

Prikaz

UDK 616.248:616.057

PROFESIONALNA ASTMA. II. ANORGANSKI PROFESIONALNI ALERGENI I ANORGANSKI STIMULATORI BRONHOKONSTRIKCIJE

T. BERITIĆ, D. BERITIĆ-STAHULJAK,* L. ŠTILINOVIĆ

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada i
Skola narodnog zdravlja Medicinskog fakulteta,* Zagreb*

(Primljeno 31. I 1981)

Kemijske tvari bilo anorganske ili organske koje izazivaju astmu u radnoj okolini mogu se podijeliti u one s antigenim svojstvima i one s nealergijskim bronhokonstriktornim djelovanjem. Reprezentativna skupina takvih tvari su metali koji mogu djelovati i kao kemijski iritansi i/ili kao antigeni. Budući da se metali jako razlikuju u svojoj antigenosti i toksičnosti, ta su svojstva razmotrena na temelju njihova položaja u periodskom sustavu. Opisani su profesionalni, imunološki i klinički aspekti djelovanja kroma, niklja, kobalta, platine, vanadija i aluminija na respiratorni sustav općenito a na bronhalni posebno. Kratko prikazani nemetali i persulfati istaknuti su kao primjer kombinacije mehanizama u patogenezi profesionalne astme.

It is obvious that occupational asthma is a very real medical problem, one that is cropping up with increasing frequency for physicians in industrial areas.

Claude Albee Frazier, 1980 (1)

Profesionalna astma je povezana s vrlo velikim brojem zanimanja pa je isto tako i izvanredno veliki broj supstancija u radnoj okolini za koje se zna ili pretpostavlja da mogu uzrokovati reverzibilnu bolest zračnih putova. Zbog svega toga je i klasifikacija tvari koje mogu biti direktno ili indirektno uzrok profesionalne astme izvanredno teška. Kao što je već spomenuto u razmatranju patogenetskih mehanizama (2), te tvari mogu biti stimulatori bronhokonstrikcije ili direktno ili indirektno preko medijatora sa ili bez prethodnog stvaranja antitijela. Bez obzira na stvarni mehanizam njihova djelovanja još uvijek je uobičajeno o svim tim tvarima govoriti kao o antigenima ili alergenima, jer su oni i najčešći i najpoznatiji, pa to treba imati na umu kad se nazivlju i zajedno klasificiraju kao »alergeni«, iako smo svi svjesni da mnogi to uopće nisu. Zbog toga smatramo da je — bar zasad, dok se saznanja

ne usklade s terminologijom — svrsishodnije već danas uz »alergene« dodati i druge »stimulatore bronhokonstrikcije«.

Profesionalni alergeni su po svojoj fizičkoj i kemijskoj naravi tako šaroliki da je *Kesić* (3) s pravom ustvrdio kako »principijelno svaki kemijski, fizikalni i biotički agens s kojim čovjek u svome zvanju dolazi u kontakt, može biti pod nekim uvjetima alergen«. Makar smo još daleko od toga da sve te »uvjete« upoznamo ipak su nam teorija haptena, teorija (metalo-)proteinskih kompleksa, teorija denaturacije i teorija unakrižne senzibilizacije stereokemijski srodnih supstancija otvorile put razumijevanju mehanizama respiratorne alergije. Kad je riječ o profesionalnoj bronhalnoj astmi, *Kesićeva* se tvrdnja može proširiti prema prikazanim suvremenim patogenetskim shvaćanjima, pa reći da svaki agens koji inhalacijom dospije u respiratorni trakt radnika može postati stimulator bronhokonstrikcije. Tu nisu isključeni ni fizikalni agensi koji bi mogli, bar teorijski, npr. kod promjena temperature, volumena itd. eventualno i u respiratornom traktu izazvati stimulaciju nekog receptora ili čak promjenu neke specifične bljelančevine koja tada postaje autoantigen. Uostalom, dokaz postojanja različitih receptora (2) za fizikalne faktore (npr. »mehanoreceptora«, »deflacijskih receptora« i sl.) upućuje na mogućnost da se bronhokonstrikcija izazove fizikalnim putem i bez sudjelovanja imunih mehanizama. Najbolji primjer za to je bronhokonstrikcija izazvana fizičkim naporom (tzv. »exercise induced asthma«).

Mnoge tvari imaju svojstvo senzibilizacije, ali je teško naći njihovu međusobnu srodnost i korelaciju s njihovom kemijskom strukturom bilo zbog njihove heterogenosti, bilo zbog činjenice što antigen često uopće i nije molekula te tvari, nego molekula njenog metaboličkog produkta, ili kombinacija s nekim proteinom. Antigen ima, kako je poznato, najčešće proteinsku strukturu, ali često i pojedini ioni, kao što su jod, krom, kobalt, nikalj ili jednostavni spojevi kao što su aminoetiletanolamin, jodoform, merkaptani ili kompleksnije strukture kao što su para-fenilendiamin, epoksidne smole, enzimi pa i stanice i čitava tkiva (insekti!) mogu postati antigeni odnosno direktni stimulatori bronhokonstrikcije. Anorganski kemijski spojevi su često primarni iritansi, ali mogu kao hapteni postati i alergeni.

Profesionalni inhalatorni alergeni i stimulatori bronhokonstrikcije mogu se svrstati u dvije velike skupine kao »kemijski« i »biotički« alergeni. Ako zanemarimo činjenicu da je na molekularnoj razini »biotičko« isto što i »kemijsko«, onda možemo kemijske alergene podijeliti u anorganske i organske, a biotičke u animalne i vegetabilne.

U ovom smo se prikazu ograničili na anorganske alergene i stimulatore bronhokonstrikcije. I među njima smo bili prisiljeni učiniti izbor prikazujući u prvom redu metale i njihove spojeve za koje sve više postaje jasno da osobito na respiratornoj sluznici i u teoriji i u praksi brišu granice između »toksičkog« i »alergijskog«.

METALI

Među anorganskim alergenima danas su sve češći metali, što je, čini se, doista fenomen našeg doba, jer su još 1957. g. autori klasičnog djela o profesionalnim dermatozama *Schwartz, Tulipan i Birmingham* (4) smatrali da »alergija na metale nema veće važnosti«.

Golem porast proizvodnje i primjene metala koji ide ukorak s tehničkim napretkom civilizacije doveo je i do stalnog porasta alergije na metale. Nepoznavanje alergije na metale općenito a brojnih ekoloških mogućnosti ekspozicije metalima posebno, sigurno je bar djelomično krivo što se velik broj npr. dermatoloških bolesnika uporno još i danas podvrgava pretragama na gljivice pa makar kulture bile i desetak puta negativne. Međutim, upravo dermatolozima moramo zahvaliti što su i kliničkim i eksperimentalnim proučavanjima alergije na metale dali velik doprinos medicini rada općenito, a patologiji rada posebno. Osobite zasluge za to imaju skandinavski dermatolozi, naročito Poul Marcussen. Na temelju dermatoloških priloga počela su se iskustva s pokrovnog epitela prenositi na respiratorni epitel. Nekada je, naime, alergija na metale bila i konfinirana na kožu kao šok organ, ali je danas sve više slučajeva respiratornih bolesti kojima su metali uzrok.

Osobito teški metali pokazuju antigena svojstva. Definicija »teškog metala« počiva na arbitražnom fizikalnom parametru (»gustoća veća od 5«), ali je sposobnost vezanja na organske molekule, ligande, a ne samo gustoća, odlučna kako za njihova toksička tako i za njihova antigena svojstva. Interakcije teških metala s proteinskim ligandima su kod individualnih predstavnika grupa različito izražene, ali je to svojstvo vezanja mnogo jače izraženo kod teških metala nego kod lakih, koji prevladavaju u živim sistemima.

Biološki učinci metala nastoje se objasniti njihovim položajem u periodskom sistemu elemenata jer je poznato da velik broj kemijskih i fizikalnih svojstava elemenata periodski varira s njihovim atomskim brojem. Međutim, mnoga su od tih svojstava za današnji naš dijapazon znanja još uvijek u nejasnom i nepravilnom odnosu prema elektronskoj konfiguraciji atoma pa se tek poneka mogu na taj način shvatiti. Fiziološka i biološka svojstva, s današnjim stanjem znanosti, isto se tako tek ponegdje mogu objasniti periodskim sistemom. Kad se promatraju periodičke pojave bioloških svojstava, opaža se npr. da se toksičnost metala povećava sa svakim vodoravnim nizom perioda odozgo prema dolje. Čini se da su elektrokemijska svojstva odlučna za njihovo fiziološko djelovanje. Promjene elektrokemijskog afiniteta i ionizacijske energije s atomskim brojem dijele elemente na manje ili više elektro pozitivne odnosno manje ili više elektronegativne. Element koji nastoji primiti a ne izgubiti elektrone u svojim kemijskim interakcijama nazivlje se elektronegativnim (elektrofilnim). Teško je ipak generalizirati koncepciju periodskog ponašanja elektronskih afiniteta jer je relativno malo elemenata kod kojih je taj afinitet sa sigurnošću upoznat. Zna

se da su elektronski afiniteti nemetala obično veći nego afiniteti metala te da su elektronski afiniteti halogena izrazito veliki. Možda je danas presmiono tako nešto pretpostaviti, ali grupirajući metale u toksične i antigene te uspoređujući njihove elektronske afinitete ne možemo se otići pretpostavci da toksičnost raste s elektropozitivnošću a antigenost s elektronegativnošću.

Prije 20 godina su *Storck* i *Schwarz* (5) pokušali utvrditi odnos između atomske strukture nekih metala i njihovih antigenih svojstava, ali nisu došli dalje od saznanja da elementi koji imaju isti broj elektrona u vanjskim ljuskama svojih atoma pokazuju ne samo slično kemijsko svojstvo nego i slična antigena svojstva, koja su, očito kao i sva kemijska, također fizikalne prirode.

Pokazalo se da se različiti oksidacijski stupnjevi nekog elementa mogu jako razlikovati u svom biološkom djelovanju. Tako je npr. za krom utvrđeno (6) da »esencijalno« djelovanje (na homeostazu tolerancije glukoze) ima samo trovaljani oblik, dok je šesterovaljani posve inaktivan. Za toksično i antigeno djelovanje kroma obično se tvrdi upravo obrnuto — da samo šesterovaljani oblik ima toksička odnosno antigena svojstva, iako je to — kako ćemo kasnije u prikazu alergije na krom vidjeti — sve manje sigurno.

I vanadij pripada esencijalnim elementima jer se s izvanrednom malim količinama npr. natrijeva ortovanadata mogu postići optimalni učinci na rast (6). Od četiri oksidacijska stupnja +4 valjani i +5 valjani su najstabilniji i biološki aktivni, dok spojevi dvovaljanog i trovaljanog vanadija djeluju reduktivno. Od soli peterovaljanog vanadija, ortovanadat je najaktivnija, metavanadat manje i pirovanadat (polivalentni slabo reaktivni anion) gotovo je inaktivan. Još nisu poznate razlike u toksičnom i eventualno antigenom djelovanju spomenutih različitih oksidacijskih oblika vanadija.

Većina metala s naročito izraženim antigenim svojstvima (Ni, Co, Pt) pripada VIII grupi metala unutar čijih podgrupa se atomske težine razlikuju samo u malim jedinicama što znači da se elektroni u vanjskim ljuskama i podljuskama također razlikuju za samo jedan ili dva broja. Svi su ti metali u stanju oblikovati spojeve i kompleksne soli i u anionskim i u kationskim oblicima. Kobalt i nikalj su slični utoliko što oba stvaraju dvovalentne i trovalentne soli, a kompleksne soli su 4 i 6 koordinatni kompleksi. Fiziološki učinak im je sličan: inhalacija i kobalta i niklja (7) uzrokuje akutnu iritaciju pluća. Platina pak stvara dvovaljane, četverovaljane i šesterovaljane soli a nema nikakvog neposrednog iritativnog učinka ni na pluća ni na ostala tkiva.

Vanadij spada u subgrupu B metala V. grupe a u istom je horizontalnom redu s nikljem i kobaltom. Stvara i kationske i anionske u vodi topljive soli, dolazi u tri valentna oblika od kojih je peterovaljani oblik najstabilniji a stvara labilne koordinacijske kelate s ligandima kao što su fenoksi, hidroksi, imidazolske, nitro i cijanogene skupine.

Mnoge toksičke tvari pa tako i metali djeluju u vrlo niskim koncentracijama što navodi na zaključak da su makromolekule, dakle proteini i nukleinske kiseline, njihovo mjesto djelovanja. To pogotovo vrijedi za antigene tvari onda kada se reakcije jednih ili drugih zbivaju na membranama ili receptorima kao celularnim organelama pa će primarna lokalizacija djelovanja biti na nekoj makromolekuli koja je dio kompleksnije stanične organele.

Fiziološki relevantne fizičko-kemijske značajke metalno-kompleksnih iona oblikuju se na tri načina: 1. kada se svojstva metala mijenjaju djelovanjem liganada; 2. kada se svojstva liganada mijenjaju djelovanjem metala i 3. kada nastaju nova specifična svojstva karakteristična samo za rezultirajući kompleks. Novi metalo-kompleksni spoj može djelovati također na tri načina: kao esencijalni po život važan kompleks, kao kompleks koji poprima antigena svojstva te kao kompleks koji toksički mijenja funkciju ili građu stanice. Razumije se da je teško povući granicu između toksičnog i antigenog djelovanja kada su oba djelovanja vjerojatno posljedica istog ili sličnog vezanja metala ili integriranja metala s proteinskim ligandima. Ako se tim djelovanjima pridoda i »esencijalno«, fiziološko djelovanje, moglo bi se između djelovanja metalo-proteina teorijski pokušati čak i kvantitativnu diferencijaciju (tablica 1).

