

Jolanta Eliza Pietranek

ŻYWICE EPOKSYDOWE A KONTAKTOWE ZAPALENIE SKÓRY

EPOXY RESIN SYSTEMS AND CONTACT DERMATITIS

Wojewódzki Ośrodek Medycyny Pracy, Opole

STRESZCZENIE

Wyprysk kontaktowy jest jedną z głównych przewlekłych chorób skóry, stanowi narastający problem zdrowotny na całym świecie. Występowanie tej jednostki wzrasta w ostatnich latach. Wpływa ona istotnie na życie pacjentów i ich produktywność zawodową. Żywice epoksydowe są częstą przyczyną zawodowego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Mają niezwykle szeroki zasięg zastosowań handlowych. Żywice epoksydowe zawierają połączenia epoksydowych monomerów, utwardzaczy, reaktywnych rozcieńczalników i/lub różnorodnie inne dodatki. Uczulenie w wyniku ekspozycji zawodowej powodują nie tylko żywice, ale też utwardzacze i reaktywne rozcieńczalniki. Ten artykuł prezentuje niekorzystne skutki ekspozycji na epoksydy. Med. Pr. 2007;58(3):265–271

Słowa kluczowe: związki epoksydowe, utwardzacze, kontaktowe zapalenie skóry, skutki zdrowotne

ABSTRACT

Contact dermatitis is the major chronic skin disease that represents a global health problem. Its prevalence has been significantly increasing in the latest decades. Contact dermatitis substantially alters the social life of patients and affects their work productivity. Epoxy resin systems are a frequent cause of occupational allergic contact dermatitis. Epoxy resins have an extremely wide range of commercial applications. Epoxy resin systems include combinations of epoxy monomers, hardeners, reactive diluents, and/or a vast array of other additives. In occupational settings, sensitization occurs not only to resins, but also to hardeners and reactive diluents. In this article adverse effects of epoxy resin systems are discussed. Med Pr 2007;58(3):265–271

Key words: epoxy resin systems, hardeners, contact dermatitis, health effects

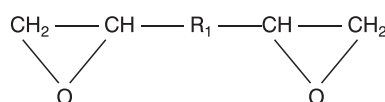
Adres autorki: Wierzbowa 2h/14, 47-224 Kędzierzyn-Koźle, e-mail: Jola123@pharmanent.com.pl

Nadesłano: 17.10.2006

Zatwierdzono: 03.01.2007

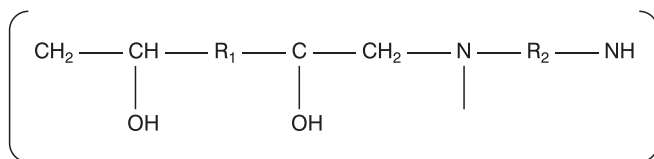
WSTĘP

Żywice epoksydowe (ŻE) są tworzywami chemo-utwardzalnymi, których podstawą jest trójczłonowy pierścień 1,2-epoksyd, zwany grupą oksiranową lub epoksydową. W Polsce są produkowane pod nazwą Epidianów. W USA stosuje się produkty epoksydowania olefin — żywice cykloalifatyczne o wielkości cząsteczek 340–12 000 daltonów. Żywice utwardzone nie zawierają grup epoksydowych, są indywidualnymi związkami chemicznymi (żywice cykloalifatyczne-ditlenek dicyklopentadienu, ditlenek winylocykloheksenu, izocyjanuran triglicydyłowy) lub mają budowę polimeryczną (dianowe żywice epoksydowe, epoksynowolaki, epoksydowe oligomery butadienu) (1). Składnikami tworzyw epoksydowych są żywice (ryc. 1, 2), plastyfikatory (ftalan dibutyłu), reaktywne rozcieńczalniki (eter fenylowoglicydyowy), utwardzacze karboksylowe (bezwodniki ftalowy i maleinowy — ryc. 3), aminy alifatyczne (dietylenotriamina, trietylenoczteroamina, etylenodiamina, trietanoloamina, diamina izoforonowa), aminy cykliczne (N-fenylendiamina, diaminodifenylometan, heksametylenoczteroamnia).



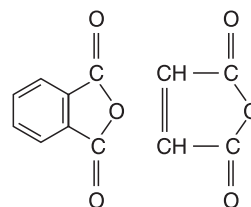
Ryc. 1. Żywica nieutwardzona.

Fig. 1. Non-cured resins.



Ryc. 2. Żywica utwardzona.

Fig. 2. Cured resins.



Ryc. 3. Bezwodniki: ftalowy i maleinowy.

Fig. 3. Anhydrides: phthalic and maleic.

