Praćenje vršnog ekspiratornog protoka u dijagnozi profesionalne astme: serija slučajeva

Smiljan, Dina

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:391654

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ
MEDICINA RADA I SPORTA

Dina Skroza, dr.med.

Praćenje vršnog ekspiratornog protoka u dijagnozi profesionalne astme: serija slučajeva

ZAVRŠNI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, travanj 2018. godine

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ
MEDICINA RADA I SPORTA

Dina Skroza, dr.med.

Praćenje vršnog ekspiratornog protoka u dijagnozi profesionalne astme: serija slučajeva

ZAVRŠNI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, travanj 2018. godine

Ovaj završni rad izrađen je pri Jedinici za medicinu rada i okoliša Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada i Medicini rada Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada d.o.o., pod mentorstvom prim.dr.sc. Jelene Macan, spec. medicine rada i športa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Zahvaljujem se svojoj mentorici prim.dr.sc. Jeleni Macan, spec. medicine rada i športa na nesebično pruženoj pomoći i brojnim savjetima i uputama pri izradi ovog završnog specijalističkog rada.

Zahvalila bih se svim djelatnicima Jedinice za medicinu rada i okoliša Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada i Medicine rada Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada d.o.o., na tehničkoj pomoći pri izradi ovog završnog specijalističkog rada, a posebno tehničkim suradnicama Mariji Lieberth i Mireli Deranja.

Mojem suprugu Krešimiru, djeci Roku i Maši hvala na beskrajnoj ljubavi i strpljenju.

Dina Skroza

SADRŽAJ

1. POPIS KRATICA

2. UVOD..... 1

2.1. PROFESIONALNA ASTMA..... 1
2.1.1. Profesionalna astma registrirana u Republici Hrvatskoj..... 3
2.1.2. Patofiziologija profesionalne astme..... 4
2.1.3. Klinička slika profesionalne astme..... 5
2.1.4. Dijagnostika profesionalne astme..... 6
2.1.5. Prognoza i liječenje profesionalne astme..... 8

2.2. PEF-MONITORING..... 9
2.2.1. Protokol PEF-monitoringa..... 10
2.2.2. Prikaz izmjerenih vrijednosti PEF-a..... 12
2.2.3. Interpretacija PEF-monitoringa..... 14

3. CILJ RADA..... 16

4. PRIKAZ SLUČAJEVA..... 17
4.1. Slučaj 1: Pozitivan nalaz..... 17
4.2. Slučaj 2: Negativan nalaz..... 20
4.3. Slučaj 3: Pozitivan nalaz..... 22
4.4. Slučaj 4: Sugestivan nalaz, uz teškoće u interpretaciji radi loše tehničke izvedbe mjerenja..... 24
4.5. Slučaj 5: Pozitivan nalaz, uz otežanu interpretaciju testa radi premalog broja mjerenja..... 26
4.6. Slučaj 6: Pozitivan nalaz, uz otežanu interpretaciju testa radi prekratkog mjerenja..... 29

5. RASPRAVA..... 31

6. ZAKLJUČAK..... 38
6.1. Smjernica za provođenje PEF-monitoringa..... 39

7. SAŽETAK..... 40

8. SUMMARY..... 41

9. LITERATURA..... 42

10. ŽIVOTOPIS..... 47

11. PRILOZI..... 48
Prilog 1. Uzroci profesionalne alergijske astme..... 48
Prilog 2. Upute za mjerenje PEF-a..... 49
Prilog 3. Tablica za unos vrijednosti PEF-a..... 51
Prilog 4. Informirani pristanak bolesnika..... 52

1. POPIS KRATICA

ACOEM	Američki fakultet za medicinu rada i okoliša (eng. *American College of Occupational and Environmental Medicine)*
ACCP	Američki fakultet pulmologa (eng. *American College of Chest Physicians)*
AHRQ	Agencija za istraživanje i kvalitetu zdravstvene zaštite (eng. *Agency for Healthcare Research and Quality)*
ARIA	Alergijski rinitis i njegov utjecaj na astmu (eng. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)
BOHRF	Britanska zaklada za istraživanje medicine rada (eng. *British Occupational Health Research Foundation)*
ERS	Europsko respiratorno društvo (eng. *European Respiratory Society)*
FeNO	frakcija izdahnutog dušičnog oksida (eng. *fraction of exhaled nitric oxide*)
FEV_1	forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FVC	forsirani vitalni kapacitet
GINA	Globalna inicijativa za astmu (eng.*Global Initiative for Asthma)*
GVI	granična vrijednost izloženosti
HZJZ	Hrvatski zavoda za javno zdravstvo
HZZZSR	Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IL	interleukin
KI	kondenzat izdaha
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
MKB-10	10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema
MDK	maksimalno dopustiva koncentracija
NKV	nekvalificiran
N.N.	Narodne novine
NO	dušični oksid
PEF	vršni ekspiratorni protok (eng. *peak expiratory flow)*
RADS	reaktivni disfunkcijski sindrom dišnih putova (eng. *reactive airways dysfunction syndrome)*
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija

2. UVOD

Provođenje dijagnostičkih postupaka kod sumnje na profesionalnu bolest neadekvatno je i nedostatno u Republici Hrvatskoj već duže vrijeme, prvenstveno radi neadekvatnih pravnih rješenja ovog dijela specifične zdravstvene zaštite radnika koja se u traženju najpovoljnijeg modela često mijenjaju u zadnja dva desetljeća. Pri tome se mijenjaju i kompetencije specijalista medicine rada i sporta za provođenje dijagnostičkih postupaka za utvrđivanje profesionalnih bolesti što značajno utječe na razinu stručnog znanja i stjecanje iskustva u ovom području. Očekivani rezultat ovakvog stanja je sve češće neprepoznavanje i neprijavljivanje profesionalnih bolesti u Republici Hrvatskoj. Praćenje vršnog ekspiratornog protoka zraka (eng. *peak expiratory flow*, PEF) je važna dijagnostička metoda u obradi slučajeva sa sumnjom na profesionalnu astmu, kao i u praćenju i kontroli bronhoopstrukcije tijekom sportskih treninga i natjecanja. Radi svoje jednostavnosti, metoda je pogodna za korištenje u ambulantama medicine rada i sporta, te je nužno detaljno poznavanje metodologije ove pretrage i interpretacije rezultata od strane specijalista medicine rada i sporta. Ujedno je to često, kod postojanja subjektivnih tegoba bolesnika uz negativne laboratorijske i alergološke testove, jedina dijagnostička metoda koja može upućivati na postojanje profesionalne astme i biti ključna za njezino dokazivanje.

