) w płynie pęcherzykowym lub do przesunięcia równowagi redoks GSH poprzez tworzenie utlenionego glu-

**Tabela 2.** Podsumowanie wyników badań kwestionariuszowych oraz wyników badań spirometrycznych w badanych populacjach osób zawodowo narażonych na 1,1'-azodi(formamid) (*1,1'-azodi(formamide), azodicarbonamide – ADCA*) [13–15,23,26,27]  
**Table 2.** Summary of questionnaire survey results and spirometric examination results in the studied populations of people professionally exposed to 1,1'-azodi(formamide) (*azodicarbonamide – ADCA*) [13–15,23,26,27]

Rok badania Year of study	Badana populacja Study population	Badani Participants [n]	Stężenie ADCA ADCA concentration	badanie kwestionariuszowe questionnaire study	Wynik Result	badanie spirometryczne spirometry test	Piśmiennictwo Reference
1981	pracownicy zakładu produkującego ADCA w latach 1966–1980 / employees of the plant producing ADCA in the years 1966–1980	N = 151 nadajal zatrudnionych pracowników / employees still employed	2–5 mg/m <sup>3</sup> (jako wartość średnia ważona) / (as weighted average value)	+ / + częstość występowania astmy wśród pracowników narażonych na ADCA wynosiła 18,5% / the prevalence of asthma among workers exposed to ADCA was 18.5%	- / - pomiar FEV <sub>1</sub> i FVC przed zmianą roboczą i po niej nie ujawniły problemów oddechowych; także w pomiarach PEF nie stwierdzono nieprawidłowości u 11 pracowników z wcześniejszymi objawami / measurements of FEV <sub>1</sub> and FVC before and after the work shift did not reveal any respiratory problems; also in PEF measurements, no abnormalities were found in 11 employees with previous symptoms	26	
1983–1984	pracownicy zakładu produkującego ADCA od 1970 r. / employees of the plant producing ADCA since 1970	N = 46	nie wykryto 3,6 mg/m <sup>3</sup> / not detected – 3.6 mg/m <sup>3</sup>	+ / + występowanie takich objawów jak podrażnienia błon śluzowych oczu i nosa, krwawienia z nosa, nocny kaszel, duszność, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz reakcje skórne u 11/46 (24%) pracowników / occurrence of symptoms such as eye and nose irritation, night cough, chest tightness, skin rash at 11/46 (24%) employees	+ / - niewielkie spadki FEV <sub>1</sub> i FVC w trakcie zmiany, ale nie różniły się one statystycznie znacząco od parametrów zmierzonych o osób nienarażonych na ADCA; zmiana FEV <sub>1</sub> była większa u osób z większym narażeniem osobistym niż wśród tych z narażeniem śladowym lub niewykrywalnym / slight decreases in FEV <sub>1</sub> and FVC during shift, but they were not statistically significantly different from parameters measured in people not exposed to ADCA; the change in FEV <sub>1</sub> was greater in those with higher personal exposures than among those with trace or undetectable exposures	13, 14	