Tablica 1.

Prijedlog teorijske kvantitativne diferencijacije djelovanja metalo-proteina

Karakteristično djelovanje	Posljedica djelovanja
Esencijalno	Fiziološki neophodna sinteza ili aktivacija enzima
Antigeno	(Blaga?) denaturacija funkcionalnih ili strukturalnih proteina zbog koje oni postaju tijelu strani pa izazivaju stvaranje (auto)antitijela.
Toksičko	(Jaka?) denaturacija funkcionalnih ili strukturalnih proteina zbog koje propada čitava stanica ili tkivo (nekroza) ili samo neka funkcija stanice (biokemijska lezija).

Najzanimljivija je u teorijskom ali i u praktičnom pogledu unakrižna senzibilizacija na pojedine metale, tzv. sekundarna senzibilizacija. To su reakcije na dva ili više metala-alergena koji su imunokemijski srodni. Oni se vežu na identične determinantne skupine, na jedan ili više identičnih nosača tako da imunokompetentne stanice ne mogu razlikovati konjugate pa reagiraju kao da su identični. Kada su organske tvari hapteni, lakše ih je prepoznati nego kada su hapteni kationski elementi (8). Krom, kobalt i nikalj, tri najpoznatija elementa s unakrižnom

senzibilizacijom, pripadaju grupi od 10 prelaznih metala u središnjem području periodske tablice elemenata kojima pripadaju i mangan, željezo i cink, ali ta tri ne izazivaju ni primarnu ni sekundarnu unakrižnu senzibilizaciju. Kada su kationi hapteni, haptensko područje je vrlo maleno pa je od važnosti zapravo samo kemijska denaturacija nosača koju uzrokuje vezani kation. Krom i kobalt će se npr. kao metali vezati na istim mjestima na nosaču, krom npr. na karboksilnim skupinama nosača. Nikakve se promjene neće dogoditi u stereokemijskoj konfiguraciji nosača ako se krom supstituiru kobaltom. Zbog toga i nema većih razlika između kompleksa krom-albumin i kompleksa kobalt-albumin pa ih vjerojatno zato imunokompetentne stanice ne mogu razlikovati.

Marcussen (9) tvrdi da je krom vrlo jak senzibilizator, nikalj slabiji budući da ovaj drugi teže penetrira kroz epidermis. Čini se da je kobalt najaktivniji senzibilizator sudeći bar po iskustvima što ih iznose *Haxthausen* (10) i *Pirilä* (11). Zbog te navodne razlike u antigenom potencijalu tih triju metala može se dogoditi da postoji alergija na nikalj pa i krom, ali da kožni test pokazuje samo reakciju na kobalt, dok je na ostala dva »lažno negativan«. Najnovija istraživanja osobito iz *Pepysove* škole (12, 13) pokazuju da je platina ipak najjači senzibilizator.

Neki metali (platina, krom, nikalj, a možda i drugi) dovode i do kožnih i do respiratornih manifestacija alergije čak i istodobno. Međutim, ipak je teško odrediti u kakvom su odnosu senzibilizacija na metale preko kože i respiratorne manifestacije alergije na metale. Drugim riječima da li je i pod kakvim je uvjetima moguće da se perkutanim kontaktom s metalima, dakle senzibilizacijom preko kože, stvore antitijela koja će npr. senzibilizirati mastocite (ako je pokrenut mehanizam alergijske reakcije tipa I) u respiratornom traktu tako da kod naknadnog inhalatornog kontakta s tim metalima dođe do bronhokonstrikcije na temelju alergijske reakcije? Teoretski je to očito moguće jer je i tzv. sekundarizam kod kožne alergije na metale (npr. pojava periorbitalnog ili perioralnog edema nakon primarnog kontakta recimo na nozi) zapravo na udaljenom mjestu pa i na drugačijem tkivu (kontakt na epidermisu, manifestacija u kutisu). Uostalom, obrnuti put je i te kako moguć pa i svakodnevno dokazivan i dijagnostički upotrebljiv jer se inhalatorni kontakt s nekim antigenom i dokazuje na taj način što se perkutano unesen antigen dovodi u kontakt sa senzibiliziranim mastocitom u kutisu (kožni testovi kod astme). Nažalost, to je područje kliničke alergije, makar i teorijski i praktički izvanredno važno, pogotovo za medicinu rada, ostalo uglavnom neistraženo.

Tri su metala — krom, nikalj i kobalt — vrlo dobro poznata po svojim antigenim svojstvima u dermatologiji, a sve se više priznaju i kao direktni ili indirektni uzročnici profesionalne astme. Zato im je u ovom prikazu dat prioritet ako i ne najveći prostor. Platina ih u novije vrijeme »u korak slijedi«, a antigena joj se svojstva danas tako intenzivno proučavaju da smo joj u prikazu dali čak i više prostora nego što bi

po svojoj proširenosti to zaslužila. Vanadij upravo »nastoji« da u tom društvu izbori svoje mjesto, pa smo ga samo zato opširnije i prikazali, dok je obrnuti razlog za prikaz aluminijska za kojeg je sve manje vjerojatno da bi upravo njemu trebali pripisati izazivanje respiratornih smetnji; one su, čini se, ipak samo posljedica djelovanja fluora koji nezostavno prati današnju produkciju aluminijska.

Manje ili više dokazana antigena svojstva posjeduju i još neki metali, ali nisu ovdje prikazani, jer manifestacije njihova djelovanja na respiratorni sustav nisu do sada zabilježene. Tako je npr. u dermatologiji (ali i u hematologiji, reumatologiji) poznata izrazita alergija na zlato; nekada se spominjala alergija na živu (živini diuretici, kalomel, Feerova bolest); nisu nam, međutim poznata djelovanja tih metala na respiratorni sustav. U kliničkom toku tzv. ljevačke groznice, kratkotrajne opće sistemske reakcije na udisanje netom stvorenih oksida cinka, bakra, magnezija, a možda i drugih metala, mogu se, mada rijetko, pojaviti i prolazni plućni infiltrati, ali bez bronhospastičkih fenomena. Mangan i kadmij imaju još nedovoljno protumačeno, ali vjerojatno samo iritativno djelovanje na pluća, možda preko citotoksičkog učinka na alveolarni plućni makrofag ili preko citotoksičkog odnosno ciliostatskog djelovanja na trepetljikavi epitel bronha.

Posebno je zanimljiv berilij koji izaziva akutnu »kemijsku pneumoniju«, sistemnu reakciju s pravom pneumonijom, dakle stanje slično kombinaciji ljevačke groznice i manganske pneumonije, ali katkada ozbiljne prognoze (smrtni ishod). Berilij uzrokuje i »kroničnu berilijsku bolest«, sistemno oboljenje nalik na morbus Besnier-Boeck-Schaumann, kojoj je također glavna manifestacija na plućima. Makar kod »kronične berilijske bolesti« još nije posve odbačen i alergijski mehanizam, berilij ipak ne ubrajamo u metale koji izazivaju profesionalnu astmu.

Među metalima koji rijetko uzrokuju »metalnu alergiju« u dermatologiji *Marcussen* (9) između ostalih navodi i bakar i mjed (slitina cinka i bakra). Prema njegovim navodima u razdoblju 1952—1961. u 5 publikacija opisano je čak 32 slučaja; u istom je razdoblju zabilježen i po jedan slučaj alergije na srebro, cink i željezo. U tim opisima, međutim, nisu spomenuti respiratorni simptomi.

Za mnoge od preostalih metala nema podataka o djelovanju na bronhe ili pluća, makar bi se to za neke smjelo pretpostaviti. To se naročito odnosi na grupu metala koja se naziva »platinina obitelj« (Ru, Rh, Pd, Os, Ir). O njihovim se fiziološkim općenito, a toksičnoantigenim svojstvima posebno vrlo malo ili još ništa ne zna. Kod većine metala smo još na samom početku, još uvijek u onoj polaznoj točki kad treba, zapravo postaviti osnovno pitanje: »da li o njima ne znamo — jer takvih svojstava doista nemaju, ili ih »nemaju« zato što ih mi ne znamo verificirati i identificirati? Razumije se da će odgovor na to pitanje omogućiti daljnja istraživanja u kojima ćemo i mi nastojati dati prilog.

Krom

Elementarnog kroma nema u prirodi, već se dobiva iz najvažnijih ruda, kromita ($\text{FeO}\cdot\text{Cr}_2\text{O}_3$). Krom je najlakši od elemenata svoje (VI) grupe, tipičan predstavnik subgrupe B koji postoji u tri (2, 3 i 6) valencije. Nepopunjena 3d ljuska i jedan jedini elektron u 4s ljusci čine krom slabim primaocem elektrona (relativno elektronegativan).

Krom je izraziti senzibilizator kože a od svih je esencijalnih metala najmanje toksičan ako se uzme u obzir velik raspon između esencijalne i toksične doze makar to nije tako usporede li se LD_{50} vrijednosti između pojedinih elemenata (7). Sisavci podnose 100—200 puta veću količinu od sveukupne količine kroma u tijelu a da ne pokazuju nikakvih toksičnih smetnji. Krom izazivlje na koži alergijske reakcije IV tipa, a kao što je već spomenuto u kratkom povijesnom uvodu, krom je bio i jedan od prvih metala u ekspoziciji kojem je opažena pojava astme. Najvažnija zanimanja kod kojih može doći do kožnog ili/i respiratornog kontakta s kromom svrstana su u tablici 2. Krom se mnogo upotrebljava u industriji naročito za elektroplatiranje kojim se poboljšavaju fizikalne karakteristike drugih metala elektrolitskim nanošenjem debelog (5—10 μm) sloja kroma (»tvrdo« platiranje) ili poboljšava njihov izgled nanošenjem tankog (0,1—1 μm) sloja kroma (»sjajno« platiranje). Ekspozicija kromu je veća kod prvog tipa elektroplatiranja.

Kod elektrolize stvaraju se na površini tekućine praskavi mjehurići kisika i vodika koji proizvode maglu kromne kiseline količina koje ovisi o gustoći struje kao i o kemijskim i fizikalnim svojstvima kupke (sastav, temperatura, specifična težina, viskoznost itd.). Kod »sjajnog« platiranja je niža gustoća struje pa je i stvaranje magle manje makar je ekspozicija zbog češće obrade komada kod kratkotrajnog elektroplatiranja duža (14).

U literaturi se dugo i obilno raspravlja da li alergiju na kromate uzrokuju samo šesterovaljani kromovi spojevi ili to čini i trovaljani krom. Da antigena svojstva ima samo šesterovaljani krom, prvi su zaključili Jäger i Pelloni (15) jer su kao i mnogi drugi autori pozitivne kožne testove dobili samo sa šesterovaljanim spojevima. Međutim, Zelger (16) koji je testirao 700 slučajeva alergije na krom ustanovio je da su kod šesterovaljanih granične koncentracije niže nego kod trovaljanih, a te opet niže nego kod dvovaljanih, što je prikazao i na tablici (tablica 3). Prema saznanjima iz tih i drugih ispitivanja, Polak i sur. (17) zaključuju da rezultati kožnih testova više ovise o topljivosti kromovog spoja i o individualnoj reaktivnosti nego o valenciji upotrijebljenog spoja, jer je preosjetljivost upravljena prema kromovu ionu, a ne prema nekom njegovom specifičnom spoju.

Prema Polaku i sur. (17) čini se da je najvjerojatnije da se šesterovaljani krom već u koži reducira na trovaljani pa se u tom obliku veže za protein da bi oblikovao kompletni antigen. To je mišljenje u skladu s rezultatima mnogih ispitivanja (17) koja su pokazala da se šesterovaljani krom može i in vivo i in vitro reducirati na trovaljani. Samitz

Tablica 2
Deset najvažnijih primjera profesionalnih ekspozicija kromovim spojevima
(modifikacija prema Polaku i sur.)

Tvari i predmeti što sadrže kroma	Zanimanja odnosno radna mjesta	Odgovorni kromov spoj
1. Kromova rudača	industrijska produkcija kroma	kromit
2. Kromove kupke	a) elektroplatanje u industriji b) grafička industrija c) metalna industrija	kromna kiselina natrijev bikromat kromati, cinkov kromat
3. Kromne boje i ličila	stikari i dekorateri, grafičari, tekstilni radnici, radnici u tvornici gume, stakla i porculana, metalna industrija	zeleni kromov oksid, zeleni krom-ni hidroksid, kromovo žutilo (olovni kromat)
4. Maziva i ulja za podmazivanje	metalna industrija	kromov oksid
5. Antikoroziivna sredstva u vodenim sistemima	radionice i »hale« za popravak dizel-lokomotiva, rad sa sistemima za centralno grijanje i klimatizaciju	alkalni bikromati
6. Konzerviranje drva (Wolmanove soli)	impregnacija drveta u industriji pokućstva, stolarija, rudnici	alkalni bikromati
7. Cement i cementni produkti, sredstva za brzo stvrdnjavanje cementa	produkcija cementa, izrada cementnih produkata, građevinarstvo	kromati
8. Sredstva za čišćenje (»Eau de Javelle« = vodena otopina kalijevog hipoklorita — KOCI) i pranje, sredstva za izbjeljivanje	čistači i čistačice	kromati
9. Tekstil, krzno	industrija tekstila i krzna	kromati
10. Koža i sintetička štavljene kromom	industrija kože i obuće	kromov sulfat i kromov alum (krom-kalijev sulfat)

Tablica 3.

