

VENTILACIJSKE FUNKCIJE I ALERGIJSKI KOŽNI TESTOVI RADNIKA U PREDIONICI PAMUKA

E. Žuškin¹, S. Gregurinčić², D. Ivanković¹, B. Kanceljak³ i
M. Tonković-Lojović⁴

Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Zagreb¹, Medicinski centar Petrinja², Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb³, Poslovna zajednica zdravstva grada Zagreba, Zagreb⁴

Primljeno 23. III. 1988.

Kronični respiratorni simptomi, respiratorne bolesti, ventilacijske funkcije i alergijski kožni testovi promatrani su u skupini od 112 radnika zaposlenih u preradi pamuka. Učestalost pojava kroničnih respiratornih simptoma i bolesti bila je veća u eksponiranih nego u radnika kontrolne skupine premda su razlike bile statistički značajne samo za kronični kašalj, katar nosa i bisinozu u žena te za kronični kašalj, kronični iskašljaj i bisinozu u muškaraca. Bisinoza je registrirana u sličnoj prevalenciji u žena (29,4%) i u muškaraca (29,5%). U ispitivanih tekstilnih radnika pretežno se radilo o bisinozi stupnja 1/2 (žene 22,1%, muškarci 20,5%). Rezultati ventilacijskih testova pokazuju tijekom radne smjene statistički značajne akutne redukcije forsiranog vitalnog kapaciteta (FVK) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁). U muškaraca su utvrđene nešto niže izmjerene vrijednosti testova u odnosu na normalne očekivane vrijednosti. Mali broj radnika reagirao je na alergen pamuka (eksponirani 8,2%, kontrola 1,8%). Naši rezultati pokazuju da eksponicija prašini pamuka može dovesti do pojava respiratornih simptoma i bolesti te do akutnih promjena funkcionalnih testova ventilacije, ali bez alergijske reakcije.

Premda u svijetu postoje brojne publikacije o djelovanju vegetabilnih prašina na respiratorni sustav tekstilnih radnika, u našoj zemlji objavljen je relativno malen broj radova u vezi s tim problemom (1-4). Ekspozicija prašini pamuka, konoplje i lana može dovesti do pojava nespecifičnih kroničnih respiratornih simptoma i bolesti, uključivši bisinozu kao respiratornu bolest koja se javlja isključivo u ekspoziciji navedenim vegetabilnim prašinama. Termin bisinoza poznat je već preko 200 godina, a prvenstveno je upotrijebljen za opis raznih sindroma vezanih uz ekspoziciju prašini pamuka (5, 6). Za bolest je karakteristično stezanje u prsimu, suhi kašalj i pomanjkanje

daha prvi radni dan u tjednu u zaprašenoj atmosferi. S napredovanjem bolesti navedene smetnje javljaju se tijekom svih radnih dana. Akutni simptomi bisinoze su reverzibilni nakon prekida ekspozicije pamuku. Merchant (7) je opisao da radnici sa bisinozom imaju veću učestalost kroničnog bronhitisa nego radnici kontrolne skupine te da su obje bolesti češće u pušača nego u nepušača. Isti autor navodi da su vjerojatno pritom uključeni isti patofiziološki mehanizmi. Za bisinozu su karakteristične funkcionalne promjene ventilacije pretežno opstruktivnog tipa, tako da se bisinoza postepeno razvija u kroničnu opstruktivnu bolest pluća (2, 5). Promjene ventilacijskih funkcija u početnom stadiju manifestiraju se akutnim redukcijama tijekom radne smjene, osobito prvi radni dan u tjednu. Ponavljanje promatranje ventilacijskih funkcija pluća pokazuje da tekstilni radnici sa simptomima bisinoze pokazuju mnogo brži prosječni godišnji pad FEV₁ nego ostali radnici (4). Budući da postoje oskudni podaci o kroničnim respiratornim bolestima i kožnoj preosjetljivosti na ekspoziciju pamuku u naših tekstilnih radnika, u ovom istraživanju ispitivali smo njihovu učestalost i ventilacijske funkcije pluća radnika zaposlenih u predionici pamuka.