1984	pracownicy zakładu produkującego ADCA od 1970 r. wykonujący czynności ważenia i zrzucania odpadów na wysypisko / employees of a plant producing ADCA since 1970 performing weighing and dumping waste to the landfill	N = 33 pracownicy używali jednorazowych masek oddechowych / workers used disposable respiratory masks	ważenie / weighing: 0,15–1,2 mg/m <sup>3</sup> zrzucanie odpadów / waste dumping: 0,59–4,8 mg/m <sup>3</sup>	+ / + objawy ze strony dolnych dróg oddechowych (kaszel, świszczący oddech lub duszność) zgłosiło 18/30 (60%) pracowników (p = 0,0004, test $\chi^2$ ) / lower respiratory tract symptoms (cough, wheezing or shortness of breath) were reported by 18/30 (60%) employees (p = 0.0004, $\chi^2$ test)  objawy ze strony oczu i górnych dróg oddechowych (zatkany nos/kichanie, swędzenie lub podrażnienie oczu, katar) zgłosiło 26/30 (87%) pracowników (p = 0,0001, test $\chi^2$ ) / eye and upper respiratory symptoms (stuffy nose/sneezing, itchy or irritated eyes, runny nose) were reported by 26/30 (87%) employees (p = 0.0001, $\chi^2$ test)	+ / – stwierdzono związek między wynikami testu czynnościowego płuc a ekspozycją, sugerujący tendencję do zwiększania się efektu pogorszenia narażenia, mimo że średni spadek FEV <sub>1</sub> i FVC o 2–3% był nieistotny / a correlation was found between pulmonary function test results and exposure, suggesting a tendency for the effect of lung function deterioration to increase with increasing exposure, although an average decrease in FEV <sub>1</sub> and FVC of 2–3% was insignificant	13,14
1983	pracownicy zakładu formowania tworzyw sztucznych / plastics molding facility	N = 242 (227 poddało się badaniu spirometrycznemu) / (227 underwent spirometry)	<1,8 mg/m <sup>3</sup>	+ / + większa częstość występowania kombinacji objawów ze strony układu oddechowego, takich jak „świszczący oddech i duszność” (6–8 razy), u osób narażonych na ADCA, w porównaniu z osobami nienarażonymi / higher incidence of combinations of respiratory symptoms such as “wheezing and shortness of breath” (6–8 times) in people exposed to ADCA compared to unexposed people	+ / – nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w czynności płuc w całej populacji pracowników / no statistically significant differences in lung function were observed in the entire employee population  badania spirometryczne wykazały obniżenie wartości FEV <sub>1</sub> lub FVC o nie więcej niż 2% u 3 pracowników, którzy subiektywnie zgłaszali nasilenie objawów, takich jak kaszel lub świszczący oddech / spirometry tests showed a reduction in FEV <sub>1</sub> or FVC value by no more than 2% in 3 employees who subjectively reported the severity of symptoms such as coughing or wheezing	15
1983	pracownicy zakładu formowania tworzyw sztucznych zatrudnieni przy formowaniu wtryskowym / plastics injection molding operators	N = 17	0,001–0,368 mg/m <sup>3</sup> (średnio / average: 0,0361 mg/m <sup>3</sup> )  średnie geometryczne stężenie / geometric mean concentration: 0,00689 mg/m <sup>3</sup>	+ / + występowanie kaszlu (7/17 pracowników) i świszczącego oddechu (4/17) / occurrence of cough (7/17 employees) and wheezing (4/17)  >60% badanych doświadczało 1 z 7 objawów, tj. podrażnienia, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, ucisku w klatce piersiowej, bólu głowy, wysypki skórnej, co najmniej raz w tygodniu / >60% of respondents experienced 1 of 7 symptoms, i.e., irritation, cough, wheezing, shortness of breath, chest tightness, headache, skin rash, at least once a week	+ / + niewielkie, ale statystycznie istotne spadki średniej wielkości FVC i FEV <sub>1</sub> / small but statistically significant decreases in mean FVC and FEV <sub>1</sub>	15

**Tabela 2.** Podsumowanie wyników badań kwestionariuszowych oraz wyników badań spirometrycznych w badanych populacjach osób zawodowo narażonych na 1,1'-azodi(formamid) (*1,1'-azodi(formamide), azodicarbonamide – ADCA*) [13–15,23,26,27] – cd.  
**Table 2.** Summary of questionnaire survey results and spirometric examination results in the studied populations of people professionally exposed to 1,1'-azodi(formamide) (*azodicarbonamide – ADCA*) [13–15,23,26,27] – cont.

Rok badania Year of study	Badana populacja Study population	Badani Participants [n]	Stężenie ADCA ADCA concentration	Wykliczenie Result	Piśmiennictwo Reference	
1971	pracownicy zatrudnieni przy szlifowaniu form z ADCA / workers employed in grinding molds from ADCA	N = 11	0,7–2,1 mg/m <sup>3</sup>	+ / + występowanie takich objawów związanych z pracą jak mokry kaszel, duszność, zmęczenie, skurcze nóg i kaszel nocny u 10/11 pracowników / occurrence of work-related symptoms such as wet cough, shortness of breath, fatigue, leg cramps and night cough in 10/11 workers	+ / + badania spirometryczne przeprowadzone w miejscu pracy pod koniec zmiany roboczej po 4-dniowym okresie wolnym od pracy wykazały zmniejszenie parametrów funkcji spirometrycznych u 3 pracowników / spirometric tests conducted at work at the end of the work shift after a 4-day period off work showed a decrease in spirometric function parameters in 3 employees	23
1994–2000	pracownicy zatrudnieni przy napełnianiu form z ADCA / workers employed in filling molds from ADCA	brak danych / no data	2,7 mg/m <sup>3</sup> (90 percentyl) / (90th percentile)	+ / + dyskomfort związany z pracą / work-related discomfort  odpowiedzi na kwestionariusz ujawniły istotny związek między objawami podrażnienia, takimi jak kaszel, świszczący oddech i duszność, a obecnym lub poprzednim zatrudnieniem / questionnaire responses revealed a significant association between irritation symptoms such as cough, wheezing and shortness of breath and current or previous employment	- / - nie zaobserwowano wyraźnych różnic w wynikach badań czynności płuc między osobami narażonymi na ADCA a tymi nienarażonymi / no significant differences in pulmonary function test results were observed between ADCA-exposed and unexposed individuals	27

FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa / forced expiratory volume in 1 second, FVC – natężona pojemność życiowa / forced vital capacity, PEF – szczytowy przepływ wydechowy / peak expiratory flow.  
 (+) – istnienie zależności / the existence of the dependency, (-) – brak zależności / no dependency.

tationu. Podobnie fagocytoza cząstek przez makrofagi pęcherzykowe może wywoływać odpowiedni efekt wewnątrzkomórkowy. Chociaż utlenianie GSH jest na ogół odwracalne, w przypadku nieodpowiedniej kompensacji może powodować stres oksydacyjny lub nasilać ten już istniejący [32,33].

Przegląd literatury potwierdził, że nie można też wykluczyć, iż ADCA wywołuje objawy astmy jedynie przez podrażnienie. Z jednej strony porównuje się przebieg reakcji alergicznej na ADCA do przebiegu obserwowanego po prowokacji DIC, z drugiej – podobną reakcję opisaną jako „postępująca”, tj. rozpoczynająca się natychmiast po prowokacji i osiągająca maks. po kilku godzinach, obserwowano również po ekspozycji na niektóre substancje drażniące, takie jak produkty czyszczące zawierające chlor oraz roztwory podchlorynów [34].

W żadnym z przypadków opisujących związek między ADCA a reakcjami oddechowymi nie podano źródła ani czystości chemicznej substancji użytej w testach prowokacyjnych. Możliwość współwystępowania drażniących substancji oddechowych i/lub alergenów oddechowych nie może więc być formalnie wykluczona, co sugeruje konieczność dalszych badań w tej dziedzinie w celu pełnego zrozumienia mechanizmów reakcji na ADCA i ewentualnego wykazania, że wywołuje on objawy astmy wyłącznie przez podrażnienie u osób z hiperreaktywnością oskrzeli.

Na przykład w badaniu Ferrisa i wsp. [23] objawy zgłaszane przez pracowników, takie jak mokry kaszel, duszność, zmęczenie, skurcze nóg i kaszel nocny, mogą być związane z ekspozycją na ADCA oraz inne używane substancje, takie jak herbicyd, terpolimer nylonowy, sulfanilamid, tlenek glinu, bezpostaciowa krzemionka i włókno szklane. Z jednej strony brak wiedzy na temat mechanizmu działania ADCA nie pozwala na jednoznaczne zróżnicowanie, czy powoduje on uczulenie dróg oddechowych, czy jego działanie uczulające jest związane z drażniącym działaniem chemicznym. Z drugiej strony przedstawione dane potwierdzają konieczność zaklasyfikowania go jako zawodowego alergenu oddechowego u ludzi.

Długotrwała zawodowa ekspozycja na ADCA może prowadzić do utrzymujących się przez lata objawów nadreaktywności oskrzeli. Dostępne są dowody na to, że może on wywołać astmę zawodową, której początkowe objawy obejmują nieżyt nosa, zapalenie spojówek, świszczący oddech i kaszel. Następnie mogą pojawić się takie objawy jak ucisk w klatce piersiowej, duszność oraz nocne napady kaszlu, a opóźnienie w ich wystąpieniu może wynosić nawet kilka lat.