Granične koncentracije pozitivnih kožnih reakcija kod preosjetljivosti na krom (prema Zelgeru¹⁸)

Spoj	Valencija	Koncentracija ‰	Broj bolesnika s pozitivnim testom
K ₂ CrO ₄	VI	0,001	3
		0,005	9
		0,01	10
		0,05	11
H ₂ CrO ₄	VI	0,001	1
		0,005	5
		0,01	2
		0,05	5
K ₂ Cr ₂ O ₇	VI	0,01	2
		0,05	17
		0,1	14
KCr(SO ₄) ₂	III	0,05	3
		0,1	7
		0,5 neg.	6
Cr(NO ₃) ₂	III	0,05	3
		0,1	2
		0,5	5
		negativni	18
Cr(NO ₃ COO) ₂	II	0,1	1
		0,5	3
		negativni	9

i Katz (18) su npr. pokazali da je 1 g kože u stanju in vitro reducirati 1,06 mg šesterovaljanog kalijevog bikromata na trovaljani kromov spoj. Za tu su redukciju uglavnom odgovorne sulfhidrilne (SH) skupine što ih sadrže aminokiseline cistin, cistein, metionin te lizin i histidin. Štoviše, i hemoglobin in vitro može reducirati šesterovaljani krom u trovaljani, a isto tako i mliječna kiselina, gama-globulin i serumski albumin. Najvažnije je kod toga saznanje da je krom vezan za proteine uvijek u trovaljanom obliku. Zanimljivo je da se industrijsko štavljenje kože svodi također na učinak trovaljanog kroma makar se u procesu upotrebljava šesterovaljani spoj. Kad je štavljenje završeno, sav je krom u koži bar teoretski u trovaljanom obliku. Unatoč tome, u kožarskoj industriji su česti kromovi dermatitisi. Čini se da kalijev bikromat ne senzibilizira na principu haptena pa prema tome ne mora stvaranje kompleksa s proteinima biti conditio sine qua non za senzibilizaciju. Ta je kromova sol nestabilna pa ne stvara komplekse s organskim supstratima (8) osim ako se prvo ne reducira na svoj trovalentni, kationski oblik. Pokazalo se da kunići senzibilizirani kalijevim bikromatom stva-

raju antitijela samo na trovaljani krom (19) što su neki autori (20) potvrdili na zamorčadi s pomoću tehnike pasivne kutane anafilaksije. Malo je, međutim, vjerojatno da bi anorganski ion sam po sebi mogao senzibilizirati, nego je vjerojatnije da je haptent trovaljani kationski oblik kroma čak i kod onih bolesnika osjetljivih na krom koji su bili u kontaktu samo s kalijevim bikromatom.

Krom je vjerojatno najčešći metal koji uzrokuje profesionalnu alergiju. Uprkos toj činjenici malo je opažanja o profesionalnoj astmi uzrokovanoj kromom i kromatima. Čini se da su prve slučajeve profesionalne astme u ekspoziciji kromu zabilježili već 1869. godine francuski autori *Delpuch* i *Hillairet* (21). Prema pisanju *Ross-Smith* (22) *Wutzdorff* u Njemačkoj 1897. godine spominje astmu kod inhalacije »kromatne prašine«, dok je *Legge* 1902. godine našao samo jedan slučaj profesionalne astme između 176 radnika izloženih kromu. Sama *Ross-Smith* je 1931. godine opisala u SAD jedan slučaj senzibilizacije amonijevim bikromatom kod kojega je nakon svake ekspozicije tom spoju dolazilo do napadaja astme. Iduće godine je *Joules* (23) također opisao radnika s profesionalnom astmom izazvanom kromom. Taj je radnik, inače već prethodno dugo zaposlen u elektroplatiranju, dobio samo dva dana (!) nakon početka rada s kromnom kiselinom osip na podlakticama, ali istodobno i svrbež na glavi i leđima pa čak i suženje i »šmrcaenje«. Nastavljajući ipak rad s kromom, i uz perzistentni osip, nekoliko sedmica kasnije dobiva stezanje u prsima prema kraju radnog vremena, a onda prave napadaje astme koji prestaju već i nakon 24-satnog prekida rada. Svako ponovno vraćanje na posao izazivalo je napadaje, ali i jače izbijanje osipa. Kožni test skarifikacijom, nakon dugog boravka u bolnici kada su smetnje posve iščezle, bio je jako pozitivan, a kada je reakcija na koži nestala, autor je izvršio test intradermalnom injekcijom razrijeđenog kalijevog bikromata. Test je bio jako pozitivan, a bolesnik jedva ostao živ nakon 18-satnog statusa astmatikusa.

Zanimljiv je prikaz *Carda* (24) iz 1935. godine. Bolesnica koju je prikazao taj autor bila je izložena dimu i prašini što su sadržavali kroma, ali ponešto i niklja, također kod elektroplatiranja. Nakon sedmice dana boravka u bolnici astma je nestala, ali se ponovno javila kod povratka na posao da ponovno iščezne kod rehospitaliziranja. Intrakutanom injekcijom 0,004 g kalijevog bikromata u svrhu testiranja provociran je i kod nje žestok napadaj astme. *Dodson* i *Rosenblatt* (25) objavili su slučaj profesionalne astme u ekspoziciji kromu u SAD 1966. godine.

Nakon što je iz tih pojedinačnih prikaza postalo jasno da se u ekspoziciji kromu javljaju i slučajevi bronhalne astme, pristupilo se već u to vrijeme širem proučavanju i objektivnom dokazivanju respiratornih poremećenja kod ekspozicije kromu. Tako su talijanski autori *Capodaglio* i sur. (26) opisali teške smetnje otkrivene kod tri radnika nakon akutne inhalacije kroma (ali i drugih iritansa); jedan od ta tri radnika imao je visoku koncentraciju kroma u mokraći. *Reggiani* i sur. (27) su 1973. godine također u Italiji proučavali grupu od 101 radnika

(67 muškaraca i 34 žene) eksponiranih inhalaciji kromove kiseline kod elektroplatiranja pa su našli kod 13 radnika smanjen vitalni kapacitet i forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, dok su kod 23 eksponirana ustanovili značajnu hiperreaktivnost bronha nakon inhalacije acetilkolina. U drugom radu su isti autori (28) ustanovili sniženje vrijednosti difuzije za ugljični monoksid kod više od 60% kromu eksponiranih ispitanika. Korallus i sur. (29) su godinu dana kasnije u Njemačkoj iznijeli rezultate kliničkog ispitivanja djelovanja trovaljanog kroma na respiratorne funkcije i našli slične rezultate. Royle (30) je u Engleskoj 1975. našao visoku prevalenciju astme (13,1%) opet kod ekspozicije kromu u elektroplatiranju, iako je i kontrolna grupa imala visok postotak astme (9,8%). Nedavno su (1977) Bovet i sur. (31) u Švicarskoj ispitivali spirometrijski ventilacijsku funkciju (VK, FEV₁, FEP₂₅₋₇₅%) u 44 radnika iz 17 pogona s galvano-kromiranjem. Odrđivali su i krom u mokraći. Dinamičke vrijednosti spirometrije bile su niže kod radnika koji su imali više koncentracije kroma u mokraći. Uloga koju kod toga ima pušenje mnogo je manja — prema riječima autora — nego uloga kroma. Ekspozicija kromu kod elektroplatiranja dovodi do ozbiljne opasnosti od razvoja opstruktivnog sindroma.

Kromatima je eksponirano i više drugih populacija radnika, ali nam nisu poznati podaci o profesionalnoj astmi u tim radovima. Teorijski bi i prisutnost kroma u cementu mogla dovesti do senzibilizacije bronha kao što relativno često dovodi i do senzibilizacije kože.

Nikalj

Nikalj pripada VIII. grupi metala zajedno sa željezom, kobaltom, rutenijem, radijem, paladijem, osmijem, iridijem i platinom. Poslije željeza nikalj je jedan od glavnih metala u zemljinoj kori (0,008%), najčešći je u nalazištima sulfidnih ruda koje sadrže pentlandit (NiFeS₂), halkopirit (CuFeS₂), pirotit (Fe₇S₈), zatim u kombinaciji s arsenom kao »Kupfernickel« (Ni₂As₂) itd. (32). Nikalj je esencijalni oligometal za sisavce, a zbog svoje niske atomske težine prelaznog elementa i spremnosti da stvara kelate, kemijski je prikladan za biološke funkcije. Ubikvitaran je u prirodi pa je lako pristupačan živim organizmima u toku evolucije. Nedostatak niklja kod nekih eksperimentalnih životinja dovodi do oštećenja nekih metaboličkih procesa koji su povezani i s morfološkim abnormalnostima (33). Nikalj stvara stabilne dvovaljane i trovaljane soli. Kod dobivanja Mondovim procesom fino smrvljeni prah rudače niklja se dovede u dodir s ugljičnim monoksidom čime se stvara nikaljni karbonil [Ni(CO)₄] iz kojeg nakon oslobađanja ugljičnog monoksida zaostaje čisti nikalj (32). Ostali industrijski izvori niklja su izrada slitina s bakrom, manganom, cinkom, kromom, molibdenom itd., produkcija specijalnog čelika, elektroplatiranje (»niklovanje«) kod kojeg se upotrebljavaju velike količine nikaljnih anoda i nikaljnih soli (uglavnom sulfata), kao katalizator kod hidrogenacije ulja, kod izrade

kovnog novca, kod izrade nekih emajla, obojene keramike i stakla te u proizvodnji Ni-Cd baterija.

Najpoznatije slitine za proteze su »nerđajući čelik« i kobalt-krom (Vitalium), a obje sadrže i niklja (10—14%), neke čak do 35%. Od nikaljnih spojeva najpoznatiji su nikaljni oksid i hidroksid te nikaljni sulfid, dok je za medicinu rada najvažniji organski nikljev spoj, nikljev karbonil Ni(CO)₄.

Nikalj slično kromu često i jako senzibilizira kožu uzrokujući kontaktni dermatitis ali i respiratorne alergijske manifestacije. Nikaljni dermatitis i drugi dermatološki učinci niklja često se opisuju i kod populacija radnika eksponiranih niklju, ali i kod profesionalno neeksponiranih populacija. U jednom američkom proučavanju epidemiologije kontaktnog dermatitisa u SAD 1972. godine, nikalj je bio najčešći uzročnik te bolesti (34). Prema podacima koje iznosi NAS 1975. godine (35) gotovo u svim industrijskim izvorima niklja zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti na nikalj. Neprofesionalni izvori su nošenje nakita, dodir s kovanim novcem, alatima, kuhinjskim pomagalicama, posebno »nerđajućim čeličnim« kuhinjskim loncima, protezama te kopčama na odijelu i rublju. Čini se da su žene osjetljivije prema niklju, možda zbog čestog kontakta (36). Katz i sur. (37) su s pomoću neutronske aktivacije otkrili da je i u kosi žena više niklja ($4,21 \pm 0,54$ ppm) nego u kosi muškaraca ($1,01 \pm 0,23$ ppm). Nikaljni dermatitis kod rudara, topioničara i radnika rafinerije poznat je i pod nazivom »nikaljni svrbež« koji obično počinje s papulo-eritematoznim osipom između prstiju i šaka sa širenjem na ruke i podlaktice i s tendencijom lihenifikaciji. Calnan je 1956. (38) ustanovio da nikaljni dermatitis ima karakterističan tip topografske distribucije: 1) primarni: područje u direktnom kontaktu s elementom, 2) sekundaran: širenje dermatitisa na simetričan način, 3) dodatan: područja bez veze s područjem kontakta.

Mehanizam kojim nastaje preosjetljivost na nikalj vjerojatno uključuje ove faze: 1) difuzija niklja kroz kožu, 2) naknadno vezanje iona niklja s proteinima i drugim sastojcima kože, 3) imunološka reakcija nikaljno-makromolekularni kompleks (35). Jansen i sur. (39) su našli da je nikalj u kompleksnom spoju s jednom aminokiselinom (D,L-alanin) jači senzibilizator nego što je to sâm nikaljni ion, dok je Thulin (40) nedavno (1976) zabilježio da se inhibicija migracije leukocita kod 10 bolesnika s nikaljnim kontaktnim dermatitisom može izazvati nikljom vezanim na bovini i humani serumski albumin ili humani epidermalni protein, ali ne sa samim nikaljnim ionom. Himmelhoch i sur. (41) su izolirali jedan metaloprotein s relativno mnogo niklja. Sličan nikaljni protein izoliran iz kuničeva seruma su Nomoto i sur. (42) nazvali »nikeloplazmin«, a za taj su kompleks imunološka proučavanja pokazala da reagira s alfa₁-makroglobulinom (43). Nikalj prisutan u nikeloplazminu nije lako izmjenjiv s ⁶³Ni(II) in vivo i in vitro (44). Zanimanje za nikljeve metaloproteine potaknuto je nalazima Dixona i sur. (45) da je ureaza u jednoj vrsti graška nikljev metaloenzim. Inače je već nekoliko ob-

javljenih radova (46—50) pokazalo da je albumin glavni protein koji u serumu čovjeka, goveda, kunića i štakora veže Ni(II). Nikalj (Ni II) i bakar (Cu II) kompetiraju za vezanje unutar prstena što ga stvaraju terminalna amino-skupina, prva dva peptidna dušikova atoma na N-terminusu albuminske molekule i imidazolski dušik histidinskog ostatka što se nalazi na trećem položaju od N-terminusa (48). Međutim, čini se da se Ni(II) ne veže na metalothionein i srodne, cisteinom bogate prstene u citosolu jetre i bubrega sisavaca (51).

