*Jolanta Walusiak[1],*
*Ewa Wągrowska-Koski[2],*
*Cezary Pałczyński[1]*

# OCENA SKUTKÓW ZDROWOTNYCH ZAWODOWEJ EKSPOZYCJI NA CYTOSTATYKI U PERSONELU MEDYCZNEGO W ŚWIETLE OBOWIĄZUJĄCEJ PROFILAKTYKI: BADANIE PRZEKROJOWE*

HEALTH EFFECTS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CYTOSTATICS IN MEDICAL PERSONNEL IN THE LIGHT OF COMPULSORY PROPHYLACTICS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

[1] Z Kliniki Chorób Zawodowych i Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej
Kierownik kliniki i ośrodka: dr hab. med. *C. Pałczyński*
[2] Z Przychodni Chorób Zawodowych
Kierownik przychodni: lek. *E. Wągrowska-Koski*
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. *J. Nofera* w Łodzi

**Streszczenie** Celem pracy była ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u pracowników służby zdrowia. Badaniem objęto grupę 104 pracowników oddziałów chemioterapii oraz grupę kontrolną 103 osób zatrudnionych w oddziałach niestosujących tych leków.

U wszystkich badanych przeprowadzono takie badania, jak: badanie lekarskie przy użyciu kwestionariusza, morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym krwinek białych, podstawowe badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby i nerek. Badanie lekarskie i podstawowe badania laboratoryjne wskazały na występowanie zagrożenia zdrowotnego, szczególnie w odniesieniu do zgłaszanego w wywiadzie nadmiernego wypadania włosów (59,6% w grupie narażonej vs. 10,7% w grupie kontrolnej) oraz ciężkich wad wrodzonych u ich potomstwa (odpowiednio 4/84 ciąże i 1/169 ciąż).

Wyniki przeprowadzonych badań wykazują, że częstość występowania odchyleń w zakresie podstawowych badań laboratoryjnych, wykonywanych jako rutynowe, w grupie osób narażonych na cytostatyki, jest podobna do częstości stwierdzanej w grupie kontrolnej. Może to oznaczać zbyt małą czułość standardowych badań laboratoryjnych lub brak skutków zdrowotnych stwierdzanych tymi badaniami. Podwyższona częstość wad wrodzonych u potomstwa kobiet narażonych na cytostatyki może stanowić przeciwwskazanie do zatrudniania w takim narażeniu kobiet planujących zajście w ciążę, a przynajmniej powinna się wiązać ze stosowaniem dodatkowych ochron osobistych podczas pracy przez te osoby. Med. Pr. 2003; 54 (3): 229—236

Słowa kluczowe: cytostatyki, eskpozycja zawodowa, skutki zdrowotne

**Abstract** The aim of the study was to evaluate health effects of occupational exposure to antineoplastic drugs. The study group comprised 104 cytostatic-exposed health care workers employed in departments of chemotherapy; the control group consisted of 103 non-exposed workers employed in wards where cytostatics were not used.

A questionnaire survey and routine laboratory assays (morphology, liver and kidney tests) were performed in all subjects.

The exposed subjects reported hair loss significantly more frequently than controls (50.6% vs. 10.7%, respectively) Moreover, serious congenital defects were more frequent in the study group than in controls (4/84 pregnancies vs. 1/169 pregnancies, respectively).

In conclusion, the results of the study did not reveal any significant differences in routinely performed tests between the subjects exposed to cytostatics and controls. This may be due to low sensitivity of laboratory tests or to the absence of health effects induced by antineoplastic drugs. Because of an increased frequency of congenital effects, women who plan conception should not be exposed to cytostatics or at least this group of women should use any possible individual protectors at work. Med Pr 2003; 54 (3): 229—236

Key words: cytostatics, occupational exposure, health effects

Nadesłano: 4.04.2003
Zatwierdzono: 6.05.2003
Adres autorów: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail: jolantaw@imp.lodz.pl

## WSTĘP

Od połowy lat 60. pojawiają się doniesienia o potencjalnej toksyczności cytostatyków dla personelu oddziałów chemioterapii, zwłaszcza dla osób przygotowujących i podających takie leki oraz sprzątających gabinety zabiegowe i sale chorych otrzymujących onkostatyki (1).

