

Zawodowy alergiczny nieżyt nosa

Occupational allergic rhinitis

MARIOLA ŚLIWIŃSKA-KOWALSKA

Centrum Profilaktyki i Leczenia Zaburzeń Głosu i Słuchu Instytutu Medycyny Pracy, ul. Św. Teresy 8, 90-950 Łódź

Zawodowy nieżyt nosa jest definiowany jako zapalenie błony śluzowej nosa pozostające w bezpośrednim związku przyczynowym z ekspozycją na czynniki obecne w środowisku pracy. Może on być wywołany zarówno przez substancje drażniące, jak i alergizujące. Alergeny zawodowe można podzielić na wysokocząsteczkowe (np. alergeny pochodzenia zwierzęcego u hodowców bydła, roztocze mąki zbożowej u piekarzy) i będące haptenami związki niskocząsteczkowe (np. dwuizocyjaniany, bezwodniki kwasowe, sole platyny). Obraz kliniczny choroby nie różni się znacząco od alergicznego nieżytu nosa z uczulenia na alergeny środowiskowe. W przypadku alergenów wysokocząsteczkowych dominują "duże" objawy, takie jak wyciek z nosa, kichanie i swędzenie, podczas gdy w przypadku alergenów niskocząsteczkowych objawy są subtelne i polegają głównie na uczuciu zatkania nosa. W rozpoznaniu zawodowego alergicznego nieżytu istotną rolę odgrywają wywiad i badanie fizykalne, inspekcja w miejscu pracy, ocena swobodnych przeciwciał, czasami uzupełnione one muszą być prowokacją donosową z podejrzaną o alergizację substancją.

Otorinolaryngologia, 2004, 3(1), 1-5

Słowa kluczowe: *alergeny wysokocząsteczkowe, alergeny niskocząsteczkowe, zawody, prowokacja donosowa, wywiad zawodowy*

Occupational rhinitis is defined as a nasal mucous inflammation in response to factors present in work environment. It may be produced by irritant as well as allergenic substances. Occupational allergens are high molecular weight substances (e.g. animal allergens in cattle breeders, flour mites in bakers) or low molecular weight haptens (eg. diisocyanetes, acid anhydrides, platinum salts). The clinical picture of occupational allergy does not differ substantially from that of environmental allergy. In the case of high molecular weight allergens, major symptoms of allergic rhinitis include running nose, sneezing, itching, whereas in case of low molecular weight allergens nose congestion could be a single symptom of the disease. In the diagnostics of occupational allergic rhinitis, patient history and clinical examination, inspection of the workplace, assessment of specific immunoglobulins play a crucial role, and these tests must be sometimes supplemented by nasal provocation with the suspected allergen.

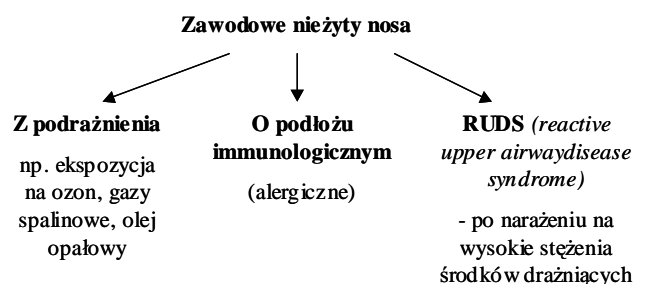
Otorinolaryngologia, 2004, 3(1), 1-5

Key words: *high molecular weight allergens, low molecular weight allergens, professions, nasal provocation, patient history*

Definicja i podział zawodowych nieżytów nosa

Zawodowy nieżyt nosa definiowany jest jako zapalenie błony śluzowej nosa, pozostające w bezpośrednim związku przyczynowym z ekspozycją na czynniki obecne w środowisku pracy. Często występuje on łącznie z astmą oskrzelową. Zapalenie to może być wynikiem zarówno swoistej reakcji immunologicznej, jak i efektu drażniącego. Stąd zawodowe nieżyty nosa można podzielić na nieżyty o podłożu immunologicznym (alergiczne) i nieżyty nosa z podrażnienia (ryc. 1). Niektórzy autorzy wyróżniają również tzw. reaktywny zespół górnych dróg oddechowych (*reactive upper airway disease syndrome* – RUDS), będący ekstremalną reakcją z podrażnienia, występującą po narażeniu na wysokie stężenia substancji drażniących.