Vjerojatno je nikaljni kontaktni dermatitis najčešći dermatitis uzrokovan metalom, ali je relativno malo zapažanja o respiratornim afekcijama gornjih i donjih dišnih putova. Tako su sovjetski autori *Tatarskaja* (52), *Kuharin* (53) te *Susenka* i *Rafukova* (54) opisali između 1960. i 1970. godine kronične rinopatije i sinusitise kod radnika u rafinerijama eksponiranim inhalaciji nikaljnih aerosola (npr. NiSO₄). Mnogi su od tih dobili anosmiju i teška oštećenja sluznice nosa, čak i s perforacijama septuma. *Torjusen* i *Solberg* (55) su 1976. godine u Švedskoj našli kod takvih ekspozicija u rafinerijama prekarcinozne lezije nosa (atipična metaplazija epitela) kod 16% od 92 radnika, a ni kod jednog iz kontrolne grupe.

Čini se da su prva zapažanja o »astmatskim oblicima plućne bolesti« kod inhalacije niklja zabilježili Francuzi *Tolot* i sur. (56) 1956. godine. Opisali su radnika koji je počeo dobivati paroksizmalne napadaje dispneje šest mjeseci nakon što je počeo raditi kod nikljove kupke u elektroplatiranju.

Unutar tri godine (1958.—1961.) bila su objavljena tri slučaja Löfflerova sindroma povezana s ekspozicijom niklju: *Tschumy* (57) je 1958. zabilježio eozinofilni infiltrat na plućima vatrogasca koji je vjerojatno nastao zbog inhalacije isparljivih spojeva niklja i kroma nastalih u vatri. *Arvidson* i *Bogg* (58) su prikazali slučaj koji je ukazao na vezu između Löfflerova sindroma i akutnog dermatitisa uzrokovanog nikljom. *Sunderman* i *Sunderman* (59) su 1961. godine opisali bolesnika koji je nakon nekoliko ekspozicija niklovom karbonilu počeo dobivati sve češće astmatske napadaje tako da je morao napustiti rad u tvornici. Kad bi u nju opet vraćao, dobijao je jaki napadaj. Kada se nakon nekoliko godina, sada već duže vrijeme bez smetnji, ponovno zaposlio u proizvodnji karbonila, napadaji su se »vratili« u još gorem obliku, pojavio se dermatitis, a mjesec dana kasnije Löfflerovi infiltrati na plućima.

Mnogo kasnije, 1973. g. *McConnel* i sur. (60) prikazali su slučaj radnika u jednom galvanizerskom poduzeću koji je već prvu sedmicu nakon početka rada kod elektroplatiranja dobio pruritičku vezikularnu erupciju na izloženim dijelovima kože, a dvije sedmice kasnije suhi kašalj, stezanje u prsima i »sviranje«. Taj je slučaj vrlo sličan opisu astme kod kromove kupke u elektroplatiranju, što ga je 1932. godine objavio *Joule* (23). Imao je povišenu temperaturu, a u krvnoj slici eozinofiliju (na 16.000 L). Po otpustu iz bolnice vratio se na isti posao, ali su se »vratili« i simptomi, a nakon što je taj posao definitivno napustio,

više nije imao nikakvih smetnji. Imunološki mehanizam u tom slučaju nije jasan, jer je kožni test na NiSO_4 pokazao ranu reakciju, a provokacija s NiSO_4 hipoksiju i opstrukciju kao kod organskih prašina. Pojava simptoma nekoliko sati nakon profesionalne ekspozicije naličila je više alveolarnoj nego bronhalnoj astmi.

Kobalt

Kobalt je rijedak metal koji pripada VIII. grupi elemenata (kao između ostalih i nikalj i platina), pratilac je niklja pa mu kao i njemu, ime potječe od staronjemačkog naziva za demona, kućnog duha »Kobalda« (61). Kobalt stvara uglavnom divalentne i trovalentne kobaltove soli; kompleksne kobaltove soli su 4 i 6-koordinatni kompleksi u obliku nitrata, halida i cijanida. Otkriven je 1735. g. u nekim bakrenim rudama zajedno s nikljom, a od 1935. godine se zna da je esencijalan element za govedo, ovcu i monogastrične životinje (61). Djelovanje kobalta na respiratorni trakt poznato je istom od 1940. godine kada su *Jobs* i *Balhausen* (62) prvi opisali pneumokoniozu kod izrade tvrdih metala. Ta bolest nema još kod nas pravog imena jer se njemački izraz »Hartmetall-Lunge« ili engleski »hard metal disease« ne mogu doslovce prevesti na naš jezik. Po našem mišljenju trebalo bi s lingvističke strane dopustiti da se ta bolest nazove »tvrdometalna pneumokonioza« iako smo svjesni da ni taj pridjev sam po sebi kao kovanica, a ni kao tumač imenice ne odgovara ni duhu ni pravilima našeg jezika.

Makar ni do danas još nije poznat točan mehanizam nastajanja te pneumokonioze ni uloga pojedinih sastojaka slitine što se nazivlje »tvrdi metal«, ipak se najčešće smatra da joj je uzrok preosjetljivost na kobalt. Čini se da kobalt samo u prisutnosti drugih sastavnih dijelova »tvrdog metala« (WC, TiC, TaC) ima to djelovanje, navodno zbog toga što je tada relativno dobro topljiv (69). Promjene na plućima su prema mišljenju *Forssmana* (64) nalik na beriliozu kod koje i berilij također zbog dobre topljivosti, nestaje iz tkiva.

Pneumokonioza zbog »tvrdog metala« je rijetka bolest opisana u svijetu u jedva desetak publikacija. Jedan od autora (T. B.) također ju je već 1963. godine kod nas opisao (65), a i dalje sa svojim suradnicima epidemiološki proučavao (66). Prvi naš slučaj je bila radnica koja je bolovala od »astme«, ali su njezina rendgenska snimka i snimke drugih radnika otkrile da je riječ o pneumokoniozi. Iako se čini vrlo vjerojatnim da je ta pneumokonioza prethodno već duže vrijeme postojala, sudeći bar po opsegu lezije, ipak je bolest i započela i dalje se razvijala pod slikom bronhalne astme, a ne kao primarna bolest plućnog parenhima. Istina, kod ostala dva bolesnika kod kojih je pneumokonioza otkrivena u nešto ranijoj fazi te istom kod naknadnog sistematskog pregleda poduzeća u kojem je radila prva bolesnica, nije bilo subjektivnih astmatskih pojava makar su registrirane ventilacijske smetnje opstruktivnog tipa. Prema tome postavlja se pitanje pogađa li aler-

gija na kobalt, kod »tvrdometalne« pneumokonioze prvo bronhalni sistem, a kasnije i plućni parenhim (rana plus kasna reakcija ili drugim riječima prvo reaginski, a kasnije možda precipitinski tip reakcije) ili je kasnija odnosno istodobna afekcija bronha posljedica plućne fibroze (popuštanje radijalne trakcije bronha koja se inače razvija kod fibroza pluća). Dva su načina da se pokuša dati odgovor na to pitanje: prvo je izvršiti kožne ili/i provokacijske testove s kobaltom, a drugo provesti (anketno plus spirometrijsko) ispitivanje izloženih populacija o incidenciji astmatskih pojava. Što se tiče prvog načina naši su epikutani testovi u tvornici u kojoj je otkrivena tvrdometalna pneumokonioza bili negativni upravo kod tri pogođene osobe, ali pozitivni kod nekih što se plućnih bolesti tiče zdravih radnika. Kod jednog od tih postojala je alergijska rinopatija a kod druge »ekcem« na rukama. Provokacijske testove nismo u vrijeme proučavanja prvih slučajeva bili u stanju provesti. Međutim, kako je već spomenuto, sve su tri oboljele osobe imale opstruktivne smetnje ventilacije, a uz to prva radnica s najopsežnijim promjenama intersticija i restriktivne smetnje velikog stupnja. Je li zajednički nalaz opstrukcije — i kod ranih faza — dokaz bronhalne astmatske reakcije ostaje otvoreno pitanje.

Podaci iz literature govore također i o (primarnim?) afekcijama bronha. Jedno od prvih masovnih proučavanja što su ga objavili 1947. godine Fairhall i sur. (67) u SAD koje je obuhvatilo 1 800 radnika pokazalo je čestu afekciju bronha i kada nije bilo specifičnih rendgenoloških plućnih promjena. Pozitivna kožna reakcija na kobalt bila je kod tih radnika također vrlo česta. Deset godina kasnije su Kaplun (67) u SSSR-u te 1960. g. Kaplun i Mezeceva (ČSSR) (68) izvršili analizu zdravstvenih kartona radnika u tvornici tvrdih metala pa su našli česte »bronhitičke znakove«. Negdje u isto vrijeme je i Moschinski (69) u Njemačkoj objavio rezultate dviju anketa provedenih 1948—1949. godine kod 696 radnika i 1955—56. godine kod 331 radnika. I on je opazio češće »bronhitis spastičkog značaja«, a samo kod jednog dijela i radiografske nalaze za pneumokoniozu. Bech i sur. (61) su 1962. g. u Engleskoj izvršili naročito brižnu analizu podataka kod 255 eksponiranih radnika pa su našli malu incidenciju pneumokonioze (samo 6 slučajeva) ali češće astmatske manifestacije.

Zanimljivo je da su Bech i sur. (61) zabilježili ponekad veće respiratorne smetnje pri kraju radnog dana, a kod dva radnika su opazili »promjene u respiratornoj mehanici« nakon samo dva dana ekspozicije prašini tvrdog metala. Ti su autori mišljenja da je plućna reakcija posljedica preosjetljivosti za koju govori reverzibilnost simptoma, sporadični nestanak radioloških promjena nakon prekida ekspozicije, a povratak simptoma nakon reekspozicije. Tu treba dodati zapažanje Moschinskog (69) da su u jednoj tvornici otac i sin jednako oboljeli od tvrdometalne pneumokonioze. U jednom od novijih zapažanja (1975) su Teysier i sur. (70) naveli da su »les troubles d'irritation trachéobronchiques« češće nego rendgenski vidljive fibroze. Berry i sur. (71) su

1979. godine opisali slučaj 59-godišnjeg radnika brusача sintriranih pločica tungstenovog karbida koji je bolovao od fibroze pluća još od 1973, a 1978. je doživio spontani pneumotoraks pa je tom prilikom izvršena i biopsija pluća. U uzorcima plućnog tkiva nađeni su histološki klasični znakovi fibroze, a spektrografski karakteristične linije za kristale tungstena. Odsutnost kobalta u tkivu i ovdje je protumačena njegovom topljivošću i brзом eliminacijom mokraćom. I kod nas je na gotovo identičnom radnom mjestu zabilježen ove godine (1980) slučaj pneumokonioze tvrdim metalom kod brušenja Widia pločica (72).

Platina

Platina je rijedak metal iz osme grupe metala kojima je zajednička značajka da su u stanju stvarati spojeve i kompleksne soli i u anionskim i kationskim oblicima. Platina (Pt) inače stvara di, tetra i heksavalentne soli (71). Od kada je bila otkrivena (1735. g.) u kolumbijskom zlatonosnom pijesku (73), platina je u medicini rada stvarala zdravstvene probleme uglavnom kod procesa rafiniranja, jer su u toku tog procesa prisutni platinasti kloridi $(PtCl_6)^{2-}$ i $(PtCl_4)^{2-}$, te amonijev kloroplatinat $(NH_4)_2PtCl_6$. Platina se susreće i na radnim mjestima u kemijskoj industriji gdje se katkada heksakloroplatinska kiselina $(PtCl_6H_2)$ upotrebljava kao katalizator, kod elektroplatiniranja gdje se upotrebljavaju otopine platinskih soli, zatim u fotografskoj industriji gdje se »osjetljivi« papir izrađuje s pomoću smjese kalijevog kloroplatinata i željeznog oksalata (74). Elementarna platina je inače inertna tako da se može upotrijebiti za fiksaciju kod fraktura kostiju; štoviše za razliku od kroma i nikla, pa čak i zlata, čini se da u elementarnom obliku nema kontaktnog djelovanja (75), ali su zato njezine soli tako antigene da — po riječima *Pepysa* i sur. a i po brojnim primjerima iz literature (76) — već i »samo ispitivanje alergijske preosjetljivosti na njih može biti opasno«. Zbog posebnih antigenih svojstava platina je i posebno zanimljiva pa literatura o toksikologiji i farmakologiji platine i njezinih soli i nije tako oskudna kako bi se zbog male primjene i rijetkih kontakata u običnom životu i radu u prvi mah činilo. Uostalom, dio današnjih saznanja potječe i od upotrebe platine kao antitumorskog agensa.

