

Prikaz  
UDK 613.63:616.248

PROFESIONALNA ASTMA  
I. OPĆE ZNAČAJKE I KRITERIJI,  
PATOGENEZA I KLASIFIKACIJA

T. BERITIĆ i D. BERITIĆ-STAHULJAK

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada i  
Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta, Zagreb*

*(Primljeno 1. IX 1980)*

Reverzibilna opstruktivna bolest dišnih putova profesionalnog podrijetla je i u ovoj zemlji sve veći medicinski problem. Međutim, profesionalna astma je bolest koju nije uvijek moguće ni lako prepoznati, ni juridički dosljedno kompenzirati. Iznesen je opći pregled problema profesionalne astme, s prikazom povijesnih, terminoloških, pravnih i patomorfoloških aspekata. Posebna pažnja obraćena je definicijama i kriterijima s obzirom na one patogenetske činitelje koji ukazuju da alergijska senzibilizacija nije ni jedini ni obilgatni mehanizam bronhokonstrikcije. Zato bi svaka klasifikacija profesionalne astme trebala uzeti u obzir sve potencijalne uzroke bronhokonstrikcije.

Autori prikazuju vlastitu shemu klasifikacije profesionalne astme u kojoj se razlikuje primarna opstruktivna (bronhalna) od primarne restriktivne (parenhimne) profesionalne astme. Prva se dijeli u alergijsku, reflektornu, farmakološku i toksičku, a druga u granulomatoznu i fibrotički tip lezija uzrokovanih alergijskim ili toksičkim djelovanjem organskih, metalnih ili mineralnih prašina.

*L'asthme professionnel est une  
des »bêtes noires« du legis-  
lateur.*

G. Albahary, 1957. (1)

Profesionalna astma je, čini se, jedan od najtežih problema u medicini rada: ona je težak problem svima — i bolesnim radnicima, i kliničkoj dijagnostici, i praktičnoj terapiji i zdravstvenom osiguranju, pa čak i zakonodavcu. Profesionalni alergeni, toliko česti i uočljivi, pa čak i pretjerano inkriminirani kad je u pitanju koža kao šok organ, postaju najjednom zagonetni, sumnjivi, nerješivi, pa na kraju čak i nepriznati kad je respiratorni trakt takav šok organ.

Težinu problema čini već i sama priroda te stečene bolesti kojoj je nesumnjivo genetska osnova česti, ali ne i neophodni preduvjet, bar

ne kod jednog broja bolesnika. Evo nekoliko glavnih značajka bronhalne astme, koje čine ujedno i glavne teškoće shvaćanju, a i priznanju njezine profesionalne etiologije: *polisenzibilizacija*, toliko karakteristična za tu bolest, čini jednu od glavnih zapreka u otkrivanju profesionalne etiologije, jer je među više alergena teško naći »onaj pravi« — profesionalni; *atopija*, tj. kongenitalna sklonost alergiji posve je karakteristična za bronhalnu astmu, ali za profesionalnu astmu čini se da ipak nije obligatna; *neurovegetativna stimulacija* vjerojatno može naći neko mjesto u provokacijama i prolongacijama bronhalne astme, ali je teško i poricati i prihvatiti profesionalni karakter te stimulacije; *sličnost s alergijskim alveolitom*: makar je imunološko-serološkim metodama moguće čak i oštro razgraničiti ta dva tipa »profesionalne astme«, ipak je još mnogo slučajeva, pa i etioloških varijanti, gdje tu granicu nije lako postaviti; konačno, preostaje još i *diferencijalna dijagnoza* između bronhalne astme i drugih oblika opstruktivne bolesti pluća. Teškoće u tom diferenciranju nisu, razumije se, poštediti ni bronhalnu astmu općenito, a ni bronhalnu astmu profesionalne etiologije.

Kada bi se u rješavanju problema profesionalne bronhalne astme raspravljalo samo o tim pretežno diferencijalnim teškoćama, bile bi već one dostatan razlog da se o tom problemu raspravlja znanstveno i teoretski. Međutim, toj raspravi valja danas pristupiti i s praktičnog, socijalnog stanovišta, jer je s gledišta medicine rada glavni problem u osiguranju: među našim radnicima — astmatičarima — već se mnogo nakupilo i onih kojima nije priznata profesionalna etiologija bronhalne astme. Štaviše, ima sigurno i takvih, koji s tom profesionalnom bolesti rade i dalje, čak i na istom, kauzalno odgovornom radnom mjestu. Konačno, vrlo je vjerojatno da se i pored suvremenih mogućnosti utvrđivanja pripadnosti grupi atopičara, tj. ljudi genetski sklonih alergiji, još uvijek ti atopičari, dakle budući astmatičari-radnici primaju na ona radna mjesta na kojima bi čak i neatopičari dobili astmu! A sve je to samo zato što se malo tko tim problemom ozbiljno pozabavio i nastojao ga proučiti u svjetlu današnjih saznanja.

To su sve bili razlozi da smo se kroz dugi niz godina posvetili problemima profesionalne astme pa je ovom zbirnom prikazu svrha da dade opći uvid u suvremene aspekte tog najaktualnijeg područja profesionalne pulmonalne patologije. Želja nam je, međutim, da se ovim brižno sakupljenim saznanjima koriste i oni koji moraju donositi odluke, bilo medicinske ili zakonske. Ako im ovaj prikaz bude od koristi, bit će mu najvažnija svrha postignuta.

#### POVIJEST

Grčka riječ »astma« (ἀσθμα) znači »zaduha, sipnja«. Ta se vrlo stara riječ u nepromijenjenom obliku i značenju zadržala u medicini sve do naših dana. Sudeći po podacima iz glasovitih *Ebersovih* papirusa taj su česti simptom kardio-pulmonalne insuficijencije poznavali već i stari

Egipćani, pa nije čudo da su i riječ i pojam tako često spominjali i medicinski pisci Antike, a pogotovo svih kasnijih perioda. Međutim, istom su francuski kliničari (*Bichat, Rostan, Laennec*) početkom XIX. stoljeća odvojili pojam astme kao suženja bronha od drugih stanja koja sličie tom simptomu (2).

Astmu kao profesionalnu bolest spominjali su, doduše, prvi pisci u medicini rada: *Paracelsus, Agricola, Stockhausen* i dr., ali je njezino značenje vrlo često bilo zamjenjivano s »rudarskom astmom« koju su ti pisci na latinskom jeziku nazivali »morbus montanus«, a na njemačkom »Bergsucht«, Rani engleski pisci su, međutim, tu rudarsku bolest redovito nazivali »astmom« u izrazu »miner's asthma«. Kasnije, kada su se upoznale pneumokonioze, a naziv astma se sve više upotrebljavao za odvojeni entitet bolesti bronha, izgubio se pomalo i pojam profesionalne bronhalne astme, da se tek posljednjih godina pojavi u novom obliku, kako je to u uvodu rečeno.

*Bernardino Ramazzini* (3) na mnogo mjesta u svojoj knjizi »De morbis artificum diatriba« spominje astmu, i to najviše upravo u prvom poglavlju svoje knjige u kojoj govori o rudarima (»De morbis quibus obnoxii sunt metallorum fossores«); *Ramazzini* spominje i sve prethodne autore kao *Agricolu, Caesiusa, Kircherusa*, koji su pisali o bolestima rudara, pa na više mjesta spominje bolest »astma montanum«. *Ramazzini* je, međutim, zabilježio i sindrom koji je mnogo bliži našem današnjem pojmu astme makar ga on tako ne nazivlje. To je onaj njegov poznati opis respiratornih bolesti kod mjeraca i sijača žita koji daje u 23. poglavlju svoje knjige (»De morbis quibus frugum cribratores et mensores vexari solent«).

Prema pisanju *Joulesa* (4) francuski su autori *Delpech* i *Hillairet* (5) 1869. g. opisali pet slučajeva astme kod radnika izloženih kromu, a i *Legge* je 1899. g. zabilježio napadaje astme kod radnika koji je radio s kromom (6).

Astma je, dakle, mnogo prije zapažena kao profesionalna etiološka varijanta bolesti bronha nego kao manifestacija alergijskog mehanizma, pa je zapravo čudno zašto je u starijoj medicinskoj literaturi tako malo podataka o profesionalnoj astmi. Nije nam poznato da li je u vremenu između *Ramazzinija* i spomenutih francuskih autora bilo još kakvih opisa profesionalne astme.

Nakon što je početkom ovog stoljeća sindrom bronhalne astme uočen kao jedna od glavnih alergijskih bolesti, počela se sve više upoznavati veza bolesti s alergenima radnog mjesta. Prema *Spužiću* i *Brajeviću* (7) prve slučajeve astme izazvane krznarskom bojom Ursol (parafeni-lendiamin) objavio je *Crigern* već 1902. godine, dakle i prije nego što je *Pirquet* definirao pojam alergije. Zanimljivo je da su u ovom stoljeću prve profesionalne astme zabilježene u vrlo rijetkoj ekspoziciji platini. Tako su *Karasek* i *Karasek* (8) 1911. godine izvijestili o 8 slučajeva »otrovanja« fotografa u Čikagu koji su radili s papirom što je sadržava-

vao kalijev kloroplatinat i dobili teško disanje i kihanje uz znakove iritacije, što je očito bilo i prvo opažanje alergije na platinu. U Engleskoj je 1932. g. *Joules* (4) objavio kauzistički prikaz »astme zbog senzibilizacije na krom« i prikazao tehniku i rezultate kožnog testa s kalijevim bikromatom. I u jednom od prvih poslijeratnih opažanja (1945) opet je platina bila u žarištu ispitivanja profesionalne astme. To je bio izvještaj o istraživanjima *Huntera*, *Miltona* i *Terryja* što su ih proveli u četiri rafinerije platine u Engleskoj, u kojoj je radilo 114 radnika (9).