2.1. PROFESIONALNA ASTMA

Profesionalna astma je opstruktivna plućna bolest karakterizirana varijabilnim smetnjama u protoku zraka kroz dišne putove, upalom dišnih putova i bronhalnom hiperreaktivnošću uzrokovanom udisanjem štetnosti na radnom mjestu (1). Udisane štetnosti iz radnog okoliša mogu biti senzibilizirajućeg i/ili nadražujućeg karaktera, tj. alergeni i/ili iritansi. Slijedom navedenog razlikujemo alergijsku i iritativnu profesionalnu astmu, pri čemu postoje dva oblika iritativne astme. Prvi oblik iritativne astme temeljen je na reaktivnom disfunkcijskom sindromu dišnih putova (eng. *reactive airways dysfunction syndrome,* RADS) koji nastaje naglo nakon kratkotrajne, najčešće jednokratne akcidentalne izloženosti visokim koncentracijama plinova, para, dimova ili prašina koje djeluju kao dišni iritansi u osoba koje do tada nisu bolovale od astme. Drugi oblik profesionalne iritativne astme izazvan je dugotrajnom, ponovljenom izloženošću iritativnim astmogenim tvarima u koncentracijama znatno nižim od onih koje izazivaju RADS. Alergijski oblik profesionalne astme se pojavi nakon latentnog razdoblja u kojem se razvije preosjetljivost na profesionalne alergene. Faktori radnog okruženja mogu

pogoršati i od ranije prisutnu bronhalnu astmu. Takvu astmu ne proglašavamo profesionalnom već se radi o bolesti pogoršanoj radom.

Priznavanje profesionalnih bolesti, pa tako i profesionalne astme, ovisi o zakonodavstvu pojedine države. U sklopu važećeg Zakona o izmjenama i dopunama Zakona o listi profesionalnih bolesti (N.N., br. 107/07) profesionalna astma je definirana člankom 3., točkom 54. kao astma uzrokovana udisanjem tvari kojima je potvrđeno alergijsko ili nadražujuće djelovanje. Zbog različitih pravnih propisa pojedinih država, postoje razlike u definiciji profesionalne astme, te vezano uz to i razlike u epidemiološkim pokazateljima prevalencije i incidencije ove profesionalne bolesti. Na primjer, američki autori definiraju profesionalnu astmu kao svaku novonastalu astmu uzrokovanu čimbenicima sa radnog mjesta, ali i od ranije prisutnu latentnu astmu nanovo aktiviranu čimbenicima sa radnog mjesta. (2) Slična definicija je u smjernicama Britanske zaklade za istraživanja u medicini rada (eng. *British Occupational Health Research Foundation,* BOHRF) iz 2010. godine. Britanci, koji su jedni od najaktivnijih i najutjecajnijih istraživača na području profesionalne astme, u svojim smjernicama razlikuju dvije kategorije astme povezane sa radnim mjestom (eng. *work-related asthma*). Prvu kategoriju čini astma pogoršana radom (eng.*work aggravated asthma*) koju definiraju kao od ranije prisutnu ili koincindentnu novonastalu astmu kod odraslih koja se pogoršava nespecifičnim čimbenicima na radnom mjestu poput hladnoće, suhog zraka, prašine ili plinova. Drugu kategoriju čini profesionalna astma (eng. *occupational asthma*) definirana kao astma uzrokovana štetnostima iz radnog okoliša poput prašina, para i plinova u radnika sa ili bez od ranije poznate astme. Profesionalnu astmu dijele na dvije podkategorije: 1.eng. *sensitiser-induced occupational asthma* i 2.eng. *irritant-induced occupational asthma*. Prva podkategorija bi bila sukladna alergijskoj astmi i definirana je kao astma karakterizirana razdobljem latencije između prvog izlaganja inhalacijskom alergenu na radnom mjestu i razvoja imunološki posredovanih simptoma. Druga podkategorija je sukladna RADS-u, te je definirana kao astma koja se tipično pojavljuje unutar nekoliko sati nakon izlaganja visokim koncentacijama iritirajućih plinova, dimova ili para na radnom mjestu (3)

U mnogim industrijski razvijenim zemljama zapadne Europe, gdje je upotreba azbesta odavno zabranjena, profesionalna astma je najčešća profesionalna bolest dišnog sustava. Prema smjernicama BOHRF-a, profesionalne štetnosti su uzrok jedne od šest slučajeva oboljevanja od astme kod radno aktivne populacije (3). Kanceljak-Macan navodi da je u samo 2% oboljelih od astme bolest profesionalno uvjetovana (4). Posljedično različitim definicijama profesionalne astme, postoje razlike i u njenoj incidenciji. Mazurek i suradnici su 2013. godine objavili istraživanje o incidenciji profesionalne astme koje su proveli u SAD-u od 2006. do 2009.godine kojim zaključuju da je incidencija novonastale profesionalne astme 179 na milijun stanovnika, a zajednička incidencija novonastale profesionalne astme i astme nanovo aktivirane čimbenicima

radnog mjesta 692 na milijun stanovnika. Autori zaključuju da je svaka šesta novonastala astma kod odraslih povezana sa čimbenicima radnog mjesta (2) Prevalencija profesionalne astme prikazuje se uglavnom prema različitim zanimanjima i industrijama sa rasponom od 5% do 50% (4). Među najvećim prevalencijama navode se obrada platine 20- 50%, kontakt sa laboratorijskim životinjama 20-30% i prerada pamuka 15-30%. (4). Zanimanja pod povećanim rizikom za razvoj profesionalne astme su: pekari, čistači, poljoprivrednici, farmeri, zdravstveni djelatnici, kuhari, mehaničari, radnici u kemijskoj i prehrambenoj industriji, laboratorijski radnici, radnici u metalnoj i elektroničkoj industriji, lakeri, slikari, ličioci, radnici u plastičnoj i gumnoj industriji, radnici u tekstilnoj industriji, skladištari zavarivači, radnici u drvnoj industriji (5).

2.1.1. Profesionalna astma registrirana u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj se, posljedično ranijoj intenzivnoj upotrebi azbesta u građevinarstvu i brodogradnji, kao najčešće profesionalne bolesti dišnog sustava još uvijek prijavljuju bolesti uzrokovane izloženošću azbestnim vlaknima. Prema zadnjim podacima iz Registra profesionalnih bolesti Hrvatskog zavoda za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu (HZZZSR), 2016. godine je priznato 85 profesionalnih bolesti dišnog sustava uzrokovanih azbestom (točka 49.1 čl.3. Zakona o izmjenama i dopunama Zakona o listi profesionalnih bolesti; NN 107/2007) i samo 3 astme uzrokovane udisanjem tvari kojima je potvrđeno alergijsko ili nadražujuće djelovanje (točka 54 čl.3. Zakona o izmjenama i dopunama Zakona o listi profesionalnih bolesti; NN 107/2007). Iz navedenog Registra također saznajemo da je u posljednjih 9 godina (2008.-2016.) priznato samo 19 slučajeva profesionalne astme od ukupno 2062 priznatih profesionalnih bolesti (6). U Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2016.godinu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (7) nema dostupnih podataka o incidenciji i prevalenciji profesionalne astme, ali iz Registra profesionalnih bolesti Hrvatskog zavoda za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu (HZZZSR) možemo zaključiti da profesionalna astma čini 1-2% svih registriranih profesionalnih bolesti, što upućuje na manjkavosti u dijagnostici i prijavljivanju sumnje na ovu bolest. Pritom su kao klinički oblik profesionalne astme prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) uzete šifre J45.0 Pretežno alergijska astma i J45.1 Pretežno nealergijska astma. U Registru je, od ukupno 19 priznatih profesionalnih astmi, 15 bilo pretežno alergijskih astmi i samo 4 pretežno nealergijske astme. Najveći broj radnika s priznatom profesionalnom astmom dolazi iz prerađivačke industrije (11), slijede djelatnost zdrastvene zaštite i socijalne skrbi (3), poljoprivreda, šumarstvo i ribarstvo (2), te građevinarstvo (1), trgovina (1) i ostale uslužne djelatnosti (1). Raspon životne dobi u trenutku dijagnosticiranja profesionalne astme je širok i iznosi od 23 do 52 godine, kao i raspon prosječnog trajanja ekspozicijskog staža u trenutku dijagnosticiranja profesionalne astme od 3