Żywice epoksydowe używane są jako matryce w kompozytowych materiałach konstrukcyjnych, powłoki izolacyjne i antykorozyjne, kleje, lakiery, laminaty, pianki i farby. Cechuje je duża wytrzymałość mechaniczna, oporność chemiczna, stabilność termiczna, bardzo dobre właściwości elektroizolacyjne, doskonała adhezja do metali oraz mała nasiąkalność wodą. Właściwości te osiąga się w wyniku procesu utwardzenia ŻE, który pozwala na otrzymanie z oligomerów produktów usieciowanych. Nowe cele modyfikacji tych polimerów, to: nadanie właściwości luminescencyjnych, pozwalających na wykorzystanie jako diody elektroluminescencyjne (LED) i właściwości optycznie liniowych, umożliwiających stosowanie w charakterze materiałów do zapisów holograficznych, modyfikowanie procesów sieciowania na drodze wykorzystania promieniowania elektromagnetycznego. Nowym kierunkiem badań jest zastosowanie dendrymerycznych i silnie rozgałęzionych polimerów (hyperbranched — HB) jako modyfikatorów żywic epoksydowych (2). Żywice dianowe otrzymywane są metodą bezpośrednią w wyniku polikondensacji silnieuczułającej epichlorohydryny (1,2-epoksy-3-chloropropanu) z bisfenolem A, czyli dianem (4,4-izopropylidenodifenol) w środowisku alkalicznym przy użyciu wodorotlenku sodowego.

Usieciowanie przestrzenne następuje w wyniku reakcji chemicznej zawartych w żywicy grup funkcyjnych z odpowiednio dobranym utwardzaczem, czyli środkiem sieciującym. Im większy jest ciężar cząsteczkowy żywicy tym mniej zawiera ona grup epoksydowych, które znajdują się tylko na obu końcach cząsteczek. Utwardzanie przeprowadza się w temperaturze pokojowej (na zimno), w 80–100°C (na ciepło), w 120–180°C (na gorąco). Większość utwardzaczy reaguje z grupami epoksydowymi dzięki zawartości w swej strukturze aktywnych atomów wodoru. Bezwodniki kwasowe (BK) reagują także z grupami wodorotlenowymi, co zwiększa gęstość usieciowania. Wzrost lepkości układu powoduje powstawanie makrocząsteczek rozgałęzionych. Osiągnięcie punktu żelu stanowi moment, w którym powstają struktury przestrzenne usieciowane. W wyniku reakcji utwardzania następuje kontrakcja, czyli zmniejszenie objętości mieszaniny, co określamy chemicznym skurczem utwardzenia, do którego zwykle dołącza się fizyczny skurcz utwardzenia związany z obniżeniem temperatury mieszaniny do temperatury pokojowej.

Proces sieciowania BK zachodzi długotrwale w wysokiej temperaturze. Żywice epoksydowe sieciowane BK pozbawione są naprężeń wewnętrznych oraz wykazują dużą stabilność termiczną i właściwości izolacyj-

ne. W przebiegu procesu utwardzania następuje ciągły spadek zawartości grup epoksydowych i bezwodnikowych oraz ciągły wzrost zawartości grup diestrowych, co stanowi skutek przyłączania BK do drugorzędowej grupy alkoholowej żywicy epoksydowej z wytworzeniem kwaśnego eteru, którego grupa karboksylowa reaguje następnie z grupą epoksydową z utworzeniem nowej drugorzędowej grupy alkoholowej. Utworzona grupa wodorotlenowa reaguje w sposób identyczny jak poprzednio z BK, czego efektem jest powstanie rozgałęzionych, a następnie usieciowanych struktur. Bilans grup funkcyjnych w procesie utwardzania wypada na niekorzyść grup epoksydowych, ponieważ reagują one z grupami alkoholowymi, w wyniku czego powstają wiązania eterowe. Estryfikacja ma duże znaczenie tylko wówczas, gdy utwardzanie przebiega pod wpływem katalitycznym grup karboksylowych w wysokiej temperaturze. W układzie absolutnie bezwodnym niezawierającym grup alkoholowych lub karboksylowych oraz zanieczyszczeń o działaniu katalitycznym BK nie reagują w ogóle ze związkami epoksydowymi. Niemożność bezpośredniej reakcji BK z grupami epoksydowymi jest skutkiem oporności utwardzania BK cykloalifatycznych żywic epoksydowych, które nie zawierają grup alkoholowych, dlatego do rozpoczęcia tych procesów niezbędne jest wprowadzenia do układu alkoholu, np. gliceryny. W produkcji istotne jest przyspieszenie reakcji utwardzania żywic epoksydowych BK, gdzie aminy trzeciorzędowe są użyte jako przyspieszacze, inicjując reakcje jonowe, których efektem jest wzrost łańcucha, który przerywa się przez zetknięcie makrokatjonu i mikroanionu z wydzieleniem cząsteczki aminy NR₃, inicjującej następnie nowy łańcuch kinetyczny. BK używane do utwardzania żywic epoksydowych, klasyfikujemy pod kątem ich struktury na sześć grup: związki o strukturze I — bezwodnik maleinowy, metylomaleinowy (cytrakonowy), chloromaleinowy, dichloromaleinowy, związki o strukturze II — bezwodnik bursztynowy, metylobursztynowy, dodecenylobursztynowy, związki o strukturze III — bezwodnik ftalowy, tetrahydroftalowy, metyloftalowy, chlorotetrahydroftalowy, heksahydroftalowy, związki o strukturze IV — bezwodnik endometylenotetraftalowy, metyloendometylenotetrahydroftalowy, heksachloroendometylenotetrahydroftalowy oraz addukt dienowy α-terpinenu z bezwodnikiem maleinowym, związki o strukturze V — bezwodnik (dibezwodnik) piromelitowy i cyklopentanotetrakarboksylowy, związki o strukturze VI — bezwodnik (dibezwodnik) benzofenonotetrakarboksylowy i inne (3,4).