Biološki učinci platine se prvi put spominju već 1827. godine, kada je *Gmelin* (77) opisao toksično djelovanje platinskog klorida na životinje. Nakon toga je *Hofmeister* (78) u Njemačkoj pisao o fiziološkim učincima platinskih baza, a *Hardman* i *Wright* (79) su 1896. godine u Engleskoj opisali slučaj »otrovanja« kalijevim kloroplatinatom. Kako je već spomenuto, *Karasek* i *Karasek* (80) su 1911. godine izvijestili o 8 slučajeva također »otrovanja« među 40 namještenika jednog fotografskog laboratorija u Chicagu u kojem je fotografski papir sadržavao kalijevog kloroplatinata. Oni su opisali sindrom izrazite iritacije grla i nosa sa žestokim kihanjem i kašljem. Teško disanje je kod nekih bilo toliko jako da nisu mogli uopće više podnijeti kontakt s tim fotografskim

skim papirom. Bilo je i istodobnih znakova iritacije kože s ragadama pa i krvarenjem i boli. Kasnije su (1929. g.) u Francuskoj *Vallery-Radot* i *Blamoutier* (77) opisali alergijsku reakciju kože kod kontakta s otopinom platinske soli te tešku anafilaktičku reakciju nakon skarifikacijskog testa sa 18 mg te soli. Ti su autori zabilježili i težak napadaj astme kod nazalnog provokacijskog testa s kalijevim kloroplatinatom. *Carrazi* (81) je 1934. godine opisao kemičara koji je dobio slabost, vrtoglavicu i ubrzano disanje te tahikardiju dva sata nakon što je navodno samo promatrao spužvastu platinu (koja inače nastaje i u toku rafiniranja) koja se otapala u retorti. Nije bilo u literaturi daljnjih opažanja sve do 1945. godine kada su *Hunter* i sur. (82) objavili istraživanja o četiri rafinerije platine u Engleskoj u kojima je radilo 114 radnika. U prikazu šest kazuističkih slučajeva ističe se da su radnici eksponirani spreju ili prašini što je sadržavala razne koncentracije kompleksnih platinskih soli imali napadaje kihanja i profuzne korize, a nakon toga stezanje u prsima, »sviranje«, »kratki dah« i cijanozu. *Hunter* i sur. (82) su otkrili da su 52 od 91 namještenika (57%) koji su dolazili u kontakt s kompleksnim solima platine imala astmatski sindrom bar nekog stupnja, a 13 je imalo i lezije na koži. Međutim, ispitujući 16 eksponiranih radnika s pomoću intrakutanog testa *Hunter* i sur. (82) nisu našli pozitivne reakcije kod onih koji su imali alergijske manifestacije zbog senzibilizacije na radu, ali i obrnuto — našli su pozitivne reakcije kod ispitanika bez simptoma pa zaključuju da kožni testovi nemaju vrijednosti. *Roberts* (73) je 1951. godine objavio rezultate prospektivnog proučavanja koji su s obzirom na kožne testove bili upravo oprečni. On je kod 21 namještenika jedne rafinerije vršio kožne testove skarifikacijom upotrebljavajući različite koncentracije natrijeva kloroplatinata, i to od prvog dana zaposlenja pa zatim kasnije u pravilnim razmacima od jedne godine. Testovi su ostali negativni sve dok se nisu pojavile prve kliničke manifestacije. Štoviše, stupanj pozitivne reakcije odgovarao je stupnju kliničke manifestacije. *Roberts* je za respiratorne i kožne manifestacije uzrokovane platinom, bilo izolirane ili kombinirane, predložio naziv platinoza (»platinosis«) koju je podijelio na »asimptomatsku« makar je ta uključivala i kašalj, pa i dispneju uz svrbež i vazodilataciju konjunktiva, i na »simptomatsku« koja obuhvaća astmu, ekcem odnosno urtikariju, kombinirano ili izolirano. Ta dva oblika nazivlje kasnije *Hébert* (83) *platinosis minor* i *platinosis maior*. *Freedman* i *Krupey* (84) su 1968. godine objavili jedan neobičan slučaj kod kojeg se pojavila akutna anafilaktička reakcija nakon intrakutane aplikacije kalijevog kloroplatinata u količini od samo 1 mikrograma na ml! *Levene* i *Calven* (85) su također zabilježili anafilaktičku reakciju kod jednog kemičara koji je ispitivao čistoću platine dobivene kod obrade niklja pa je bio eksponiran amonijevom heksakloroplatinatu. Ti su autori pokušali i specifičnu desenzibilizaciju pa su dobili, nakon nekoliko injekcija, reakciju tipičnu za serumsku bolest (IgG antitijela!). Neobično je i zanimljivo da je desenzibilizaciju trebalo provesti zasebno za

heksakloroplatinat, a zasebno za amonijev tetrakloroplatinat. *Pepys* i sur. (76) su ispitivali 16 radnika jedne rafinerije, različito dugo ekspoziranih i s različito izraženim respiratornim smetnjama. Testiranje su provodili s otopinama kompleksnih soli platine pa su kod 10 našli ranu reakciju na »prick«-aplikaciju koncentracija od 10^{-4} do 10^{-6} g/ml, ranu nazalnu reakciju kod 7 od 11 testiranih s koncentracijama od 10^{-3} do 10^{-5} g/ml. Oni su provodili i simulativne profesionalne provokacije s udisanjem prašine u kojoj je na 1 kg laktoze bilo 40 mg platinske soli pa su dobili rane (neposredne) astmatske reakcije kod 7 dok je jedan imao kasnu reakciju, a svi su ti bili i »prick«-pozitivni. Međutim, kasne astmatske reakcije su se pojavile i kod dvojice koji su bili »prick«-negativni. Sve su se astmatske reakcije dale spriječiti dinatrijevim kromoglikatom. Iste su godine *Pickering* i *Pepys* (86) bronhalne reakcije (vjerojatno kod istih ispitanika) klasificirali u 3 tipa: 1) neposredna bronhalna (rana) reakcija s maksimumom unutar 10 minuta i s rezolucijom unutar jednog sata; 2) rana neposredna reakcija nakon koje slijedi i kasna koja započinje 3—4 sata nakon ekspozicije, a postiže maksimum u 6—8. satu nakon ekspozicije, te resorpciju nakon 24 sata, i 3) usporena reakcija specifična za amonijev tetrakloroplatinat, koja započinje 60 minuta nakon ekspozicije a postiže maksimum 2—3 sata kasnije da se resorbira nakon 6 sati.

Neobična patogena svojstva platinskih soli pobuđuju živ interes za mehanizam njihova djelovanja. Brzina i intenzitet reakcija navodili su neke autore na pomisao da platinske soli ne djeluju specifično imunološki nego da direktno podražuju na izlučivanje histamina.

Da se kod respiratornih simptoma doista radi o alergiji, navode *Levene* i *Calnan* (85) nekoliko argumenata: 1) različito duga ekspozicija prije pojave simptoma; 2) pojačavanje simptoma s ponavljanom ekspozicijom; 3) česta atopijska predispozicija; 4) izvanredno mala doza kod osjetljivih izazivlje kožnu reakciju, a tisuću puta veća kod neosjetljivih ne izazivlje, te 5) mogućnost desenzibilizacije. *Cleare* i sur. (87) iz *Pepysove* škole ispitali su niz platinastih spojeva ne bi li pronašli neki pravilan odnos između strukture kompleksnog spoja i njegove sposobnosti da izazove reakciju pa su našli da zapravo samo mala skupina nabijenih spojeva, koji sadrže reaktivne ligandne sisteme kao što su kloridi i u manjoj mjeri bromidi, imaju tu sposobnost. Antigenost kompleksa je direktno ovisna o naboju i o reaktivnosti. Naprotiv, neutralni kompleksi i oni s jače vezanim ligandima imunološki su potpuno inaktivni pa se te varijacije u aktivnosti — prema pisanju autora — mogu protumačiti na temelju utvrđenih kinetičkih i termodinamičkih pokazatelja.

Pepys i sur. (88) su nedavno kod čovjeka i majmuna izvršili testove pasivnog prijenosa (P—K, »Prausnitz-Küstnerov test«) sa serumima grupe od 6 radnika jedne rafinerije, senzibiliziranih na amonijev heksakloroplatinat i tetrakloroplatinat. Reakcije su bile pozitivne i kod tri čovjeka primaoca i kod tri majmuna-primaoca, dok su ostali serum dali

nepouzdanе rezultate kod čovjeka a negativne kod majmuna. Razlike su odgovarale razlikama u dužini ekspozicije kao što je to, uostalom, bilo opaženo i kod ranijih (kliničkih) ispitivanja. Testovi pasivnog prijenosa nisu bili u korelaciji s intenzitetom reakcije »prick«-testa davaoca kao ni s RAST, a samo je bilo djelomično korelacije sa sveukupnim IgE. Međutim, antigenom posredovano izlučivanje histamina iz čitave krvi i ispranih leukocita od dva ispitanika (iz grupe od 6) bilo je u korelaciji s RAST i s razinom P—K. Svi ti nalazi potvrđuju prisutnost specifičnih IgE antitijela na soli platine kao i termostabilnih »kratkoročnih« senzibilizirajućih antitijela, vjerojatno STS-IgG. *Cromwell* i sur. (89) su razvili RAST za određivanje IgE antitijela specifičnih na komplekse platinskih klorida kod senzibiliziranih radnika.

Vanadij

Vanadij je element koji je jako proširen u prirodi pa ga u malim količinama ima i u mnogim vrstama hrane. Fosilne ribe i drugi stanovnici mora imaju visok sadržaj tog elementa, pa je to i izvor vanadija u nafti. Bioanorganska kemija vanadija slabo je proučena ali je dobro poznato da se porfirini što sadrže vanadija mnogu u velikim količinama naći u sirovoj nafti i asfaltu. Vjerojatno nastaju ugrađivanjem vanadija u porfirinske strukture fosilnih, naročito morskih organizama što upućuje na možda posebno fiziološko značenje vanadija u ranijim geološkim epohama. *Schwarz* (6) spominje »hemovanadin« kao pigment u »vanadocitima«, zelenim krvnim stanicama tunikata kod kojih je koncentracija vanadija vrlo visoka (do 0,5% suhe tvari). I gljiva muhara uzimlje iz zemlje relativno velike količine vanadija (6).

U industriji se vanadij upotrebljava za izradu tvrdog čelika. Prva zapažanja o profesionalnoj ekspoziciji vanadiju zabilježena su 1911. godine kada je *Dutton* u SAD (90) kod ljudi eksponiranih vanadijevu oksidu u obliku prašine i dima opisao suhi kašalj i iritaciju očiju. Istom je 40 godina kasnije *Sjöberg* (91) u Švedskoj upozorio na »mogućnost nekog alergijskog faktora kod inhalacije prašine vanadijevog pentoksida (V_2O_5)«, kod čega nema znakova opće intoksikacije makar postoji »tendencija lagane anemije a možda i blage lezije jetre«. Ispitujući 36 radnika jedne tvornice čelika *Sjöberg* je našao da čak 12 od njih ima »ekcem«, kod četvorice s pozitivnim kožnim testom na vanadij. Kod nekih je radnika ustanovljen i »hiperplastični rinitis alergijskog tipa«. Zanimljivo je da je *Sjöberg* našao u toj populaciji i 7 slučajeva »pneumorinitisa«. *Sjöberg* je 1955. godine (92) ispitao i 7 radnika koji su čistili kotlove od suhih ostataka nafte, a tužili su se na iritaciju očiju i bronha, na kihanje, kašalj i teško disanje. Ti su se respiratorni simptomi pojavljivali za jedan do dva dana nakon rada, a nestajali su unutar nekoliko dana po prekidu ekspozicije. Negdje u isto vrijeme 1956. godine je i *Gulko* (93) u SSSR-u opisao respiratorne simptome u obliku iritacija, zatim, kihanje, epistakse i kašalj te iritacije očiju, kod radnika eks-

poniranih prašini što sadrži mješavinu vanadijevog pentoksida, natrija i amonijevog metavanadata. Opisani klinički nalazi navodili su bar djelomično na pretpostavku da se doista radi (i) o alergijskom djelovanju vanadija. Kasnija istraživanja nisu dala dostatne podrške toj pretpostavci, ali najnoviji nalazi ipak upućuju na zaključak da bronhalne reakcije nisu isključivo upalne ili reflektorne. Tako su 1962. godine Zenz i sur. (94) ispitivali učinke čistog vanadijevog pentoksida inhaliranog u koncentracijama koje su veće od 0,5 mg/m³ zraka, i to kod 18 ljudi. Sve su smetnje bile jednake onima što su ih opisali Sjöberg (91) i Gulko (93), ali je istaknuto bilo i sviranje u prsima; pregledom su nađeni konjunktivitis, laringitis ali i brojni bronhitički šumovi. Ti su simptomi nestali tokom dvije sedmice. Za vrijeme ekspozicije i pojave simptoma nisu bili izmjereni ni FVK ni FEV₁ ali su bili normalni nakon nestanka simptoma. Nešto kasnije su Zenz i Berg (95) eksponirali dobrovoljce koncentracijama od 0,25 mg/m³ vanadijevog pentoksida tokom 8 sati. Kod svih se pojavio kašalj unutar 24 sata, a smirio se za 7–10 dana. Međutim, spirometrijski se nalazi nisu promijenili od onih prije ekspozicije. Kiviluoto i sur. (96) su 1979. godine proučavali učinke vanadija na gornji respiratorni trakt radnika u jednoj tvornici vanadija, pa su između ostalog mikroskopski i makroskopski ispitivali izgled sluznice nosa, uspoređujući nalaze prema onima kod kontrolnih osoba koje nisu bile izložene vanadiju, a imale su slične pušačke navike. Citološki i histološki uzorci nosne sluznice dobiveni biopsijom pokazivali su značajan porast broja plazma-stanica i rotundocelularnih elemenata kod čega je »histološka slika bila gotovo karakteristična«. Statistički značajan porast neutrofilnih leukocita u razmazu autori smatraju posljedicom iritirajućeg učinka vanadijeve prašine na sluznicu gornjeg respiratornog trakta, čemu u prilog govori i spomenuti porast plazma-stanica i rotundocelularnih elemenata. Međutim, budući da nije bilo statistički značajnog porasta broja eozinofilnih leukocita ni u citološkim ni u histološkim uzorcima unatoč višemjesečnoj ekspoziciji, autori su zaključili da opisane promjene uzrokovane vanadijem nisu alergijske prirode, nego da je subepitelna infiltracija limfocita i plazma-stanica funkcija protektivnog mehanizma u iritiranoj mukози. Slične subepitelne upalne stanice i hiperemiju sluznice nosa opisao je Sjöberg (92) kod kunića eksponiranih visokim koncentracijama vanadija. Nedavno (1980) je Lees (97) iz Kanade proveo ispitivanje grupe od 17 radnika uposlenih na čišćenju kotlova u jednoj električnoj centrali na naftni pogon koji su bili eksponirani respirabilnoj prašini u količini od 523 µg/m³ koja je sadržavala 15,3% vanadija. Iz te je grupe 16 radnika nosilo masku s maksimalnim propuštanjem od 9% vanadija, dok je jedan dobrovoljac pristao na jednosatnu ekspoziciju preko kompresne papirnate oronazalne maske. Najčešći simptom je bio produktivni kašalj, zatim »sviranje«, glavobolja i hunjavica. Zeleno obojeni jezik zabilježen je samo kod jednog radnika. Najzanimljiviji su, međutim, bili spirometrijski nalazi: za razliku od Zenza i sur. (94) te Zenza i Berga (95),