Grupami zawodowo narażonymi na działanie leków cytostatycznych w lecznictwie są lekarze, farmaceuci, pielęgniarki i personel pomocniczy (1). Istnieje możliwość wchłaniania cytostatyków w drogach oddechowych i przez skórę. Niektóre z nich są bardzo łatwo absorbowane przez nieuszkodzoną skórę, wnikają w lipidy warstwy podskórnej, skąd dostają się do krwioobiegu (2). Manipulowanie lekami – otwieranie ampułek, przygotowywanie roztworów do iniekcji, odpowietrzanie strzykawek – może powodować przedostanie się preparatu do powietrza i wchłanianie w układzie oddechowym, a przypadkowe zanieczyszczenie skóry lekiem – wnikanie przez skórę. Przezskórne wchłanianie cytostatyków może wystąpić także w wyniku sprzątania przedmiotów i powierzchni zanieczyszczonych wydalinami (mocz, wymiociny) pacjentów po chemioterapii, a także podczas bezpośredniego kontaktu z pacjentem (pot). U osób palących papierosy, czy spożywających posiłki np. w miejscach przygotowywania leków do iniekcji znaczenie może mieć również ekspozycja

* Praca wykonana w ramach umowy z MziOS nr 225/99 pt. „Ocena skutków zawodowego narażenia na cytostatyki w wybranej grupie personelu medycznego", kierownik umowy: lek. E. Wągrowska-Koski oraz w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową nr IMP 12.1 pt. „Ocena skutków zdrowotnych zawodowego narażenia na cytostatyki u personelu medycznego". Kierownik tematu: dr hab. med. *C. Pałczyński.*

drogą doustną. Badanie przeprowadzone w 1998 r. w jednym z amerykańskich szpitali ujawniło obecność mierzalnych ilości cytostatyków w 75% próbek pobranych ze stołów i w 65% próbek pobranych z podłóg w pomieszczeniach, gdzie przygotowywano takie leki (3).

Niejednokrotnie podejmowano próby określenia stopnia ryzyka zdrowotnego zawodowego narażenia na cytostatyki. Niektóre z doniesień informują o zagrożeniu dla pracowników eksponowanych na leki przeciwnowotworowe, inne zaprzeczają istnieniu takiego niebezpieczeństwa (4–7). Dzięki zastosowaniu w praktyce odpowiednich regulacji prawnych dotyczących stosowania cytostatyków, wyeliminowano wprawdzie ryzyko wystąpienia skutków toksycznych, ale wciąż istnieje możliwość mutagennego, teratogennego, kancerogennego i alergizującego wpływu tych leków. Wszyscy badacze są zgodni, że ryzyko wystąpienia skutków zdrowotnych w istotny sposób zmniejsza się, jeśli produkcji, podawaniu leków cytostatycznych oraz opiece nad pacjentem oddziału chemioterapii towarzyszy przestrzeganie zasad bezpieczeństwa i higieny pracy oraz ustalonych przepisów (8). W Polsce zasady postępowania przy stosowaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19.06.1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej (9) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31.08.2000 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej (9,10). Celem badania, którego wyniki prezentowane są poniżej, było określenie ryzyka zagrożeń zdrowotnych dla osób zawodowo narażonych na cytostatyki poprzez ocenę ich stanu zdrowia w porównaniu z grupą kontrolną pracowników służby zdrowia za pomocą metod badawczych obecnych w zakresie obowiązującej profilaktyki.

## MATERIAŁ I METODY

### Typ badania

Badanie o charakterze przekrojowym. Wszystkie dane uzyskane w trakcie realizacji badania traktowano jako poufne. Dane osobowe i dane dotyczące miejsca zatrudnienia poszczególnych uczestników zostały zakodowane w celu zapewnienia maksymalnego udziału w badaniu i rzetelności uzyskanej informacji.

### Grupy badane

**Grupa osób zawodowo narażonych na cytostatyki** – 104 pracowników (lekarzy, pielęgniarek i salowych) zatrudnionych w 4 oddziałach chemioterapii w Łodzi.

**Grupa kontrolna** – 103 pracowników (lekarzy, pielęgniarek i salowych) zatrudnionych w oddziałach chorób wewnętrznych na terenie Łodzi, nienarażonych na cytostatyki

### Badanie lekarskie z użyciem kwestionariusza

Badanie przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza, zawierającego pytania o dane demograficzne, przebieg pracy zawodowej ze szczególnym uwzględnieniem okresu narażenia na leki przeciwnowotworowe (włączając w to częstość podawania leków w ciągu dnia, rodzaj podawanych leków, stosowanie zabezpieczeń i ochron osobistych), występowanie obecnie i w przeszłości: wzmożonego wypadania włosów, zmian w obrębie paznokci (łamliwość, kruchość, pobruzdowanie), zmian skórnych (w tym wzmożonej podatności na występowanie podbiegnięć krwawych), krwawień do przewodu pokarmowego; patologicznych odchyleń morfologii krwi obwodowej i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby i nerek; rozpoznanych chorób i przyjmowanych leków. Kwestionariusz obejmował także szczegółowy wywiad położniczy (przebyte ciąże, porody, poronienia oraz stan zdrowia urodzonych dzieci), również dotyczący partnerek mężczyzn zatrudnionych w narażeniu na cytostatyki. Ponadto uwzględniono także nałóg palenia tytoniu oraz wywiad rodzinny w kierunku choroby nowotworowej.