Opisane przypadki, w których nadreaktywność oskrzeli występowała przez 6 mies. lub objawy astmy utrzymywały się przez co najmniej 7 lat po zaprzestaniu ekspozycji na ADCA [20,26], pokazują, że może on wywoływać długotrwałe skutki dla zdrowia układu oddechowego. Opóźnienie w pojawieniu się objawów z jego strony różniło się w różnych studiach przypadków – od natychmiastowego wystąpienia objawów zaraz po pierwszym narażeniu do 10 lat po nim [21]. W większości przypadków po okresie utajenia trwającym od kilku miesięcy do kilku lat następował nawrót objawów. Zaprzestanie ekspozycji na ADCA w wielu sytuacjach zmniejszyło skutki zdrowotne, ale prowokacja tą substancją jakiś czas później ponownie powodowała nawrót symptomów astmy [21]. W niektórych przypadkach zaobserwowano progresję objawów przy kontynuacji narażenia na ADCA, podczas gdy w innych – narażenie przerwano po wystąpieniu pierwszych objawów, co uniemożliwiło zaobserwowanie ich nasilenia. Wcześniejsza ekspozycja na alergeny, np. praca w piekarni, wydaje się przyspieszać wystąpienie symptomów [21]. Zauważono również złagodzenie objawów alergii podczas weekendowej przerwy w pracy [22].

Należy podkreślić, że pomimo braku dostępnych badań na zwierzętach potwierdzających właściwości uczulające ADCA został on zaklasyfikowany jako substancja o działaniu uczulającym na drogi oddechowe na podstawie danych dotyczących ludzi, co jest zgodne z kryteriami klasyfikacji wg rozporządzenia CLP dla tej klasy zagrożenia. Substancje klasyfikuje się jako działające uczulająco na drogi oddechowe (kategoria 1) w przypadku braku danych wystarczających do klasyfikacji w odpowiedniej podkategorii 1A lub 1B, jeżeli istnieją dowody, że substancja może wywołać u ludzi specyficzną nadwrażliwość układu oddechowego lub jeżeli istnieją pozytywne wyniki odpowiednich doświadczeń na zwierzętach. Dowody wskazujące, że substancja może prowadzić do swoistej nadwrażliwości układu oddechowego, pochodzą zwykle z obserwacji ludzi. W tym kontekście nadwrażliwość objawia się zwykle jako astma alergiczna, ale uwzględnia się również inne reakcje nadwrażliwości, takie jak nieżyt nosa lub zapalenie spojówek oraz zapalenie pęcherzyków płucnych. Warunkiem jest wystąpienie klinicznych objawów reakcji alergicznej, natomiast wykazanie mechanizmu immunologicznego nie jest konieczne [1].

Nie istnieją formalnie uznane i zatwierdzone badania ADCA na zwierzętach, które zostały wykorzystane do klasyfikacji pod względem działania uczulającego na drogi oddechowe. Ujemne wyniki uzyskano w teście

lokalnych węzłów chłonnych u myszy, w którym zastosowano formułacje ADCA w glikolu propylenowym w stężeniach 10%, 25% i 50%, oraz w teście maksymalizacji i teście Bühlera przeprowadzonych na świnkach morskich [8,10,11,35,36]. Te negatywne wyniki należy rozpatrywać w kontekście niskiej rozpuszczalności ADCA w używanych rozpuszczalnikach. Według Niemieckiej Komisji ds. Badania Zagrożeń Zdrowotnych Związanych ze Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy obecne badania inhalacyjne na zwierzętach nie są odpowiednie do oceny działania uczulającego drogi oddechowe, ponieważ u człowieka są one prawdopodobnie wrażliwsze niż u gryzoni [37].

W niektórych państwach europejskich na poziomie krajowym odnotowano choroby układu oddechowego, w tym astmę zawodową, po narażeniu na ADCA [8]. W krajowych bazach danych zarejestrowano go jako substancję powodującą astmę zawodową. Na przykład w brytyjskiej bazie danych Nadzór nad Chorobami Układu Oddechowego Związanymi z Pracą i Zawodowymi (Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Disease), obejmującej monitorowanie chorób zawodowych i związanych z pracą schorzeń układu oddechowego, w latach 1989–1997 zarejestrowano 7387 przypadków astmy zawodowej, w tym 30 w wyniku narażenia na ADCA [38]. W rejestrze chorób zawodowych Fińskiego Instytutu Zdrowia Zawodowego w latach 1986–2002 zgłoszono 9 przypadków astmy zawodowej w wyniku narażenia na ADCA na 5591 ogółem zgłoszonych przypadków [39]. Do oceny działania uczulającego wzięto pod uwagę następujące czynniki: ciężkość skutków zdrowotnych, ich nieodwracalność, brak bezpiecznego stężenia – działanie bezprogowe, troskę społeczną i pogorszenie jakości życia oraz opóźnienie skutków zdrowotnych.