BIOLOGICZNE DZIAŁANIE TWORZYW EPOKSYDOWYCH

Żywice epoksydowe w czasie syntezy i sieciowania mogą wywoływać zmiany skórne o charakterze wyprysku kontaktowego, po krótkiej ekspozycji zawodowej. Częstość alergii na ŻE waha się od 0,5% do 3,5%. Wyprysk cechuje długotrwały przebieg nawet po zaprzestaniu narażenia oraz oporność terapeutyczna. W obrazie klinicznym dominują rozległe rumieniowo-złuszczające ogniska chorobowe, wykazujące tendencję do erytrodermii, zwykle utrzymujące się przez całe życie. Samoistne wyleczenie lub wywołanie trwałej tolerancji jest mało prawdopodobne, a pamięć immunologiczna jest niezwykle długotrwała (5). Wyprysk epoksydowy występuje u posadzkarzy zatrudnionych przy wykonywaniu samopoziomujących wylewek podłogowych (6).

Wyniki prac szwedzkich ujawniają, że problem zawodowego kontaktowego zapalenia skóry (OCA) powodowanego składnikami komponentów epoksydowych jest dalece niedoszacowany. Wiarygodna ocena częstości OCA możliwa jest przy testowaniu narażonych, specjalnie przygotowaną zawodową serią testów płatkowych. Porównanie wyników testowania płatkową serią zawodową i europejskim standardem płatkowym wykazało, że blisko 50% pracowników z OCA zostało nierozpoznanych w europejskim standardowym zestawie płatkowym (7). Jako skutki ekspozycji na epoksydy i ich składniki opisywane są rumień wielopostaciowy, pokrzywka kontaktowa, bielactwo i zmiany imitujące ogniska twardzinopodobne (8–10). Uczulać mogą same żywice, ich utwardzacze, plastyfikatory, reaktywne rozcieńczalniki, pigmenty (11). Badani wrażliwi na Epidian 410 mają zawsze dodatnią próbę z Epidianem 5.

Do silnie alergizujących składowych niektórych żywic zaliczamy eter diglicydowy bisfenolu A, bisfenol F (dihydroksydifenylometan), eter diglicydowy bisfenolu F oraz składowe olejków immersyjnych, używanych w mikroskopii — eter 1,4-butanediolo-diglicydyłowy i żywicę cykloheksyloepoksydową. Najsilniej alergizują żywice o krótkich łańcuchach, ponieważ grupy epoksydowe epichlorohydryny są obecne tylko w końcowych cząsteczkach tego związku i ich liczba w jednostce masy jest tym większa, im łańcuch jest krótszy. Całkowicie utwardzone dianowe żywice epoksydowe są fizjologicznie obojętne, a surowe są substancjami drażniącymi, szkodliwymi dla organizmów wodnych, zwłaszcza ryb. Utwardzacze z grupy amin alifatycznych: trietylenoczteroamina (TECZA), dietylenotriamina, silnie alergizują i drażnią, natomiast rzadziej alergizują etylenodiamina, trietanoloamina i diamina izoforonowa. TECZA

(utwardzacz Z-1) sieciuje w temperaturze pokojowej, uczula bezpośrednio w wyniku zetknięcia ze skórą i, jako alergen lotny powodujący nadwrażliwość na odległość w miejscach odkrytych, daje odczyny krzyżowe z dietylenotriaminą oraz z etylenodiaminą (EDA), która jest używana jako stabilizator kremów leczniczych i stanowi składową aminofiliny. Podawanie tego leku może powodować u nadwrażliwych na trietylenoczteroaminę odczyny alergiczne (3).