do 27 godina. Najmlađi radnik sa 23 godine života i 3 godine ekspozicijskog staža u trenutku postavljanja dijagnoze zabilježen je u Registru 2015.godine. Kako je te godine zabilježen samo jedan slučaj profesionalne astme, vidljivo je da je radnik zaposlen u prerađivačkoj industriji, ali nam njegovo zanimanje i uzročna izloženost iz Registra nisu poznati. Iz Registra HZZZSR-a saznajemo da je štetnost koja je uzrokovala profesionalnu astmu prašina, ali nije navedeno koji se uzročni alergen nalazi u prašini. Također nedostaju podaci o vrsti zanimanja oboljelih od profesionalne astme koji bi omogućili adekvatnu epidemiološku analizu prevalencije profesionalne astme u Republici Hrvatskoj.

2.1.2. Patofiziologija profesionalne astme

Dva osnovna patofiziološka mehanizma uključena u razvoj profesionalne astme su imunološki i neimunološki. Imunološki mehanizmi su temelj razvoja alergijske upale bronha izazvane profesionalnim alergenima. Udisanje profesionalnog alergena pospješuje upalu bronha, a time i povećanje cirkadijalne varijabilnosti bronhoopstrukcije i bronhalnu preosjetljivost. Imunološki mehanizmi se prvenstveno odnose na alergijsku reakciju tipa I posredovanu IgE protutijelima. Balmes navodi tri potencijalna odgovora na inhalaciju specifičnog alergena kod senzibiliziranih radnika oboljelih od astme. Prvi je rani odgovor i javlja se do 30 minuta nakon inhalacije. Drugi mogući odgovor je dualni sa bronhokonstrikcijom u prvih 30 minuta te 4-8 sati nakon inhalacije. Izolirani kasni odgovor nakon inhalacije specifičnog astmogena može se javiti nakon 4-8 sati bez ranijeg upozoravajućeg brzog odgovora. Nakon inhalacije specifičnog alergena pojava je bilo kojeg od navedenih potencijalnih odgovora specifična i dijagnostički značajna. Smatra se da u patogenezi ranog odgovora ključnu ulogu ima degranulacija mastocita i oslobađanje kemijskih medijatora poput histamina. Oslobađanje kemotaksijskih tvari poput leukotrijena, kemokina (npr. aktivacija T-limfocita i inteleukina 8, IL-8) i citokina (npr. IL-4, IL-5 I IL-13) najvjerojatnije je odgovorno za regrutaciju neutrofila i eozinofila u područje respiratornog epitela. Eozinofili zatim oslobađaju proteine (npr. glavni bazični protein, eozinofilni kationski protein, derivate eozinofilnog neurotoksina, enzime), lipidne medijatore i slobodne radikale koji uzrokuju oštećenje tkiva. Postoje brojni dokazi da CD4+ limfociti, poznatiji kao pomagački T-limfociti oslobađaju citokine koji aktiviraju mastocite i eozinofile, te na taj način održavaju kroničnu upalu (8)

Od neimunoloških mehanizama koji su najčešće temelj pojave iritativne astme, u razvoju upale bronha sudjeluju iritativno djelovanje astmogena na brohalnu sluznicu sa pratećim oštećenjem epitela, farmakološko djelovanje izravnim oslobađanjem medijatora upale, refleksni učinci vegetativnog živčanog sustava sa podražajem receptora, poremećaj rada beta-adrenergičnih receptora, hipertrofija glatke muskulature bronha i oštećenje u deponiranju i odstranjivanju

čestica iz pluća. Farmakološki uzrokovanu bronhokonstrikciju mogu uzrokovati oslobođeni kemijski medijatori (npr.histamin), endotoksini ili spojevi koji djeluju na kolinesterazu (npr. organofosforni insekticidi). Oštećeni epitel dišnih putova povećava propusnost epitelnih stanica za štetne agense i time povećava osjetljivost senzornih završetaka *n.vagusa* što uzrokuje bronhokonstrikciju i pojačani refleks kašlja (1). Iritansi kod osjetljivih pojedinaca već u niskim koncentracijama mogu dovesti do hiperreaktivnosti bronha, pogotovo uz kofaktore pušenja i teškog fizičkog rada. Na primjer, dušikov(IV)-oksid u niskoj koncentraciji od 200 μg/m³ u roku sat vremena može dovesti do hiperreaktivnosti bronha (4).

Danas je poznato više od 250 profesionalnih alergena i njihov broj se s tehnološkim razvojem kontinuirano povećava (8). Najčešće prijavljeni profesionalni alergeni uključuju izocijanate, prašinu brašna i žita, lateks, epitel i dlaku životinja, aldehide (formaldehid, glutaraldehid), drvnu prašinu (9). Alergeni odgovorni za nastanak alergijske astme su po kemijskom sastavu najčešće proteini. Obzirom na molekularnu masu mogu se podijeliti na one visoke molekularne mase (≥5.000 daltona, npr. prašinske grinje, lateks, plijesni, prašina drva, brašno) i niske molekularne mase (<5.000 daltona, npr. azo-boje, izocijanati) (10). Alergeni visoke molekularne mase su organske tvari iz biljnih i životinjskih izvora koje djeluju kao kompletan antigen i stimuliraju produkciju IgE i/ili IgG protutijela. Naime, biljni, životinjski i proteini mikroorganizama, peptidi i polisaharidi, aktiviraju alergijsku upalu preko aktivacije Th2 limfocita i sinteze specifičnih IgE protutijela. Stoga se izloženost visokomolekularnim tvarima može dokazati pozitivnim kožnim testovima sa ekstraktima uzročnog alergena i prisustvom specifičnih IgE protutijela na uzročni alergen u serumu. Niskomolekularni profesionalni alergeni najvjerojatnije djeluju kao hapteni koji sa bolesnikovim vlastitim bjelančevinama tvore kompletan alergen koji stimulira produkciju IgE protutijela, iako mehanizam njihovog djelovanja nije do kraja razjašnjen. Visokomolekularni alergeni češće uzrokuju profesionalnu astmu kod atopičara, dok su niskomolekularni alergeni češći u neatopičara (3). (Prilog 1)