Typowo dla zapalenia błony śluzowej nosa nieżyt zawodowy manifestuje się takimi objawami jak: wyciek z nosa, zatkanie nosa, kichanie, swędzenie i łzawienie.



Ryc. 1. Podział zawodowych nieżytów nosa

W przypadku przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa, a także ostrej ekspozycji na wysokie stężenia substancji żrących lub drażniących, dochodzi może do przejściowej lub stałej anosmii (utruty węchu) lub hiposmii (osłabienia węchu). W tym ostatnim przypadku występować może również silne uczucie pieczenia, palenia w nosie.

Alergeny i grupy zawodowe

Alergeny zawodowe można podzielić na substancje o wysokim (od 20 do 50 kD) i niskim (poniżej 20 kD) ciężarze cząsteczkowym (tab. I i II).

Tabela I. Alergeny zawodowe o wysokim ciężarze cząsteczkowym

Białka zwierząt, roślin, bakterii i grzybów o ciężarze zwykle od 20 do 50 kd	
Zawód	Alergeny
Hodowcy zwierząt, kuśnierze	końskie, świńskie, królicze, krowie, ptasie (pióra, złuszczone naskórek, ślina, mocz)
Pracownicy zbożowi, piekarze	roztocze, mąka zbożowa i ryżowa
Pracownicy przemysłu spożywczego i farmaceutycznego	ziarno kasztanowca, ziarno zielonej kawy, ambrozja, czarny pieprz, nasiona kopru, papryka, papaina, tripsyna, wyciągi trzusty, pepsyna, enzymy <i>Bacillus subtilis</i> , jajka, grzyby, <i>Pityrosporum ovale</i>
Drukarze	guma akacja, guma arabska
Pracownicy służby zdrowia	antybiotyki, ipekakuana, lateks
Pracownicy plantacji	pyłki słoneczników i chryzantem, bylica
Botanicy	pyłki lub składniki roślin
Entomolodzy	różne owady
Pracownicy leśni	<i>Aspergillus</i> , grzyby, pył drzewny, jesion
Pracownicy przemysłu jedwabniczego	jedwabniki

Tabela II. Alergeny zawodowe o niskim ciężarze cząsteczkowym

Organiczne i nieorganiczne związki chemiczne i farmaceutyki (opisano ok. 140)	
I. Organiczne związki chemiczne	
aminy	
bezwodniki kwasowe	
barwniki azowe	
formaldehyd, glutaraldehyd	
insektycydy (związki fosforoorganiczne)	
izocyjaniany	
pył pleksiglasu	
polichlorek winylu (produkty rozpadu)	
styren	
nadsiarczan amonowy	
II. Nieorganiczne związki chemiczne	
dymy i sole metali (aluminium, chrom, kobalt, fluor, nikiel, platyna, wanad)	
nadsiarczan amonowy	
III. Farmaceutyki	
antybiotyki i ich pochodne (penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny, sulfonamidy, spiramycyna)	
inne leki (α -Methylodopa, cimetydyna, salbutamol), <i>psyllium</i>	
środki odkażające (chloramina)	
O udowodnionym mechanizmie IgE-zależnym: antybiotyki, niektóre związki dwuizocyjanianów, sole platyny, szereg związków bezwodników kwasowych	

Pierwsze z nich są typowymi alergenami białkowymi pochodzącymi od zwierząt, roślin, bakterii i grzybów. W stosunku do większości z nich udowodniony został mechanizm IgE-zależny reakcji zapalnej. Na alergenów wysokocząsteczkowe narażeni są głównie hodowcy zwierząt domowych, pracownicy zbożowi i piekarze oraz

pracownicy przemysłu spożywczego i farmaceutycznego, a także drukarze i pracownicy służby zdrowia. Wiele zawodowych alergenów wysokocząsteczkowych jest przyczyną występowania uczuleń również w populacji ogólnej (np. roztocze mąki, pyłki roślin, antybiotyki czy grzyby).