Kod nas je *Spuzi* s *Brajevićem* (7) objavio 1932. godine slučaj profesionalne astme izazvane Ursolom. Pišući o profesionalnim bolestima u okviru Simpozija o alergiji 1951. g. *Kesić* (10) je pisao i o profesionalnoj astmi. Štaviše, *Kesić* je sastavio i vrlo prikladnu i korisnu tablicu profesionalnih bolesti uzrokovanih inhalacijskim alergenima, u kojoj su svrstana abecednim redom pojedina zvanja, a u rubrikama alergeni koji se pojavljuju u tim zvanjima. Te je alergene *Kesić* podijelio u tri velike skupine kao što to čine i drugi autori. *Kesićev* prikaz je najobuhvatniji prilog o profesionalnoj alergiji u našoj literaturi.

U Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada već se i do sada nastojalo obratiti odgovarajuću pažnju profesionalnoj astmi. Tako je *Šarić* (11) već 1963. godine u vrlo iscrpnom prikazu iznio opće probleme profesionalnog oštećenja respiratornog trakta, a nekoliko godina kasnije smo mi (12) prikazali suvremene nazore o posebnom tipu profesionalne astme, alergičnom alveolitisu.

#### TERMINOLOGIJA, DEFINICIJA, KRITERIJI I ZAKONODAVSTVO

U kratkom uvodnom povijesnom pregledu već smo spomenuli prve nazive za profesionalnu astmu, ograničenu samo na stanovita, tada poznata zanimanja.

Većina suvremenih autora opisuje profesionalnu astmu »suo nomine« — istim tim imenom. Međutim, *Murphy* (13) ne upotrebljava naziv »profesionalna astma« nego »industrijske bolesti s astmom« htijući vjerojatno i tim naglasiti raznolikost patogenetskih mehanizama koji dovede do zajedničkog sindroma — astme. Razumije se da je s riječi »industrijske« suzio spektar zanimanja koja mogu dovesti do astme. U nedavno objavljenom zbirnom prikazu *Brooks* (14) piše o »bronhalnoj astmi profesionalnog porijekla« što je očito samo beznačajna terminološka varijanta »profesionalne bronhalne astme«.

U definiciji profesionalne astme stariji se autori ne mogu »osloboditi« od alergije kao obligatnog patogenetskog mehanizma. Tako *Coca* i sur. 1931. godine u SAD definiraju (15) profesionalnu astmu »kao oblik astme koji nastaje u grani industrije u kojoj su naročiti atopeni specifično odgovorni za napadaj« (pod »atopenima« autori razumijevaju alergene). *Saakadze* (16) u SSSR-u četrdeset godina kasnije (1971), također smatra da je alergijski mehanizam obligatan jer doslovce kaže:

»Za razliku od neprofesionalne, profesionalna bronhalna astma bez obzira javlja li se primarno ili sekundarno može sama po sebi predstavljati alergijsku bolest«. Pa i nedavno (1978) *Keskinen* i sur. (17) u Finskoj također smatraju da je astma »profesionalna« kada osoba postane »specifično senzibilizirana na neki kemijski ili biološki faktor u svojoj radnoj okolini, a da prije početka rada nije bolovala od astme«.

*Murphy* (13) definira profesionalnu astmu kao reverzibilnu bolest dišnih putova koja nastaje zbog profesionalne ekspozicije a kod koje nije bilo (prepoznate) prethodne senzibilizacije. Njegova definicija doslovce glasi ovako: »Profesionalna astma je respiratorno poremećenje karakterizirano reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova i uzrokovano inhalacijom tvari ili materijala koji se izrađuju ili direktno primjenjuju u radu ili su slučajno na radnom mjestu prisutni.« *Murphy*, dakle, u samoj definiciji ne spominje ni alergiju pa ni senzibilizaciju. Prema *Hodeku* i sur. (18) za priznanje primarne profesionalne bronhalne astme moraju biti ispunjeni ovi kriteriji: 1. bronhalna astma može biti profesionalne etiologije ako je uzrokuju tvari koje izazivaju individualnu senzibilizaciju a pojavljuju se u radnoj okolini; 2. da se prizna kao profesionalna bolest, astma mora zadovoljiti ovim zahtjevima: a) negativan rezultat pregleda prije zaposlenja uključivši i negativnu osobnu anamnezu u smislu alergije; b) jasna primarna ovisnost o radnoj okolini koja se najpouzdanije dokazuje testom eliminacije i reekspozicije; c) izrazito poboljšanje za vrijeme prestanka rada (naročito za vrijeme godišnjeg odmora) ili nakon promjene radnog mjesta; d) isključenje drugih neprofesionalnih utjecaja. *Hodek* i sur. smatraju da bi konačnu odluku trebala donijeti konsultacijska komisija stručnjaka za profesionalne bolesti koja bi eventualno preporučila i daljnje potrebne pretrage uključivši i kožne odnosno inhalacijske testove. Vrlo slični su kriteriji koje navode *Bruun* i *Lorenzen* (19):

- 1) Da ista alergijska bolest nije manifestna prije nastupa posla koji se inkriminira kao izvor antigena ili indirektnih posrednika;
- 2) Da se simptomi pojavljuju uglavnom za vrijeme rada a da su uvijek najizrazitiji na radnom mjestu;
- 3) Da se bolesnikovo stanje bitno poboljšava kad je izvan posla duže vrijeme, npr. za vrijeme praznika ili godišnjeg odmora.

U našoj »Listi profesionalnih bolesti« (20) bronhalna astma je svrstana pod rednim brojem 36, a kao izvori navedeni su »poslovi odnosno radovi pri kojima se razvija prašina alergenskih osobina«. Uvjeti priznavanja profesionalnom bolesti su testovi i klinički pregledi kojima se dokazuje astma uzrokovana djelovanjem fizičkih, bioloških ili kemijskih faktora »koji su karakteristični za tehnološki postupak«. Naš je zakon prema tome zastario jer priznaje samo »prašinu alergenskih osobina«, ne vodeći, dakle, računa o drugim aerosolima (dimovima i maglama) a naročito ne o plinovima i parama koji imaju neosporno bronhokonstriktorno djelovanje makar nemaju »alergenskih osobina«. Su-

vremeni pogledi na patogenetske mehanizme profesionalne astme ostali su, čini se, zakonu još nepoznati, makar bi se i sam zakon morao pridržavati *zakonske* i etičke obaveze da se u pitanjima medicine služi najnovijim znanstvenim dostignućima. Međutim, ni liste profesionalnih bolesti u drugim zemljama ne idu u korak sa znanstvenim dostignućima. Tako npr. u Velikoj Britaniji, u zemlji u kojoj je sigurno najviše znanstvenih priloga o suvremenim mehanizmima profesionalne bronhalne astme, ta bolest nije uopće spomenuta u »List of Prescribed Diseases« (National Insurance Act, 1965, revised 1972) (21) ukoliko se »inflammation ... of the mucus membrane of the upper respiratory passages ... produced by dust, liquid or vapour« (pod br. 41) ne odnosi zapravo na profesionalnu astmu. Jedan od mehanizama je naveden u dodatku I (»Prescribed Occupations«) kao »byssinosis«. Alergijski alveolitis (kao »farmer's lung«) je, naprotiv, naveden i u listi (pod br. 43) i u dodatku. Bisinozu britanski zakon također ubraja među posljedice »Prescribed Occupations«, dakle inkriminiranih zanimanja makar je danas sve više očito da je ona samo jedan od (»farmakoloških«) mehanizama bronhokonstrikcije kojoj ne bi trebalo u listi uopće davati posebno mjesto, ni po imenu (»bisinos« znači pamuk), a kamoli po ozbiljnosti oboljenja. Bisinoza, naime, ne dovodi do invalidnosti, a ako dovede, onda je to već »bronhijalna astma« koja je kao profesionalna i zauzela odgovarajuće mjesto u listi. Uostalom, u svojoj knjizi »Immunology of the Lung« Margaret Turner-Warwick nedavno i nazivlje bisinozu »cotton dust asthma«.

U njemačkom (SR Njemačka) zakonu (»Berufskrankheiten-Verordnung«) od 1977. g. (22), u Anlage 1 (lista profesionalnih bolesti) pod br. 43 su navedene »opstruktivne bolesti dišnih putova« ali su razdvojene one uzrokovane »alergizirajućim tvarima« (43 01) od onih što ih uzrokuju »tvari koje djeluju kemijski-iritativno ili toksički« (43 02). I u toj se listi bisinoza posebno spominje (pod br. 42 02) kao »bolest donjih dišnih putova i pluća (sic!) uzrokovana sirovim pamukom ili prašinom lana«, što je također očiti primjer nepoznavanja patofiziološkog (»farmakološkog«) mehanizma bisinoze. Švicarski »Verordnung« od 1973. (23) u listi profesionalnih bolesti navodi »Bolesti pluća i bronha« što ih uzrokuju »radovi u prašini pamuka, konoplje, lana, žita i brašna od pšenice i raži, enzima, plijesni i egzotičkih drva«. I švicarski zakon, dakle, aludira na alergijski mehanizam kod tog tipa profesionalne bolesti ne spominjući mogućnosti drugih mehanizama iako u popisu »tvari koje uzrokuju profesionalne bolesti« (član 1) navodi između ostalih npr. i izocijanate za koje se danas zna da uzrokuju bronhokonstrikciju i bez alergijske reakcije sigurno izrazitiju i opasniju nego što to čine pamuk, lan i konoplja kod bisinoze. Slično švicarskom i finski »Lag om yrkessjukdomar« (24) (»zakon o profesionalnim bolestima«) pod br. 27 (od 29. XII. 1967. g.) navodi »prašinu od brašna, žita i sirovog pamuka«, zbog ekspozicije kojoj nastaju »oblici bolesti« među kojima se i opet navode »allergisk lungastma« te »mondagfeber eller kronisk

lungkatarr« (»alergijska plućna astma i groznica ponedjeljkom, odnosno kronični katar pluća«) makar se ni izrazi »profesionalna astma« ni »binoza« uopće ne spominju. Treba međutim, napomenuti da su u finskom zakonu (citiran i čitan u verziji švedskog službenog jezika) svrstane profesionalne bolesti (pa tako i profesionalna astma) kao modeli i primjeri koji se mogu primijeniti analogijom i na druga slična profesionalna stanja koja nisu izrijekom navedena. Na taj je način, razumije se, omogućeno šire, okvirno priznavanje zakonskih prava radnicima oboljelim od bilo kojeg oblika profesionalne astme. Sličan stav ima i talijanska lista profesionalnih bolesti (25).