### Badania laboratoryjne

- Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym krwinek białych.
- OB.
- Określenie poziomów mocznika, kreatyniny, bilirubiny, aminotrasferaz (asparaginowej ASPAT i alaninowej ALAT), γ-glutamylotranspeptydazy (GGTP), czasu i wskaźnika protrombinowego (oznaczenia w surowicy).
- Badanie ogólne moczu.

### Analiza statystyczna

Istotność różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania badanych cech oceniono przy użyciu testu Mann-Whitneya.

## WYNIKI

Badaniem ankietowym objęto 104 osoby narażone zawodowo na cytostatyki, w tym 20 lekarzy, 59 pielęgniarek, 25 salowych oraz 103 osoby z grupy kontrolnej, w tym 19 lekarzy, 60 pielęgniarek i 24 salowe. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I. Współczynniki udziału w badaniu wynosiły odpowiednio 91% dla grupy narażonych i 86% dla grupy kontrolnej. Większość badanych w obydwu grupach stanowiły kobiety (96,2% i 95,1%), przeważnie w okresie rozrodczym. W grupie kontrolnej mniej rozpowszechniony był nałóg palenia tytoniu (36,9%) niż w grupie osób narażonych (45,2%).

Dane z wywiadu chorobowego uczestników badania przedstawiono w tabeli II. Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi w grupie narażonej były zmiany w przydatkach skóry: wzmożone wypadanie włosów (60% vs. 10,7% w grupie kontrolnej), zmiany w obrębie paznokci (47,1% vs. 44,7%).

Ponadto uzyskano osobniczy i rodzinny wywiad dotyczący chorób nowotworowych. Żaden z uczestników badania nie zgłosił przebytej czy też obecnej choroby nowotworowej, a 42 z grupy narażonej i 44 z grupy kontrolnej (40% vs.

**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy personelu medycznego pracującego w narażeniu na cytostatyki (N = 104) i grupy kontrolnej (N = 103)
**Table I.** Characteristics of the study group exposed to cytostatics (N = 104) and the controls group (N = 103)

| | Grupa pracowników narażonych na cytostatyki<br>Exposed | | Grupa kontrolna<br>Controls | |
|---|---|---|---|---|
| | średnia ± SD<br>Mean ± SD | przedział/%grupy<br>Range/% of the group | średnia± SD<br>Mean ± SD | przedział/% grupy<br>Range/% of the group |
| Wiek (lata)<br>Age (yrs) | 38,6 ± 10,3 | < 21; 61> | 42,1 ± 8,5 | <22; 60> |
| Płeć<br>Sex | | | | |
| kobiety<br>females | 100 | 96,2% | 98 | 95,1% |
| mężczyźni<br>males | 4 | 3,8% | 5 | 4,8% |
| Zawód<br>Occupation | | | | |
| lekarz<br>physician | 20 | 19,3% | 19 | 18,4% |
| pielęgniarka<br>nurse | 59 | 56,7% | 60 | 58,3% |
| salowa<br>ward attendant | 25 | 24,0% | 24 | 23,3% |
| Staż ogółem (lata)<br>Total seniority (yrs) | 17,9 ± 10,5 | <5; 44> | 20,7 ± 8,9 | <1; 37> |
| Staż w narażeniu na cytostatyki (lata)<br>Years of exposure to cytostatics | 11,0 ± 9,3 | <0,1; 35> | 0 | 0 |
| Nałóg palenia tytoniu<br>Active smokers | 47 | 45,2% | 38 | 36,9% |
| Czas trwania nałogu (lata)<br>Years of smoking | 18,0 ± 6,7 | <6; 28> | 20,1 ± 4,6 | <6; 25> |
| Liczba wypalanych papierosów dziennie<br>The number of cigarettes smoked | 13,7 ± 5,5 | <5, 20> | 14,2±5,5 | <5; 20> |
| Wzrost (cm)<br>Height | 163 ± 5,9 | <150; 178> | 164,1 ± 6,2 | <152; 182> |
| Masa ciała (kg)<br>Body weight | 64 ± 11,5 | <47; 110> | 65,2 ± 11,2 | <45; 100> |

42,7%) było obarczonych pozytywnym wywiadem rodzinnym (w tym chorobę nowotworową u krewnych pierwszego stopnia podało odpowiednio 20 i 26 osób).