ISPITANICI I METODE RADA

Ispitanici

Ispitivanjem je obuhvaćena skupina od 112 radnika (68 žena i 44 muškarca) zaposlenih u predionici pamuka. Srednja dob žena iznosila je 25 godina sa srednjom ekspozicijom prašini pamuka od 4 godine. Srednja dob muškaraca iznosila je 24 godine sa srednjom ekspozicijom od 5 godina. U ispitivanje su uključeni i radnici kontrolne skupine (31 žena i 25 muškaraca) slične dobi i duljine staža, ali bez izloženosti štetnim prašinama, plinovima ili parama. Muškarci su bili pušači a žene pretežno nepušači.

Kronični respiratorni simptomi i bolesti

Kronični respiratorni simptomi te kronične respiratorne bolesti, kao i navika pušenja, registrirani su upotrebom standardnog upitnika *Britanskog savjeta za medicinska istraživanja* (8). U svih radnika uzimana je detaljna radna anamneza s obzirom na ekspoziciju na radnim mjestima. Kriterij za pojedine kronične respiratorne simptome i kronične respiratorne bolesti bili su ovi: kronični kašalj i/ili iskašljaj: kašalj i/ili iskašljaj većinu dana tijekom najmanje tri mjeseca u godini; kronični bronhitis: kašalj i iskašljaj najmanje tri mjeseca godišnje, posljednje dvije godine, uz isključenje drugih bolesti pluća i srca; dispneja: otežano disanje pri hodanju s drugim ljudima (stupanj 3) ili sam po ravnom (stupanj 4); katar nosa: povremeni iscjadak iz nosa, osobito izražen tijekom rada; profesionalna astma: stezanje u prsima, suhi kašalj, hripanje i pomanjkanje zraka s akutnim redukcijama ventilacijskih kapaciteta opstruktivnog tipa tijekom ili nakon ekspozicije prašini za vrijeme rada; bisinoza: stupanj 1/2 – povremeno stezanje u prsima ponedjeljkom za vrijeme rada; stupanj 1 – stezanje u prsima i/ili pomanjkanje daha redovito samo ponedjeljkom; stupanj 2 – stezanje u prsima i/ili pomanjkanje daha ponedjeljkom i ostale radne dane u tjednu (5, 6).

Ventilacijski kapaciteti pluća

Ventilacijske funkcije mjerene su registriranjem krivulje forsiranog ekspirograma na spirometru Pulmonet (Godart). Mjerenje je vršeno prvi radni dan u tjednu (ponedjeljak) prije i nakon radne smjene. Na krivulji su očitavani forsirani vitalni kapacitet (FVK) i forsirani ekspiratori volumen u prvoj sekundi (FEV₁). U svakog radnika registrirane su najmanje tri krivulje a najbolja vrijednost uzeta je kao rezultat testa. Registrirane vrijednosti ventilacijskog kapaciteta usporedivane su s referentnim vrijednostima CECA (9).

Intradermalno testiranje

U skupini od 73 od ukupno 112 tekstilnih radnika (46 žena i 27 muškaraca) i u 55 radnika kontrolne skupine (30 žena i 25 muškaraca) izvršeni su intradermalni testovi s vodenim ekstraktom prašine pamuka sakupljene na kardama, predilicama i tkalačkim strojevima u predionici. Od potencijalno profesionalnih tekstilnih alergena, radnici su testirani i vodenim ekstraktom prašine konoplje sakupljene na strojevima u jednoj drugoj tekstilnoj industriji. Intradermalni kožni testovi izvršeni su s profesionalnim alergenima razrijedenim 1:500 (0,02 ml otopine intradermalno). Osim toga testiranje je izvršeno i s nekim općim alergenima kao što su kućna prašina i bakterije te s otopinom histamina (0,1 mg/ml) i puferom kao kontrolnom otopinom. Kožne reakcije očitavane su nakon 20 minuta. Urtika veća od 9 mm smatrana je pozitivnom kožnom reakcijom.

REZULTATI

Kronični respiratorni simptomi i bolesti

Prevalencija kroničnih respiratornih simptoma i bolesti prikazana je na tablici 1. Učestalost kroničnog kašla, kroničnog iskašljaja, kroničnog bronhitisa i dispneje bila je viša u muškaraca nego u žena, dok je učestalost katara nosa bila viša u žena nego u muškaraca. Simptomi profesionalne astme utvrđeni su samo u tri žene. Prevalencija bisinoze u žena i u muškaraca bila je slična (29,4%, 29,5%). U ispitivanih radnika utvrđen je pretežno stupanj bisinoze 1/2 (muškarci 20,5%, žene 22,1%) a mnogo manji broj radnika sa stupnjem bisinoze 1 (muškarci 9,1%, žene 7,4%).