Bachanek i wsp. donoszą, że narażenie na utwardzacze żywic epoksydowych, płynne żywice epoksydowe i rozpuszczalniki w środowisku pracy może powodować utratę zębów u pracowników. W obserwowanej grupie narażonych, produkujących laminaty, oceniano stan uzębienia. Pracownicy cechowali się szybką utratą zębów (74%). Znamienność statystyczna dotyczyła zębów 46 i 27 oraz 16, a także 21 i 23, a najrzadsza utrata zębów w badanej populacji dotyczyła siekaczy (12).

Poliaminy alifatyczne powodują uczulenia w znacznym większym stopniu niż bezwodniki kwasowe. Cechą znamioną bezwodników jest wywoływanie reakcji w czterech mechanizmach immunologicznych według Gella i Coombsa. Szczególnie szkodliwy jest bezwodnik maleinowy (BM), którego istota działania miejscowego polega na adsorpcji wody i koagulacji białek tkanki łącznej z martwicą włócznie. Inhalowanie par BM silnie podrażnia błony śluzowe dróg oddechowych, szybko rozwijają się objawy podrażnienia oczu, gardła, kaszel, biegunka i wymioty, a w ciągu 12 godzin zapalenie oskrzeli z rozsianymi rżeniami nad polami płucnymi oraz odoskrzelowym zapaleniem płuc. Wymienione objawy może poprzedzać IgE-mediowana pokrzywka (13). Cechy uszkodzenia oczu utrzymują się około 6 tygodni, a zejściem zmian jest bliznowacenie tęczęwki. BM przypisuje się działanie stukrotnie silniejsze od bezwodnika ftalowego, a w kwestii działania na oczy podaje się, że jest silniejsze od iperytu, sproszkowany ma działanie analogiczne, lecz silniejsze.

Zetknięcie się BM z suchą skórą jest stosunkowo bezpieczne, ale na skórze wilgotnej powstają oparzenia, spowodowane błyskawiczną reakcją uwodnienia bezwodnika, który przechodzi w silnie żrący kwas maleinowy. BM w wysokich dawkach powoduje zatrucia i uszkadza narządy mięsiste. Wykazuje szczególne powinowactwo do nerek, co wynika ze zdolności przyłączania przez BM związków zawierających wolną grupę sulfhydrylową, upośledza spalanie pośrednich związków cyklu Krebsa (L-ketoglutaranu, cytrynianu, pirogronianu, jabłczanu) powodując uszkodzenie bliższej części kanalików nerkowych, objawiające się gliko-

zurią, fosfaturią, aminoacidurią, poliurią, zaburzeniami elektrolitowymi. Uwodniony BM może wywołać objawy podobne do zespołu De Toni-Fankoni-Debre, określanego u dorosłych zespołem Milkmana. Objawy tego zespołu, takie jak: glikozuria, fosfaturia, hiperaminoaciduria nerkowa uogólniona, hiperchloremia, kwasica, hipofosfatemia są wynikiem pełnego bloku resorpcji zwrotnej związków wchłanianych w kanalikach krętych pierwszorzędowych (14).

Opisano przypadek astmy oskrzelowej z towarzyszącą anemią hemolityczną u pracownika narażonego na BM. Rola przyczynową przypisano IgE specyficznej indukowanej przez koniugaty BM i albuminy surowicy. Opanowanie procesu chorobowego uzyskano przez zastosowanie w terapii łączonej sterydami, plazmaferezą i transfuzją krwi (15,16). Doniesienia z piśmiennictwa wskazują na rolę przyczynową BM w alergicznym, kontaktowym zapaleniu skóry (17). Może on alergizować w różnych układach strukturalnych. Stwierdzono, że nienasycone poliestry cementu, stanowiące kondensat alkoholi wielowodorotlenowych i BM z reaktywnymi rozcieńczalnikami mogą być przyczyną uczulenia kontaktowego, wywołanego maleinianem dietylenoglikolowym (18). Rodzaj fizycznej formy żywic modyfikowanych BM decyduje o nasileniu reakcji nadwrażliwości. Kwas maleoprimarowy (MPA) jest alergenem kontaktowym, powstałym w wyniku modyfikowania kalfonii BM i występuje w dwóch postaciach — amorficznej i krystalicznej. Krystaliczna forma MPA jest słabszym alergenem kontaktowym niż jego forma amorficzna. Różnica w nasileniu odczynu alergicznego wynika z odmiennej biodostępności form fizycznych MPA (19,20).