Less (97) je našao izrazite promjene u FVK, FEV₁ i MEP nakon ekspozicije; te su se promjene pojavile unutar 24 sata, a sve do osmog dana se nisu smanjivale. Bitno sniženje FVK u odnosu prema sniženju FEV₁ te pojava ronha u dva slučaja govore za pretpostavku da je oštećenje prisutno i na alveolarnoj razini. Treba naglasiti da kod dva radnika nije zabilježen ni jedan simptom, ali se ipak našlo znatno opadanje plućnih funkcija. Iz svih do sada opisanih nalaza očito se kod djelovanja vanadija radi o nekoj kemijskoj stimulaciji ili farmakološkoj aktivaciji bronhalnih receptora.

Aluminij

Aluminij je prvi put izolirao danski kemičar *Oersted* 1825. godine. To je element koji je u svojim spojevima u prirodi vrlo raširen, a u Zemljinoj ga kori ima čak i više od svih ostalih metala (7,5%) (32). Budući da je i sastavni dio svake zemlje (ilovača), razumljivo je da ga ima i u hrani. Uostalom, kao aluminijev fosfat upotrebljava se i kao antacid. Zanimljivo je da su prvi navodi o aluminiju u vezi s bolesti pluća od 1832. godine kada je — kako navodi *Ethel Browning* (32) — *Merkel* u svojoj monografiji o bolestima uzrokovanim inhalacijom prašine (98) opisao aluminozu, ali samo kao predispoziciju za tuberkulozu! *Filipo* (99) je, međutim, 1934. godine upozorio da aluminijska prašina ima specifične učinke na pluća eksponiranih radnika. Uprkos tome su *Denny* i sur. (100) 1937. godine uveli inhalacije aluminija u terapiju silikoze. Samo godinu dana kasnije *Doese* u Njemačkoj (101) ponovo upozoruje na »Aluminiumstaublunge«, ali Kanađani pa čak i Englezi ipak uporno i dalje daju terapijske pa i preventivne inhalacije aluminija sve dok jednog dana 1947. g. ipak prvo Kanađani *Schaver* i *Riddell* (102) pa kasnije *Mitchell* (103) 1959. g. i mnogi drugi u Engleskoj konačno nisu zabilježili i opisali fibroze pluća uzrokovane aluminijem.

U prvim opisima »aluminijjskih pluća« u Njemačkoj 1940. godine *Goralewski* (104) ističe respiratornu bolest popraćenu suhim kašljem i dispnejom, ali se ta ipak završava pneumokoniozom. Prema tom opisu, a i nekim sličnim opisima drugih autora ne bi se, međutim, moglo zaključiti da aluminij uopće može izazvati profesionalnu astmu. Prvo opažanje o profesionalnoj bronhalnoj astmi u industriji aluminija objavljuje 1960. godine *Midttun* (105) u Danskoj. U tvornici aluminija koja je započela radom 1954. godine *Midttun* je u periodu između 1955. i 1959. godine našao 55 slučajeva »astmatskog bronhitisa«, od kojih je 17 nađeno u vrijeme od 4 mjeseca 1958. godine kada je koncentracija fluora u zraku bila »izvanredno visoka«. Sve su to bili radnici koji su radili u elektrolizi (»pot rooms«) pa je očito da su bili eksponirani fluoru. Tako bi ta »aluminijjska astma« trebala zapravo biti astma uzrokovana fluorom, kako to i autor »sumnja«, makar to nigdje jasno ne definira. *Midttun* navodi i slučajeve astme u tvornici aluminija zabilježene u Norveškoj 1936. godine i u Danskoj 1938. g. Međutim, u Italiji su *Da-*

nielle i *Cariello* (106) 1956. godine opisali astmu kod obrade jednog drugog aluminijskog spoja bentonita (hidrirani koloidalni aluminosilikat) $MgCaO \cdot Al_2O_3 \cdot 5SO_2$. Tu je čak incidencija iznosila 25% od sveukupnog broja izloženih radnika što su autori protumačili iritativnim djelovanjem prašine bentonita na epitel bronha. Nedavno (1977. g.) su švedski autori *Simonsson* i sur. (107) opisali »bronhalnu hiperekscitabilnost kod radnika eksponiranih aluminijevim solima«. Oni su provokacijom s pomoću metakolina izazvali bronhokonstrikcije objektivno prikazane padom FEV_1 od bar 10% kod većine radnika izloženih aluminijском fluoridu ali i sulfatu, pa i kod onih radnika koji nemaju znakova alergije a nisu ni pušači.

Analizom prevalencije kronične plućne bolesti, temeljenom na intervjuu i spirometriji, *Discher* i *Breitenstein* (108) nisu našli nikakvih razlika između grupe od 457 radnika jedne elektrolize aluminija u SAD i kontrolne grupe od 228 radnika. Zanimljivo je da je *Šarić* sa suradnicima (109) ustanovio potpuno istu prevalenciju kroničnog bronhitisa od 4,9% kod 207 radnika jedne tvornice za elektrolitsku ekstrakciju aluminija, ali je kod relativno velikog broja radnika (10,2%) zabilježio napadaje »sviranja« i teškog disanja. Od 21 pogođenog radnika 19 se tužilo da su im napadaji bronhokonstrikcije započeli nakon početka rada u elektrolizi. I *Šarić* sa sur. zaključuje da »respiratorni učinak« najvjerojatnije treba pripisati fluorovodiku i česticama fluorida. *Šarić* je sa sur. u daljnjem radu (110) dao prilog razumijevanju mehanizma tog bronhokonstriktornog učinka za koji se moglo pretpostaviti da je posljedica poremećene ravnoteže između vagalnih i simpatičkih podražaja. Njihovi nalazi su pokazali da se akutna bronhokonstrikcija naročito malih dišnih putova i respiratorni simptomi koji se s tim u vezi nađu kod radnika u elektrolitičkoj produkciji aluminija temelje na promjeni autonomne ravnoteže s prevagivanjem vagusa.

NEMETALI

Već je u prikazu aluminija istaknuto da bronhokonstriktorna svojstva tog metala treba uglavnom ili čak posve pripisati fluoru, dakle nemetalu. I drugi halogeni (Cl, Br, J) kada se nađu u obliku para u radnoj atmosferi u većim koncentracijama (MDK za Cl < 0,35—1,0 ppm) mogu izazvati bronhalnu astmu, ako se taj naziv proširi i na bronhokonstrikciju izazvanu drugim (neimunološkim) mehanizmima. I halogeni kao i drugi anorganski iritansi (SO_2 , SO_3 , NH_3) izazivaju profesionalnu astmu na dva načina: a) reflektornom vagalnom bronhokonstrikcijom preko podražaja senzitivnih živčanih okončina tj. direktnom stimulacijom vagalnih receptora (»iritativni receptori«), i b) toksično-upalnom bronhokonstrikcijom kod koje nakon primarno kemijske traume dolazi do invazije mikroorganizama na oštećenim dijelovima dišajnog puta, a time i do opstrukcije sistema. Jedan i drugi mehanizam

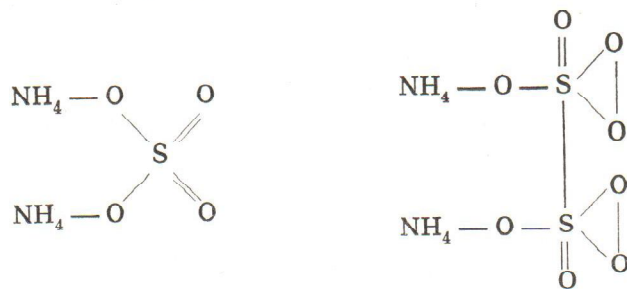
opisali smo u prvom dijelu ovog prikaza (2). Potrebno je, međutim, ovdje dodati da bronhokonstrikcija može nastati i opetovanim kemijskim iritacijama gornjih disajnih putova, što je od posebne važnosti u medicini rada. To je dokazano brojnim istraživanjima, nekima starima i preko stotinu godina. Prva zapažanja o tome iznio je *Bert* (111) već 1867. godine, a nešto kasnije i *Kratschmer* (112). Ti su, kao i mnogi kasniji autori, insuflirali različite kemijske iritanse u nos (111—115), odnosno larinks (112, 116, 117), traheju i pluća (118, 119). Štoviše, *Alarie* (120) i *Muir* i *Lynch* (121) su našli da se učinci izazvani izoliranim kemijskom iritacijom gornjih disajnih putova bitno ne razlikuju od učinaka što nastaju nakon ekspozicije kemijskim iritansima čitavog respiratornog trakta. Sva su ta istraživanja, međutim, ipak bila svedena na proučavanje fizioloških odnosa aferentnog i eferentnog puta inervacije gornjeg i donjeg dijela respiratornih putova, a ne na opetovane industrijske ekspozicije malim (dakle tolerantnim) koncentracijama iritansa. Istina, između 1920. i 1935. godine pojavilo se vrlo mnogo radova (122) o posljedicama ekspozicije kloru za vrijeme prvog svjetskog rata. Međutim tim posljedicama je na prvom mjestu zabilježena povećana incidencija tuberkuloze (očito preegzistentne, op. pisca) i »opstruktivne bolesti pluća«, ali i to je bilo nakon jednokratne (makar nešto prolongirane) ekspozicije. Isto to vrijedi i za nekoliko masovnih otrovanja klorom (1944. godine u podzemnoj željeznici u New York City; 1961. godine u Morganzi, Louisiana, kad se prevrnula željeznička cisterna s tekućim klorom; 1969. godine propuštanje klora iz velikog skladišnog tanka u Clevelandu itd.). Kod mnogih preživjelih žrtava tih akcidenata (uključivši i ratne) bilo je i trajnih bronhokonstrikcija. Da li se i u industriji može očekivati profesionalna astma u pogonima gdje postoji ekspozicija iritansima gornjih disajnih putova — ostaje da se provjeri. Radovi *Sarića* i sur. (109, 110) spomenuti u poglavlju o aluminiju upućuju na bronhokonstrikciju izazvanu direktnim djelovanjem fluora, ali time i na principijelnu mogućnost oboljevanja od profesionalne astme u pogonima s povećanom koncentracijom iritansa gornjih dišnih putova. Uostalom, kako je to već naglašeno, mnogi metali odnosno njihovi spojevi (pretežno oksidi) djeluju i kao iritansi i kao haptenski dio antigene molekule.

Persulfati

Osim spomenutih iritansa malo je anorganskih molekula za koje se zna da mogu uzrokovati bronhokonstrikciju. U posljednje vrijeme se relativno često bilježe (122—126) persulfati kao uzročnici profesionalne astme.

Amonijev persulfat je uveden u pekarsku industriju »prije ili u početku ovog stoljeća« (127), pa se i dermatitis ili »ekcem pekara« djelo-

mično pripisivao i tom agensu, jer se taj spoj kao redoviti aditiv daje brašnu za bijeljenje.



Sl. 1. Strukturne formule amonijevog sulfata i persulfata

Calnan i Shuster (127) tvrde da su kožni testovi kod mnogih slučajeva »pekarskog ekcema« bili pozitivni zbog čega je u nekim zemljama zabranjena upotreba persulfata kao aditiva u hrani. Međutim, danas se amonijev kao i natrijev i kalijev persulfat mnogo upotrebljavaju u vlasuljarstvu kao sredstvo za dekoloraciju odnosno sredstvo za bijeljenje kose (»blajhanje«). Taj je spoj jaki oksidans, pa se na skali oksidacijskih potencijala s vrijednosti od + 2,01 E nalazi odmah iza ozona (+ 2.07 E) a ispred vodikovog peroksida (+ 1.77 E) odnosno permanganata (+ 1.70 E) (127). Kod kožnog testiranja persulfat će, razumije se u većoj koncentraciji (npr. 5%) djelovati kao iritans, a u manjoj (1%) izazivlje papulovesikularnu kasnu reakciju, ali i generaliziranu urtikariju što je već Bonnevie (128) 1939. godine zabilježio. Od pet bolesnika, vlasuljarskih radnika, koje opisuju Calnan i Shuster (127) svi su imali urtikarijelicne reakcije, a ni jedan ekcematozne makar su već болоvali od dermatitisa. Zbog toga ti autori izražavaju sumnju da li je urtikarija kod tih radnika uopće imunološka reakcija pa ne isključuju mogućnost da persulfat sam po sebi uzrokuje oslobađanje histamina »direktnim djelovanjem na mastocite«.