2.1.3. Klinička slika profesionalne astme

Simptomi profesionalne astme ne razlikuju se od simptoma neprofesionalne astme. Najčešći simptomi su kašalj u obliku napadaja suhog kašlja ili ponekad samo suhog kašljucanja, osjećaj nedostatka zraka sa ponekad čujnim disajnim fenomenom fućkanja ili piskanja, osjećaj pritiska u prsnom košu, noćno ili ranojutarnje buđenje zbog osjećaja nedostatka zraka ili suhog kašlja. Simptomi mogu varirati od blagih i povremenih s potpunim oporavkom nakon prekida izloženosti do trajnog bronhospazma karakteriziranog noćnim simptomima koji mogu trajati mjesecima i godinama nakon prekida izloženosti (1). Simptomi profesionalne astme tipično su vezani za radne dane, a oslabe tijekom vikenda ili na godišnjem odmoru. Ponovnom

ekspozicijom simptomi se vraćaju te progrediraju prema kraju radnog tjedna. Često se tegobe uzrokovane izloženošću profesionalnim alergenima u prvom dijelu dana tijekom radne smjene, zbog razvoja kasne alergijske reakcije javljaju taj isti dan u večernjim satima ili noću, te bude bolesnika u obliku noćne dispneje i kašlja. Problem odgođenih simptoma astme je da tada radnik uglavnom ne povezuje profesionalnu izloženost sa simptomima astme. Uz alergijsku astmu često se javljaju simptomi alergijskog rinitisa i konjunktivitisa koji uglavnom prethode pojavi profesionalne astme. Naime, sluznica dišnog sustava ponaša se kao jedinstven sustav od nosa do plućnih alveola, te je u brojnim istraživanjima dokazano kako se simptomi profesionalnog rinitisa javljaju prije simptoma profesionalne astme u 20-78% oboljelih radnika (11). Da postoji izrazita anatomska, histološka, etiološka, patofiziološka, klinička i terapijska povezanost alergijskog rinitisa i astme, tj. jedinstvena alergijska bolest dišnog sustava, stav je i javnozdravstvene inicijative Svjetske zdravstvene organizacije pod nazivom ARIA (eng. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) kojoj se priklanjanju i hrvatski znanstveni krugovi (12). Rizik za nastanak astme povećava se trajanjem i jačinom simptoma rinitisa, te u slučaju istovremeno prisutne asimptomatske bronhalne hiperreaktivnosti, tj. znakova upale donjih dišnih putova u oboljelih od rinitisa bez pojave simptoma astme (13). U Republici Hrvatskoj se prema zakonom utvrđenoj Listi profesionalnih bolesti profesionalno uvjetovan alergijski rinitis, koji često prati profesionalnu astmu, može priznati kao profesionalna bolest pod čl.3, točkom 55 (alergijski rinitis uzrokovan udisanjem tvari koje su priznate kao uzroci alergija i koje su karakteristične za radni proces).

2.1.4. Dijagnostika profesionalne astme

Dijagnostička obrada profesionalne astme je kompleksan zadatak koji uključuje različite dijagnostičke testove i postupke. Optimalan izbor dijagnostičke strategije ovisi o brojnim medicinskim, ekonomskim i pravnim pitanjima. Prvi korak u dokazivanju profesionalne astme je dijagnostičkim postupcima potvrditi postojanje astme kao poremećaja. Pacijenti najčešće dolaze specijalisti medicine rada i sporta s već dokazanom astmom od strane pulmologa. Zadaća specijalista medicine rada i sporta je kod sumnje na postojanje profesionalne astme potvrditi uzročnu povezanost astme sa izloženosti specifičnim astmogenim čimbenicima na radnom mjestu. To nije uvijek jednostavno jer često se radi o kombinaciji više astmogenih agensa prisutnih na pojedinom radnom mjestu, uz redovite astmogene čimbenike svakodnevnog života (npr.kemikalije za uporabu u kućanstvu, uobičajeni inhalacijski alergeni, hladan zrak, aktivnosti koje uključuju tjelesno opterećenje).

Najprije se uzima opsežna radna anamneza s opisom poslova i štetnosti kojima je radnik izložen u radnome okolišu. Anamneza mora uključivati pitanje da li se simptomi astme poprave

nakon nekoliko dana odsustva sa radnog mjesta. Obzirom da se mnogi simptomi astme pogoršaju nekoliko sati nakon odlaska sa posla ili tijekom noći, smatra se da je ovo pitanje mnogo osjetljivije od pitanja da li se simptomi astme pogoršavaju na radnom mjestu (3,5). Ako je anamneza pozitivna na tipične simptome profesionalne astme i utvrđen je specifični astmogeni čimbenik radnog mjesta, nastavlja se sa fizikalnim pregledom i dijagnostičkom obradom. Tijekom dijagnostičke obrade moramo dokazati da se promjene plućne funkcije kod bolesnika poklapaju s izloženostima profesionalnim astmogenima.

Europsko respiratorno društvo (eng. *European Respiratory Society, ERS*) u svojim Smjernicama dijeli dijagnostičke testove za profesionalnu astmu u tri skupine. Prvu skupinu čine testovi koji razlikuju astmu od normalnog nalaza plućne funkcije ili ostalih plućnih bolesti, poput spirometrije i testova plućne reverzibilnosti, povećane diurnalne varijabilnosti u PEF-u, eozinofilije u sputumu i mjerenja frakcije izdahnutog dušičnog oksida (FeNO). Drugu skupinu čine testovi koji identificiraju radno mjesto kao uzrok respiratornih simptoma poput PEF-monitoringa, mjerenja FEV_1 prije i poslije radne smjene, praćenja promjena u nespecifičnom bronhoprovokacijskom testu nakon 2 tjedna izbivanja sa radnog mjesta, bronhoprovokativnog testa na radnom mjestu (eng. *workplace challenge test)* (14). Treću skupinu testova čine testovi koji identificiraju uzročni čimbenik profesionalne astme: određivanje specifičnog IgE u serumu i specifični bronhoprovokacijski test (15)