Astmie i alergii skórnej zależnej od pracy można zapobiegać. Konieczne jest podjęcie działań prewencyjnych na wszystkich poziomach profilaktyki, szczególnie tej pierwotnej, jak np. higiena i edukacja pracowników czy stosowanie środków ochrony, zarówno technicznych, jak i indywidualnych. Powinna być także realizowana w przedsiębiorstwie profilaktyka wtórna, czyli odpowiednio prowadzony nadzór medyczny nad pracownikami. Nowe wyzwania dla służb medycyny pracy stwarza rosnąca liczba młodych pracowników cierpiących z powodu astmy lub alergii. Wciąż brakuje standardów postępowania z osobami atopowymi w przypadku narażenia na czynniki alergizujące w miejscu praktycznej nauki zawodu lub pracy [40,41].

Aby sprostać koniecznym oczekiwaniom prawnym w tym obszarze, należy spełnić wymagania rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym i warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac [42], które zalicza prace w narażeniu na działanie substancji lub mieszanin spełniających kryteria klasyfikacji jako uczulające na drogi oddechowe, kategoria 1, podkategoria 1A lub 1B (H334), oraz uczulające na skórę, kategoria 1, podkategoria 1A lub 1B (H317), do prac wzbronionych młodocianym, chyba że jest to niezbędne do ich kształcenia zawodowego, pod warunkiem że pracodawca łącznie: a) ograniczy pracę młodocianego do 2 dni w tygodniu i w czasie nie dłuższym niż 4 godz. na dobę poniżej wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń w powietrzu na stanowiskach pracy oraz wyposaży go w prawidłowo dobrany sprzęt ochronny dróg oddechowych, odzież i rękawice ochronne, odpowiednie do występujących w miejscu pracy substancji chemicznych i ich mieszanin niezależnie od poziomu stężeń tych substancji w powietrzu w środowisku pracy, b) uzyska specjalistyczną opinię lekarza medycyny pracy o braku przeciwwskazań u pracownika młodocianego do wykonywania prac w miejscu występowania substancji i ich mieszanin oraz pyłów wskazujących działanie uczulające na drogi oddechowe lub skórę.

Konieczne jest ściśle unikanie ekspozycji na ADCA w celu zapobieżenia progresji do trwałych objawów nadreaktywności i rozwoju wrażliwości na wcześniej tolerowane czynniki uczulające. Możliwymi konsekwencjami jest pogorszenie jakości życia w wyniku unikania narażenia oraz ograniczenia związane z koniecznością przyjmowania leków, przekwalifikowaniem pracownika lub bezrobociem – ze skutkami finansowymi dla osoby dotkniętej chorobą.

Trwają prace nad wyborem innych skutecznych środków spieniających alternatywnych dla ADCA, takich jak 1-tosylosemikarbazyd czy 5-fenylo-1H-tetrazol. Przy ich wyborze należy uwzględnić również aspekty toksykologiczne substancji, a niektóre z nich mogą być szkodliwe dla zdrowia człowieka lub środowiska. Żaden z ww. substytutów nie ma zharmonizowanej klasyfikacji zgodnie z rozporządzeniem CLP. Alternatywy fizyczne, takie jak azot, nadkrytyczny dwutlenek węgla i pentan, są również rozważane w zastosowaniach przemysłowych jako porofory. Zmiana środka spieniającego wymaga odpowiedniej adaptacji technicznej procesu. Istnieje konieczność dokładnego rozważenia różnych czynników, w tym technicznych, zdrowotnych i środo-



wiskowych, podczas wyboru alternatywnego środka spieniającego, aby z jednej strony zapewnić zdrowie i bezpieczeństwo pracownikowi, a z drugiej – jakość produktu końcowego [11].