Pepys i sur. (124) su prije nekoliko godina opisali profesionalnu astmu kod dvije vlasuljarske radnice koje su radile u dva različita poduzeća, a upotrebljavale su vlasuljarski dekolorans »L'Oreal Eclair« za koji se kasnije ustanovilo da je smjesa persulfata (amonijevog, natrijevog i kalijevog). Obje su radnice opazile da kod miješanja tog sredstva s vodikovim peroksidom dobiju jaki rinitis i konjunktivitis, a kod dodira vlastite kože na kapilicijumu i lokalnu urtikariju. Ubrzo nakon tih pojava očitovala se kod obje radnice i bronhalna astma koja je imala nesumnjivi profesionalni karakter (kod prestanka rada bilo vikendom ili za godišnji odmor smetnje su nestajale). Kod obje bolesnice su autori izvršili i test profesionalne simulativne provokacije (simulacijom ekpozicije s radnog mjesta) dajući im da prave smjesu praška za bijelje-

nje Eclair s vodikovim peroksidom (20 v/v), da se oblikuje pasta u mortaru. Isti postupak su proveli i s kalijevim persulfatom umjesto Eclaira. Kod jedne od dviju bolesnica je reakcija bila tako jaka da se test moralo odmah obustaviti i davati bronhodilatator. »Prick« i »patch« testom izazvane su rane reakcije na natrijev i kalijev persulfat ali ne i na druge sastojke. Kod druge bolesnice je provokacijski test na persulfate dao kasnu astmatsku reakciju koju autori zovu »ne-neposrednom« jer se pojavila relativno rano, nakon 2 sata, a lako se kupirala salbutamolom.

Nešto kasnije su *Hardel* i sur. (126) pod nazivom »vlasuljarska astma« (»asthme des coiffeurs«) također opisali vlasuljarku koja je nakon 16 godina ekspozicije počela na radnom mjestu dobivati rinopatije, a zatim opresije u prsnom košu i napokon sve jače noćne napadaje astme. I kod nje su smetnje nestajale za vrijeme vikenda i godišnjeg odmora. Provokacija profesionalnim simulativnim testom uz upotrebu praška s »alkalnim persulfatom« dovela je već nakon nekoliko minuta do svrbeža u nosu i do smetnja disanja a FEV_1 se smanjio za 25% od početne vrijednosti.

ZAKLJUČAK

Anorganske tvari koje uzrokuju profesionalnu astmu opstruktivnog tipa djeluju na jedan od triju patofizioloških mehanizama, katkada možda i u kombinaciji. Haptenski karakter metala zbog kojeg se oni vežu na ligande velikih molekula proteina, tvoreći s njima »antigene komplete«, dovodi kod jednog dijela metala do alergijskog mehanizma profesionalne bronhalne astme. Iritativna pak svojstva nekih metalnih spojeva i soli (oksidi, halogenidi) kao i neki iritansi sami po sebi (SO_2 , NH_3 itd.) dovode do bronhokonstrikcije ili reflektornim ili upalnim mehanizmom već prema tome da li je ekspozicija kraća, dulja ili već i kronična.

U ovom su prikazu uključeni ukratko i općenito i nemetali, ali je među njihovim anorganskim spojevima opširnije obrađena samo grupa persulfata, koja izaziva profesionalnu astmu vjerojatno kombinacijom više mehanizama.

Literatura

1. *Frazier, C. A.*: Occupational Asthma, Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1980.
2. *Beritić, T., Beritić-Stahuljak, D.*: Profesionalna astma. I. Opće značajke i kriteriji, patogeneza i klasifikacija, Arh. hig. rada, 31 (1980) 333.
3. *Kesić, B.*: Profesionalna alergijska oboljenja, u: Kogoj, F. (urednik): Simpozij o alergiji, JAZU, 1952.
4. *Schwartz, L., Tulipan, L., Birmingham, D. J.*: Occupational diseases of the skin, 3. izd., Lea i Febiger, Philadelphia, 1957.
5. *Stock, H., Schwartz, M.*: Observations on allergenicity of simple inorganic compounds, Acta Allergol., 15, suppl. 7 (1960), 232.

6. *Schwartz, K.*: Neuere Erkenntnisse über den essentiellen Character einigen Spurenelemente, u Betke, K., Bidlingmaier, F.: Spurenelemente in der Entwicklung von Mensch und Tier, Urban & Schwarzenberg, München—Berlin—Wien, 1975.
7. *Venugopal, B., Luckey, T. D.*: Toxicology of Non-Radioactive Heavy Metals and Their Salts, u Lucky, T. D., Venugopal, B., Hutcheson, D. P.: Heavy Metal Toxicity, Safety and Hormonology, Thieme, Stuttgart, 1975.
8. *Cohen, H. A.*: The role of carrier in sensitivity to chromium and cobalt, Arch. Dermatol., 112 (1976) 37.
9. *Marcussen, P. V.*: Eczematous allergy to metals, Acta Allergol., 17 (1962) 311.
10. *Haxthausen, H.*: Verwandtschaftsreaktionen bei Nickel — und Kobalt — allergie, Arch. Dermat. u. Syph., 174 (1963) 17.
11. *Pirilä, V.*: Sensitization to cobalt in pottery workers, Acta Dermatovenereol., 33 (1953) 193.
12. *Pepys, J., Pickering, C. A. C., Hughes, E. G.*: Asthma due to inhaled chemical agents — complex salts of platinum, Clin. Allergy 2 (1972) 391.
13. *Pepys, J., Parish, W. E., Cromwell, O.*: Passive transfer in man and the monkey of type I allergy due to labile and heat stable antibody to complex salts of platinum, Clin. Allergy, 9 (1979) 99.
14. *Guillemin, M. P., Berode, M.*: A study of the difference in chromium exposure in workers in two types of electroplating process, Ann. Occup. Hyg., 21 (1978) 105.
15. *Jäeger, H., Pelloni, E.*: Tests epicutanées aux bichromates, positifs dans l'eczéma au ciment, Dermatologica, 100 (1950) 207.
16. *Zelger, J.*: Zur Klinik und Pathogenese des Chromatekzems, Arch. klin. exp. Derm., 218 (1964) 499.
17. *Polak, L., Turk, J. L., Frey, Y. R.*: Studies on Contact Hypersensitivity to Chromium Compounds, Progr. Allergy, 17 (1973) 148.
18. *Samitz, M. H., Katz, S.*: Preliminary studies on the reduction and binding of chromium with skin, Arch. Derm. Chicago, 88 (1963) 816.
19. *Cohen, H. A.*: Experimental production of circulating antibodies to chromium, J. Invest. Dermatol., 38 (1962) 13.
20. *Mali, J. W. H., Kotten, J. W., van Neer, F. C. J.*: Some aspects of the behaviour of chromium compounds in the skin, J. Invest. Dermatol., 41 (1963) 111.
21. *Delpesch, A., Hillairet, M.*: Annal. d'hyg. pub., 1876., 14. (cit 23).
22. *Ross Smith, A.*: Chrome poisoning with manifestations of sensitization, J. A. M. A., 97 (1931) 95.
23. *Joules, H.*: Asthma from sensitisation to chromium, Lancet 2 (1932) 182.
24. *Card, W. I.*: A case of asthma sensitivity to chromates, Lancet 2 (1935) 1348.
25. *Dodson, V. N., Rosenblatt, E. C.*: Asthma precision casting worker, J. Occup. Med., 8 (1966) 326.
26. *Capadaglio, E., Pezzagno, E., Salvadeo, A., Catenacci, G.*: Le alterazioni della funzione respiratoria in cromatori, Lav. Umano, 16 (1964) 57.
27. *Reggiani, A., Lotti, M., De Rosa, E., Saia, B.*: Alterazioni funzionali respiratorie in soggetti esposti al cromo. Nota I. Alterazioni spirografiche, Lav. Umano, 25 (1973) 23.
28. *Reggiani, A., Lotti, M., De Rosa, E., Saia, B.*: Alterazioni funzionali respiratorie in soggetti esposti al cromo. Nota II. Alterazioni del transfer DL_{CO} in steady state, 25 (1973) 56.
29. *Korallus, U., Ehrlicher, H., Wüsterfeld, E.*: Dreiwertige Chromverbindungen. Ergebnisse einer arbeitsmedizinischen Untersuchung. Teil 3. Klinische Studie, Arbeitmed., Socialmed., Prävm., 9 (1974) 248.

30. Royle, H.: Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (1), Environ. Res., 10 (1975) 39.
31. Bovet, P., Lob, M., Grandejean, M.: Spirometric Alterations in Workers in the Chromium Electroplating Industry, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 40 (1977) 25.
32. Browning, E.: Toxicity of industrial metals, Butterworths, London, 1969.
33. Nielsen, F. H., Ollerich, D. A., Fosmire, G. J., Sandstead, H.: Nickel deficiency in chicks and rats: effects on liver morphology function and polysomal integrity, u Friedman, M. (urednik): Protein-metal interactions, Plenum-Press, New York and London, 1974.
34. *** Epidemiology of contact dermatitis in North America 1972, Arch. Dermatol., 108 (1973) 537.
35. National Academy of Sciences: Nickel, National Academy of Sciences Committee of Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, Washington, D. C., 1975.
36. Malten, K. E., Spruit, D.: The relative importance of various environmental exposures to nickel in causing contact hypersensitivity, Acta Dermatoven., 49 (1969) 14.
37. Katz, S. A., Bowen, H. J. M., Comaish, J. S., Samitz, M. H.: Tissue nickel levels and nickel dermatitis. I. Nickel in hair, Brit. J. Dermatol., 92 (1975) 187.
38. Calnan, C. D.: Nickel dermatitis, Brit. J. Dermatol. 68 (1956) 229.
39. Jansen, H. L.: Contact sensitivity to simple chemicals. The role of intermediates in the process of sensitization, Naturwiss., 51 (1964) 387.
40. Thulin, H.: The leukocyte migration test in nickel contact dermatitis, Acta Dermatovener., 56 (1976) 371.
41. Himmelchoh, S. R.: Spectrographic and chromatographic revolution of metalloproteins in human serum, Biochemistry, 5 (1966) 2523.
42. Nomoto, S., McNeely, M. D., Sunderman, F. W., Jr.: Isolation of nickel α_1 -macroglobulin from rabbit serum, Biochemistry, 10 (1971) 647.
43. Nomoto, S., Decsy, M. I., Murphy, J. R., Sunderman, F. W., Jr.: Isolation of ^{63}Ni -labelled nickeloplasmin from rabbit serum, Biochem. Med., 8 (1973) 171.
44. Decsy, M., I., Sunderman, F. W., Jr.: Binding of ^{63}Ni to rabbit serum α_1 -macroglobulin in vivo and in vitro, Bioinorg. Chem., 3 (1974) 95.
45. Dixon, N. E., Gazzola, C., Blakely, R. L., Zezmer, B.: Jack bean urease (EC 3.5.1.5.) is a metalloenzyme. A simple biological role from nickel? J. Amer. Chem. Soc., 97 (1975) 4131.
46. Callan, W. M., Sunderman, F. W., Jr.: Species variations in binding $^{63}\text{NiCl}$ by serum albumin, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 5 (1973) 459.
47. Chen, J. K. M., Haro, R. T., Furst, A.: Excretion of nickel compounds by the rat: blood and urine levels, Wasmann J. Biol., 29 (1971) 1.
48. Peters, R., Jr.: Serum albumin: Recent progress in the understanding of its structure and biosynthesis, Clin. Chem., 23 (1977) 5.
49. Peters, T., Jr., Blumenstock, F. A.: Copper binding properties of bovine serum albumin and its amino-terminal peptide fragment, J. Biol. Chem., 242 (1967) 1574.
50. Soestbergen, M. Van, Sunderman, F. W., Jr.: ^{63}Ni -complexes in rabbit serum and urine after injection of $^{63}\text{NiCl}_2$, Clin. Chem., 18 (1972) 1478.
51. Sunderman, F. W., Jr.: A review of the metabolism and toxicology of nickel, Ann. Clin. Labor. Sci., 7 (1977) 377.
52. Tatarskaja, A. A.: Gig. Truda, 6 (1960) 35. (cit. 51).
53. Kuharin, G. M.: Sočtanije profesionalnije poraženija nosa i pridatočnih pazuh u zabočih ceha elektrolitičeskoga rafiniranja nikelja, Gig. Truda, 14/9 (1970) 38.