Drugą grupę alergenów zawodowych stanowią organiczne i nieorganiczne związki chemiczne i farmaceutyki o niskim ciężarze cząsteczkowym (tab. II). Są one z reguły haptunami, nabywającymi właściwości alergenowych po połączeniu z białkami ustroju człowieka (np. albuminą osoczną). Do tej pory opisano ok. 140 substancji o potencjalnie alergizującym wpływie na organizm człowieka. Jednakże, jedynie w stosunku do niewielu z nich udowodniony został mechanizm IgE-zależny reakcji immunologicznej. Należą do nich dwuizocyjaniany, sole platyny, szereg bezwodników kwasowych oraz niektóre antybiotyki. Na alergię związane z substancjami drobnocząsteczkowymi narażeni są głównie pracownicy przemysłu chemicznego, farmaceutycznego oraz przetwórstwa spożywczego. Z reguły substancje te powodują również objawy zawodowej astmy oskrzelowej. Uczulenia tego typu nie występują (lub występują sporadycznie) poza środowiskiem zawodowym.

Oczywistym jest, że w różnych grupach zawodowych dominują różne alergenów zawodowe. U piekarzy występuje uczulenie na mąkę, roztocze, grzyby oraz alfa-amylazę, u hodowców bydła dominują uczulenia na alergen wołu (*Bos d 2*) [1,2]. W badaniach przeprowadzonych u fryzjerek wykazano, że związkami powodującymi najczęściej nieżyt nosa były nadsiarczan amonowy (90% alergii oddechowych), a także łupież ludzki (8,6%) i *Pityrosporum ovale* (12,1%). Z kolei u 40% pracowników przemysłu farmaceutycznego stwierdzono uczulenie na spiramycynę, a u 9-32% uczulenie na *psyllium*. Istotnymi alergenami w środowisku pracowników służby zdrowia są lateks, antybiotyki, składniki środków dezynfekujących.

Czynniki ryzyka

Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju uczulenia i wystąpienia objawów zawodowego nieżytu nosa są: wielkość ekspozycji na alergen, atopia i palenie papierosów.

Ekspozycja

Wielkość ekspozycji na alergen może być oceniana w oparciu o lata pracy lub – co jest częściej praktykowane – stężenie alergenów. Tak jak w odniesieniu do efektów toksycznego czy rakotwórczego działania substancji chemicznych określone są progi stężeń, powyżej których istotnie zwiększa się ryzyko wystąpienia odpowiednich skutków zdrowotnych (tzw. wartości NDS – najwyższych dopuszczalnych stężeń), tak w odniesieniu do substancji o działaniu alergizującym nie są ustalone takie wartości

i uważa się, że nawet niewielkie ekspozycje mogą prowadzić do rozwoju choroby alergicznej.

Tym niemniej w szeregu prac starano się ustalić zależność między wielkością ekspozycji a wystąpieniem uczulenia na alergen zawodowy oraz objawów zawodowego nieżyty nosa. Dodatnią zależność wykazano dla alergenów wysokocząsteczkowych. Badania dotyczyły pracowników laboratoryjnych zatrudnionych w kontakcie ze zwierzętami doświadczalnymi [3-8], pracowników przemysłu włókienniczego [9], piekarzy [10-12] i osób mających zawodowy kontakt z rybami [13]. Niejednoznaczne są natomiast wyniki dotyczące alergii na substancje niskocząsteczkowe. Zależność w odniesieniu do wystąpienia uczulenia (dodatnich testów alergicznych) stwierdzono u pracowników narażonych na bezwodniki kwasowe [14,15], sole platyny [16] oraz barwniki [17], jednakże w dotychczasowych badaniach nie wykazano zależności między ekspozycją a objawami zawodowego nieżyty nosa.

Atopia

W odniesieniu do alergenów zawodowych o wysokim ciężarze cząsteczkowym zależność między atopią a zawodowym nieżytem nosa nie jest dokładnie określone. Z reguły bowiem badania dotyczyły istotności atopii dla wystąpienia uczulenia (mąka, ryby, owoce morza, kawa, laktaza, środki farmaceutyczne) lub objawów astmy oskrzelowej, lecz nie dla wystąpienia objawów nieżyty nosa [18]. W odniesieniu do alergenów niskocząsteczkowych zależność ta była rzadko, jak dotąd, oceniana, a wyniki tych badań również nie są jednoznaczne [18].