#### EPIDEMIOLOGIJA PROFESIONALNE ASTME

Budući da nije lako dokazati profesionalnu etiologiju astme, nije lako ni približno odrediti njezinu prevalenciju. Štaviše, budući da gotovo i nema grane ljudske djelatnosti u kojoj nema i profesionalne astme, očito je da je njezina prava incidencija mnogo veća nego što bi se to moglo saznati iz službenih evidencija čak i kad bi one bile sastavljene od priznatih slučajeva. Ocjene su, dakle, samo približne, ali je ipak potrebno navesti što o tome kažu različiti autori.

Proučavanjem 100 000 kvalificiranih radnika različitih industrija u SAD *Sydenstricker* i *Britten* (26) su 1927. godine našli prevalenciju bronhalne astme od samo 0,35%. Nalazi *Hoffmana* i *Ungera* kako to citira *Schepers* (27) gotovo se slažu s tim podacima (nađena incidencija iznosi 0,5%). U Engleskoj je 1939. godine *Coke*, prema istom citatu (27) opazio prevalenciju od 0,6%, dok *Norgard* u Danskoj (28) spominje u isto vrijeme prevalenciju od 2%. Razumije se da širenje pojma profesionalne astme proporcionalno povećava i njezinu incidenciju, ali je nesumnjivo da će i razvitak industrije unositi nove izvore astme. Stoga je zanimljivo usporediti upravo spomenute podatke od otprilike prije pola stoljeća s današnjom incidencijom profesionalne bronhalne astme. Već 1948. godine *Linko* (29) u SAD navodi da 7,9% pekara (329 pregledanih) ima profesionalnu astmu. *Turiaf* (30) nalazi u Parizu 1956. godine među 277 astmatičara 31,4% profesionalnih, a po njegovim navodima *Boccia* u Argentini 1957. ističe da je čak 50% astma profesionalne etiologije kod čega uključuje i poljoprivredne radove kao izvor astme. *Bruun* i *Lorenzen* (19) u Danskoj su 1958. godine među 4 348 bolesnika s bronhalnom astmom našli 281 s profesionalnom etiologijom što čini 6,5%, ali naglašavaju da je to minimalan broj. Slično i *De Laet* (31) piše 1961. godine u Belgiji da se profesionalna astma susreće mnogo češće nego što se općenito vjeruje: po njemu je 5—10% svih astma profesionalnog porijekla. Međutim, i *De Laet* tvrdi kako je etiološka dijagnoza vrlo teška. On daje i aproksimativnu ocjenu koliko se astmatičkih manifestacija pojavljuje nakon različitih perioda ekspozicije, pa kaže da se oko 15% bolesnika javlja s manifestnom astmom nakon godine rada,

odnosno nakon jedne godine profesionalne ekspozicije, 25% nakon jedne do tri godine, 40% nakon 5—10 godina, a 8% nakon više od 10 godina. Ako kriza počinje nekoliko sati nakon inhalacije, onda je to u toku iduće noći. *De Laet* očito aludira na ulogu atopije kad kaže da je obično već obiteljska anamneza kod radnika s bronhalnom profesionalnom astmom pozitivna.

Prema podacima koje je 1973. objavio National Center for Health Statistics 1970. godine je u SAD bilo 6031000 bolesnika s bronhalnom astmom (32) (to je otprilike 3—3,5% cjelokupnog pučanstva), ali nije objavljeno koliko je od toga broja moglo biti bolesnika s profesionalnom astmom. *Bernstein* (33) iste godine (1973) piše da se samo u jednoj od država profesionalna astma zakonski ne priznaje, a da je u Kaliforniji 1970. godine bilo 30% slučajeva »neinfektivne kronične respiratorne bolesti« koji bi se mogli pripisati profesionalnoj ekspoziciji. Od toga je 4% bilo eksponirano prašini drva i papira, 4% izocijanatima, 8,8% različitim kemikalijama i 3% proteolitičkim enzimima. Prevalencija bisinoze 1969—1970. godine iznosila je u SAD 25% u kardiranju, a 12% u predionicama, dok je 5% radnika izloženih isparljivim izocijanatima došlo astmu. Prevalencija astme među radnicima izloženim proteolitičkim enzimima iznosila je 10—45%, a među mlinarima i pekarima 2—40% (13). U Japanu su *Wada* i sur. (34) našli 1967. godine 18,1% slučajeva profesionalne astme među 2000 radnika eksponiranih ostrigama, dok je *Nakashima* (35) nešto ranije (1959) našao mnogo niži postotak (2,7%). *Kobayashi* (35) smatra da je otprilike 15% svih slučajeva astme kod odraslih muškaraca u Japanu profesionalne etiologije. Taj autor ističe da oko 9,5% radnika zaposlenih u obradi importiranog »zapadnog crvenog cedra« dobije profesionalnu astmu. Prema istom autoru otprilike isti postotak radnika na kulturama jedne jestive gljive *Lentinus edodes* *Berg* dobije profesionalnu astmu. Vrlo visoka incidencija profesionalne astme bila je zabilježena u SAD na rijeci Mississippi za vrijeme izgradnje hidrocentrala kada je gotovo svaki radnik postao preosjetljiv na rječne muhe. Incidencija od oko 70% slučajeva preosjetljivosti bila je ustanovljena i kod pilota aviona koji su rasipavali zračnjem sterilizirane mužjake nekih muha (37, 38).

Jedan od autora (D. B. S.) je ispitujući djelovanje aerogenih čestica brašna na respiratorni sistem (36) utvrdila prevalenciju astme u ispitanih pekara od 3,1% što je u skladu i s drugim takvim ispitivanjima prevalencije astme u pekara i mlinara (39).

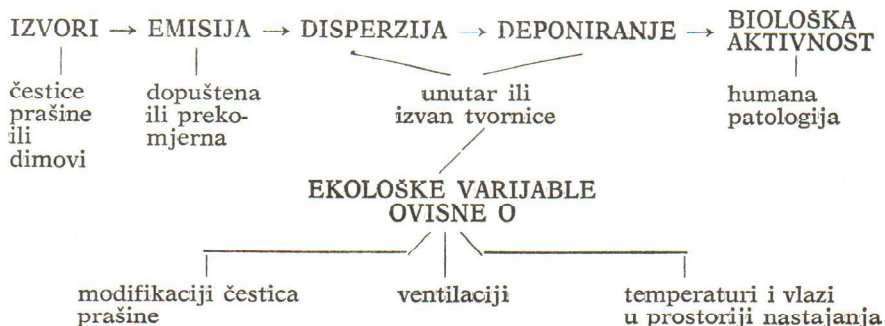
Pišući o profesionalnoj astmi *Bernstein* (33) nedavno kaže da bi se mogla istaknuti analogija između bolesti imunog deficita i profesionalnih bolesti: prve su eksperimenti što ih priroda izazivlje na ljudima, a druge eksperimenti moderne tehnologije na ljudima. Prema *Bernsteinu* »endemska pojava profesionalne astme daje priliku za proučavanje tipova preosjetljivosti, čistoće alergena, neimunoloških i imunoloških reakcija i učinaka eliminacije, a sve to unutar kratkog vremenskog razmaka. Ona je, osim toga, i miniaerobiološki model kod kojega se de-



taljno i zasebno mogu istraživati područje izvora, područje disperzije, deponiranja, humane osjetljivosti i ekološke varijable.« To je *Bernstein* shematski prikazao na (ponešto modificiranoj) tablici 1.

Tablica 1.

*Aerobiološki model profesionalne astme u tvornici*



FIZIOLOGIJA, BIOKEMIJA I IMUNOLOGIJA BRONHOKONSTRIKCIJE

U niz nepoznanica koje okružuju astmu treba uvrstiti i bronhalnu muskulaturu jer čak ni njezina fiziološka funkcija nije do danas potpuno upoznata. Nije, naime, sasvim jasno čemu zapravo služi taj muskularni dio bronha (40). Glatko mišićje bronha spiralno obavija stijenku s unutarnje strane hrskavičnih »oplata« na koje se i veže. Mišićni sloj bronha distalno postaje obilniji a hrskavični oskudniji, dok konačno u bronhiolima nema više hrskavice a mišićni sloj, makar sve tanji, persistira čak i do respiratornih bronhiola. Najvjerojatnije je da bronhalna muskulatura potpomaže relaksaciji i reekspanziji pluća stezanjem i širenjem bronha, ali nije jasno da li je upravo zbog toga periferno relativno jače razvijena. Mišljenje da kontrakcije mišićnih slojeva bronha suzuju lumen tako da bi spriječile ulaz nepoželjnih čestica u donje dijelove bronhalnog stabla, već je i teleološki neodrživo jer suzivanje u svrhu zaštitne neprohodnosti očito nije dostatno, a kada bi to i bilo, bilo bi posve nesvrhsishodno, jer bi sprečavalo u isto vrijeme i dovod zraka.