Proces modyfikacji żywic przyczynił się do zidentyfikowania nowego antygeny kontaktowego — 13,14(beta) kwasu epoksyabietynowego. Zdolność wywoływania uczuleń przez ten epoksyd była porównywalna do wcześniej zidentyfikowanego alergenu kontaktowego kwasu 15-hydroperoksyabietynowego. Tworzenie kompletnych antygenów może następować poprzez formę epoksydów, tj. reakcję z białkiem skóry w wyniku rozpadu wiązania nadtlenkowego lub w sposób bezpośredni. Obserwacje pokazują, że możliwe jest formowanie kilku antygenów kontaktowych z jednego haptenu (21). W procesie produkcji BM używany jest katalizator wanadowy, w przypadku którego opisano u eksponowanego pracownika objawy ogólne i z zakresu układu oddechowego, pod postacią gorączki, obwodowego wzrostu granulocytów obojętnochłonnych i neutrofilowego zapalenia pęcherzyków płucnych (22).

Jones i wsp. wykazali, że czynnikiem ryzyka uczulenia na bezwodniki jest podatność genetyczna, związana z obecnością antygenów zgodności tkankowej HLA-DQ 5 i HLA-DR 1 (23). Bezwodnik trimelitowy (BT) reaguje w czterech patomechanizmach sensybilizacji typu I z udziałem przeciwciał klasy IgE, które mogą mieć postać: łączenia specyficznej determinanty kompleksu bezwodnik-białko nośnikowe z cząsteczkami IgE, zakotwiczonymi na powierzchni mastocytów i bazofili, reakcji bezwodnika z IgE na powierzchni mastocytów, a następnie mostkowania przez IgG przeciwciał IgE, modyfikacji IgE przez bezwodnik i w tej postaci łączenia z receptorami dla IgE na powierzchni mastocytów i bazofili oraz mechanizmu tworzenia dimerów lub trimerów IgE, uwalniających histaminę z mastocytów. Wśród relewantów klinicznych narażenia na bezwodniki opisuje się Późny Zespół Oddechowy (late respiratory systemic syndrome — LRSS), gdzie mechanizm uszkodzenia wynika z działania destrukcyjnego na tkankę płucną kompleksu złożonego z bezwodnika, przeciwciał klasy IgA i IgG oraz chorobę płuc przebiegającą z niedokrwistością, PDA (pulmonary disease anemia) o mechanizmie tworzenia kompleksu „bezwodnik-białko nośnikowe” ze swoistym przeciwciałem, czego wynikiem jest uszkodzenie z aktywacją układu dopełniacza oraz naciekiem limfocytów (24). Lauerma i wsp. wskazują na zdolność BT do jednoczesnego wyzwalania pokrzywki kontaktowej i kontaktowego zapalenia skóry (25). Arts i wsp. potwierdzili rolę BT jako skórno-oddechowego czynnika uczulenia (26).

Właściwości astmogenne wykazują dibezwodniki i polibezwodniki, ponieważ posiadają co najmniej dwie reaktywne grupy chemiczne. Reakcja dibezwodnika z białkami zachodzi w wyniku reakcji z pojedynczym azotem aminowym, obecnym w reszcie aminokwasowej łańcucha polipeptydowego białka, w efekcie czego powstaje cykliczna zasada Schiffa. W odróżnieniu monobezwodniki, jak bezwodnik kwasu octowego, pozbawione są potencjału astmogennego. Bezwodnik kwasu octowego zawiera w swojej strukturze dwie grupy funkcjonalne, ale nie tworzy wiązań krzyżowych z białkami. Potwierdzono zależność między strukturą chemiczną bezwodników a aktywnością astmogenną eksperymentami prowadzonymi na zwierzętach, które immunizowano wstrzyknięciem doskórnym bezwodników kwasowych. Powstałe koniugaty bezwodników z albuminą surowiczą, inicjowały produkcję swoistych przeciwciał w klasie IgE, IgG, IgG1, IgG2, a uzyskane poziomy swoistych przeciwciał wykazały zróżnicowany potencjał immunogeny. Zauważono, że wpływ struk-

tury chemicznej na proces tworzenia przeciwciał łączy się z podstawieniem jednego z wodorów w cząsteczce bezwodnika przez grupę metylową (27).

Ulrich i wsp. identyfikowali na modelu mysim profile ekspresji cytokin w alergii kontaktowej, występujące w wyniku ekspozycji środowiskowej na BT, dinitrochlorobenzen (DNCB), glutaraldehyd, formaldehyd. Zaobserwowano zarówno indukcję profilu cytokin Th1 (IL-2, β -INF, γ -INF), jak i Th2 (IL-4, IL-10), różniącą się kinetyką sekrecji cytokin w okresie indukcji i wyzwalania alergii kontaktowej. Oba profile cytokinowe są uniwersalną konsekwencją skórno-podania alergenów kontaktowych, jednak polaryzacja odpowiedzi immunologicznej przez limfocyty T związana jest z uprzywilejowaniem substancji chemicznych do wywołania kontaktowej albo oddechowej alergii (28).

