

MOGUĆI MEHANIZMI NESPECIFIČNIH RESPIRATORNIH UČINAKA POJEDINIH PROFESIONALNIH EKSPOZICIJA

M. Šarić

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Primljeno 11. X. 1989.

Sažeti su rezultati vlastitih istraživanja koji se odnose na nespecifične respiratorne učinke pojedinih profesionalnih izloženosti. Mogući mehanizmi takvih učinaka svode se na opetovane mehaničke lezije sluznica bronhijalnog dijela respiratornog trakta npr. u prolongiranoj izloženosti prašinama, zatim u remećenju procesa čišćenja (clearance) alveola i dišnih puteva s posljedično povećanom sklonošću infekcijama pa i kroničnih oštećenja (mangan) te induciranoj hiperreaktivnosti bronha sa slikom bronhalne astme i bržim smanjenjem ventilacijskih funkcija pluća u odnosu na očekivani pad u funkciji životne dobi. U dijelu registriranih učinaka ističe se i moguće značenje kombinirane izloženosti aerosolima krutih čestica malog aerodinamskog promjera i plinovitih nadražljivaca. Adsorpcijom na čestice prašine plinoviti nadražljivci gornjeg dijela respiratornog trakta prenose se u duboke dijelove u koje inače ne prodiru i gdje se, zbog toga što je adsorpcija reverzibilna veza, oslobađaju pa mogu uzrokovati lokalni iritativni učinak. Razumije se da u evaluaciji registriranih oštećenja treba imati u vidu i ulogu drugih faktora iz okoline i posebno naviku pušenja s obzirom na mogući aditivni a ponekad i sinergistički učinak.

U profesionalnoj izloženosti prašinama pažnja je bila usmjerena na mogući razvoj pneumokonioza. Razumije se da su posebno zanimanje uvijek privlačile prašine s fibrinogenim učincima. Iskustva iz prakse upućivala su, međutim, na to da treba imati u vidu i moguće nespecifične učinke prašina na razini bronhalnog dijela respiratornog trakta sa smanjenjem ventilacijskih funkcija pluća bržim od očekivanog (u odnosu na životnu dob). To se moglo odnositi kako na djelovanje prašina s fibrinogenim učinkom tako i na prašine bez takvih osobina.

Epidemiološka ispitivanja koja smo proveli potvrdila su pretpostavku o tome da dugotrajna profesionalna izloženost različitim prašinama povećava rizik od razvoja kronične opstruktivne bolesti pluća. To se između ostalog odnosilo na prašine u proizvodnji sanitarne keramike (1), u proizvodnji cementa (2–5), mlinu barita (6),