Međutim, upravo u bronhalnoj muskulaturi čini se da leži ključ rješenja mnogih zagonetki. Sve više, naime, postaje jasno da se »većina ili čak svi fenomeni bronhalne astme mogu protumačiti »hiperreaktivnošću dišnih putova« (40), a to znači u prvom redu hiperaktivnošću glatkog mišićja bronha. *Charpin* i *Orehek* (41) doslovce kažu: »čini se da je za astmu karakterističnija bronhalna hiperreaktivnost nego preosjet-

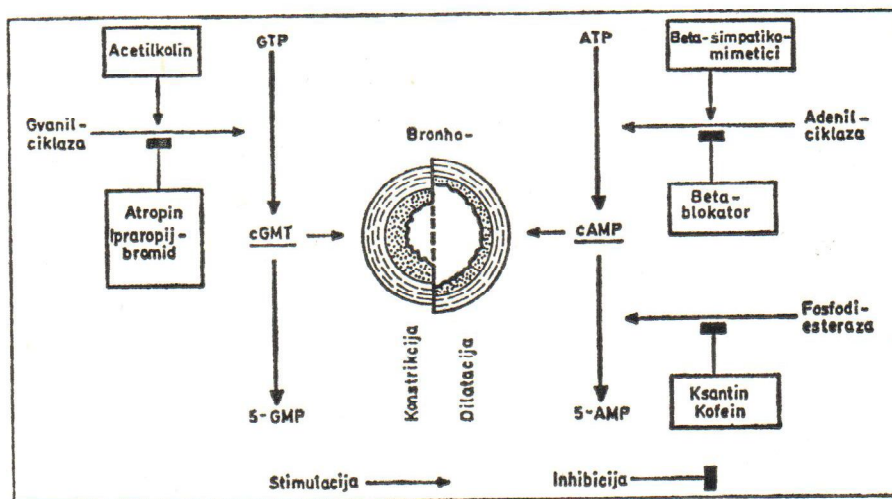
ljivost.« To je suvremeno saznanje od velike važnosti ne samo za razumijevanje mehanizama bronhokonstrikcije kod astme općenito, nego i za današnja shvaćanja o bronhokonstrikciji kod profesionalne astme posebno.

Stanice glatkog mišićja u stijenci bronha su, kako je poznato, neposredno odgovorne za bronhalnu hiperreaktivnost koja dovodi do bronhokonstrikcije. Zbog toga je o tom mišićju potrebno navesti još nekoliko fizioloških podataka. Tonusom bronhalnog mišićja pod fiziološkim prilikama ravnaju parasimpatički (vagalni) putovi: podražaj vagusa ili direktna stimulacija vagalnih receptora acetilkolinom ili histaminom dovode do bronhokonstrikcije, a blokadom vagusa se izazivlje blaga bronhodilatacija odnosno sprečavanje učinka acetilkolina ili histamina. Dokaz za refleksnu neuralnu regulaciju bronhalnog tonusa je činjenica da unilateralna stimulacija vagusa odnosno njegovog receptora dovodi do bilateralne bronhokonstrikcije. Vagalna kontrola se prostire od traheje sve do bronhiola s promjerom od 0,5 mm. Simpatička (adrenergička) inervacija čini se da nije dokazana. *Richardson* (42) je u eksperimentima na izoliranom ljudskom bronhalnom mišićju mogao čak isključiti direktne učinke preko adrenergičke inervacije. Iako se do sada nisu mogli ustanoviti simpatički učinci na bronhalni tonus oni ipak dolaze do izražaja direktno na beta-receptorima (ili indirektno na alfa-receptorima vagalnih ganglija). Prema tome tonus glatkog mišićja bronhalnog stabla ipak održavaju dva recipročno antagonistička sistema — kolinergički i adrenergički: prvi to čini i neuralnim i humoralnim putem, a drugi, čini se, samo humoralnim. Pod normalnim uvjetima su učinci neurotransmitera za konstrikciju bronhalnog glatkog mišićja acetilkolina u ravnoteži s beta-adrenergičkim učincima za relaksaciju tog mišićja.

Danas se pretpostavlja da neposrednu regulaciju tonusa bronhalnog mišićja vrše intracelularni nukleotidi — ciklički adenzin-3', 5'-monofosfat (c-AMP) i ciklički gvanozin-3', 5'-monofosfat (c-GMP). Taj je sistem prisutan u svim stanicama tijela pa je on očito i glavni faktor koji kontrolira mnogo različitih »specijaliziranih funkcija« stanice. Kada se intracelularno, tj. u slučaju bronha u mišićnoj stanici poveća koncentracija c-AMP odnosno smanji koncentracija c-GMP, dolazi do relaksacije mišićja, tj. do bronhodilatacije. Obrnuto, kada se smanji c-AMP ili poveća c-GMP dolazi do kontrakcije mišićja, tj. do bronhokonstrikcije. Prema tome se, dakle, čini da intracelularni odnos između cAMP i cGMP u glatkom mišićju djeluje kao indikator trenda bilo prema relaksaciji ili kontrakciji. Stimulacija beta-adrenergičkih receptora na bronhalnom glatkom mišićju uzrokuje povećanje koncentracije cikličkog AMP i bronhodilataciju. Stimulacija alfa-adrenergičkih receptora dovodi do smanjenja cAMP i bronhokonstrikcije. Budući da su i kolinergički receptori također prisutni u bronhalnom mišićju, bronhokonstrikciju će uzrokovati i parasimpatička (vagalna) stimulacija, vjerojatno zbog smanjenja cGMP.

Međutim, postoje i druga tumačenja biokemijskih zbivanja koja odnos cAMP- cGMP što direktno a što indirektno poremećuju. Tako se misli (43) da podražaj beta-adrenergičkog receptora dovodi do aktiviranja enzima adenil-ciklaze koja onda posreduje stvaranje cAMP iz adenozin trifosfata (ATP). Drugim riječima, stimulirana aktivnost adenil-ciklaze dovodi do povećanja c-AMP, a to, kako je spomenuto, dovodi do bronhodilatacije. Koncentraciju AMP regulira i drugi jedan enzim, i to fosfodiesteraza koja degradira c-AMP na adenozin-5'-monofosfat. Razumije se da i inhibicija fosfodiesteraze također djeluje na povišenje c-AMP, tj. dovodi do bronhodilatacije (aminofilin je inhibitor fosfodiesteraze). I deficit adenil-ciklaze može dovesti do smanjenja c-AMP, a to znači do bronhokonstrikcije. Prema svemu tome, kako kaže Aas (40), deficit adenil-ciklaze ili njezina »slaba funkcija negdje na biokemijskom putu od beta-adrenergičke stimulacije do povećanja intracelularne koncentracije c-AMP« može protumačiti mnoge (ali ipak ne sve) aspekte bronhalne astme. Szentivanyi (43) je mišljenja da je bronhalna hiperreaktivnost posljedica urođene ili stečene djelomične blokade beta-adrenergičkog receptora. Meyer-Sydow i Gonsior (44) smatraju da c-AMP izaziva relaksaciju bronhalne muskulature djelovanjem na distribuciju  $Ca^{++}$ .

Među brojnim pokušajima shematskog prikaza biokemijske i farmakodinamske motorike bronha čini nam se najpreglednijom i najprihvatljivijom shema (sl. 1) što ju je prije nekoliko godina objavio naš autor Debelić (45).



Sl. 1. Shematski prikaz biokemijske i farmakodinamske motorike bronha (Debelić (45))

Novija istraživanja su pokazala da uz već spomenute postoje još tri posebna tipa receptora, i to tzv. »stretch« receptori, J-receptori i iritantni receptori. Ti se receptori nisu mogli dokazati morfološki, ali im je lokacija u principu poznata. Njihovo stimuliranje uzrokuje izraziti reflektorni učinak na bronhalni motorni tonus. »Stretch« ili distenzijski receptori su vjerojatno smješteni unutar bronhalne muskulature, a podražaj im je rastezanje ili distenzija dišnih putova. Budući da se na taj podražaj izazvana reflektorna bronhokonstrikcija može kupirati atropinom, očito je da je ona posljedica djelovanja parasimpatikusa.

Za patogenezu profesionalne astme najzanimljiviji su tzv. iritantni receptori (»Irritant Receptors«, »Rapidly Adapting Receptors«, »Expiration Receptors«, »Deflation Receptors«) (44). Kada toksični plinovi ili pare oštete epitel bronha, to oštećenje podražuje senzoričke živce u dišnim putovima što dovodi do snižavanja praga podražaja za aktivaciju živčanih završetaka. Inhalacija npr. amonijaka, duhanskog dima, toluendiizocijanata,  $SO_2$ , histamina, pa čak i kemijski inertne prašine ili bilo kakav mehanički podražaj sluznice dišnih putova može stimulirati subepitelne (iritantne) receptore i uzrokovati reflektornu bronhokonstrikciju. Refleks se može prekinuti ili spriječiti prerezivanjem odgovarajućih vlakana vagona ili kod zdravih ljudi davanjem atropina, što je jasan dokaz da su tu pokrenuti kolinergički mehanizmi. Iritantni receptori su povezani s vrlo tankim ali ipak mijeliniziranim živčanim vlakancima s brzinom provodljivosti iznad 20 m/s, koja su smještena intrapitelno na bazi epitelnih stanica ili u blizini lumena bronha. Receptore stimulira i jaka inflacija ili deflacija, pa se npr. jako podraže kod pneumotoraksa. Iritantni receptori izazivlju reflektornu bronhokonstrikciju, iako se pod normalnim uvjetima ne mogu izolirano podražiti, a kada se to eksperimentalno pokuša učiniti (npr. udisanjem suzavca, limunske kiseline, kalcijevog karbonata), dobije se samo retrosternalni pritisak i kašalj, ali bez dispneje i hiperventilacije. Reflektorna bronhokonstrikcija je proporcionalna udisanju malih koncentracija metakolina i histamina kod astmatičara ali ne kod zdravih ljudi pa se ta povećana osjetljivost iritantnih receptora kod astmatičara smatra uzrokom hiperreaktivnosti dišnih putova. Taj se fenomen iskorištava i u dijagnostičke svrhe.