U radnica kontrolne skupine utvrđena je niža učestalost respiratornih simptoma i bolesti nego u tekstilnih radnica, premda su razlike bile značajne samo za kronični kašalj, katar nosa i bisinozu ($p < 0,01$). Za muškarce statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu skupinu dobivena je za kronični kašalj, kronični iskašljaj ($p < 0,01$) i bisinozu ($p < 0,05$). U žena i u muškaraca kontrolne skupine nisu utvrđeni simptomi karakteristični za bisinozu.

Ventilacijske funkcije pluća

Ventilacijske funkcije tekstilnih radnika prikazane su na tablici 2. Navedene su srednje izmjerene vrijednosti ponedjeljkom i očekivane referentne vrijednosti posebno za žene i muškarce. Testiranjem su utvrđene statistički značajne akutne relativne

Tablica 1.
Prevalencija kroničnih respiratornih simptoma i bolesti u radnika u predionici pamuka

Skupina	Srednja dob	Srednja ekspozicija	Kronični kašaj %	Kronični iskasljaj %	Kronični bronhitis %	Dispneja stupanj 3 i 4 %	Astma %	Katar nosa %	Bisinoza %
Eksponirana									
Žene (N = 68)	25	4	19,1 <0,01	13,2 NS	11,8 NS	4,4 NS	39,7 <0,01	29,4 <0,01	
Kontrola (N = 31)	26		3,2	3,2	0	0	0	6,5	0
Eksponirana									
Muškarci (N = 44)	27	5	63,6 <0,01	36,7 <0,01	22,7 NS	13,6 NS	0	18,2 NS	29,5 <0,05
Kontrola (N = 25)	29		16,0	12,0	12,0	5,0	0	8,0	0

NS – Razlika statistički neznačajna ($P > 0,05$)

Tablica 2.
Ventilacijski kapacitet radnika u predionici pamuka

Skupina	Srednja visina cm	FVK			FEV ₁		
		Prije posla L	Razlika prije – nakon L %	P	Prije posla L	Razlika prije – nakon L %	P
Eksponirana Žene N = 68	163	Izmjereni	3,93 ± 0,52	-0,14 3,6	< 0,01	3,26 ± 0,52	-0,16 4,9
		NS				NS	
Eksponirana Muški N = 44	173	Izmjereni	4,93 ± 0,70	-0,13 2,6	< 0,05	3,98 ± 0,56	-0,17 4,3
		NS				NS	
		Norma	3,90 ± 0,40		3,13 ± 0,30		

Podaci prije smjene su prikazani kao $\bar{X} \pm SD$
NS – Razlika statistički neznačajna (P > 0,05)

redukcije u žena (FVK: -3,6%, -4,9%) i u muškaraca (FVK: -2,6%, FEV₁: -4,3%). Akutne redukcije FEV₁ bile su nešto veće od akutnih redukcija za FVK upućujući na pretežno opstruktivne promjene ventilacijske funkcije pluća. U odnosu na referentne vrijednosti nisu dobivene statistički značajne razlike, premda su u muškaraca izmjerene vrijednosti FVK i FEV₁ u odnosu na očekivane bile nešto niže nego u žena.