rudnicima mrkog ugljena i lignita (7). Radilo se, dakle, o prašinama s mogućim fibrinogenim djelovanjem te o relativno inertnim prašinama. U interpretaciji rezultata, pored izloženosti prašinama (i trajanja izloženosti), uzeta je u obzir i navika pušenja i životna dob, kao faktora koji su također povezani s učestalošću kronične opstruktivne bolesti pluća. S obzirom na tip provedenih istraživanja nije bilo moguće razjasniti mehanizam oštećenja respiratornog trakta u opisanim ekspozicijama. Može se pretpostaviti da se učinak svodi na mehaničke lezije sluznica s hipertrofijom u jednoj fazi da bi kasnije došlo do atrofičkih promjena, uz vjerojatno povećanu osjetljivost na infekcije i mogući razvoj opstruktivnih promjena. Dio istraživanja koja smo proveli odnosio se na izloženost aerosolima mangana (manganov dioksid). Rezultati su dijelom potvrdili već ranije zapažen povećan rizik od pneumonije (8), ali i akutnih infekcija respiratornog trakta (9), kao i kroničnih oštećenja (kronični bronhitis i poremećaji funkcija opstruktivnog tipa) posebno u radnika pušača (10). U slučaju ove ekspozicije put koji dovodi do veće učestalosti navedenih bolesti i oštećenja vjerojatno se svodi na osobinu mangana da inhibira funkciju alveolarnog makrofaga. Takav učinak mangana utvrđen je u *in vitro* sistemima (11) a i u eksperimentima na životinjama (12, 13). Dokazano je da izloženost životinja pojedinim patogenim bakterijama s učinkom na pluća uz istodobnu izloženost aerosolima mangana značajno povećava učestalost pneumonije i respiratornih infekcija u usporedbi s izloženošću istim bakterijama bez kombinacije s manganom ili samog mangana. Isto bi se moglo odnositi i na humanu ekspoziciju manganu, tj. da zbog inhibitornog djelovanja na stanice involvirane u čišćenju alveola dolazi do smanjenja otpornosti na respiratorne infekcije. Kronični učinci bi s tim također mogli biti povezani. U pojedinim tehnološkim postupcima aktualna je izloženost plinovitim nadražljivcima respiratornog trakta. Akutni učinci takvih nadražljivaca su poznati. Oni ovise o njihovoj topljivosti u vodi i tkivnim tekućinama. Lako topljivi djeluju na sluznice u gornjem dijelu respiratornog trakta, dok teško topljivi prodiru duboko sve do alveola, te mogu izazvati nakon latencije od nekoliko sati, toksički edem pluća. Nakon druge latencije od nekoliko mjeseci može doći do razvoja obliterirajućeg bronhiolitisa. Posebno je zanimljivo pitanje učinaka nadražljivaca gornjeg dijela respiratornog trakta. U nekim izloženostima, npr. u elektrolitskoj ekstrakciji aluminija registriran je i u nas problem akutnih respiratornih simptoma tipa bronhalne astme (14). Ispitivanja su pokazala da je u toj vrsti proizvodnje povećan rizik i od kroničnih oštećenja respiratornog trakta sa smanjenjem respiratornih funkcija (15).

Rezultati istraživanja koje smo proveli upućuju na to da se akutne respiratorne smetnje u ekspoziciji fluorovodiku, a dijelom i sumpornom dioksidu – dakle nadražljivcima gornjeg dijela respiratornog trakta koji se javljaju u procesu elektrolitske ekstrakcije aluminija – mogu objasniti induciranom bronhalnom hiperreaktivnošću (16). Ispitivanje usmjereno ocjeni mogućeg značenja alergije nije dalo rezultate koji bi takav mehanizam potvrdili (17). Moguće je da je mehanizam bronhalne hiperreaktivnosti dijelom involviran i u nastanku kroničnih oštećenja. Pritom treba imati u vidu značenje istodobne izloženosti plinovitim nadražljivcima gornjeg dijela respiratornog trakta i aerosolima krutih čestica malog aerodinamskog promjera. Pretpostavka je da se plinoviti fluoridi (i sumporni dioksid) adsorbiraju na čestice na

kojima se zatim, ovisno o njihovoj veličini, unose u različite dijelove bronhalnog aparata, uključujući male zračne putove (18). Budući da je adsorpcija reverzibilna veza, moguće je da se tako unijeti plinoviti nadražljivci dijelom oslobađaju uzrokujući lokalni iritativni učinak na mjestu gdje se oslobađaju. To bi se — zasad samo hipotetsko — tumačenje moglo upotrijebiti za objašnjenje »zakašnjele« bronhokonstrikcije koja je uočena u dijelu radnika s akutnim astmatičnim smetnjama, ali i u razvoju oštećenja kroničnog tipa.