Dearman i wsp. analizowali wkład CD4+ i CD8+ w profilach wydzielniczych cytokin w wyniku ekspozycji na BT i DNCB. Wysokie poziomy IL-4 i IL-10 były wynikiem stymulacji przez BT, a niższe przez DNCB, co zależne było od obecności komórek CD4+. Wysoka koncentracja INF- γ , związana z alergenami kontaktowymi, wiązała się z komórkami CD4+. Niskie poziomy INF- γ jako efekt ekspozycji na BT łączono w dużej mierze albo całkowicie z komórkami CD8+. Uzyskane dane wskazują, że typ 2 odpowiedzi cytokinowej został wywołany zarówno przez kontaktowe, jak i oddechowe alergeny chemiczne, ale INF- γ był produkowany przez CD4+ komórki w przypadku alergenów kontaktowych lub w dużej mierze przez CD8+ komórki w przypadku oddechowych alergenów (29).

Hopkins i wsp. udowodnili, że substancje chemiczne tworzą wiązania kowalencyjne z białkami surowicy lub komórkowymi. Zaobserwowano, że DNCB wybiórczo reagował z białkami komórkowymi, a BT z białkami surowicy, co wskazuje, że alergeny pobudzające typ 1 profilu wydzielniczego cytokin wiążą się wybiórczo z białkami komórkowymi, a te prowokujące typ 2 profili cytokin preferują wiązanie z białkami surowicy (30). Ahlfors i wsp. sugerowali, że addukty między aminokwasami nukleofilowymi a bezwodnikami kwasowymi jako struktury chemiczne wpływają na rodzaj odpowiedzi immunologicznej. Zdolność bezwodnika heksahydroftalowego (HHPA) do tworzenia adduktu z cysteiną białka nośnikowego pozwala na rozwinięcie kontaktowego zapalenia skóry, natomiast tworzenie adduktu z lizyną wyzwała I typu alergii, w tym rozumieniu struktura chemiczna adduktów może być uznana za marker określonego rodzaju ekspozycji środowiskowej (31).

HHPA tworząc wiązania kowalencyjne z białkami endogennymi, preferuje pewne miejsca wiążące. Kristiansson i wsp. w swoich badaniach znaleźli 7 miejsc wiążących HHPA do albuminy ludzkiej surowicy — Lys(137) (domeny IB), Lys(190), Lys(199) i Lys(212) (domena IIA), Lys(351) (domena IIB) i Lys(432) i Lys(436) (domena IIIA). Identyfikacja potencjalnych struktur chemicznych alergenów pozwoli rozwijać metody biologicznego monitorowania narażenia na HHPA poprzez analizę peptydów typsynowych, zawierających te miejsca wiążące (32). W obserwacji Drexlera i wsp. poziomy IgE specyficzne dla koniugatów z bezwodnikiem metyltetrahydroftalowym (MTHPA) nie asocjowały z metabolitami przesuwanymi do moczu, natomiast IgG specyficzne taką asocjację wykazywały, a nadwrażliwość narastała wraz z wydłużaniem czasu narażenia (33). Rosgvist i wsp. oceniali relacje „ekspozycja–odpowiedź” HHPA i metylheksahydroftalowego (MHHPA) oraz przydatność białek addytywnych surowicy (TPPA) tych bezwodników jako biomarkerów narażenia i ryzyka. Nie stwierdzono korelacji między poziomami adduktów TPPA HHPA a TPPA MHHPA, natomiast ekspozycja na HHPA wiązała się z obecnością specyficznej IgE i IgG, a ekspozycja na MHHPA z obecnością specyficznej IgG. U badanych stwierdzono symptomy ze strony nosa (27%), oczu (21%), oskrzeli (11%) i krwawienia z nosa (8%). Największe nasilenie objawów nosowo-ocznych miało miejsce w przypadku ekspozycji na HHPA. Narażenie na HHPA korelowało zarówno z obecnością określonych przeciwciał w surowicy, objawami chorobowymi, jak i poziomami adduktów w surowicy krwi. Zależności te pojawiły się przy poziomach adduktów 40 fmol/ml w surowicy (34).