Palenie papierosów

Również zależność między paleniem papierosów a uczuleniem zawodowym nie jest do końca wyjaśniona. Nie znaleziono takiego związku w stosunku do wystąpienia objawów zawodowego nieżyty nosa u pracowników zbożowych, piekarzy, pracowników zatrudnionych przy produkcji kondensatorów elektrycznych i *psyllium*. Wykazano natomiast zależność między paleniem a uczuleniem (dodatnimi testami skórnymi) na alergeny zawodowe u piekarzy (w jednym badaniu), pracowników pracujących w kontakcie z kawą, detergentami, solami platyny oraz barwnikami [18]. Z drugiej strony nie potwierdzono takiej zależności u pracowników laboratoriów, piekarzy (1 badanie), pracowników narażonych na lateks i *psyllium* [18].

Rozpoznanie zawodowego alergicznego nieżyty nosa

Dla rozpoznania zawodowego alergicznego nieżyty nosa istotne są 4 elementy [18]:

- wywiad i badanie fizykalne
- inspekcja w miejscu pracy
- testy skórne lub ocena swoistych przeciwciał w surowicy (RAST)
- prowokacja donosowa

Wywiad i badanie przedmiotowe

Podstawowym elementem rozpoznania zawodowego nieżyty nosa jest ustalenie istotnego związku przyczynowego między wystąpieniem objawów nieżyty nosa, takich jak wyciek, zatkanie nosa, kichanie, swędzenie, łzawienie, a czynnikami środowiska pracy. Podobnie, jak w alergiach z uczuleniem na alergeny środowiskowe w obrazie klinicznym dominować mogą objawy kichania i wydzielania lub zatkania nosa. Objawy chorobowe, zwłaszcza w uczuleniu na związki niskocząsteczkowe, mogą być ograniczone jedynie do późnej fazy reakcji alergicznej, charakteryzującej się głównie uczuciem zatkania nosa (tab. III) i występować po pracy w godzinach

Tabela III. Zawodowe alergiczne nieżyty nosa – objawy kliniczne

Alergeny wysokocząsteczkowe	Alergeny niskocząsteczkowe
- nieżyty nosa – wyprzedza objawy astmatyczne	- nieżyty nosa pojawia się równoległe z astmą
- głównie u osób ze środowiska rolniczego	- głównie u osób narażonych na środki chemiczne
- występuje faza wczesnej reakcji alergicznej	- może występować jedynie faza późna reakcji alergicznej (6-8 godz. po ekspozycji)
- „duże” objawy ze strony nosa oraz spojówek	- „małe objawy” – np. jedynie uczucie zatkania nosa

wieczornych [18]. Zazwyczaj ustąpienie lub złagodzenie objawów chorobowych obserwuje się w trakcie dni wolnych. Nie zawsze jest to jednak łatwe do uchwycenia. Czasami łatwiej jest zauważyć ich ponowne nasilenie po powrocie do pracy po dłuższej przerwie (np. po urlopie). Pomocne w ustaleniu rozpoznania może być współwystępowanie objawów nadreaktywności oskrzeli lub astmy, w tym napadowego kaszlu w miejscu pracy, epizodów duszności, nocnych lub powysiłkowych świstów i duszności.

W badaniu przedmiotowym małżowiny nosowe mogą być klasycznie silnie obrzęknięte, bledosine, z zalegającą w przewodach wodnistą lub śluzową wydzieliną. Częściej jednak, zwłaszcza w uczuleniu na alergeny niskocząsteczkowe, obrzęk małżowin nosowych jest nieznaczny, a ilość wydzieliny nosowej może być skąpa. Często stwierdza się w tym przypadku przekrwienie błony śluzowej nosa.

Inspekcja w miejscu pracy

Wizytacja stanowiska pracy chorego może być pomocna w ustaleniu przyczyny zawodowego nieżyty nosa [19]. Pozwala ona lekarzowi na zapoznanie się z pełnym procesem produkcyjnym i ocenę, na podstawie danych bhp, wszystkich substancji wykrywanych na stanowisku pracy oraz ustalenie ich ew. szkodliwego działania na zdrowie.