Tipično je za profesionalnu astmu, pogotovo u ranijoj fazi bolesti, da se nakon nekoliko tjedana odsutnosti s radnog mjesta značajno smanji bronhalna hiperreaktivnost. Po povratku na radno mjesto bronhalna reaktivnost ponovo raste. Zadnje dostupne smjernice Američkog fakulteta za medicinu rada i okoliša (eng. *American College of Occupational and Environmental Medicine*, ACOEM) iz 2016. godine, preporučuju da se nespecifični bronhoprovokacijski test provede nakon 2 tjedna izloženosti na radnom mjestu i to u vremenu od jednog sata nakon završetka radne smjene, a drugo komparacijsko mjerenje se mora provesti nakon 1-2 tjedna odsustva sa radnog mjesta (10). "Zlatni standard" za potvrdu profesionalne alergijske astme je pozitivan specifični bronhoprovokacijski test s profesionalnim alergenom. Specifični bronhoprovokacijski test daje nabolji uvid u osjetljivost dišnih puteva na specifični profesionalni alergen, ali je skup i potencijalno opasan za bolesnika. Izvođenje ovog testa provodi se samo uz hospitalizaciju u strogo kontroliranim uvjetima zbog mogućnosti pojave kasnog bronhokonstriktornog odgovora. Smjernice ACOEM-a, na primjer, navode da je jedina apsolutna indikacija za provođenje specifičnog bronhoprovokacijskog testa s diizocijanatima uvjet da rezultat testa koristi budućem zdravlju i ekonomskom statusu bolesnika (10). Koristi neinvazivne procjene bronhalne upale (inducirani sputum, mjerenje izdahnutog ugljičnog monoksida, mjerenje frakcije izdahnutog dušičnog oksida- FeNO, određivanje vodikova peroksida u kondenzatu izdaha i kiselosti kondenzata izdaha) kao pomoći u dijagnostici profesionalne astme još je uvijek u fazi

istraživanja (16). Dosadašnja istraživanja pokazuju da uredne vrijednosti FeNO-a ili uredan broj eozinofila u induciranom sputumu ne isključuju dijagnozu profesionalne astme (3).

2.1.5. Prognoza i liječenje profesionalne astme

Profesionalna astma se prvenstveno liječi potpunim prekidom izlaganja profesionalnom astmogenu. Kako je za održavanje i progresiju profesionalne astme dovoljna minimalna količina profesionalnog alergena, pogrešno je radnika premjestiti na radno mjesto sa manjom količinom alergena u radnom okolišu. Ako profesionalnu astmu otkrijemo u roku od šest mjeseci nakon početka tegoba, te se radnik makne iz izloženosti alergenu, astmatska upala se u većini slučajeva spontano smiri. Pokazatelji bolje prognoze astme u vrijeme postavljanja dijagnoze su: kraće trajanje simptoma, blago poremećena plućna funkcija i blaga nespecifična bronhalna hiperreaktivnost. Profesionalna astma koja se ne otkrije dovoljno rano, uz daljnju radnu izloženost brzo napreduje do teškog oblika astme. Kako profesionalna astma najčešće dugo vremena ostaje neprepoznata i nedijagnosticirana, prognoza oboljelih je u pravilu loša. Nakon prestanka ekspozicije, kod samo trećine radnika se simptomi povuku, dok kod 75% oboljelih zaostane trajna nespecifična bronhalna hiperreaktivnost. (3).

U terapiji profesionalne astme koriste se isti lijekovi i isti načini liječenja kao i kod drugih oblika neprofesionalne astme.

Značajan podatak je da u Velikoj Britaniji otprilike trećina radnika s profesionalnom astmom nakon dijagnoze ostane bez posla i izvora prihoda (3). Do sličnih podataka došla je Ecimović Nemarnik istražujući radni status bolesnika nakon dijagnosticirane profesionalne bolesti. U njenom istraživanju, od 95 anketiranih bolesnika je nakon priznavanja profesionalne bolesti 13% bilo nezaposleno, a 49% ih je umirovljeno. Pri tome je udio nezaposlenih ispitanika nakon dijagnosticiranja profesionalne bolesti bio značajno veći u razdoblju 2010.-2014. u odnosu na razdoblje 2005.-2009. godine (21% vs 6%), što upućuje na trend sve češćeg otpuštanja radnika sa dijagnosticiranom profesionalnom bolesti u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. godine do danas (17).

2.2. PEF-MONITORING

Praćenje vršnog ekspiratornog protoka zraka, odnosno PEF-monitoring (eng. *peak expiratory flow*, PEF), metoda je samokontrole plućne funkcije kod ljudi koji boluju od astme i drugih kroničnih opstruktivnih plućnih oboljenja. Vršni ekspiratorni protok zraka, tj. PEF, definiramo kao vršni volumen zraka koji osoba izdahne u forsiranom izdahu u jedinici vremena izražen kao L/min ili mL/s (18). Pritom forsiranim izdahom smatramo maksimalno brz i potpun eksprij nakon maksimalnog inspirija (4). Mjerenje PEF-a koristi se za svakodnevno praćenje ventilacijskog kapaciteta pluća tijekom određenog razdoblja na osnovi samokontrole pacijenta (1). Kretanje vrijednosti PEF-a koje pacijent bilježi važan su podatak liječniku o stanju astme i kvaliteti liječenja. Naime, smanjenje vrijednosti PEF-a podudara se sa stupnjem pogoršanja astme tj. bronhoopstrukcije. PEF u astmi znatno bolje korelira s FEV_1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi) nego u KOPB-u, te svakodnevno mjerenje PEF-a daje dobar uvid u stanje prohodnosti dišnih putova kod astmatičara (18). FEV_1, jedan od osnovnih spirometrijskih parametara, je "zlatni standard" za mjerenje prohodnosti dišnih putova koji reflektira prohodnost velikih i malih dišnih putova, dok PEF bolje reflektira prohodnost na velikim dišnim putovima (19).

PEF-monitoring je vrlo korisna metoda za utvrđivanje funkcije respiratornog sustava pod utjecajem štetnosti u stvarnim uvjetima rada i radnog okoliša na određenom radnom mjestu (20). Ova metoda u ambulanti medicine rada i sporta služi za utvrđivanje bronhoopstrukcije čiji su uzrok tvari prisutne u radnom okolišu. Kliničari koji sumnjaju na profesionalnu astmu, radnika trebaju uputiti specijalisti medicine rada i sporta radi provođenja PEF-monitoringa. PEF-monitoring se u dijagnostici astme koristi od 1969. godine, a njenu upotrebu u procjeni profesionalne astme su 1979. godine uveli Burge i suradnici (21). Mjerenje standardnom metodom se provodi jednostavnim i pristupačnim aparatom zvanim PEF-metar. Kako pacijent PEF-monitoring provodi samostalno, od iznimne je važnosti da se pacijentu prije početka provođenja PEF-monitoringa točno objasni način mjerenja i očitavanja vrijednosti na mjeraču. Ujedno je vrlo važno uputiti pacijenta u način bilježenja dobivenih podataka, te mu objasniti kako da mjerenje izvrši što preciznije. Upute za provođenje mjerenja i bilježenje rezultata treba pacijentu dati u pisanom obliku (Prilog 2). S pacijentom treba dobro uvježbati postupak forsiranog izdisaja kako bi se postigla što bolja ponovljivost mjerenja. Na taj način smanjujemo mogućnost nenamjernih utjecaja na rezultate. Kako ispitanici sami provode mjerenja i samostalno ih bilježe u dobivene obrasce, rezultati mjerenja ovise prvenstveno o suradljivosti i motiviranosti ispitanika. Moguće je da bolesnik, želeći uvjeriti liječnika u težinu svojih tegoba, lažira vrijednosti mjerenja. Liječnici koji imaju iskustva s mjernim protokolom PEF-monitoringa u većini slučajeva mogu detektirati takvu namjeru od strane bolesnika.