Dla oszacowania trafności TPPA jako biomarkerów narażenia na bezwodniki, analizowano toksykokinetykę moczowych metabolitów i hemoglobinowych związków addytywnych w procesie eliminacji. Poziomy TPPA dobrze korelowały z poziomami metabolitów w moczu oraz z hemoglobinowymi związkami addytywnymi. Czas eliminacji jako okres połowicznego rozpadu TPPA wynosił 22 dni dla HHTP i 24 dni dla MHHPA. Badania te wykazały, że poziomy TPPA HHPA i TPPA MHHPA są doskonałym biomarkerem dla długich okresów narażenia na bezwodniki (35). Ekspozycja na stężenie 20 μg MHHPA/ m^3 w powietrzu korespondowała z około 140 nmol kwasu MHHP/mmol kreatyniny w moczu i 40 nmol kwasu MHHP/litr surowicy.

Uzyskane wyniki potwierdziły, że kwas MHHP w moczu i surowicy doskonale monitorują biologiczne narażenie na MHHPA (36). U narażonych na bezwod-

nik MTHPA odnotowano statystycznie znamienne relacje między ekspozycją a objawami oczno-oskrzelowymi i obecnością specyficzną IgE i IgG. Pracownicy z obecnością specyficzną IgG mieli bardziej suchy kaszel i wyraźnie mniej objawów o charakterze nadreaktywności oskrzelowej, a atopicy częściej kichali (37). Ocena zależności „narażenie-symptomy” w odniesieniu do bezwodników u eksponowanych na stężenia w 6–39 g/m³, potwierdziła obecność objawów przy poziomie narażenia < 10 µg/m³. Palenie papierosów, atopia i pojawienie się alergii IgE-specyficznej u uczulonych pracowników zwiększały ryzyko wystąpienia symptomów ze strony oczu, gardła i nosa.

Autorzy wskazali na potrzebę ustanowienia zawodowego progu stężenia bezwodników na poziomie 5 µg/m³ (38). Intensywność ekspozycji zawodowej oceniana monitoringiem powietrznym (koncentracja w mg/m³) i biologicznym (metabolity w moczu w nmol/mmol kreatyniny) w przełożeniu na dane kliniczne pozwala klasyfikować obszary ekspozycji i szacować w ich obrębie skutki biologiczne. Wielokierunkowość i złożony mechanizm działań biologicznych epoksydów i ich składników w procesie indukcji chorobowej wymusza konieczność stosowania i udoskonalania specjalnych procedur ograniczania ryzyka zawodowego zgodnie z aktualnym poziomem wiedzy.

PIŚMIENNICTWO

1. Czub P., Bończa-Tomaszewski Z., Penczek P., Pieliowski J.: *Chemia i technologia żywic epoksydowych*. Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 2002
2. Schab-Balcerzak E., Masa-Aki K.: Sieciowanie żywicy epoksydowej rozgałęzionym poliamidem. *Polimery* 2005;50:262
3. Kieć-Świerczyńska M.: *Alergologia w praktyce*. T. IV. Alergia kontaktowa. Mediton, Łódź 2005
4. Domański W.: Dianowe żywice epoksydowe — zagrożenia czynnikami chemicznymi. *Bezp. Pr.* 2004;9:16–20
5. Gliński W., Rudzki E.: *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002
6. Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B.: Alergia kontaktowa na tworzywa epoksydowe, na podstawie materiału Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. *Med. Pr.* 2003;52:145–148
7. Ponten A., Carstensen O., Rasmussen K., Gruvberger B., Isaksson M., Bruze M.: Epoxy-based production of wind turbine rotor blades: occupational contact allergies. *Dermatitis* 2004;15:33–40
8. Akita H., Washimi Y., Akamatsu H., Yoshimasa F., Kayoko M.: Erythema multiforme like occupational contact dermatitis due to bisphenol A. *Contact Dermatitis* 2001;45:305
9. Sasseville D.: Contact urticaria from epoxy resin and reactive diluents. *Contact Dermatitis* 1998;38:57–58
10. Kumar A., Freeman S.: Leukoderma following occupational allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1999;41:94–98
11. Bray P.G.: Epoxy resins. *Occup. Med.* 1999;14:743–758
12. Bachanek T., Samborski D., Chalas R., Wolanska E.: Evaluation of teeth loss among workers in the laminate and composite materials department of aircraft factory. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2005;12:325–329
13. Kanerva L., Alanco K.: Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis*, 2000;42:170–172
14. Bober A., Sagan J.: Patologia narządów wewnętrznych w doświadczalnym zatruciu bezwodnikiem kwasu maleinowego. *Biul. SSE Woj. Katowickiego* 1970;59:171–177
15. Jackson J., Jones A.H.: Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br. J. Ind. Med.* 1993;50:191–192
16. Gannon P.F., Sherwood Burge P., Hewlett C., Tee R.D.: Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br. J. Ind. Med.* 1992;49:142–143
17. Minamoto K., Nagano M., Yonemitsu K., Futatsuka M.: Allergic contact dermatitis from unsaturated polyester resin consisting of maleic anhydride, phthalic anhydride, ethylene glycol and dicyclopentadiene. *Contact Dermatitis* 2002;46:62–63
18. Pfaffli P., Jolanki R., Estlander T., Tarvainen K., Kanerva L.: Identification of sensitizing diethyleneglycol maleate in a two-component polyester cement. *Contact Dermatitis* 2002;46:170–173
19. Nilsson A.M., Gafvert E., Nilsson J.L., Karlberg A.T.: Different physical forms of maleopimaric acid give different allergic responses. *Contact Dermatitis* 2002;46:38–43
20. Gafvert E., Bordalo O., Karlberg A.T.: Patch testing with allergens from modified rosin (colophony) discloses additional cases of contact allergy. *Contact Dermatitis* 1996;35:290–298
21. Gafvert E.: Allergenic components in modified and unmodified rosin. Chemical characterization and studies of allergenic activity. *Acta Derm. Venerol. Suppl. (Stockh)* 1994;184:1–36
22. Vandenplas O., Binard-Van Cangh F., Gregoire J., Brumagne A., Larbanos A.: Fever and neutrophilic alveolitis caused by a vanadium based catalyst. *Occup. Environ. Med.* 2002;59:785–787
23. Jones M.G., Nielsen J., Welch J., Harris J., Welinder H., Bensryd I. i wsp.: Association of HLA-DQ5 and HLA-DR1 whit sensitization to organic acid anhydrides. *Clin. Exp. Allergy* 2004;34:812–816
24. Wittczak T., Górski P.: Alergicznie uwarunkowane schorzenia dróg oddechowych spowodowane zawodowym narażeniem na bezwodniki kwaśne. *Med. Pr.* 1997;48:687–694