W Polsce ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia dla substancji będących najczęstszą przyczyną astmy zawodowej, takie jak izocyjaniany, pył mąki, glutaraldehyd, pył drewna, związki chromu(VI) i niklu [43]. W przypadku ADCA brak jest bezpiecznego stężenia, które nie powinno spowodować szkód w stanie zdrowia pracownika. Przyjmując za skutek krytyczny zmniejszenie parametrów funkcji spirometrycznych płuc, stężenie wynoszące 0,036 mg/m<sup>3</sup> podane przez Whiteheada i wsp. [15] jest rozważane jako wartość LOAEC. Jeśli chodzi o objawy związane z pracą, które były subiektywne i zgłaszane przez pracowników, amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (Environmental Protection Agency – EPA) [44] oszacowała tzw. skorygowany LOAEC na poziomie 0,00689 mg/m<sup>3</sup> i oceniła, że nie można wyznaczyć wartości najwyższego poziomu bez obserwowanego działania toksycznego (NOAEC). Wyznaczyła także stężenie referencyjne dla ADCA na poziomie  $7 \times 10^{-6}$  mg/m<sup>3</sup> [44] na podstawie zgłaszanych przez pracowników skutków dla układu oddechowego, takich jak podrażnienie, kaszel, świszczący oddech, duszność i przewlekłe zapalenie oskrzeli, oraz uwzględniając spadki FEV<sub>1</sub> i FVC u narażonych na ADCA pracowników formowania wtryskowego. Ponadto EPA podkreśliła, że aby zabezpieczyć pracownika przed działaniem ADCA na drogi oddechowe, należy utrzymywać stężenie tej substancji na możliwym technologicznie najniższym poziomie. Komisja Niemiecka ds. Badania Zagrożeń Zdrowotnych Związanych ze Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy ustanowiła wartość maks. stężenia w miejscu pracy dla ADCA na poziomie 0,02 mg/m<sup>3</sup> na podstawie opisanych powyżej pomiarów wartości funkcji płuc [37].

#### Wkład autorów

**Koncepcja badań:** Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

**Metodyka badań:** Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Katarzyna Konieczko, Joanna Jurewicz

**Zbieranie materiału:** Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Katarzyna Konieczko

**Analiza statystyczna:** Małgorzata Kupczewska-Dobecka

**Interpretacja wyników:** Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

**Piśmiennictwo:** Małgorzata Kupczewska-Dobecka

#### PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. DzU UE L 353 z 2008 r. z późn. zm.
2. Dyrektywa Komisji 98/73/WE z dnia 18 września 1998 r. dostosowująca po raz dwudziesty czwarty do postępu technicznego dyrektywę Rady 67/548/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych. DzU UE L 305 z 1998 r.
3. The Advisory Committee on Safety and Health at Work [Internet]. Brussels: The Committee; 2021 [cited 2024 Mar 1]. Opinion on priority chemicals for new or revised occupational exposure limit values under EU OSH legislation. Doc. 006-21. Adopted on 26/05/2021. Available from: <https://circabc.europa.eu/ui/group/cb9293be-4563-4f19-89cf-4c4588bd6541/library/989e8222-d653-4879-83ee-9e9a237a1754/details>.
4. Mewhinney JA, Ayres PH, Bechtold WE, Dutcher JS, Cheng YS, Bond JA, et al. The fate of inhaled azodicarbonamide in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1987;8:372–381. <https://doi.org/10.1093/toxsci/8.3.372>.
5. Organisation of Economic Cooperation and Development [Internet]. Geneva: The Organization; 2001 [cited 2024 Mar 1]. SIDS initial assessment profile. Available from: <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=63d0dbd4-0374-4022-835d-eea671409f0e>.
6. Medinsky MA, Bechtold WE, Birnbaum LS, Bond JA, Burt DG, Cheng YS, et al. Effect of inhaled azodicarbonamide on F344/N rats and B6C3F1 mice with 2-week and 13-week inhalation exposures. *Fundam Appl Toxicol.* 1990;15:308–319. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(90\)90057-q](https://doi.org/10.1016/0272-0590(90)90057-q).
7. Lieshchova M, Logvinova V, Bilan M, Bohomaz A, Brygadyrenko V. Effect of azodicarbonamide on rats with a high-fat hypercaloric diet. *Acta Fytotechn Zootechn.* 2023;26(1): 15–27. <https://doi.org/10.15414/afz.2023.26.01.15-27>.
8. European Chemicals Agency (ECHA) [Internet]. Helsinki: The Agency; 2012 [cited 2024 Mar 1]. Annex XV dossier: Diazene-1,2-dicarboxamide [C,C'-azodi(formamide)] (ADCA). Proposal for identification of a substance as a CMR Cat 1A or 1B, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern. Available from: <http://echa.europa.eu/documents/10162/d9e11c88-481a-47a9-8fff-915b48086ddb>.