Ocena IgE

Dla potwierdzenia alergicznego tła zawodowego nieżyty nosa konieczne jest wykonanie punktowych testów skórnych (*prick test*) lub ocena poziomu swoistych IgE w surowicy pacjenta. Aktualnie, dostępnych komercyjnie jest wiele wyciągów alergenów zawodowych. Należy jednak podkreślić, że swoiste IgE-zależne uczulenie koreluje dość dobrze z astmą zawodową, natomiast znacznie słabiej z zawodowym nieżytem nosa, zwłaszcza powodowanym przez substancje o niskim ciężarze cząsteczkowym. U znacznego odsetka osób, u których rozpoznano zawodowy alergiczny nieżyt nosa z uczulenia na te związki, nie wykryto obecności swoistych IgE. Przykładowo, objawy zawodowego nieżyty nosa u osób narażonych na dwuizocyjaniany stwierdzano u 36-42% pracowników, podczas gdy obecność swoistych IgE wykryto jedynie u 1% z nich [1], natomiast u osób narażonych na bezwodniki kwasowe częstość nieżytów szacowano na 10-60%, natomiast obecność swoistych IgE stwierdzano jedynie u 5-16% osób [20-22].

Mimo, że testy skórne i oznaczanie swoistych IgE w surowicy są szeroko stosowane w ocenie uczulenia na swoisty alergen zawodowy, czułość i swoistość tych metod w alergii zawodowej oceniana jest różnie [10,23-25].

Prowokacja donosowa

W przypadku braku testów komercyjnych dla oceny swoistych IgE lub niepewnych wyników tych badań, celem rozpoznania zawodowego nieżyty nosa konieczne jest przeprowadzenie prowokacji donosowej. Prowokacja może być wykonana w miejscu pracy lub w warunkach laboratoryjnych.

W przypadku alergenów rozpuszczalnych w wodzie (głównie alergeny wysokocząsteczkowe), ich wodny roztwór aplikuje się (za pomocą sączka lub rozpylenia) bezpośrednio na błonę śluzową nosa. Natomiast w przypadku alergenów nierozpuszczalnych w wodzie (głównie alergeny niskocząsteczkowe) stosuje się różnie standaryzowane metody kontaktu pacjenta z alergenem (np. malowanie pędzelkiem ściśle określonego fragmentu powierzchni roztworem danej substancji w komorze eksperymentalnej) [26].

Odpowiedź na prowokację obiektyzowana jest ilościowo poprzez ocenę objawów (w ustalonej skali), oporów nosowych oraz wydzieliny z nosa, z uwzględnieniem jej ilości i składu (białka, mediatory zapalenia oraz elementy komórkowe) [27].

Szczytowy napływ elementów komórkowych (eozynofile, bazofile, neutrofile, komórki jednojądrzaste) i mediatorów zapalenia pojawia się zwykle kilka do kilkunastu godzin po prowokacji [28]. Analiza mediatorów zapalenia i elementów napływowych (komórek) w popłuczynach nosa jest pomocna w odróżnieniu reakcji alergicznej (napływ eozynofili, bazofili, zwiększony stosunek albuminy/białko całkowite oraz wzrost mediatorów reakcji alergicznych, takich jak ECP – eozynofilowe białko kationowe) od reakcji z podrażnienia błony śluzowej, a tym samym w postawieniu ostatecznego rozpoznania [26,27].

Prowokacja donosowa ma istotne wady. Jest czasochłonna, stąd trudna do zastosowania w szerokich badaniach epidemiologicznych. Co ważniejsze, brak jest standaryzacji tej metody w odniesieniu zarówno do metodologii przeprowadzenia próby, jak również kryteriów jej oceny.

Postępowanie

Zasady leczenia farmakologicznego zawodowych alergicznych nieżytów nosa są podobne do leczenia niezawodowych alergicznych nieżytów. Należy przy tym pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania preparatów upośledzających czynność ośrodkowego układu nerwowego (leki p-histaminowe I generacji, doustne preparaty łączone leków przeciwhistaminowych I generacji z alfa-mimetykami), zwłaszcza u pracowników ponoszących odpowiedzialność w pracy za innych ludzi, osób pracujących na wysokości, czy przy maszynach w ruchu.