Analiza danych uzyskanych ze szczegółowego wywiadu położniczego ujawniła znaczny odsetek ciężkich wad wrodzonych u potomstwa osób narażonych na cytostatyki w porównaniu z grupą kontrolną (4,8 % ogólnej liczby odnotowanych ciąż w okresie pracy w narażeniu vs. 0,6% wszystkich ciąż osób z grupy kontrolnej) (tab. III). Wskaźnik stwierdzony w grupie narażonej jest wysoki, zarówno w odniesieniu do grupy kontrolnej, jak i do populacji generalnej, w której dla ciężkich wad nie przekracza kilku promili. W grupie narażonej także poronienia samoistne były częstsze (8,3% vs. 5,3%) niż w grupie kontrolnej, jednakże nie osiągnęły one znamienności statystycznej.

Analiza statystyczna ujawniła ponadto, że spośród wszystkich uzyskanych danych jedynie skargi na wzmożone wypadanie włosów były znamiennie częstsze w grupie osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną.

W tabeli IV zestawiono częstości występowania odchyleń w badaniach laboratoryjnych w analizowanych grupach. W grupie narażonej częściej stwierdzano obniżoną liczbą erytrocytów (3,8% vs. 0%) oraz leukocytozę bez cech infekcji (6,7% vs. 2,9%), aczkolwiek różnice te nie były znamienne statystycznie. Częstość występowania pozostałych parametrów laboratoryjnych w zakresie wartości patologicznych była podobna w obu grupach lub wyższa w grupie kontrolnej. Między innymi w każdej z grup u 14 osób stwierdzono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych czynności wątroby. Ponadto u 9 osób z grupy narażonej i u 47 osób z grupy kontrolnej stwierdzono cechy infekcji układu moczowego. Nie stwierdzono odchyleń w wynikach badań poziomów mocznika i kreatyniny w surowicy.

Reasumując, jedyną cechą różnicującą badane grupy, która osiągnęła znamienność statystyczną, były skargi na wzmożone wypadanie włosów w grupie osób narażonych.

## OMÓWIENIE

Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje, że zawodowe narażenie na cytostatyki wiąże się z zagrożeniem zdrowia pracowników, zwłaszcza, jeśli pracują bez właściwych zabezpie-

**Tabela II.** Dane z wywiadu chorobowego personelu medycznego zatrudnionego w narażeniu na cytostatyki (N = 104) i grupy kontrolnej (N = 103)
**Table II.** Anamnestic data of the study group exposed to cytostatics (N = 104) and the controls group (N = 103)

| Wywiad chorobowy<br>Anamnesis | Grupa pracowników narażonych na cytostatyki<br>Exposed | | Grupa kontrolna<br>Controls | |
|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % |
| Zmiany skórne<br>Skin symptoms | | | | |
| – prawdopodobnie alergiczne<br>– probably allergic | 27 | 25,96 | 22 | 21,4 |
| – inne<br>– of other etiology | 10 | 9,61 | 25 | 24,3 |
| w tym powodowane przez cytostatyki<br>including cytostatics-induced | 4 | 3,84 | – | |
| Wypadanie włosów<br>Hair loss | 62 | 59,61* | 11 | 10,7 |
| Zmiany paznokci<br>Changes in the nails | 49 | 47,12 | 46 | 44,7 |
| Krwawienia z dziąseł<br>Gums bleeding | 11 | 10,58 | 21 | 20,4 |
| Krwawienia z przewodu pokarmowego<br>Digestive tract bleeding | 5 | 4,81 | 11 | 10,7 |
| Wzmożona skłonność do siniaczenia<br>Bleeding/bruise tendency | 16 | 15,38 | 18 | 17,5 |
| Choroby wątroby i nerek<br>Liver and kidneys diseases | | | | |
| – kamica nerek<br>– nephrolithiasis | 8 | 7,69 | 10 | 9,7 |
| – Kamica pęcherzyka żółciowego<br>– cholelithiasis | 4 | 3,84 | 2 | 1,9 |
| – WZW<br>– Viral hepatitis | 4 | 3,84 | 4 | 3,9 |
| – inne<br>– others | 4 | 3,84 | 9 | 8,7 |

* $p < 0,001$.

czeń (2,4,7). Szczególnie duże zagrożenie stanowiła praca w kontakcie z lekami przeciwnowotworowymi we wczesnym okresie stosowania tych leków, kiedy nie stosowano ochron osobistych i komór przepływowych.