Optimalno je da se rezultati PEF-monitoringa procijenjuju tijekom perioda od ukupno 6 tjedana, od čega četiri tjedna tijekom obavljanja redovitih profesionalnih aktivnosti i dva tjedna izvan profesionalnih aktivnosti (npr. na godišnjem odmoru ili bolovanju) (4). Svakako je preporuka da ispitanik PEF-monitoring provodi minimalno mjesec dana (4). Temeljem izmjerenih vrijednosti provodi se analiza, te donosi ocjena o vezi između izloženosti na radnom mjestu i funkcionalnog stanja respiracijskog sustava. Iz izmjerenih podataka računaju se određene vrijednosti i izrađuje grafički prikaz PEF-monitoringa.

2.2.1. Protokol PEF-monitoringa

Za provođenje PEF-monitoringa u ovom radu kod svih ispitanika je korišten mini-Wright PEF-metar. Mini-Wright PEF-metar je mjerač vršnog protoka zraka u fazi izdaha (Slika 1).

Slika1. Izgled PEF-metra (preuzeto 01.09.2017.; dostupno na https://ableasthma.com.au/product/mini-wright-standard-peak-flow-meter/)

Ovaj mjerač se sastoji od usnika, mjerne skale i indikatora koji pokazuje izmjerenu vrijednost PEF-a. Mjerenje se provodi tako da ispitanik stoji, maksimalno udahne i potom čvrsto usnama obujmi usnik mjerača, te maksimalno brzo i maksimalno snažno izdahne zrak. Izdah za razliku od forsiranog izdisaja pri spirometrijskom mjerenju mora trajati samo oko 1 sekunde. Pri tome se indikator pomakne do broja koji pokazuje izmjerenu PEF vrijednost na mjernoj skali mjerača. Ispitanik samostalno očita dobivenu vrijednost PEF-a, te ju upiše u pripremljeni obrazac koji mu

je dan prije početka provođenja PEF-monitoringa. Svako mjerenje je potrebno ponoviti tri puta, te izabrati ono najveće vrijednosti i upisati u obrazac. Razlika između prve dvije najveće vrijednosti PEF-a u jednom mjerenju ne smije biti veća od 20 L/min (10, 22). Mjerenje PEF-a se izvodi svakog dana u budnom razdoblju u vremenskim razdobljima od dva sata. Prvo mjerenje se provodi odmah ujutro nakon buđenja, a slijedeća mjerenja svaka dva sata sve do odlaska na spavanje. U tijeku noći mjerenje se provodi samo u slučaju ako se ispitanik probudi. Sva mjerenja koja ispitanik obavi (na radnom mjestu, kod kuće tijekom radnog tjedna i vikenda, tijekom odsustva sa posla) jednako su značajna za bilježenje. Kao što je već ranije rečeno, u svrhu dijagnosticiranja profesionalne astme ispitanik mjerenja provodi najmanje mjesec dana, a optimalno 6 tjedana. Od toga četiri tjedna u toku redovnog rada i 2 tjedna izvan radne ekspozicije (godišnji odmor, bolovanje).

Obrazac za unošenje rezultata je pripremljen u obliku tablice u koju ispitanik upisuje datum mjerenja, te pripadajuće sate i izmjerene vrijednosti PEF-a (Prilog 3). Pritom ispitanik u tablicu zapisuje i određene napomene ukoliko ih ima, npr. uzimanje antiastmatskih lijekova, razdoblja pogoršanja simptoma, promjene radne izloženosti, itd. U vrijeme provođenja mjerenja važno je kontrolirati uzimanje lijekova, pa je svim ispitanicima naglašeno da zabilježe vrstu i vrijeme uzimanja terapije. Potrebno je zabilježiti svako dodatno uzimanje kratkodjelujućeg bronhodilatatora, a mjerenje provesti prije njegovog uzimanja. Eventualnu akutnu respiratornu infekciju tijekom provođenja testa treba svakako zabilježiti. Ispitanici su također upućeni da zabilježe ako se tijekom mjerenja na radnom mjestu radni proces nije odvijao uobičajenim tokom ili ako nisu korištene uobičajene sirovine. Tijekom faze odmora potrebno je zabilježiti eventualnu pojačanu tjelesnu aktivnost poput vježbanja.

Uz PEF-monitoring poželjno je provesti i komparativno mjerenje nespecifične bronhalne reaktivnosti kao objektivne procjene stupnja hiperaktivnosti bronha tijekom radne izloženosti i izvan nje. Bronhalna hiperreaktivnost ili preosjetljivost temeljno je patofiziološko obilježje astme. To je svojstvo dišnih putova da pojačano reagiraju na minimalne količine nespecifičnog podražaja, koji u zdravih ljudi ne može izazvati suženje dišnih putova. Razvija se uslijed upale bronhalne stijenke te je vrlo izražena kako u alergijskom, tako i u nealergijskom obliku astme. Stupanj reaktivnosti dišnih putova se podudara s razinom upale i kliničkim stupnjem težine bolesti. Bronhalnu hipereaktivnost možemo dokazati nespecifičnim bronhoprovokacijskim testiranjem koje provode specijalisti pulmolozi. Komparativno testiranje nespecifične bronhalne reaktivnosti se provodi na kraju četiri tjedna ekspozicije na radnom mjestu i na kraju dva tjedna izvan ekspozicije. Na taj način možemo uočiti razlike u bronhalnoj reaktivnosti tijekom i izvan izloženosti na radnom mjestu. Ujedno mjerenjem nespecifične bronhalne reaktivnosti dobivamo uvid u početne funkcionalne promjene dišnog sustava kao posljedicu oštećenja bronhalnog stabla koje je prisutno u početnoj, klinički latentnoj profesionalnoj astmi.

2.2.2. Prikaz izmjerenih vrijednosti PEF-a

Grafički prikaz PEF-monitoringa se izrađuje tako da se u kompjutorskom programu Microsoft Excel najprije označi vremenski period mjerenja. Nakon toga se za svaki dan mjerenja unesu minimalna i maksimalna izmjerena dnevna vrijednost PEF-a, te vrijednost prvog jutarnjeg mjerenja. Na osnovi pojedinačnih mjerenja izračuna se srednja dnevna vrijednost kao zbroj vrijednosti svih mjerenja u tom danu podijeljena s brojem mjerenja (Formula 1).

$$\text{Srednja dnevna vrijednost} = \frac{\Sigma \text{ svih mjerenja}}{N \text{ mjerenja}}$$