Ta se hiperreaktivnost može nastaviti čak i nakon prestanka ekspozicije. Novija istraživanja su pokazala da se reagiranje iritantnih receptora može potaknuti različitim utjecajima kao što su npr. inhalacija ozona, infekcija influenza virusom ili druge nokse koje oštećuju epitel. To je u skladu s kliničkim zapažanjima da se bronhalna hiperreaktivnost prvo pojavljuje nakon bronhalnih infekcija ili se u njihovom toku naročito povećava.

Na temelju nalaza kod životinja misli se da u bronhima postoji još jedna vrsta receptora koji se različito nazivlju, a po nazivu »juxtapulmonary capillary receptor« skraćena im je oznaka J-receptori. Njima pripadaju nemijelinizirana vlakna koja završavaju u plućnom intersti-

ciju između kapilara i alveolarnih stijenki. Mogu se podražiti fenil-digvanidinom i kapsaicinom (46). Funkcija J-receptora kod čovjeka još nije upoznata, a životinje različito reagiraju na stimulaciju tih receptora, neke čak apnejom pa tahipnejom.

#### PATOGENEZA I KLASIFIKACIJA PROFESIONALNE ASTME

Za razumijevanje, za dijagnozu, a pogotovo za odluke u smislu osiguranja možda je poznavanje patogeneze profesionalne bronhalne astme čak još i važnije od poznavanja svih aktualnih i potencijalnih profesionalnih alergena.

Jednu od prvih patogenetskih klasifikacija profesionalne bronhalne astme dao je njemački autor *Gronemeyer* (47) koji je profesionalnu astmu podijelio u: 1) primarno alergičnu bronhalnu astmu; 2) primarno kemijsko-iritativnu bronhalnu astmu; 3) primarno fizikalno-iritativnu bronhalnu astmu. Svaka od te tri varijante može prijeći ili se komplicirati nekim sekundarnim oblikom »astme«. U tumačenju *Gronemeyerove* klasifikacije *Schwarting* (48) kaže da treba primarno alergičnu bronhalnu astmu razlikovati od primarne kemijsko-iritativne bronhalne astme. Primarnu fizikalno-iritativnu bronhalnu astmu je, međutim, s obzirom na socijalno osiguranje i odštećivanje vrlo teško razlikovati, pa se kao profesionalna bolest može priznati samo u pojedinim slučajevima. Specifična dijagnostika fizikalno-iritativne bronhalne astme do sada još nije poznata, što donekle vrijedi i za primarnu kemijsko-iritativnu bronhalnu astmu. Prema *Schwartingu* je alergijska profesionalna astma u svojoj etiologiji i patogenezi odijeljen klinički entitet samo ako se dokazano isključe neprofesionalni patogenetski faktori. Sam *Schwarting* kaže da je profesionalna astma oboljenje koje je »uglavnom« neovisno o prirodnom životnom prostoru nego je izazvano nekim agensom u radnoj okolini. Razumije se da umetanje priloga »uglavnom« čini tu tvrdnju labavom pa ona gubi značaj definicije.

Čini nam se da je klasifikacija patogenetskih mehanizama, koju je predložio *Gandevia* (49, 50) u biti najprihvatljivija i najobuhvatnija, a mi ćemo joj dodati potrebna tumačenja i nadopune ne dirajući ni u njezin osnovni princip ni u sadržaj ni u terminologiju.

Prema *Gandeviji* u patogenezi profesionalne astme bronhokonstrikcija nastaje na jedan od ova četiri načina:

1. Reflektorno smanjenje strujanja zraka ili reflektorna bronhokonstrikcija koja nastaje inhalacijom krutih čestica, te plinova i para s iritativnim djelovanjem (nadražljivaca ili iritansa). Već je davno poznato da se preko podražaja vagusa može izazvati reflektorna bronhokonstrikcija: fizikalne, mehaničke i kemijske iritacije dovode do podražaja senzitivnih završetaka vagusa. To se odnosi na trahealne, bronhalne ili još perifernije receptore sa bronhalnom hiperaktivnosti ili bez nje. Doprinos hipotezi da djelovanjem čestica na receptore u plućima može doći

do reflektorne bronhokonstrikcije dali su *Widdicombe* i sur. (51) koji su pokazali u pokusima na mačkama i ljudima da inhalacija fine prašine ugljena, dakle »inertne« prašine dovodi do povećanja otpora u dišnim putovima. Ti su autori uspjeli u mačaka spriječiti nastajanje tog otpora blokiranjem provodljivosti u cervikalnim vagosimpatičkim živcima. Inhalacija prašine stimulirala je aktivnost pojedinačnih živčanih vlakana koja izlaze iz traheje i povećala aktivnost eferentnih parasimpatičkih vlakana koja idu u pluća. Time su dokazali reflektornu prirodu bronhokonstrikcije kao posljedicu inhalacije prašine i ovisnost bronhokonstrikcije o cervikalnim vagosimpatičkim živcima. Za kemijske otrove je već prije gotovo 50 godina *Bezancon* (52) pisao da djeluju kao »podražajna bodljika« (*L'épine irritative*) na vagus. Na tom patogenetskom mehanizmu profesionalne astme temelji se i davanje atropina ukoliko te vagalne reflektorne bronhokonstrikcije nastanu zbog kemijskih ili mehaničkih podražaja bronhalne sluznice. Atropin i atropinski derivati doista djeluju kod tih mehanizama bronhodilatatorno. Ta kategorija uključuje i bronhokonstrikciju uzrokovanu već samim kašljem. Po mišljenju *Gandevije* kašalj, naime, bez obzira na uzrok inducira reflektornu bronhokonstrikciju, naročito ako osoba opetovano kašlje kroz jednu ekspiratornu fazu. Iritansi u radnoj okolini vjerojatno mogu uzrokovati opetovani kašalj i precipitirati astmu na taj način. Čak i mirisi mogu biti otonac za reflektornu bronhokonstrikciju. Mnogi astmatičari daju u anamnezi podatak da nepovoljno reagiraju na mirise kao što su npr. miris izocijanata, lanenog ulja ili formaldehida. Ta je reakcija, razumije se, više u skladu s uvjetnim refleksom nego s alergijom u imunološkom smislu. Prema *Murphyju* (13) relativna važnost reflektorne bronhokonstrikcije uzrokovane bilo iritansima, bilo mirisima nije poznata kod profesionalne astme.

2. Alergijska bronhokonstrikcija koja je redovito povezana s bronhalnom preosjetljivošću (hiperaktivnošću). Tu je riječ o reakciji antigen-antitijelo u samoj sluznici, koja obiluje velikim mnoštvom mastocita, dakle onih stanica-meta koje na svojoj površini nose fiksirana antitijela reaginskog tipa (*»fiksna antitijela«*). Ta antitijela, kako je poznato, u reakciji s novopridošlim inhalacijskim antigenom kod spajanja na površini stanice-mete dovode do izbacivanja bazofilnih granula i histamina.

3. Farmakodinamska bronhokonstrikcija koja nastaje zbog inhalacije nekih još nedefiniranih (npr. kod bisinoze) ili već definiranih (formalin?) supstancija koje imaju histaminu slično djelovanje. Farmakološka bronhokonstrikcija nastaje s hiperaktivnosti ili bez nje. Bisinoza kao tip farmakološke bronhokonstrikcije još uvijek je patogenetski, na žalost, nejasna: ako se doista radi samo o farmakološkoj bronhokonstrikciji, ne može se dovoljno protumačiti kratkotrajni ali ipak prisutni »imunitet« koji traje sve do završetka tjedna, kada se izgubi ili oslabi da se idućeg radnog ponedjeljka reakcija opet pojavi. »Iscrpljenje histamina« je pretpostavka koja ne može odoljeti prigovoru da se to

»iscrpljenje histamina« i suviše pravilno odvija, a da bi bilo u skladu s općim biološkim fenomenima individualnih varijacija. U većine osoba koje inhaliraju dovoljne količine pamučne prašine može se razviti bronhokonstrikcija; neki ipak postaju nereaktori pa su sposobni da kroz mnogo godina nastave s radom bez simptoma. Druge prašine vegetabilnog porijekla kao što su juta, konoplja i lan također posjeduju bronhokonstriksijsko djelovanje, pa mogu uzrokovati sličan klinički sindrom. Organsko fosforni insekticidi mogu uzrokovati bronhokonstrikciju zbog svoje antikolinesterazne aktivnosti. Agensi koji oslobađaju histamin i »sporo reagirajuću supstanciju« nađeni su i u pšeničnoj prašini, ali se pretpostavlja da njihove koncentracije mogu široko varirati prema uzorku, što ukazuje na mogućnost da se simptomi ne moraju pojaviti redovito sa svakom ekspozicijom, nego nakon ekspozicije nekoj stanovitoj prašini. Farmakološka aktivnost neke prašine može, dakle, varirati od vremena na vrijeme. Neki radnici eksponirani pšeničnoj prašini se tuže da im samo stanovite vrste pšenice uzrokuju simptome sa strane prsnog koša, dok neki sumnjaju u to. Čini se da je oslobađanje histamina mehanizam kojim i proteolitički enzimi izazivaju kliničke učinke kao što su bronhokonstrikcija i glavobolja. Izrazi »farmakodinamska« odnosno »farmakološka« bronhokonstrikcija očito »čekaju bolja vremena« kada će se točnije poznavati zajedničke karakteristike prirodnih supstancija koje imaju bronhokonstriktorno djelovanje. Nesvršishodnost današnje upotrebe tih izraza sadržana je u njihovom prvobitnom terapijskom značenju.