Współczynnik udziału w niniejszym badaniu należy uznać za wysoki – jakkolwiek nie udało się przeprowadzić badania o charakterze wyczerpującym, to jednakże prawie wszyscy pracownicy o najwyższym stopniu narażeniu (pielęgniarki i personel pomocniczy oddziałów chemioterapii) uczestniczyli w badaniu. Podobnie, jak i w innych badaniach tego typu nie udało się przeprowadzić pełnej realizacji próby, pomimo przynajmniej teoretycznie wysokiej świadomości zdrowotnej uczestniczących w badaniu lekarzy, dokładnego zapoznania ich z celami badania oraz zapewnieniu o całkowitej poufności uzyskanych wyników. Nie można oczywiście wnioskować, co do obecności efektów zdrowotnych ekspozycji zawodowej u lekarzy, którzy nie poddali się badaniu. Jednakże wśród personelu medycznego oddziałów chemioterapii lekarze stanowią grupę o potencjalnie najmniejszym stopniu narażenia, co jest ściśle związane z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia u nich patologii zawodowej niż w grupach o znaczniejszej ekspozycji – pielęgniarek i salowych. Z kolei w grupie kontrolnej zainteresowanie poddaniem się badaniom było mniejsze i podobnie jak w grupie narażonej najmniejszy udział wzięli lekarze.

Odsetek osób eksponowanych na cytostatyki, podających zmiany w przydatkach skóry, należy uznać za wysoki i może on świadczyć o istotności narażenia na stanowisku pracy, tym bardziej, iż znaczne przerzedzenie owłosienia głowowego zostało potwierdzone badaniem przedmiotowym u 14 kobiet w wieku rozrodczym z grupy narażonej i u żadnej z grupy kontrolnej.

Zwraca również uwagę wysoka częstość zmian skórnych o przypuszczalnej etiologii alergicznej w wywiadzie w obydwu grupach (26% vs. 21,4%). Z jednej strony może to być spowodowane powszechnie występującym obecnie zjawisku przypisywania etiologii alergicznej prawie każdej zmianie skórnej, z drugiej jednak można to tłumaczyć wysoką częstością występowania zawodowej alergii natychmiastowej na lateks gumy naturalnej wśród pielęgniarek w Polsce (11). W 4 przypadkach wystąpienie zmian skórnych przypisano ekspozycji zawodowej na cytostatyki. Zawodowa alergia

**Tabela III.** Dane z wywiadu położniczego obejmującego okres zatrudnienia w narażeniu na onkostatyki (N = 104) w porównaniu z grupą kontrolną (N = 103). W grupie osób narażonych analizie poddano jedynie ciąże z okresu narażenia na cytostatyki
**Table III.** The influence of the exposure to antineoplastic agents on reproduction in subjects exposed to cytostatics (N = 104) and controls (N = 103). In exposed group only pregnancies which occurred during exposure to cytostatics were analyzed

| | Grupa pracowników narażonych na cytostatyki Exposed | | Grupa kontrolna Controls | |
|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % |
| Ciąże ogółem<br>All pregnancies | 84 | 100 | 169 | 100 |
| Problemy z zajściem w ciążę<br>Conception complications | 2 | 2,4 | 4 | 2,4 |
| Problemy z donoszeniem ciąży<br>Carrying to term complications<br>– leczenie farmokologiczne<br>– pharmacological treatment | 6 | 7,1 | 11 | 6,5 |
| – szew<br>– suture | 2 | 2,4 | 4 | 2,4 |
| Porody fizjologiczne<br>Physiological delivery | 54 | 64,3 | 113 | 66,9 |
| Porody przedwczesne<br>Premature birth | 6 | 7,1 | 13 | 7,7 |
| Cięcie cesarskie<br>Caesarean section | 6 | 7,1 | 13 | 7,7 |
| Porody zabiegowe<br>Instrumental deliveries | 2 | 2,4 | 6 | 3,6 |
| Poronienia samoistne<br>Spontaneous abortions | 7 | 8,3 | 9 | 5,3 |
| Ciąże obumarłe<br>Missed labour | 2 | 2,4 | 5 | 2,9 |
| Ciąża ektopowa<br>Ectopic pregnancies | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Masa urodzeniowa (g)<br>(średnia ± SD)<br>Birth mass | 3253,6 ± 501,9 | – | 3346 ± 606,0 | – |
| Masa urodzeniowa ≤ 2000 g<br>Birth mass ≤ 2000 g | 1 | – | 4 | – |
| Masa urodzeniowa ≤ 2500 g<br>Birth mass ≤ 2500 g | 7 | – | 9 | – |
| Wady wrodzone<br>Congenital defects | 4* | 4,8 | 1** | 0,6 |

Rodzaje wad wrodzonych: * wada serca (N = 2), tętniak tętnicy szyjnej (N = 1), brak nerki (N = 1); ** brak nerki.
Congenital defects: * organic heart disease (N = 2), carotid aneurysm (N = 1), absence of kidney (N = 1); ** Absence of kidney.