LITERATURA

1. Šarić M, Štritof M. Non-specific respiratory effects of dust with a high silica content. U: Health Conditions in the Ceramic Industry. Oxford: Pergamon Press, 1969:193–205.
2. Šarić M. Chronic non-specific lung disease and occupational exposure to dust. U: Studia Laboris et Salutis, Report No 10. Stockholm: National Institute of Occupational Health, 1971:173–84.
3. Kalačić I. Chronic non-specific lung disease in cement workers. Arch Environ Health, 1973:26;78–83.
4. Kalačić I. Ventilatory lung function in cement workers. Arch Environ Health, 1973:26;84–5.
5. Šarić M, Kalačić I, Holetić A. Follow-up of ventilatory lung function in a group of cement workers. Br J Ind Med, 1976:33;18–24.
6. Stanković D, Plebo A, Šarić M, Vukadinović Đ. Prilog izučavanju oštećenja disajnih organa pri dugotrajnoj ekspoziciji prašini barita. Arh hig rada, 1968:19;543–58.
7. Šarić M, Palaić S. The prevalence of respiratory symptoms in a group of miners and the relationship between the symptoms and some functional parameters. U: Inhaled Particles. London: Unwin Brothers Ltd, 1971:863–71.
8. Šarić M. Manganese exposure and respiratory impairment, XVII International Congress on Occupational Health, Buenos Aires 1972, Abstracts, D2–16, str. 101.
9. Šarić M. Biological effects of manganese, EPA 600/1–78–001, Research Triangle Park, 1978.
10. Šarić M, Lučić-Palaić S. Possible synergism of exposure to air-borne manganese and smoking habit in occurrence of respiratory symptoms. U: Inhaled Particles IV. Oxford: Pergamon Press Ltd, 1977:773–9.
11. Waters MD, Gardner DE, Aranyi C, Coffin DL. Metal toxicity for rabbit alveolar macrophages in vitro. Environ Res, 1975:9;34–47.
12. Bergström R. Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide. Scand J Work Environ Health, 1977:3;1–40.
13. Adkins B, Jr, Luginbuhl GH, Miller FJ, Gardner DE. Increased pulmonary susceptibility to streptococcal infection following inhalation of manganese oxide. Environ Res, 1980:23;110–20.
14. Šarić M, Gomzi M, Hustić O, Pauković R, Rudan P. Respiratory impairment in the electrolytic extraction of aluminium. Int Arch Occup Environ Health, 1979:42;217–21.
15. Gomzi M, Pišl Z. Kronične kardijalne i pulmonalne smetnje u radnika iz proizvodnje aluminija. Arh hig rada toksikol, 1986:37;319–27.
16. Šarić M, Žuškin E, Gomzi M. Bronchoconstriction in potroom workers. Br J Ind Med, 1979:36;211–5.

17. Šarić M, Godnić-Cvar J, Gomzi M, Štilinović L. The role of atopy in potroom workers' asthma. *Am J Ind Med*, 1986;9:239–42.
18. Šarić M, Šega K, Kalinić N. Effects of simultaneous exposure to gaseous irritants of the upper respiratory tract and air-borne particles in potroom workers. U: A. Okada, O. Maninen, ur. *Recent Advances in Researches on the Combined Effects of Environmental Factors. Proceedings of the Second International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors, Kanazawa 1986.* Kanazawa: Kyeoi Co. Ltd, 1987:565–72.

Summary

POSSIBLE MECHANISMS OF NON-SPECIFIC RESPIRATORY EFFECTS OF CERTAIN TYPES OF OCCUPATIONAL EXPOSURE

A summary is made of the author's research related to non-specific respiratory effects of certain types of occupational exposure. Possible mechanisms of such effects are a) repeated mechanical lesions of the mucous membrane in the bronchial part of the respiratory tract, e.g. in prolonged exposure to dusts, b) disturbance in the process of clearance of the alveoli and respiratory pathways, resulting in increased tendency to infection, and chronic damage (manganese), and c) induced hyperreactivity of the bronchi with symptoms of bronchial asthma and faster reduction in ventilatory lung function in relation to the expected fall with regard to age. The possible significance of combined exposure to aerosols of solid particles of small aerodynamic diameter and gaseous irritants is emphasized. By adsorption on dust particles the gaseous irritants of the upper part of the respiratory tract are carried deep into areas not usually penetrated, where, because adsorption is a reversible bond, they are released and can cause a local irritative effect. When evaluating the registered damage the role of other environmental factors should be kept in mind, particularly the habit of smoking, because of the possible supplementary and occasionally synergistic effect.

Institute for Medical Research and Occupational Health University of Zagreb, Zagreb