Formula 1. Izračunavanje srednje dnevne vrijednosti PEF-a

Potrebno je izračunati i postotak dnevne varijabilnosti, tj. razlike u vrijednostima unutar dana. Razlika u vrijednosti PEF-a tijekom dana, tj. dnevna varijabilnost, postoji u zdravih osoba, ali je osobito izražena u oboljelih od astme (23). Normalna cirkadijarna varijabilnost PEF-a podrazumijeva najniže vrijednosti PEF-a tijekom jutra ili rano ujutro, nakon čega slijedi porast PEF-a koji postiže najviše vrijednosti između podneva i rane večeri (23). Značajnim promjenama PEF-a smatra se porast dnevne varijabilnosti jednak ili veći od 20% od početne ili bazne vrijednosti (1, 24). Postoji mnogo predložnih verzija izračunavanja dnevne varijabilnosti. Često se upotrebljava verzija koju koristi radna skupina Američkog torakalnog i Europskog respiratornog društva (eng. *American Thoracic Society/European Respiratory Society*). Prema toj verziji postotak dnevne varijabilnosti izračunavamo tako da od najviše dnevne vrijednosti oduzmemo najnižu dnevnu vrijednost, a zatim tu razliku podijelimo sa srednjom dnevnom vrijednošću i dobiveni kvocijent pomnožimo sa 100 (25) (Formula 2).

$$\text{\% dnevne varijabilnosti} = \frac{\text{Najviša - Najniža dnevna vrijednost PEF-a}}{\text{Srednja dnevna vrijednost}} \times 100$$

Formula 2. Izračunavanje postotka dnevne varijabilnosti PEF-a

U ovom radu i prikazu bolesnika korištena je nešto drugačija formula za izračunavanje dnevne varijabilnosti. Postotak dnevne varijabilnosti izračunali smo tako da najnižu dnevnu vrijednost podijelimo s najvišom dnevnom vrijednosti, a zatim taj kvocijent oduzmemo od broja 1 i

pomnožimo sa 100 (Formula 3). Ovakva formula za izračunavnje dnevne varijabilnosti korištena je u smjernicama ACOEM-a iz 2016. godine (10).

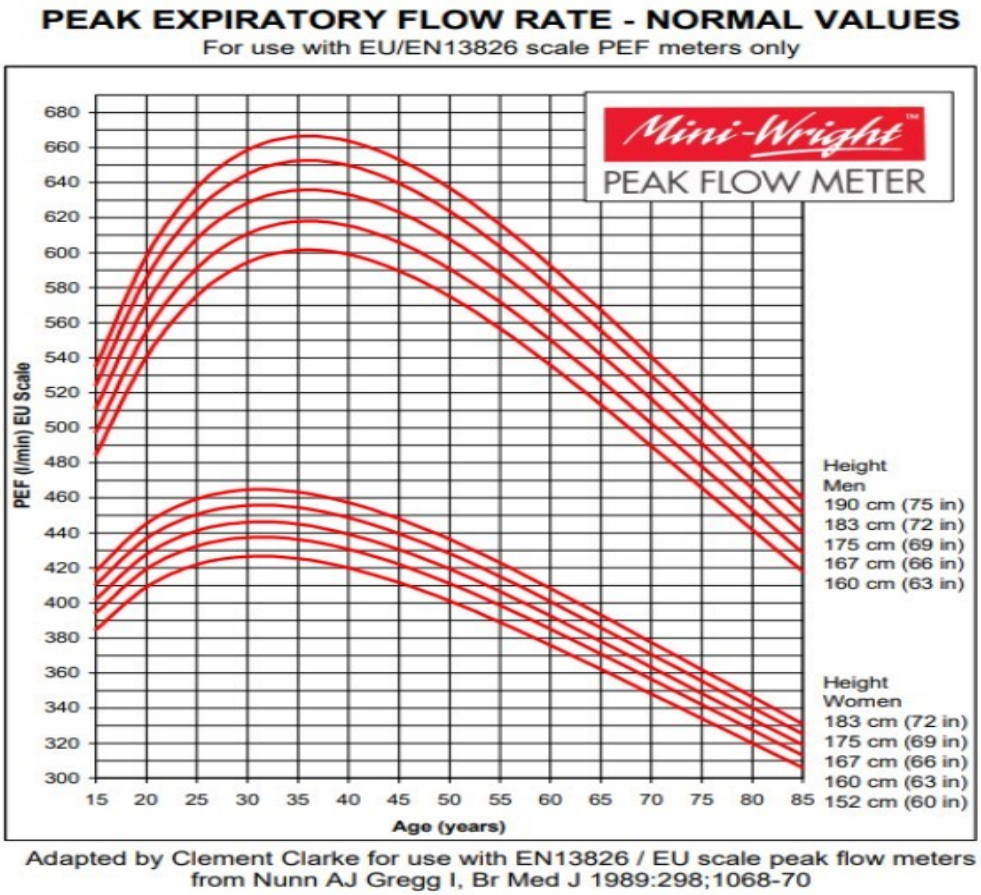
$$\%\ \text{dnevne varijabilnosti} = 1 - \left(\frac{\text{Najniža dnevna vrijednost}}{\text{Najviša dnevna vrijednost}} \right) \times 100$$

Formula 3. Izračunavanje postotka dnevne varijabilnosti u ovom radu.

Vrijednosti dnevne varijabilnosti dobivene formulom 3 u pravilu su nešto niže od vrijednosti dobivenih formulom 2 gdje razliku najviše i najniže dnevne vrijednosti dijelimo sa srednjom dnevnom vrijednošću.

Očekivana vrijednost PEF-a nije jednaka za sve ljude i razlikuje se ovisno o dobi, visini i spolu. Stopostotna očekivana vrijednost PEF-a za odraslu osobu određuje se iz nomograma koji se služe vrijednostima PEF-a izmjerenim u zdravih odraslih osoba s istim antropometrijskim karakteristikama. Da bismo za svakog ispitanika saznali očekivanu vrijednost PEF-a koristili smo nomogram prema Wright-McKerrow PEF skali (Slika 2). Iz nomograma prema spolu, dobi i visini izračuna se očekivana vrijednost PEF-a i 80% od očekivane vrijednosti. Vrijednosti PEF-a do 20% manje od očekivanih vrijednosti smatraju se urednim nalazom.

Izračunate vrijednosti unesu se u graf. Prilikom crtanja grafa na x-osi se označe radni i neradni dani, a na y-osi vrijednosti PEF-a u L/min. Radi veće preglednosti poželjno je različito osjenčati radne i neradne dane.