spowodowana przez leki przeciwnowotworowe jest zjawiskiem rzadko odnotowywanym w piśmiennictwie i dotyczy głównie przypadków kontaktowego zapalenia skóry, aczkolwiek w Klinice Chorób Zawodowych udokumentowano przypadek astmy oskrzelowej wywołanej przez Mitoksantron (12). Należy tu zauważyć, że objawy alergiczne u pacjentów przyjmujących onkostatyki są stosunkowo często spotykane i dobrze udokumentowane w odniesieniu do prokarbazyny, busulfanu, analogów kwasu foliowego, antybiotyków antracyklinowych, pochodnych podofilotoksyny, L-asparaginazy i cisplatyny (13). Świadczy to o dużym potencjale alergizującym niektórych cytostatyków i wskazuje możliwość wystąpienia choroby alergicznej o takiej etiologii zawodowej, szczególnie w przypadku nieprzestrzegania reżimów higienicznych.

Oprócz przerzedzenia owłosienia głowy, nie odnotowano istotnych różnic w występowaniu elementów wywiadu pomiędzy obydwiema grupami. Częstości poszczególnych objawów kształtowały się zwykle na podobnym poziomie, czy wręcz zgłaszane dolegliwości oraz stwierdzane wcześniej odchylenia w badaniach laboratoryjnych były częstsze w grupie kontrolnej. To ostatnie zjawisko można wytłumaczyć efektem szczególnie rzetelnie wykonywanych badań profilaktycznych w grupie narażonej na cytostatyki lub tzw. efektem zdrowego pracownika.

Ze względu na znane działanie mutagenne, kancerogenne i teratogenne leków cytostatycznych, obserwowane zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i u pacjentów leczonych tymi lekami (niepłodność, wady rozwojowe potomstwa),

**Tabela IV.** Porównanie częstości występowania odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych personelu medycznego zatrudnionego w narażeniu na cytostatyki (N = 104) i grupy kontrolnej (N = 103)
**Table IV.** The frequencies of changes in laboratory tests in study group exposed to cytostatics (N = 104) and the control group (N = 103)

| | Grupa pracowników narażonych na cytostatyki Exposed | | Grupa kontrolna Controls | |
|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % |
| Liczba krwinek czerwonych ≤ 2 mln/mm³<br>Red blood cells ≤ 2 mln/mm³ | 4 | 3,8 | 0 | 0 |
| Liczba krwinek białych ≤ 4 tys./mm³<br>White blood cells | 0 | 0 | 4 | 3,9 |
| Liczba krwinek białych >10tys/mm³<br>White blood cells >10 000/mm³ | 7 | 6,7 | 3 | 2,9 |
| Stężenie hemoglobiny ≤ 12g/dl<br>Haemoglobin concentration £ 12g/dl | 11 | 10,6 | 11 | 10,7 |
| Hematokryt ≤ 35<br>Haematocrit ≤ 35 | 11 | 10,6 | 11 | 10,7 |
| Niedokrwistość z niedoboru żelaza<br>Iron deficiency anemia | 14 | 13,5 | 31 | 30,1 |
| Liczba płytek ≤ 200 000 /mm³<br>Platelets ≤ 200 000 /mm³ | 8 | 7,7 | 8 | 7,8 |
| OB po 1 h > 20 mm<br>Biernacki's drop after one h > 20 mm | 6 | 5,8 | 14 | 13,6 |
| ALAT > 56 u/l | 3 | 2,9 | 3 | 2,9 |
| ASPAT > 35 u/l | 0 | 0 | 2 | 1,9 |
| Bilirubina > 1,2 mg/dl<br>Bilirubine > 1,2 mg/dl | 5 | 4,8 | 1 | 0,9 |
| GGTP > 78 u/l | 2 | 1,9 | 5 | 4,8 |
| Wskaźnik protrombinowy < 80%<br>Prothrombin index < 80% | 8 | 7,7 | 7 | 6,8 |
| Białkomocz<br>Proteinuria | 1 | 0,9 | 5 | 4,8 |