Intradermalno testiranje

Tablica 3. prikazuje rezultate kožnih testova u tekstilnih radnika i radnika kontrolne skupine odvojeno za muškarce i žene. Svi testirani radnici reagirali su pozitivnim kožnim testom na histamin a ni jedan na pufer. U eksponiranoj skupini šest radnika (8,2%) reagiralo je pozitivno na alergen pamuka s karda. U dvije tekstilne radnice (4,3%) dobiven je pozitivni kožni test na alergen konoplje. U kontrolnih radnika svega je jedna osoba (1,8%) reagirala pozitivnim kožnim testom na alergen pamuka s karda, predilice i tkalačkih strojeva. Manji broj tekstilnih radnika reagirao je pozitivno na kućnu prašinu (31,5%) u odnosu na kontrolnu skupinu (52,7%). Mali broj tekstilnih radnika reagirao je pozitivnim kožnim testom na bakterije: 4,1% među tekstilnim radnicima i 2,0% u kontrolnoj skupini.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Rezultati naših ispitivanja upućuju na to da ekspozicija prašini pamuka može dovesti do pojave kroničnih respiratornih simptoma i bolesti. Prevalencija bisinoze u žena nepušača (29,4%) bila je slična prevalenciji bisinoze u muškaraca pušača (29,5%), upućujući na to da ne postoji povezanost između razvoja bisinoze i navike pušenja. Ti su rezultati donekle različiti od rezultata *Merchanta i suradnika* (7) koji su utvrdili veću učestalost bisinoze u pušača nego u nepušača. U naših radnika utvrđena je pretežno bisinoza početnog stupnja B 1/2 (muškarci: 20,5%, žene: 22,1%), što je vjerojatno posljedica relativno kratke ekspozicije prašini pamuka (srednja ekspozicija 4–5 godina). Rangiranje biološke aktivnosti tekstilnih vegetabilnih prašina u smislu razvoja bisinoze pokazuje u dosadašnjim ispitivanjima da je prašina konoplje najaktivnija, a nakon toga slijede lan i pamuk (10).

Naše ispitivanje potvrđuje da je ekspozicija biološki aktivnoj prašini pamuka praćena akutnim smanjenjem ventilacijske funkcije pluća tijekom radne smjene. Od testova nešto je više reducirana FEV₁ nego FVK, što znači da se radi pretežno o opstruktivnim promjenama ventilacijske funkcije pluća. Ti su rezultati slični ispitivanjima i drugih autora (11, 12). *Bouhuys i suradnici* (13) i *Žuškin i suradnici* (14) pokazali su da je maksimalna brzina ekspiracije pri 50% i zadnjih 25% vitalnog kapaciteta (FEF₅₀, FEF₂₅) na krivulji maksimalnog ekspiracijskog protoka i volumena osjetljiviji indeks opstruktivnih promjena koje nastaju tijekom ekspozicije prašini pamuka nego FEV₁. Prethodna ispitivanja u tekstilnih radnika pokazuju da su vrijednosti difuzijskog kapaciteta u vrijeme akutne ekspozicije prašini pamuka u granicama normale (15). U tekstilnih radnika propranolol (Inderal) je znatno povećao akutne redukcije ventilacijskog kapaciteta upućujući na to da autonomni živčani sustav utječe na

Tablica 3.
Intradermalni testovi u radnika eksponirane i kontrolne skupine

Skupina	Spol	N	Histamin	Karde	Pamuk Prednje	Tkanje	Konoplja	Kućna pršćina	Bakterije	Pufer
Pamuk	M	27	27	2	0	0	1	10	1	0
	Z	46	46	7,4%	0%	0%	3,7%	37,0%	3,7%	0%
Kontrola	M	25	25	1	1	1	0	15	0	0
	Z	30	30	4	2	2	3	13	2	0

reaktibilnost dišnih putova u ekspoziciji tekstilnoj prašini (16). Dinatrij kromoglikat (Intal) inhaliran prije ekspozicije prašini pamuka znatno je umanjio akutne redukcije ventilacijskih funkcija tijekom radne smjene (17, 18).