4. Akutna upalna bronhokonstrikcija što nastaje nakon ekspozicije visokim koncentracijama iritansa u obliku para i plinova (sumporni dioksid, dušikovi oksidi, ozon, amonijak itd.). Razumije se da taj posljednji tip upalne bronhokonstrikcije može biti i kroničnog karaktera za razliku od prva tri jer svi iritansi mogu dovesti i do kroničnog oštećenja. Po našem je mišljenju kod ovog patogenetskog mehanizma *Gandevia* možda neopravdano i nesvršishodno upotrijebio izraz »upalna« kao da je kod ostalih mehanizama posve isključeno sudjelovanje i upalnih elemenata. Bilo bi, mislimo, svrsishodnije to nazvati »toksičnom bronhokonstrikcijom« to više što je ta bronhokonstrikcija ovisna o koncentraciji uzročnih iritansa, dakle o odnosu doza-učinak. Budući da upravo taj odnos doza-učinak karakterizira toksičko djelovanje i odjeljuje ga od alergijskog (gdje doza nije u korelaciji s učinkom!), čini nam se da je četvrti mehanizam najbolje nazvati toksičkom bronhokonstrikcijom.

Kad bi se mjerilo trajanje patogenetskog zbivanja u ova četiri mehanizma, onda bi vjerojatno najbrža, tj. najakutnija ali i najkraća bila reflektorna, a zatim farmakološka bronhokonstrikcija, dok bi alergijska zbog popratnih nuspojava bila sporija ali dužeg trajanja, a toksička bronhokonstrikcija (ili konstrikcija »zbog akutne upale«) još sporija, zapravo najduža, ali i najmanje dramatična od svih bronhokonstrikcija. Ako, dakle, usvojimo *Gandevijinu* koncepciju patogeneze profesionalne

bronhalne astme, možemo se već prema anamnestičkim podacima bar donekle orijentirati i o naravi uzročnika pa ako profesionalni uzročnik djeluje vrlo brzo, perakutno — riječ je vjerojatno o reflektornoj bronhokonstrikciji, ako taj uzročnik djeluje brzo, akutno — vjerojatno je nastala farmakodinamska bronhokonstrikcija; ako uzročnik djeluje subakutno, tj. nakon nekog (makar i kratkog) vremena latencije, riječ je o pravoj alergijskoj bronhokonstrikciji, a ako uzročnik djeluje dugo i opetovano po kroničnom tipu djelovanja — može se pretpostaviti da je došlo do toksičke reakcije uzrokovane iritansima, što može dovesti do »upalne« bronhokonstrikcije.

Iritaciju su isticali i neki autori prije *Gandevijine* klasifikacije. Tako npr. *Albahary* (1) razlikuje samo dvije kategorije profesionalne bronhalne astme: onu uzrokovanu senzibilizacijom i onu uzrokovanu iritacijom.

Vrlo slična *Gandevijinoj* je i klasifikacija koju predlažu *Wolfffromm*, *Gervais* i *Aerman* (53) kod koje postoje također 4 tipa profesionalne astme:

1. Profesionalna astma izazvana samo profesionalnim alergenom bez sudjelovanja bilo kojeg drugog agensa;
2. Nealergijska astma koja se pojavljuje samo u toku zaposlenja, uzrokovana direktnim oslobađanjem intermedijarnih bronhokonstriktora kao što su acetilkolin, histamin, heparin, serotonin i sporo reagirajuće supstancije;
3. Alergijska astma koja se pojavljuje u osoba osjetljivih na brojne alergene i profesionalnog i neprofesionalnog porijekla. Karakteristično je da posve nestaje s prestankom ekspozicije;
4. Astma koja se pojavljuje kod osoba s profesionalnom ekspozicijom direktnim iritansima koji nisu alergogeni a inhaliraju se kao krute čestice ili plinovi. Kao i prethodni tip tako i taj posve prestaje kad prestane ekspozicija, odnosno kad radnik napusti radno mjesto, a javlja se ponovo kod povratka na rad. U prvoj je kategoriji profesionalna etiologija najjasnija a u četvrtoj najmanje sigurna. U posljednja tri tipa zajednički je nazivnik prethodna senzibilizacija. Atopijskim osobama se bolest može pogoršati faktorima kod posla. Iako je to važno razmatranje s obzirom na liječenje ove bolesti, ono postavlja mnoge probleme korektnoj identifikaciji etiologije.

Patogenetske mehanizme profesionalne bronhalne astme sovjetski autor *Vermelj* (54) donekle slično klasificira u tri grupe s obzirom na etiološke varijante i u dva oblika s obzirom na kliničke varijante koje nastaju djelovanjem tih etioloških agensa. U prvu skupinu pripadaju »pravi senzibilizatori« kao što su antibiotici, plijesni, neke vrste vegetabilne prašine kao što su pelud, drvo, duhan ili animalne kao što su perje, vuna, krzno itd. Te tvari djeluju putem senzibilizacije, dovode do kliničke varijante koju *Vermelj* naziva »primarna bronhalna astma«. U drugu skupinu pripadaju »tvari s mehaničkim ili podražajnim djelovanjem« kao što su mineralne prašine, kiseline, lužine itd. Te tvari po *Vermelju* uzrokuju prvo »nespecifičnu traumatsku bronhopatiju« koja prelazi u kronični bronhitis odnosno pneumokoniozu i kronični bron-



hitis, a oblik kliničke varijante koji iz tog rezultira je tzv. »sekundarna bronhalna astma«. *Vermelj* doduše citira sovjetske autore *Genkina*, *Ovčinskog* i *Kosnovika* koji su u toj grupi bronhalnu astmu smatrali posljedicom reflektornog podražaja kao što to čini danas *Gandevija* ali se sam *Vermelj* ne slaže s tim reflektornim tumačenjem. U treću skupinu on svrstava »senzibilizatore koji imaju i istodobno podražajno djelovanje«, a među koje pripadaju ursoli, krom, formaldehid, neki spojevi klora, zatim aluminijske i platinske soli itd. I u toj patogenetskoj skupini se razvija kronični bronhitis odnosno primarna ili sekundarna bronhalna astma. *Vermeljeva* klasifikacija je očito nešto kompliciranija od one koju predlaže *Gandevija*, ali vodi konačnog računa ipak samo o dva oblika, o primarnoj i o sekundarnoj astmi.

*Saakadze* (16) u SSSR-u kritizira klasifikacije sovjetskih autora *Raševskaje*, *Zorinove* i *Vermelja*, jer »nepotpuno odražavaju kliničko-patogenetske osobitosti profesionalne bronhalne astme te pojednostima ne upozoravaju na moguću ulogu infekcije i nealergijskih faktora u razvitku bolesti«. *Saakadze* u principu preporučuje klasifikaciju bronhalne astme koju je predložio *Ado* (55) 1968. godine, jer »ta klasifikacija uzimlje u obzir etiološke i patogenetske osobitosti koje razlikuju profesionalnu astmu od neprofesionalne. Za razliku od neprofesionalne profesionalna bronhalna astma bez obzira javlja li se kao primarna ili sekundarna uvijek predstavlja sama po sebi alergijsko oboljenje«. *Saakadze*, istina, uzimlje u obzir u svojoj klasifikaciji nealergijske patogenetske mehanizme, ali ih — dosljedno klasifikaciji *Adoa* — ipak uvijek kombinira s alergijskim. To se vidi u tablici kliničko-patogenetske klasifikacije koju daje *Saakadze* (tablica 2).

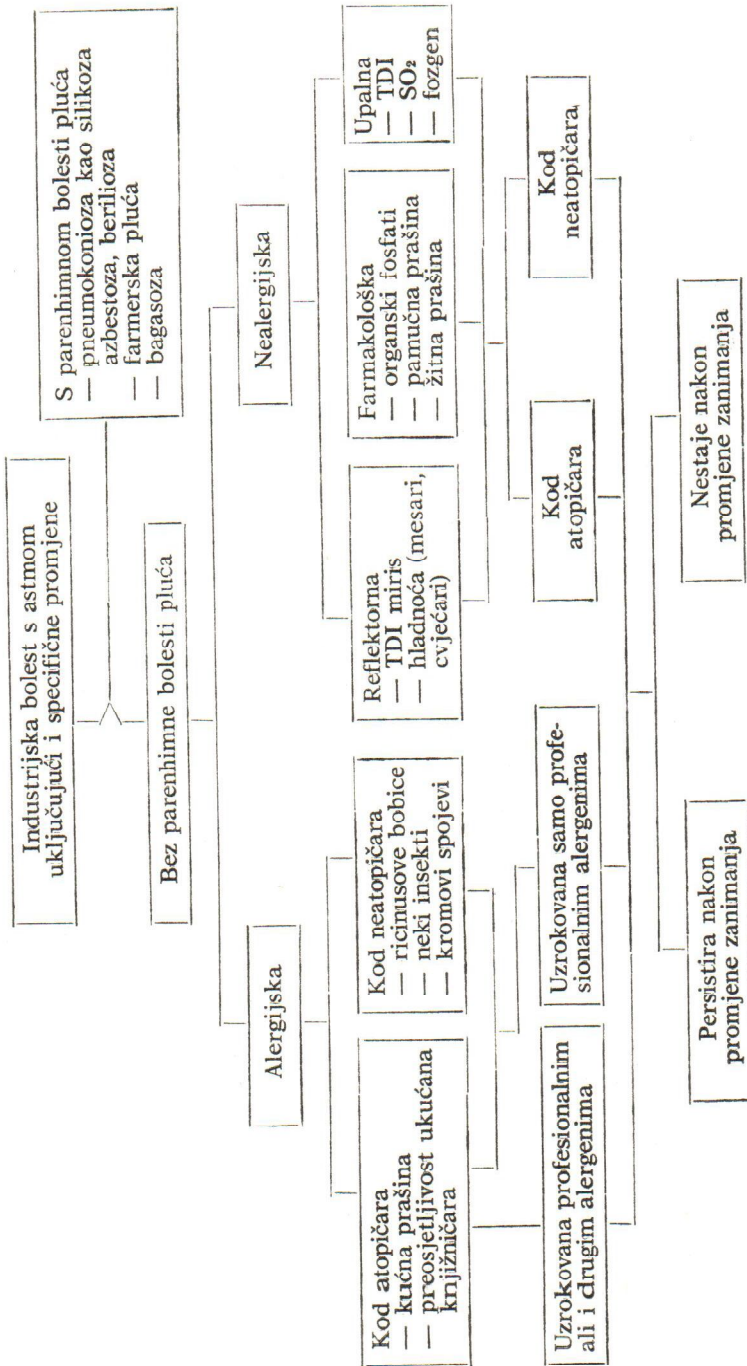
Pod stanovitim radnim uvjetima četiri patogenetska mehanizma iz klasifikacije koju daje *Gandevia* (49, 50) mogu se i međusobno kombinirati što, dakako, samo još više komplicira poznavanje profesionalne astme. *Woitowitz* (56) pokušava razgraničiti alergijski ili »kemijsko-toksički« uvjetovanu profesionalnu astmu od »drugih češćih oblika opstrukcije bronha« što je, razumije se, prilično teško učiniti. *Woitowitz* kaže da se s profesionalnom astmom naročito često zamjenjuje tzv. spastički (astmoidni) »emfizembronhitis« ili — kako *Woitowitz* to još nazivlje — kronični nespecifični respiratorni sindrom (CURS). On ističe da bolesnici s tim sindromom kad su izloženi prašini, plinovima i parama na radnom mjestu, mogu imati pojačane teškoće zbog nespecifične bronhalne hiperaktivnosti. Prema *Woitowitzu* se razlikuju, dakle, tri najvažnija oblika opstruktivnih smetnja ventilacije: astma, zatim kronični nespecifični respiratorni sindrom, te bronhalna hiperreaktivnost. Njihovo prekrivanje — što ga *Woitowitz* prikazuje s pomoću tri kruga — »služi kao patofiziološka osnova diferencijalne dijagnoze profesionalne alergijske bronhalne astme«. Takvo prikazivanje je korisno i sa stanovišta invalidskog osiguranja a i općenito sa stanovišta socijalne medicine. Vjerojatno je takvo shvaćanje i najbliže dnevnoj praksi industrijskih liječnika ako se uzme u obzir da je pojam »kroničnog nespecifičnog respiratornog sin-