wiele uwagi poświęca się wpływowi narażenia zawodowego na prawidłowość funkcji rozrodczych u osób zatrudnionych w oddziałach chemioterapii. Wpływ ten badany był dotychczas w wielu aspektach począwszy od zaburzeń cyklu miesiączkowego poprzez ciążę pozamaciczną, samoistne poronienia i poród martwego płodu do wad rozwojowych potomstwa (14–17). W niektórych badaniach, wykonanych po wprowadzeniu współczesnych wymogów bezpieczeństwa pracy z cytostatykami, stwierdzono – podobnie jak w naszym badaniu – jedynie wzrost ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u potomstwa narażonych kobiet. Co ciekawe, najwyższe ryzyko wady rozwojowej stwierdzono w przypadku potomstwa, jeżeli matka pracowała w narażeniu na cytostatyki po 1980 r. (16). Zwiększone ryzyko samoistnych poronień odnotowano natomiast wśród pielęgniarek, które podawały cytostatyki w latach 70. Sugeruje to, iż redukcja narażenia może w mniejszym stopniu zmniejszać ryzyko urodzenia dziecka z wadą rozwojową niż ryzyko poronienia samoistnego, wywołując paradoksalnie wzrost częstości występowania wad wrodzonych u żywo narodzonych dzieci w miarę poprawiających się warunków pracy. Także analiza przyczyn występowania ciąży ektopowej w grupie 734 lekarek i pielęgniarek, przeprowadzona przez Saurel-Cubizolles i wsp. wykazała statystyczną istotność jedynie zawodowego narażenia na leki cytostatyczne (15). Żaden inny element narażenia zawodowego (narażenie na gazy anestezjologiczne, promieniowanie jonizujące, praca na bloku operacyjnym) ani też czynnik pozazawodowy (wiek, liczba ciąż, wcześniejsze poronienia, nałóg palenia tytoniu) nie wywarł tu wpływu istotnego statystycznie. U niektórych pielęgniarek stwierdzano również zaburzenia miesiączkowania, które mogą być jednym z powodów trudności zajścia w ciążę. Valanis i wsp. stwierdziła znamiennie zwiększone ryzyko niepłodności w grupie 4659 pracowników eksponowanych na cytostatyki oraz zwiększone ryzyko poronień samoistnych i martwych urodzeń (17).

Należy tu zauważyć, że jakkolwiek w świetle obecnych zaleceń jedynie kobiety w okresie ciąży i laktacji nie powinny pracować w narażeniu na onkostatyki, to jednakże potencjalnie najwyższe zagrożenie efektami genotoksycznym i teratogennym takiej ekspozycji ma miejsce w początkowym okresie ciąży, gdy kobieta nie jest świadoma swojego stanu. Dlatego też kobiety planujące ciążę czy też nie stosujące metod antykoncepcji o uznanej skuteczności nie powinny podlegać zawodowej ekspozycji na cytostatyki, a jeśli pomimo poinformowania o takich przeciwwskazaniach decydują

się na kontynuowanie narażenia, powinny stosować wszelkie możliwe środki ochrony osobistej.

W piśmiennictwie istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach toksycznego uszkodzenia wątroby, początkowo objawiającego się podwyższeniem poziomu aminotransferaz, następnie wrotnym zapaleniem wątroby, stłuszczeniem, a w końcowej fazie nieodwracalnym zwłóknieniem tego narządu (2). Spośród osób narażonych na cytostatyki, u których stwierdzono w prezentowanym badaniu patologiczne wyniki prób wątrobowych, tylko jedna podawała w wywiadzie przebyte schorzenie wątroby. Mogłoby to wskazywać na potencjalną rolę narażenia zawodowego w etiologii odnotowanej patologii laboratoryjnej, ale w grupie kontrolnej żadna z osób ze stwierdzonymi odchyleniami w testach wątrobowych nie podawała występowania obecnie lub w przeszłości choroby wątroby ani dróg żółciowych.

W strukturze chorób zawodowych następstwa ekspozycji na cytostatyki stanowią niewielki odsetek ogółu rozpoznań. Z materiału Instytutu Medycyny Pracy wynika, że efekty toksyczne dotyczyły narażenia z wczesnych lat stosowania cytostatyków, kiedy na oddziałach nie stosowano zabezpieczeń podczas przygotowywania iniekcji. Były to głównie zaburzenia funkcji wątroby, zaburzenia hematologiczne pod postacią leukopenii i małopłytkowości oraz zmiany skórne. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami były zmiany w przydatkach skóry – wzmożone wypadanie włosów i zmiany w obrębie paznokci. Donoszono również o możliwym wpływie kancerogennym narażenia zawodowego. Badanie retrospektywne kohorty 1282 pielęgniarek oddziałów chemioterapeutycznych, które podjęły pracę w latach 70., przeprowadzone w Danii przez Skov i wsp. ujawniło zwiększone ryzyko wystąpienia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego – odnotowano przypadki zachorowania na ostrą białaczkę mieloblastyczną, przewlekłą białaczkę szpikową i ziarnicę złośliwą (18).