25. Lauerma A.I., Fenn B., Maibach H.I.: Trimellitic anhydride-sensitive mouse as an animal model for contact urticaria. *J. Appl. Toxicol.* 1997;17:357–360
26. Arts J.H., Kuper C.F., Spoor S.M., Bloksma N.: Airway morphology and function of rats following dermal sensitization and respiratory challenge with low molecular weight chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998;15:66–76
27. Lutz W., Pałczyński C.: *Immunotoksykologia*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2005
28. Ulrich P., Grenet O., Bluemel J., Vohr H.W., Wiemann C., Grundler O. i wsp.: Cytokine expression profiles murine contact allergy: T helper 2 cytokines are expressed irrespective of the of contact allergen. *Arch. Toxicol.* 2002;75:470–479
29. Dearman R.J., Moussavi A., Kemeny D.M., Kimber I.: Contribution of CD4+ and CD8+ T lymphocyte subsets to the cytokine secretion patterns induced in mice during sensitization to contact and respiratory chemical allergens. *Immunology* 1996;89:502–510
30. Hopkins J.E., Naisbitt D.J., Kitteringham N.R., Dearman R.J., Kimber I., Park B.K.: Selective haptenation of cellular or extracellular protein by chemical allergens: association with cytokine polarization. *Chem. Res. Toxicol.* 2005;18:375–381
31. Ahlfors S.R., Kristiansson M.H., Lindh C.H., Jonsson B.A., Hansson C.: Adducts between nucleophilic amino acids and hexahydrophthalic anhydride, a structure inducing both types I and IV allergy. *Biomarkers* 2005;10:321–335
32. Kristiansson M.H., Lindh C.H., Jonsson B.A.: Determination of hexahydrophthalic anhydride adducts to human serum albumin. *Biomarkers* 2003;8:343–359
33. Drexler H., Jonsson B.A., Goen T., Nielsen J., Lakemeyer M., Welinder H.: Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000;73:228–234
34. Rosqvist S., Nielsen J., Welinder H., Rylander L., Lindh C.H., Jonsson B.A.: Exposure-response relationships for hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides with total plasma protein adducts as biomarkers. *Scand. J. Work Environ. Health* 2003;29:297–303
35. Rosqvist S., Johannesson G., Lindh C.H., Jonsson B.A.: Total plasma protein adducts of allergenic hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides as biomarkers of long-term exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 2001;27:133–139
36. Lindh C.H., Jonsson B.A., Welinder H.: Biological monitoring of methylhexahydrophthalic anhydride by determination of methylhexahydrophthalic acid in urine and plasma from exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1997;70:128–132
37. Nielsen J., Welinder H., Horstmann V., Skerfving S.: Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br. J. Ind. Med.* 1992;49:769–775
38. Nielsen J., Welinder H., Bensryd I., Rylander L., Skerfving S.: Ocular and airway symptoms related to organic acid anhydride exposure—a prospective study. *Allergy* 2006;61:743–749