Tablica 2  
Kliničko-patogenetska klasifikacija profesionalne bronhalne astme  
po Saakadzeu

Klinički tipovi	Profesionalna bronhalna astma		
	Primarna		Sekundarna
	Primarno alergijska neinfekcijska, atopska	Sekundarna infekcijska, alergijska	Sekundarna, neinfekcijsko- alergijska
<i>Astmoidni bronhitis</i>	Primarni alergijski astmoidni bronhitis	Sekundarni infekcijsko- alergijski astmoidni bronhitis	Sekundarni neinfekcijsko- alergijski astmoidni bronhitis
Stadiji bronhalne astme: Laki	Laka primarna alergijska astma	Laka sekun- darna infekcij- sko-alergijska astma	Laka sekun- darna neinfek- cijsko-alergij- ska astma
Srednje teški	Primarna alergijska astma srednje težine	Sekundarna infekcijsko- alergijska astma sred- nje težine	Sekundarna neinfekcijsko- alergijska astma srednje težine
Teški	Teška primarna alergijska astma	Teška sekun- darna infekcij- sko-alergijska astma	Teška sekundarna neinfekcijsko- alergijska astma
Astmatički status	Primarna alergijska astmatički status	Sekundarni infekcijsko- alergijski astmatički status	Sekundarni neinfekcijsko- alergijski astmatički status

droma« isto što i »spastični (astmoidni) emfizembronhitis« — dakle ono što se u nas i drugdje u svijetu ubraja u kronični opstruktivni sindrom. Kada bismo *Woitowitzova* shvaćanja usporedili s patogenetskim mehanizmima što ih prikazuje *Gandevia* onda bi vjerojatno *Woitowitzova* »astma« odgovarala alergijskom mehanizmu, kronični nespecifični respiratorni sindrom upalnom, a hiperreaktivnost bronha iritativno-refleksnom mehanizmu. Farmakodinamski mehanizam *Woitowitz* uopće ne spominje.

Tablica 3  
Klasifikacija i odnosi »industrijske bolesti s astmom« po Murphyju (13)



*Murphy* je (13) na temelju *Gandevijine* patogenetske klasifikacije složio svoju klasifikaciju »industrijske bolesti s astmom« ali je u njoj pojam »astme« proširio na parenhimne (dakle ekstrasbronhalne) bolesti pluća (tablica 3). Za njega je i pneumokonioza koju prati »sindrom opstruktivne bolesti pluća« također »industrijska bolest s astmom«. Takva su, razumije se, i »farmerska pluća« i bagasoza — dakle primjeri odnosno varijante sindroma alergijskog alveolitisa koji se i tako katkada nazivlje »alveolarnom astmom« za razliku od »bronhalne astme«. *Murphy* je, dakle, u svojoj klasifikaciji potpuno ispravno i suvremeno profesionalnu astmu podijelio na bronhalnu i alveolarnu makar on to sam ne naglašuje, pa taj naziv i ne upotrebljava za tu vrstu »parenhimne bolesti pluća« popraćenu astmom.

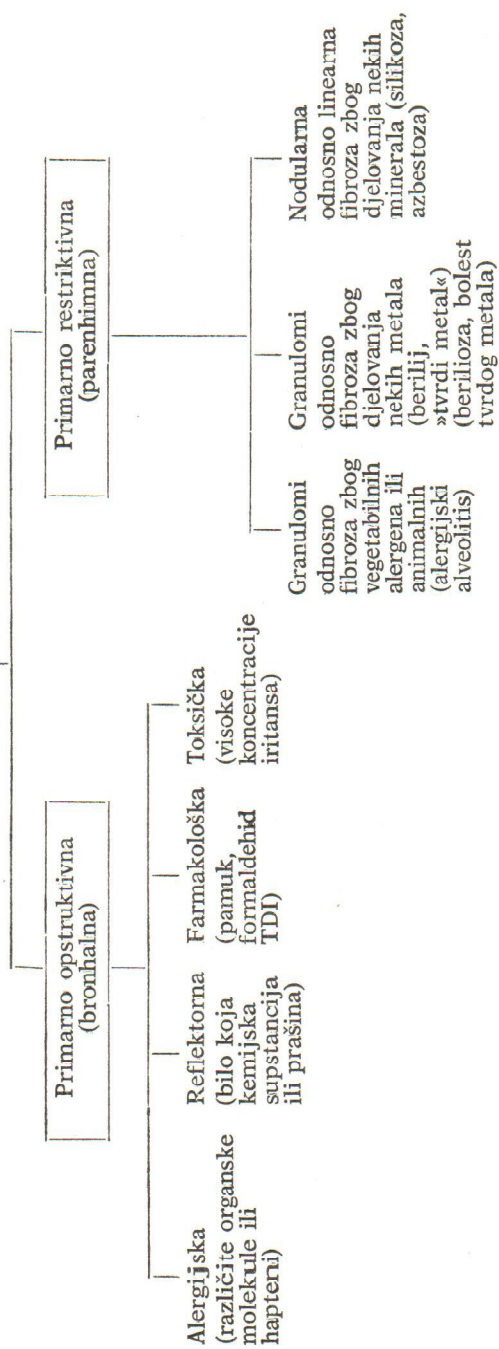
#### ZAKLJUČAK: PRIJEDLOG NOVE KLASIFIKACIJE

Na temelju svega što je izneseno kao i na temelju našeg vlastitog iskustva smatramo da bi se profesionalna astma mogla jednostavno klasificirati u opstruktivnu ili bronhalnu i restriktivnu ili parenhimnu (tablica 4). Svaka od njih ima svoje patogenetske mehanizme koji su kod bronhalne astme alergijske, reflektorne, farmakološke ili toksičke prirode a kod parenhimne astme opet alergijske, toksičke ili mehaničke prirode što dovodi do granulomatoznog ili fibroznog tipa lezija uzrokovanih organskim, metalnim ili mineralnim prašinama, dimovima i parama. Mi smo, razumije se, svjesni da će daljnja istraživanja opstruktivnih i restriktivnih bolesti pluća korigirati naša shvaćanja, a pogotovo našu terminologiju, ali je već sada potrebna obuhvatnija a ipak jednostavnija klasifikacija.

Tijekom vremena, a to često znači i tijekom godina, svaki se od tih dvaju osnovnih i primarnih oblika astme mijenja zbog dodatnih ekoloških ali i endogenih utjecaja ili se prirodnim tijekom razvija do kompliciranih pa i ireverzibilnih slika koje mogu završiti najtežim posljedicama. Na žalost, u završnim stadijima i slikama bolesti samo se iznimno može pomnom osobnom a naročito radnom anamnezom uočiti iskonski, primarni patogenetski mehanizam. Međutim, češće to ipak nije više moguće jer su tada uzrok i posljedica profesionalne astme već vremenski toliko međusobno udaljeni da radnik praktički ne uspijeva doći do ostvarenja svojih zakonskih prava iz invalidsko-mirovinskog osiguranja. Naprotiv, bitna karakteristika profesionalne astme — reverzibilnost kod prestanka rada — osigurava gotovo uvijek ozdravljenje ili samo neznatno oštećenje koje ne skraćuje život radnika. Zato je poznavanje patogeneze profesionalne astme od golemog medicinskog značenja, jednako preventivnog kao i terapijskog, a nadalje od socijalno-medicinskog i invalidsko-mirovinskog značenja.