Višegodišnja ponavljanja ispitivanja istih tekstilnih radnika upućuju na to da je prosječni godišnji pad FEV₁ mnogo veći u tekstilnih radnika (oko 0,050 L) u odnosu na radnike kontrolne neeksponirane skupine (oko 0,025 L) (3, 4, 19, 20). Ti podaci potvrđuju da višegodišnja ekspozicija aktivnim vegetabilnim prašinama može dovesti do pojave kroničnog opstruktivnog sindroma (21, 22). Unatoč statistički značajnim akutnim redukcijama ventilacijskog kapaciteta, u naših radnika nisu utvrđene značajne razlike između izmjerjenih vrijednosti FVK i FEV₁ u odnosu na očekivane referentne vrijednosti. Takvi su rezultati vjerojatno posljedica relativno kratke ekspozicije prašini pamuka. Etiopatogeneza bisinoze nije potpuno razjašnjena. Mundie i Ainsworth (23) navode brojne etiopatogenetske mehanizme koji mogu imati ulogu u bronhokonstrikciji kod bisinoze. Među brojnim mehanizmima nastanka bisinoze navodi se moguća alergijska reakcija. Međutim, negativni kožni testovi na alergen pamuka i konoplje, kao i razvoj kliničkih simptoma i funkcionalnih plućnih promjena već pri prvoj ekspoziciji aktivnim vegetabilnim prašinama govore protiv tog mehanizma (11). Sepulveda (24) navodi da atopija može biti važna za veličinu akutne plućne reakcije na prašinu pamuka. Druga skupina autora tumači bisinozu kao posljedicu djelovanja bakterijskih endotoksina i gljivica prisutnih u vegetabilnoj prašini (25, 26). Treća, najprihvaćenija, teorija je tzv. histaminska. Smatra se da u aktivnim vegetabilnim prašinama postoje tvari koje, djelomično oslobođanjem histamina a vjerojatno i drugih medijatora (bez reakcije antigen – antitijelo) uzrokuju bronhokonstrikciju i s tim u vezi akutnu redukciju ventilacijske funkcije pluća (5, 6, 17, 27). Edem sluznice ili druge promjene koje suzaju dišne putove mogu imati dodatnu ulogu. Nedavno su neki autori pokazali da sastojci prašine pamuka dovode do oslobođanja PGF₂ putem alveolarnih makrofaga (28). Kao što je poznato PGF_{2α} uzrokuju kontrakciju glatke muskulature, promjene u nivou cikličkih nukleotida i degranulaciju bazofilnih granulocita tkiva s oslobođanjem histamina i drugih farmakološki aktivnih medijatora.

Radi prevencije bisinoze i/ili kroničnih opstruktivnih bolesti pluća u tekstilnih radnika potrebno je provoditi zdravstvene preglede prije i tijekom zaposlenja. FEV₁ trebalo bi mjeriti prije i nakon radne smjene kako bi se dobio objektivni dokaz akutnog štetnog djelovanja prašine. Bouhuys i suradnici (5) preporučuju da osobe u kojih se FEV₁ smanjuje više od 0,20 litara tijekom smjene ponедjeljkom (ili bilo koji prvi radni dan nakon prekida ekspozicije) treba zaposliti na radnim mjestima bez ekspozicije prašini. Osim toga potrebno je kontrolirati i koncentraciju onečišćenja zraka u radnoj okolini.

LITERATURA

1. Žuškin E, Valić F. Komparativno ispitivanje nekih testova ventilacijske funkcije pluća osoba izloženih prašini pamuka. Arh hig rada toksikol 1971;22:1–7.
2. Žuškin E, Valić F. Respiratory symptoms and ventilatory function changes in relation to length of exposure to cotton dust. Thorax 1972;27:454–8.