9. Bernhard D, Neumann E, Rothweiler A, Torres C, Yu J. The NIKE Challenge: Alternatives to Azodicarbonamide in Footwear Foams. Final report. Greener Solutions: A Safer Design Partnership [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 1]. Available from: [https://bcgc.berkeley.edu/sites/default/files/foamingagentnike\\_5449181\\_87735244\\_final\\_report.pdf](https://bcgc.berkeley.edu/sites/default/files/foamingagentnike_5449181_87735244_final_report.pdf).
10. European Chemicals Agency (ECHA) [Internet]. Helsinki: The Agency; 2010 (last update 2021) [cited 2024 Mar 1]. Registration Dossier C,C'-azodi(formamide). Available from: [https://chem.echa.europa.eu/100.004.229/dossier-view/ef81c6b3-e205-4b5c-883d-97911ef8bf91/dc6c4bad-dc97-44cd-b95d-09531ddd91b7\\_dc6c4bad-dc97-44cd-b95d-09531ddd91b7?searchText=azodicarbonamide](https://chem.echa.europa.eu/100.004.229/dossier-view/ef81c6b3-e205-4b5c-883d-97911ef8bf91/dc6c4bad-dc97-44cd-b95d-09531ddd91b7_dc6c4bad-dc97-44cd-b95d-09531ddd91b7?searchText=azodicarbonamide).
11. European Chemicals Agency (ECHA) [Internet]. Helsinki: The Agency; 2014 [cited 2024 Mar 1]. Background document for Diazene-1,2-dicarboxamide [C,C'-azodi(formamide)]. Available from: <https://echa.europa.eu/documents/10162/9a57b7ed-af10-4044-9904-bcb888e4cb23>.
12. Artykuł promocyjny. Środki spieniające – lepsza przyszłość dzięki ADCA [Internet]. Chem Biz. 2017;5(44) [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.chemiai.biznes.com.pl/artykuly/srodki-spieniajace-lepsza-przyszosc-dzieki-adca>.
13. Ahrenholz SH, Morawetz J, Liss G. Health hazard evaluation report National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) HETA834511547 [Internet]. 1985 [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults.xhtml?searchQuery=PB86105582>.
14. Ahrenholz SH, Anderson KE. Health hazard evaluation report National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) HETA 83-156-1622 [Internet]. 1985 [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/83-156-1622.pdf>.
15. Whitehead L, Robins T, Fine L, Hansen D. Respiratory symptoms associated with the use of azodicarbonamide foaming agent in a plastics injection moulding facility. *Am J Ind Med*. 1987;11:83–92. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700110109>.
16. PubChem [Internet]. Baza danych National Institutes of Health National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azodicarbonamide>.
17. Rice W, Turpin J, Huang M, et al. Azodicarbonamide inhibits HIV-1 replication by targeting the nucleocapsid protein. *Nat Med*. 1997;3:341–345. <https://doi.org/10.1038/nm0397-341>.
18. Vandeveld M, Witvrouw M, Schmit JC, Sprecher S, De Clercq E, Tassignon JP. Letter to the Editor: ADA, a Potential Anti-HIV Drug. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(7):567–568. <https://doi.org/10.1089/aid.1996.12.567>.
19. Malo J, Pineau L, Cartier A. Occupational asthma due to azobisformamide. *Clin Allergy*. 1985;15:261–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1985.tb02283.x>.
20. Kim CW, Cho JH, Leem JH, Ryu JS, Lee HL, Hong YC. Occupational asthma due to azodicarbonamide. *Yonsei Med J*. 2004;45:325–329. <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.2.325>.
21. Normand J, Grange F, Hernandez C, Ganay A, Davezies P, Bergeret A, et al. Occupational asthma after exposure to azodicarbonamide: report of four cases. *Br J Ind Med*. 1989;46:60–62. <https://doi.org/10.1136/oem.46.1.60>.
22. Valentino M, Comai M. [Occupational asthma caused by azodicarbonamide: clinical case]. *G Ital Med Lav*. 1985;7:97–99. Italian.
23. Ferris BG Jr, Peters JM, Burgess WA, Cherry RB. Apparent effect of an azodicarbonamide on the lungs. *J Occup Med*. 1977;19:424–425. <https://doi.org/10.1097/00043764-197706000-00012>.
24. Bonsall J. Allergic contact dermatitis to azodicarbonamide. *Contact Derm*. 1984;10:42–49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1984.tb00060.x>.
25. Yates V, Dixon J. Contact dermatitis from azodicarbonamide in earplugs. *Contact Derm*. 1988;19:155–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb05526.x>.
26. Slovak A. Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax*. 1981;36:906–909. <https://doi.org/10.1136/thx.36.12.906>.
27. Schlottmann U, Tomita K. SIDS Initial Assessment Report For SIAM 12. Azodicarboxamide. Germany BMU (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) and Japan Ministry of Foreign Affairs. Paris: France; 2001.
28. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. *DzUrz UE L 396 z 2006 r., s. 1–794 ze zm. – tekst skonsolidowany na dzień 01.03.2022.*
29. Pemberton MA, Arts J, Kimber I. Identification of true chemical respiratory allergens: Current status, limitations and recommendations. *Reg Toxicol Pharmacol*. 2024;147:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105568>.