Tablica 4.  
Naša klasifikacija profesionalne astme

PROFESIONALNA ASTMA



Evo na kraju i našeg prijedloga za definiciju:

Profesionalna astma je opstruktivna ili restriktivna bolest pluća izazvana reverzibilnim funkcionalnim ili/i ireverzibilnim anatomskim promjenama bronha ili alveola što opetovano nastaje kao rana ili kasna, ali po vremenskoj povezanosti karakteristična manifestacija višekratnog djelovanja subtoksičkih količina profesionalnog provokativnog agensa.

#### Literatura

1. *Albalarý, C.*: Les asthmes professionnels: problems poses pour leur réparation, Arch. Mal. Prof., 18 (1957) 633.
2. *Daniłović, V.*: Astma, Med. enciklopedija I, 1968.
3. *Ramazzini, B.*: De morbis artificum diatriba, Modena, 1700.
4. *Joules, H.*: Asthma from sensitization to chromium, Lancet, 2 (1932) 182.
5. *Delpech, A., Hillairet, M.*: Annal. d'Hyg. pub., 1876, XLV. (cit. 4).
6. *Legge, T. M.*: Factories and Workshops, Annual Report for 1899, London, 1900.
7. *Spužić, V., Brajević, D.*: Astma izazvana Ursolom, S. A., 47 (1938) 1.
8. *Karasek, S. R., Karasek, M.*: The use of Platinum Paper, Rep. Illinois State, Commiss. Occup. Dis., 97 (1911).
9. *Hunter, D., Milton, R., Terry, R. M. K.*: Asthma due to complex salts of platinum, Brit. J. Industr. med., 2 (1945) 92.
10. *Kešić, B.*, u: *Kogoj, F.* (urednik): Simposion o alergiji, Izd. zavod JAZU, Zagreb, 1952.
11. *Sarić, M.*: Occupational Exposure as a Factor in Respiratory Impairment, Arh. hig. rada, 14 (1963) 327.
12. *Beritić, T., Beritić, D., Markičević, A., Dimov, D.*: Alergični alveolitis, Arh. hig. rada, 20 (1969) 319.
13. *Murphy, R. L. H. Jr.*: Industrial diseases with asthma: u E. B. Weiss and M. S. Segal (eds.), Bronchial asthma: Mechanisms and therapeutics, Little, Brown and Company, Boston, Mass., (1976) 517.
14. *Brooks, S. M.*: Bronchial asthma of occupational origin: A review, Scand. j. work environ. & health, 3 (1977) 53.
15. *Coca, A. F., Walzer, M., Thommen, A. A.*: Asthma and Hay Fever, Chas. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1931.
16. *Saakadze, V. P.*: Po povodu klasifikacij kliničeskih form profesionalnoj bronhialnoj astmi, Gig. truda 14(3) (1971), 17–20.
17. *Keskinen, H., Alanko, K., Saarinen, L.*: Occupational asthma in Finland, Clin. Allergy, 8 (1978) 569.
18. *Hodek, B., Nauš, A., Menčik, M., Paskova, Z., Švabova, K., Beneš, J., Sobota, J.*: Pžispevek k posuzovani profesionalniho bronhialniho astmatu, Pracov. Lek., 26 (1974) 308.
19. *Bruun, E., Lorenzen, J.*: Occupational allergy in medico-allergic diseases, Acta allerg., 12 (1958) 432.
20. Društveni dogovor o listi profesionalnih bolesti, Službeni list SFRJ 40 (1975) 1156.
21. National Insurance (Industrial Injuries) Act, 1965, Revised 1972, List of Prescribed Diseases, H. M. Stationary Office, London, 1972.
22. *Valentin, H.* i sur.: Research report: chronic bronchitis and occupational dust exposure, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, 1978.
23. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt: Verordnung über die Verhütung von Berufskrankheiten, Bern, 1973.
24. Lag om yrkessjukdomar, Statens tryckericentral, Helsingfors, 1975.

25. Nuova tabella delle malattie professionali nell' industria, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, 269 (1975) 7139.
26. *Sydenstricker, E. R., Britten, R. H.*: U. S. Pub. Health Reports, 45 (1927) cit.
27. *Schepers, G. W. H.*: Industrial Asthma and Bronchitis, *Ind. Med. Surg.*, 24 (1955) 2.
28. *Norgaard, A.*: *Acta Med. Scand.*, 89 (1938) 113, cit. 27.
29. *Linko, E.*: On Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma in Bakers, *J. industr. Hyg. & Toxicol.*, 30 (1948) 5.
30. *Turiaf, J.*: L'asthme professionnel, *Presse med.*, 67 (1959) 203.
31. *De Lact, M.*: L'asthme professionnel, *Bruxelles-Médical*, 41 (1961) 1609.
32. National Center of Health Statistics: Prevalence of selected chronic respiratory conditions in the United States — 1970 (DWE publication no./HRA/74—1511, Rockville, Md., 1973, str. 17.
33. *Bernstein, I. L.*: Occupational asthma, current problems in the United States, u: Yamamura, Y. i sur.: *Allergology, Proc. VIII Int. Congr. Allergy, Excerpta Medica, Elsevier Publ. Co. Inc., New York, 1979.*
34. *Wada, S., Nishimoto, Y., Nakoshima, T., Shigenobu, T., Onari, K., Awaya, M.*: Clinical observation of bronchial asthma in culture-oyster workers, *Hiroshima J. Med. Sci.*, 16 (1967) 255.
35. *Nakashima, T.*: Studies in bronchial asthma observed in culture oyster workers, *Hiroshima J. Med. Sci.*, 181 (1959) 141.
36. *Kobayashi, S.*: Occupational asthma due to inhalation of pharmacological dusts and other chemical agents with some reference to other occupational asthmas in Japan, u: Yamamura, Y. i sur.: *Allergology, Proc. VIII Int. Congr. Allergy, Excerpta Medica, Elsevier Publ. Co. Inc., New York, 1979.*
37. *Figley, K. D.*: Mayfly (Ephemera) hypersensitivity, *J. allergy*, 11 (1940) 376.
38. *Gibbons, H. L., Dillie, J. R., Cowley, R. G.*: Inhalant allergy to screwworm fly, *Arch. environ. Health*, 10 (1965) 424.
39. *Beritić-Stahuljak, D.*: Relationship between hypersensitivity to flour, chronic bronchitis, and ventilatory lung capacity in occupational exposure to flour particles, *Acta med. iug.*, 31 (1977) 15.
40. *Aas, K.*: Biochemical and immunological basis of bronchial asthma, *Triangle*, 17 (1978) 103.
41. *Charpin, J., Orehek, J.*: Inhalation test with cholinergic agents in asthmatic patients, *Triangle*, 17 (1978) 131.
42. *Richardson, J. B.*, u: *Asthma: Physiology, immunopharmacology and treatment*, Lichstein, L. M., Austen, K. F. (ur.), Academic Press, New York, 1977, vol. 2, str. 237.
43. *Szentivanyi, A.*: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma, *J. Allergy*, 42 (1968) 203.
44. *Meier-Sydow, J., Gonsior, E.*: The physiologic regulation of bronchial tone, *Triangel*, 17 (1978) 97.
45. *Debelić, M.*: Asthma bronchiale — aktuelle Aspekte und Konsequenzen für die Praxis, *Atemwegs Lungenkrankh.*, 2 (1976) 19.
46. *Coleridge, H. M., Coleridge, J. C. G., Luck, J. C.*: *J. Physiol.*, 179 (1965) 248, cit. po 41.
47. *Gronemeyer, W.*: Berufsbedingte Sensibilisierung beim Bronchialasthma, *Proc. Vth International Congress of Allergology*, 1, 244, Paz Montalvo.
48. *Schwartz, H. H.*: Occupational Allergy in Printers, *Occupational Allergy*, Springfield, Ill., Thomas, 1958, str. 278.
49. *Gandevia, B.*: Occupational asthma. Part I, *Med. J. Aust.*, 2 (1970) 332.

50. *Gandevia, B.*: Occupational asthma. Part II, *Med. J. Aust.*, 2 (1970) 372.
51. *Widdicombe, J. G., Kent, D. C., Nadel, J. A.*: Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of dust, *J. Appl. Physiol.*, 17 (1962) 613.
52. *Bezançon, F.*: L'asthme, Masson, Paris, 1932.
53. *Wollfromm, R., Gervais, P., Herman, D.*: Définition et critères de l'asthme professionnel, *Poumon Coeur*, 22 (1966) 453.
54. *Vermelj, A. E.*: Profesionalnaja bronhalnaja astma, Moskva, 1966.
55. *Ado, A. D.*: Novoe učenje og alergiji, *Vestn. AMN SSSR*, br. 12 (1958) 7.
56. *Woitowitz, H. J., Woitowitz, R. H.*: Das berufsbedingte Asthma bronchiale aus sozial-medizinischer Sicht, *Med. Klin.*, 67 (1972) 979.

### Summary

#### OCCUPATIONAL ASTHMA: I. GENERAL ASPECTS AND CRITERIA, PATHOGENESIS AND CLASSIFICATION

Reversible obstructive airway disease of occupational origin is an ever increasing medical problem also in this country. However, occupational asthma is not always easily recognized, legally accepted and consequently compensated. The problem of occupational asthma is therefore surveyed by presenting its historical, terminological, legal and pathomorphological aspects. Special attention is paid to the definitions and criteria particularly in regard to those pathogenetic facts which contribute to awareness that allergic sensitization is neither the only nor the obligatory mechanism of bronchoconstriction. Any classification of occupational asthma should, accordingly, take into consideration all the possible causes of bronchoconstriction.

A scheme of the authors' own classification is proposed which differentiates a primary obstructive (bronchial) from a primary restrictive (parenchymal) occupational asthma, the former being divided into allergic, reflex, pharmacologic and toxic, and the latter into granulomatous or fibrotic type of lesion due to allergic or toxic action of the organic, metallic and mineral dust.

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

*Received for publication  
September 1, 1980*