3. Valić F, Žuškin E. Byssinosis: a follow-up study of workers exposed to fine grade cotton dust. Thorax 1972;27:459–62.
4. Žuškin E, Valić F. Change in the respiratory response to coarse cotton dust over a ten-year period. Am Rev Respir Dis 1975;112:417–21.
5. Bouhuys A. Byssinosis: scheduled asthma in the textile industry. Lung 1976;154:3–6.
6. Wegman DH. Evaluation of epidemiologic approaches to the study of lung disease related to cotton dust exposure. Am J Ind Med 1978;12:661–75.
7. Merchant JA, Lumsden JC, Kilburn KH. et al. An industrial study of the biological effects of cotton dust and cigarette smoke exposure. J Occup Med 1973;15:212–21.
8. Medical Research Council Committee. On the aetiology of chronic bronchitis. Standardised questionnaire on respiratory symptoms. Br Med J 1960;2:1665.
9. Commission des Communautés Européennes – CECA. Aide-mémoire pour la pratique de l'examen de la fonction ventilatoire par la spirographie. Luxembourg: 1971.
10. Valić F, Žuškin E. Effects of different vegetable dust exposures. Br J Ind Med 1972;29:293–7.
11. Bouhuys A, Wolfson RL, Horner DW, Brain JD, Žuškin E. Byssinosis in cotton textile workers: Respiratory survey of a mill with rapid labor turnover. Ann Int Med 1969;71:257–69.
12. Bouhuys A, Schilling RSF, Van de Woestijne KP. Cigarette smoking, occupational dust exposure, and ventilatory capacity. Arch Environ Health 1969;19:793–7.
13. Bouhuys A, Mitchell CA, Schilling RSF, Žuškin E. A physiological study of byssinosis in colonial America. Trans NY Acad Sci 1973;35:537–46.
14. Bouhuys A, Van de Woestijne KP. Respiratory mechanics and dust exposure in byssinosis. J Clin Invest 1970;49:106–18.
15. Žuškin E, Valić F, Butković D, Bouhuys A. Lung function in textile workers. Br J Ind Med 1975;32:283–8.
16. Žuškin E, Valić F, Bouhuys A. Byssinosis and airway responses due to exposure to textile dust. Lung 1976;154:17–24.
17. Žuškin E. Byssinosis airway responses in textile dust exposure. J Occup Med 1975;17:357–9.
18. Schachter EN, Brown S, Žuškin E. et al. The effect of mediator modifying drugs in cotton bract-induced bronchospasm. Chest 1981;79:73–7.
19. Fox AJ, Tombleson BL, Watt A, Wilkie AG. A survey of respiratory disease in cotton operatives. Br J Ind Med 1973;30:42–7.
20. Berry G, McKerrow CB, Molyneux MKB, Rossiter CE, Tombleson JBL. A study of the acute and chronic changes in Lancashire cotton mills. Br J Ind Med 1973;30:25–36.
21. Beck GJ, Schachter EN. The evidence for chronic lung disease in cotton textile workers. The Am Statist 1983;37:404–12.
22. Kamat SR, Kamat FR, Salpekar VY, Lobo E. Distinguishing byssinosis from chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1981;124:31–40.
23. Mundie TG, Ainsworth SK. Etiopathogenic mechanisms of bronchoconstriction in byssinosis – a review. Am Rev Respir Dis 1986;133:1181–5.
24. Supulveda MJ, Castellan RM, Hankinson JL, Cocke JB. Acute lung function response to cotton dust in atopic and non-atopic individuals. Br J Ind Med 1984;41:487–91.
25. Castellan RM, Olenchock SA, Hankinson JL. Acute bronchoconstriction induced by cotton dust: dose-related response to endotoxins and other dust factors. Ann Intern Med 1984;101:157–63.
26. Kennedy SM, Christiani DC, Eisen EA. et al. Cotton dust and endotoxin exposure-response relationships in cotton textile workers. Am Rev Respir Dis 1987;135:194–200.

27. Noweir MH, Abdel HM, Omran F. Role of histamine in the aetiology of byssinosis. Br J Ind Med 1984;41:203 – 8.
28. Fowler S, Ziprin RL, Elissal de MH, Greenblatt GA. The etiology of byssinosis — possible role of prostaglandin F_{2α} synthesis by alveolar macrophages. Am Ind Hyg Assoc 1981;42:445 – 8.

Summary

VENTILATORY CAPACITY AND INTRADERMAL SKIN TESTS IN COTTON WORKERS

Ventilatory capacity, chronic respiratory symptoms and respiratory diseases as well as intradermal skin tests were registered in a group of 112 cotton workers. The prevalence of chronic respiratory symptoms and respiratory diseases was higher among the exposed than among control workers although the differences were statistically significant only for chronic cough, nasal catarrh and byssinosis in women and for chronic cough, chronic phlegm and byssinosis in men. A similar prevalence of byssinosis was noted in women (29.4%) and in men (29.5%). Among textile workers mostly byssinosis grade 1/2 was found (women 22.1%, men 20.5%). There were statistically significant acute reductions over work shift for forced vital capacity (FVC) and one-second forced expiratory volume (FEV₁). In men the values were somewhat lower than the expected normal values. A very small number of workers demonstrated positive intradermal skin tests to cotton allergen (exposed 8.2%, control 1.8%). Our data indicate that exposure to cotton dust may lead to the development of respiratory symptoms and diseases as well as to acute changes in ventilatory capacity but without an allergic reaction.

»Andrija Štampar« School of Public Health, Zagreb¹,
Medical Centre, Petrinja²,
Institute for Medical Research and Occupational Health,
University of Zagreb, Zagreb³,
City of Zagreb Association of Health Institutions, Zagreb⁴