54. Sušenko, A. A., Rafikova, K. S.: Vaprosi gigieni truda v gidrometallurgii medi, nikelja i kobalta na baze sulfidnih rud. Gig. Truda, 16/2 (1972) 42.
55. Torjussen, W., Solberg, L. A.: Histological findings in the nasal musosa of nickel workers, Acta Otolaryngol., 82 (1976) 266.
56. Tolot, F., Brouder, P., Neulat, G.: Troubles d'exposés à l'inhalation de chrome, nickel et aniline. Arch. mal. prof., 18 (1956) 291.
57. Tschumy, W., Jr.: Pulmonary Infiltration with Eosinophilia (Löffler's syndrome) Due to Smoke Inhalation: Report of a Case and Comment on Pathogenesis, Ann. Int. Med., 49 (1958) 665.
58. Arvidson, H., Bogg, A.: Transitory pulmonary infiltrations — Löffler's syndrome — in acute generalized dermatitis, Acta Derm. Venerol., 39 (1959) 30.
59. Sunderman, F. W., Sunderman, W. F., Jr.: Löffler's syndrome associated with nickel sensitivity, Arch. Int. Med., 107 (1961) 45.
60. McConnell, L. H., Fink, J. N., Schlutter, D. P., Schmidt, M. G.: Asthma caused by nickel sensitivity, Ann. int. Med., 78 (1973) 888.
61. Bech, A. O., Kipling, M. D., Heather, J. C.: Hard metal disease, Brit. J. industr. Med. 19 (1962) 239.
62. Jobs, H., Ballhausen, C.: Vertrauensarzt, 8 (1940) 142 (cit. 61).
63. Schepers, G. W.: The biological action of tantalum oxyde. The biological action of cobaltic oxyde. The biological action of particulated cobalt metal. The biological action of particulated tungstene metal. The biological action of tungsten carbid and carbone. The biological action of tungsten carbid and cobalt. A. M. A. Arch. Industr. Hlth., 12 (1955) 121, 124, 217, 134, 137, 140.
64. Hamilton, A., Hardy, H. L.: Industrial Toxicology, Hoeber, New-York, 1949.
65. Beritić, T., Majić, D., Markićević, A., Hećimović, N.: Pneumokonioza uzrokovana tvrdim metalom, Arh. hig. rada, 14 (1963) 261.
66. Markićević, A., Hećimović, A., Mark, B.: Rezultati ciljanih pregleda radnika eksponiranih prašini tvrdih metala, Arh. hig. rada, 17 (1966) 55.
67. Fairhall, L., T., Castberg, H., Carrozzo, N. J., Brinton, H. P.: Industrial hygiene aspects of the cemented tungsten carbide industry, Occup. Med., 4 (1947) 371.
68. Kaplun, Z. S., Mezenceva, N. W.: Etude experimetales sur l'action toxique de la poussière au cours de la production des métaux durs, J. Hyg. Epidem., 4 (1960) 390.
69. Moschinski, G., Jurisch, A., Reinl, W.: Die Lungenveränderungen bei Sinterhartmetall arbeitern, Arch. Gewerbepath, Gewerbehyg., 16 (1959) 697.
70. Teyssier, L., Guèrin, L., Frey, N., Lesobre, R.: Fibrose pulmonaire observée dans l'industrie des métaux durs, Arch. mal. prof., 36 (1975) 53.
71. Berry, J. P., Berruchon, J., Fournier, M., Touaty, E., Teyssier, L., Pariente, R.: Fibrose pulmonaire liée au travail des métaux durs, Arch. mal. prof., 40 (1979) 35.
72. Kovač, S., Beritić, T.: Tvrdometalna pneumokonioza kod kovinobrusača, Arh. hig. rada (u tisku).
73. Roberts, A.: Platinosis — a five years study of the effects of soluble platinum salts on employees in a platinum laboratory and refinery, Arch. Industr. Health & Occup. Hyg. 4 (1951) 549.
74. Parrot, J. L., Saindelle, A., Tazi, T.: Libération d'histamine par le chloroplatinate de sodium, J. Physiol. Paris, 55 (1963) 315.
75. Parrot, J. L., Saindelle, A., Tazi, T.: Libération d'histamine par les sels de platine et mécanisme de la platinose, Bull. Acad. Nat. Med., 147 (1936) 458.
76. Pepys, J., Pickering, C. A. C., Hughes, E. G.: Asthma due to inhaled chemical agents — complex salts of platinum, Clin. Allergy, 2 (1972) 391.

77. *Vallery-Radot, P. L., Blamoutier, R.*: Sensibilisation au chloroplatinite de potassium: Accidents graves de choc survenus à la suite d'une cuti-réaction avec ce sel, *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, (1929) 222.
78. *Hofmeister, F.*: Über die physiologische Wirkung der Platinbasen, *Naunyn Schimiedeberg Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 16 (1882) 393.
79. *Hardman, S., Wright, C. H.*: A Case of Poisoning by Chloroplatinate of Potassium, *Brit. Med. J.*, 1 (1896) 529.
80. *Karasek, S. R., Karasek, M.*: The Use of Platinum Paper, report, Illinois State Commission, Occupational Disease p. 97 (1911).
81. *Carazzi*, cit.: *Parrot, J. L., Saindelle, A., Ruff, F.*: Platine et platinose. Libération d'histamine par certains sels de platine et allergie au platine, *Presse méd.*, 75 (1967) 2817.
82. *Hunter, D., Milton, R., Perry, K. M. A.*: Asthma Caused by Complex Salts of Platinum, *Brit. J. Industr. Med.*, 2 (1945) 92.
83. *Hébert, R.*: Affections provoquées par les composés du platine, *Arch. Mal. Prof.*, 27 (1966) 877.
84. *Freedman, S. W., Krupey, J.*: Respiratory allergy caused by platinum salts, *J. Allergy*, 42 (1968) 233.
85. *Lévene, G. M., Calnan, C. D.*: Platinum sensitivity and treatment of specific hyposensitization, *Clin. Allergy*, 1 (1971) 75.
86. *Pickering, C. A. C., Pepys, J.*: Test d'inhalation de sels complexes de platine, *Med. et hyg.*, 30 (1972) 37.
87. *Cleare, M. J., Hughes, E. G., Jackoby, B., Pepys, J.*: Immediate (type I) allergic responses to platinum compounds, *Clin. allerg.*, 6 (1976) 183.
88. *Pepys, J., Parish, W. E., Cromwell, O., Hughes, E. G.*: Passive transfer in man and monkey of Type I allergy due to heat labile and heat stable antibody to complex salts of platinum, *Clin. Allergy*, 9 (1979) 99.
89. *Cromwell, O., Pepys, J., Parish, W. E., Hughes, E. G.*: Specific IgE antibodies to platinum salts in sensitized workers, *Clin. Allergy*, 9 (1979) 109.
90. *Dutton, W. F.*: Vanadiumism, *J. A. M. A.*, 56 (1911) 1648.
91. *Sjöberg, S.-G.*: Vanadium pentoxide dust. A clinical experimental investigation on its effect after inhalation, *Acta med. scand.*, 138 (1950); suppl. 238.
92. *Sjöberg, S.-G.*: Vanadium bronchitis from cleaning oilfired boilers, *Arch. ind. health*, 11 (1955) 505.
93. *Gulko, A. G.*: Characteristics of vanadium as an industrial poison, *Gig. Sanit.*, 21 (1956) 24.
94. *Zenz, C., Bartlett, J. P., Thiede, W. H.*: Acute vanadium pentoxide intoxication, *Arch. Environ. Health*, 5 (1962) 542.
95. *Zenz, C., Berg, B. A.*: Human responses to controlled vanadium pentoxide exposure, *Arch. Environ. Health*, 14 (1967) 709.
96. *Kiviluoto, M., Häsänen, O., Rinne, A., Rissanen, M.*: Effects of vanadium on the upper respiratory tract of workers in a vanadium factory, *Scand. j. work Environ. & Health*, 5 (1979) 50.
97. *Lees, R.*: Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash, *Brit. J. industr. Med.*, 37 (1980) 253.
98. *Merkel*: Staubinhalationskrankheiten, 1832. (cit. 32).
99. *Filipo, D.*: Influenza delle polveri di alluminio sulla patologia delle vie respiratoire, *Rass. Med. Lav. Industr.*, 5 (1934) 128.
100. *Denny, J. J., Robson, W. D., Irwin, D. A.*: Prevention of Silicosis by Metallic Aluminium, *Canad. Med. Ass. J.*, 37 (1937) 1.
101. *Doese, M.*: Gesundheitsschädigungen durch insbesondere der Aluminiumstaublunge, *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 8 (1938) 501.

102. *Shaver, C. G., Riddell, A. R.*: Lung Changes Associated with the Alumina Abrasives, *J. industr. Hyg.*, 29 (1974) 145.
103. *Mitchell, J.*: Pulmonary fibrosis in an aluminium worker, *Brit. J. industr. Med.*, 16 (1959) 123.
104. *Goralewski, G.*: Klinische und Tier-experimentelle Studien zur Frage der Al-Staublunge, *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 9 (1939) 676.
105. *Midttun, O.*: Bronchial Asthma in the Aluminium Industry, *Acta Allergol.*, 15 (1960) 208.
106. *Daniele, E., Cariello, N.*: Morbidità et assentismo in uno stabilimento per la lavorazione dello bentonite, *Folia med.*, 48 (1965) 112.
107. *Simonsson, B. C., Haeger-Aronsen, B., Sjöberg, A., Eklundh, A.*: Bronchial hyperexcitability in workers exposed to aluminium salts, *Scand. J. Resp. Dis., Suppl. No 99*.
108. *Discher, D. P., Breitenstein, B. D. Jr.*: Prevalence of chronic pulmonary disease in aluminium potroom workers, *J. O. M.*, 18 (1976) 379.
109. *Sarić, M., Gomzi, M., Hrutić, O., Pauković, R., Rudan, P.*: Respiratory Impairment in the Electrolytic Extraction of Aluminium, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42 (1979) 217.
110. *Sarić, M., Zuškin, E., Gomzi, M.*: Bronchoconstriction in potroom workers, *Brit. J. industr. Med.*, 36 (1979) 211.
111. *Bert, P.*: Sur la prétende period d'excitation de l'empoisonnement des animaux par le chloroforme ou par l'éthér, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 64 (1867) 622.
112. *Kratschmer, F.*: Über Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf, *Sber. Akad. Wiss.*, 62 (1870) 147.
113. *Allen, W. F.*: Effects on respiration, blood pressure and carotid pulse of various inhaled and insufflated vapors when stimulating one cranial nerve and various combinations of cranial nerves, *Am. J. Physiol.*, 88 (1929) 117.
114. *Angell James, J. E., Daly, M. De B.*: Reflex respiratory and cardiovascular effects of stimulation of receptors in the nose of the dog, *J. Physiol.*, 220 (1972) 673.
115. *Allison, D. J., Claty, T. P., Hughes, J. M., Jones, H. A., Shevis, A.*: Effects of nasal stimulation on total respiratory resistance in the rabbit, *J. Physiol.*, 239 (1972) 23.
116. *Franck, Fr.*: Recherches expérimentales sur les effets cardiaques, vasculaires, et respiratoires des excitations douloureuses, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 83 (1876) 1109.
117. *Boushey, H. A., Richardson, P. S., Widdicombe, J. G.*: Reflex effects of laryngeal irritation on the pattern of breathing and total lung resistance, *J. Physiol.*, 229 (1972) 501.
118. *Banister, J., Fegler, G., Hebb, C.*: Initial respiratory responses to the intratracheal inhalation of phosgene or ammonia, *Q. J. Exp. Physiol.*, 35 (1950) 233-250.
119. *Widdicombe, J. G.*: Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat, *J. Physiol.*, 123 (1954) 55.
120. *Alarie, Y.*: Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract, *Arch. Environ. Health*, 13 (1966) 279.
121. *Ballantyne, B., Gazzard, M. F., Swanston, D. W.*: Irritancy testing by respiratory exposure, u *Ballantyne, B. (ur.)*: »Current Approaches in Toxicology«, John Wright & Sons Ltd., Bristol, 1977.
122. *Sidi, E., Gervais, P., Bourgeois-Spinasse, J., Gervais, A.*: Les manifestations d'intolerance aux persulfates, *Rev. Fr. Allergol.*, 15 (1966) 150.
123. *Gervais, P.*: Allergologie et ecologie, Masson, Paris, New York, Barcelona, Milano, 1976.

124. *Pepys, J., Hutchcroft, B. J., Breslin, A. B. X.*: Asthma due to inhaled chemical agents — persulphate salts and henna in hairdressers, *Clin. Allergy*, 6 (1976) 399.
125. *Orlando, J.-P., Charpin, J.*: Allergie aux persulfates. A propos d'une réaction de type immédiat chez une coiffeuse, *Rev. Fr. Allergol.*, 17 (1977) 219.
126. *Hardel, P.-J., Reyber-Degat, O., Jeannin, L., Paqueron, M.-J.*: Asthme des coiffeurs: danger des décolorants capillaires contenant des persulfates alcalins, *N. Presse méd.*, 7 (1978) 4151.
127. *Calnan, C. D., Shuster, S.*: Reaction to Ammonium Persulfate, *A. M. A. Arch. Dermatol.*, 88 (1963) 180.
128. *Bonnevie, P.*: Aetiologie und Pathogenese der Eczemkrankheit, *Nyt Nordisk Forlag, Kopenhagen*, 1939.

Summary

OCCUPATIONAL ASTHMA. II. INORGANIC OCCUPATIONAL ALLERGENS AND INORGANIC STIMULATORS OF BRONCHOCONSTRICTION

Chemicals in the working environment can be differentiated as those with antigenic properties and those with non-allergic bronchoconstriction activity. The representative group of such substances are metals which may act both as chemical irritants and/or as antigens. Since the metals widely differ in their antigenicity and toxicity these properties are discussed on the basis of their position in the periodic system. Occupational, immunological and clinical aspects of chromium, nickel, cobalt, platinum, vanadium and aluminium are described, especially with the regard of their action on respiratory system in general and the bronchial system particular. Briefly presented non-metals and persulphates are pointed out as an example of the combined mechanism in the pathogenesis of occupational asthma.

*Institute for Medical Research and
Occupational Health, and »Andrija Štampar«
School of Public Health, Medical Faculty,
Zagreb*

*Received for publication
January 31, 1981*