30. Arts J, Kimber I. Azodicarbonamide (ADCA). A reconsideration of classification as a respiratory sensitiser. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;89:268–278. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.018>.
31. Lutz W, Pałczyński C. Advances in molecular immunotoxicology of occupational asthma induced by low molecular weight chemicals. *Int J Occup Med Environ Health.* 2003;16(4): 285–299.
32. Biswas SK, Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Mol Aspects Med.* 2009;30:60–76. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.07.001>.
33. Hoffman S, Nolin J, McMillan D, Wouters E, Janssen-Heininger Y, Reynaert N. Thiol redox chemistry: role of protein cysteine oxidation and altered redox homeostasis in allergic inflammation and asthma. *J Cell Biochem.* 2015;116:884–892. <https://doi.org/10.1002/jcb.25017>.
34. Burge PS, Moore VC, Robertson AS. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occ Med.* 2012;52:129–133. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr211>.
35. WIL Research Europe. Assessment of contact hypersensitivity to ADCA in the mouse (local lymph node assay). Project 506582, Substance 205850A. Hertogenbosch: WIL Research Europe B.V.; 2014.
36. Cary R, Dobson S, Ball E. Azodicarbonamide. World Health Organization & International Programme on Chemical Safety [Internet]. 1999 [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42200>.
37. Hartwig A, MAK Commission. Azodicarbonamide [MAK Value Documentation, 2017]. The MAK-Collect Occup Health Saf. 2018;3(3). <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12377e6318>.
38. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989–1997. *Occup Environ Med.* 2000;57:823–829. <https://doi.org/10.1136/oem.57.12.823>.
39. Piipari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986–2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1632–1637. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02386.x>.
40. Walusiak-Skorupa J, Pałczyński C. Jak zapobiegać alergii zawodowej. Łódź: Instytut Medycyny Pracy; 2011.
41. Walusiak-Skorupa J, Pałczyński C. Profilaktyka alergii zawodowej. Łódź: Instytut Medycyny Pracy; 2010.
42. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym i warunków ich zatrudniania przy niektórych z tych prac. DzU z 2023 r., poz. 1240.
43. Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z 2018 r., poz. 1286 z późn. zm.
44. Environmental Protection Agency [Internet]. Cincinnati: The Agency; 2014 [cited 2024 Mar 1]. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Azodicarbonamide (CASRN 123-77-3) Superfund Health Risk Technical Support Center National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. EPA/690/R-14/002F. Available from: <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Azodicarbonamide.pdf>.
45. Nava C, Beretta F, Elena A, Ghizzi A, Pattarin R, Villa L. [Allergic dermatitis caused by enriching agents and other flour additives]. *Med Lav.* 1983;74:376–379. Italian.