Zmienione w 2002 roku Rozporządzenie Rady Ministrów (DzU Nr 132 poz. 1115 z dnia 30 lipca 2002r.) w sprawie wykazu chorób zawodowych uznaje alergiczny nieżyt nosa jako chorobę zawodową (pkt. 12). Wystąpienie izolowanego nieżyty nosa związanego z ekspozycją na alergen zawodowy nie musi jednak oznaczać konieczności natychmiastowej zmiany pracy. Jeśli bowiem nie towarzyszą mu objawy astmy oskrzelowej, a objawy ze strony górnych dróg oddechowych są dobrze kontrolowane za pomocą leków, pacjent może kontynuować pracę. W przeciwnym wypadku należy przenieść go na inne stanowisko (bez ekspozycji).

Piśmiennictwo

1. Chan-Yeung M, Malo J-L. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 346-371.
2. Ruoppi P, Virtanen T, Zeiler T i wsp. In vitro and in vivo responses to the recombinant bovine dander allergen Bos d 2 and its fragments. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(6): 915-919.
3. Cockcroft A, Edwards J, McCarthy P, Andersson N. Allergy in laboratory animal workers. *Lancet* 1981; 1: 827-830.
4. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ i wsp. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med.* 1994; 51: 579-583.
5. Heederik D, Venables KM, Malmberg P i wsp. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 678-684.
6. Kruize H, Post W, Heederik D i wsp. Respiratory allergy in laboratory animal workers: a retrospective cohort study using pre-employment screening data. *Occup Environ Med* 1997; 54: 830-835.
7. Schumacher MJ, Tait BD, Holmes MC. Allergy to murine antigens in a biological research institute. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 16: 310-318.
8. Slovak AJM, Hill RN. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med.* 1981; 38: 38-41.
9. Love RG, Smith TA, Gurr D i wsp. Respiratory and allergic symptoms in wool textile workers. *Br J Ind Med* 1988; 45: 727-741.
10. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ i wsp. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med.* 1994; 51: 589-592.
11. Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1499-1503.
12. Musk AW, Venables KM, Crook B i wsp. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989; 46: 636-642.
13. Liebers V, Hoernstein M, Baur X. Humoral immune response to the insect allergen *Chi t 1* in aquarists and fish-food factory workers. *Allergy* 1993; 48: 236-239.
14. Liss GM, Bernstein D, Genesove L i wsp. Assessment of risk factors for IgE-mediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 237-247.
15. Welinder H, Nielsen J, Gustavsson C i wsp. Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 639-645.
16. Baker DB, Gann PH, Brooks SM i wsp. Cross-sectional study of platinum salts sensitization among precious metals refinery workers. *Am J Ind Med* 1990; 18: 653-664.
17. Docker A, Wattie JM, Topping MD i wsp. Clinical and immunological investigations of respiratory disease in workers using reactive dyes. *Br J Ind Med* 1987; 44: 534-541.
18. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1519-1534.
19. Slavin RG. Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 597-601.
20. McGrath KG, Roach D, Zeiss R i wsp. Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. A brief report. *J Occup Med* 1984; 26: 671-675.
21. Nielsen J, Welinder H, Bensryd J i wsp. *Allergy* 1994; 49: 281-286.
22. Yokota K, Yamaguchi K, Takeshita T i wsp. The association between serum levels of Th cytokines and rhinoconjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydrides. *Allergy* 1998; 53: 803-807.
23. Biagini RE, Bernstein IL, Gallagher JS i wsp. The diversity of reagenic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 794-802.
24. McConnochie K, Edwards JH, Fifield R. Ispaghula sensitization in workers manufacturing a bulk laxative. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 199-202.
25. Tee RD, Gordon DJ, Hawkins ER i wsp. Occupational allergy to locusts: an investigation of the sources of the allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 517-525.
26. Pałczyński C, Walusiak J, Ruta U, Górski P. Nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2000; 55: 34-41.
27. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(4): 355-364.
28. Uliński S, Pałczyński C, Górski P. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to morphine: evidence from inhalational and nasal challenges. *Allergy* 1996; 51: 914-918.