Zakres i częstotliwość badań profilaktycznych pracowników reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dn. 30 maja 1996r. (19). Zgodnie z tym rozporządzeniem badanie wstępne osób zawodowo narażonych na cytostatyki obejmuje ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę oraz wykonanie takich badań laboratoryjnych, jak morfologia z rozmazem, badania czynności wątroby i badanie ogólne moczu. Przeprowadzanie badań okresowych - o tym samym zakresie – zaleca się co 2–4 lata.

Z przedstawionego powyżej danych wynika, że badania obowiązujące obecnie w ramach badań profilaktycznych nie różnicują badanych grup. Może to oznaczać brak skutków zdrowotnych takiego narażenia lub to, że badania te nie są wystarczająco czułe, by uchwycić wczesne skutki zdrowotne. Celem wyjaśnienia tego problemu, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, oceniających skutki genotoksyczne.

## WNIOSKI

1. Wysoka częstość występowania przerzedzenia owłosienia głowy u osób eksponowanych na cytostatyki i wad wrodzonych u ich potomstwa może wskazywać na zagrożenie zdrowotne, wynikające z takiego narażenia zawodowego.

2. Częstość występowania odchyleń w zakresie podstawowych badań laboratoryjnych, wykonywanych jako rutynowe, w grupie osób narażonych na cytostatyki, jest podobna do częstości stwierdzanej w grupie kontrolnej. Może to oznaczać zbyt małą czułość standardowych badań laboratoryjnych lub brak skutków zdrowotnych.

3. Podwyższona częstość wad wrodzonych u potomstwa kobiet narażonych na cytostatyki może stanowić przeciwwskazanie do zatrudniania w takim narażeniu kobiet planujących zajście w ciążę, a przynajmniej powinna się wiązać ze stosowaniem dodatkowych ochron osobistych podczas pracy przez te osoby.

## PIŚMIENNICTWO


1. Daly L.: Safe handling of cytotoxic drugs. Aust. Nurs. J. 1997–1998; 5: 21–24.
2. Adamiak-Zięba J., Wnuk M.: Substancje rakotwórcze w środowisku pracy. Tom XI: Zagrożenia zdrowotne w warunkach zawodowego narażenia pracowników służby zdrowia na cytostatyki. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1994.
3. Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J.M., Broadfield L., Power L.A.: Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in the United States and Canada. Am. J. Health Syst. Pharm. 1999; 56: 1427–1432.
4. Andrzejak R., Kucharski W., Mioduszewska J.: Cytostatyki jako czynnik zagrożenia zawodowego dla personelu służby zdrowia. Med. Pr. 1999; 50 (1): 61–65.
5. Mader R.M., Rizovski B., Steger G.G., Wachter A., Kotz R., Rainer H.: Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. Arch. Environ. Health 1996; 51 (4): 310–314.
6. Milković-Kraus S., Horvat D.: Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. Am. J. Ind. Med. 1991; 19: 771–774.
7. Walusiak J., Wągrowska-Koski E., Pałczyński C.: Zasady postępowania profilaktycznego i orzeczniczego u pracowników zawodowo narażonych na leki cytostatyczne. Med. Pr. 2001; 52 (1): 39–44.
8. Sessink P.J., Wittenhorst B.C., Anzion R.B., Bos R.P.: Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. Arch. Environ. Health 1997; 52 (3): 240–244.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej. DzU nr 80, poz. 376, 1996.
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31.08.2000 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej. DzU nr 79, poz. 897, 2000.
11. Pałczyński C., Walusiak J., Hanke W., Górski P.: Latex allergy in Polish nurses. Am. J. Ind. Med. 1999; 35: 413–419.
12. Walusiak J., Wittczak T., Ruta U., Pałczyński C.: Occupational asthma due to mitoxantrone. Allergy 2002; 57: 461.

13. Walusiak J.: Alergizujące działanie leków cytostatycznych w przebiegu ekspozycji zawodowej. W: Pałczyński C. [red.] Alergia zawodowa u pracowników służby zdrowia. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2003.
14. Hemon D.: Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. Scand. J. Work Environ. Health 1993; 19: 148–153.
15. Saurel-Cubizolles M.J., Job-Spira N., Estryn-Behar M.: Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. Lancet 1993; 341 (8): 1169–1171.
16. Valanis B., Vollmer W., Labuhn K, Glass A.: Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J. Occup. Environ. Med. 1997; 39 (6): 574–580.
17. Valanis B., Vollmer W., Steele P.: Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J. Occup. Environ. Med. 1999; 41 (8): 632–638.
18. Skov T., Maarup B., Olsen J., Roth M., Winthereik H., Lynge E.: Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br. J. Ind. Med. 1992; 49: 855–861.
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy. DzU nr 69, poz. 332, 1996.