Slika 2. Nomogram očekivanih vrijednosti PEF-a prema dobi, visini i spolu (preuzeto 17.04.2018.; dostupno na: http://www.peakflow.com/top_nav/normal_values/index.html

2.2.3. Interpretacija PEF-monitoringa

Nakon izrade grafa, nalaz PEF-monitoringa se interpretira od strane liječnika. Moguće su tri interpretacije nalaza: pozitivan, negativan i sugestivan. Na osnovi nalaza se zaključuje da li on upućuje na povezanost između izloženosti štetnosti na radnom mjestu i pojave bolesti (astme). Prilikom interpretacije nalaza prati se izgled grafa u vremenu izvan radne ekspozicije, te se on uspoređuje sa izgledom grafa tijekom radne ekspozicije. Ako tijekom radne ekspozicije postoji pad vrijednosti PEF-a, graf upućuje na mogućnost postojanja profesionalne astme. Iz grafa se iščitava i dnevna varijabilnost. Kao uredna vrijednost dnevne varijabilnosti kod zdravih ljudi uzima se vrijednost do 20%. Vrijednost dnevne varijabilnosti veća od 20% smatra se povećanom, odnosno upućuje na pojačanu reaktivnost dišnih putova tipičnu za astmu. Kako ispitanici uglavnom ne znaju za dnevnu varijabilnost, ovaj parameter je ujedno "sigurnosni faktor" koji upućuje na eventualno namjerno "pogoršavanje ili naštimavanje" rezultata, te dobru

ili lošu tehničku izvedbu mjerenja. Na grafu se također gleda podudarnost minimalnih dnevnih i prvih jutarnjih vrijednosti PEF-a koja je tipična za neprofesionalnu astmu, dok na profesionalnu astmu upućuju minimalne dnevne vrijednosti koje se javljaju tijekom ili nakon dnevne radne izloženosti. Uspoređuje se izgled grafa srednjih dnevnih vrijednosti u vremenu izvan i tijekom radne ekspozicije, te posebno u dane tjednog odmora, tj.vikenda. Ako je u oba mjerna razdoblja krivulja gotovo jednaka, ravna uz manje varijacije, to ne upućuje na profesionalnu astmu. Pri izloženosti astmogenima krivulja grafa u vrijeme ekspozicije na radnom mjestu može jednoliko kontinuirano padati, tako da je posljednjeg dana radnog tjedna najniža, a u dane tjednog odmora ili izvan ekspozicije opet počinje rasti. Postoji mogućnost da u vrijeme ekspozicije na radnom mjestu krivulja pada do određene točke i na toj razini ostaje bez većih oscilacija tijekom vikenda ili neradnog razdoblja. Takva krivulja je često vidljiva pri izraženoj senzibilizaciji na neki profesionalni alergen, a ona odražava vrlo usporeni trend oporavka nakon prestanka ekspozicije. Moore i suradnici navode nekoliko mogućih uzoraka koji povezuju mjerenje PEF-a na radnom mjestu i tijekom odmora sa dijagnozom profesionalne astme. Moguć je trenutni pad PEF-a unutar sat vremena od dolaska na posao ili izloženosti specifičnom čimbeniku na radnom mjestu, odgođen pad PEF-a nešto kasnije tijekom radnog dana ili nakon odlaska sa posla, kumulativni pad PEF-a tijekom radnog tjedna sa najnižim vrijednostima prema kraju radnog tjedna, nekumulativni pad PEF-a sa sličnim padom PEF-a tijekom svakog dana radnog tjedna, te najrjeđi uzorak koji se javlja prilikom razvoja tolerancije na štetni čimbenik sa dramatičnim padom PEF-a prvog dana izloženosti štetnosti i sve manjim padom PEF-a prema kraju radnog tjedna. Oporavak PEF-a se javlja u dva moguća uzorka: trenutnom sa potpunim oporavkom unutar nekoliko sati nakon napuštanja radnog mjesta i odgođenom sa prolaskom nekoliko dana nakon prestanka izloženosti do vraćanja na bazične vrijednosti PEF-a (22).

3. CILJ RADA

Cilj ovog rada je kroz prikaz serije slučajeva opisati standardnu metodu praćenja PEF-a s osvrtom na moguće probleme u izvođenju mjerenja, moguće prikaze rezultata, te interpretaciju rezultata u sklopu dijagnosticiranja profesionalne astme. U radu će se predložiti praktična smjernica (hodogram) za korištenje ove dijagnostičke metode u ambulantama medicine rada i sporta kako bi se potaklo specijaliste medicine rada i sporta na učestalije provođenje dijagnostičkog postupka za utvrđivanje profesionalne astme, ali i na češće korištenje ove metode pri praćenju i kontroli astme u radnika i sportaša na rekreativnoj i natjecateljskoj razini. Na taj način očekuje se da ovaj rad unaprijedi sekundarnu i tercijarnu prevenciju astme u radnika i sportaša u Hrvatskoj.

4. PRIKAZI SLUČAJEVA

Pretražujući arhivu ambulante medicine rada u Medicina rada Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada d.o.o. u Zagrebu izdvojeno je šest slučajeva sumnje na profesionalnu astmu. To su stvarni primjeri iz prakse koji pokazuju vrijednost PEF-monitoringa u dijagnosticiranju profesionalne astme. Prikazi slučajeva proveli su se uvažavajući etičke principe Helsinške Deklaracije. Svi bolesnici su dali suglasnost za korištenjem njihovih podataka u svrhu objavljivanja znanstvenih i stručnih publikacija i potpisali informirani pristanak (Prilog 4).

Svih šestero bolesnika imalo je anamnestičke podatke indikativne za profesionalnu astmu, uključujući pogoršanje astmatskih simptoma tijekom izloženosti štetnostima na radnom mjestu. Ujedno su imali opsežnu dijagnostičku obradu sumnje na profesionalnu astmu. Prije provođenja PEF-monitoringa bolesnici su detaljno educirani o načinu provođenja ove metode od strane djelatnika ambulante medicine rada. Većina bolesnika je tijekom provođenja PEF-monitoringa koristila svoju redovitu antiastmatsku terapiju koja tijekom provođenja mjerenja nije mijenjana. Ukoliko su imali dodatnu potrebu za uzimanjem kratkodjelujućeg agonista $ß_2$ -adrenergičkih receptora (najčešće salbutamola), to su dodatno zabilježili u tablicu za bilježenje rezultata.

4.1. Slučaj 1: Pozitivan nalaz

Radna anamneza: Muškarac, starosti 45 godina, nepušač, po zanimanju rudarsko naftni tehničar sa ukupnim radnim stažem od 25 godina. Na naftnim bušotinama je radio prvih 9 godina, a ostalih 16 godina radi kao vozač autocisterne za prijevoz naftnih derivata. Prema službenom opisu poslova priloženom od strane poslodavca pri radu je izložen kemijskim štetnostima u vidu naftnih derivata koji su poznati iritansi dišnog sustava (benzin, nafta, sumporovodik, sumporni dioksid, ugljični monoksid, ukupni ugljikovodici, benzen, ksilen, toluen). Poslovi koje obavlja obuhvaćaju vožnju autocisterne, utovar, prijevoz i istovar nafte i naftnih derivata. Također su priloženi zapisnici o ispitivanju parametara radne okoline unatrag pet godina koji pokazuju da koncentracije naftnih derivata povremeno, pogotovo prilikom punjenja goriva u cisternu, prelaze 50% GVI. Bolesnik navodi da je pri radu svakodnevno 3-6 sati izložen parama nafte i naftnih derivata. Radi u smjenama, 4 radna dana (2 dana u prvoj, 2 dana u drugoj smjeni), pa potom ima 2 slobodna dana.

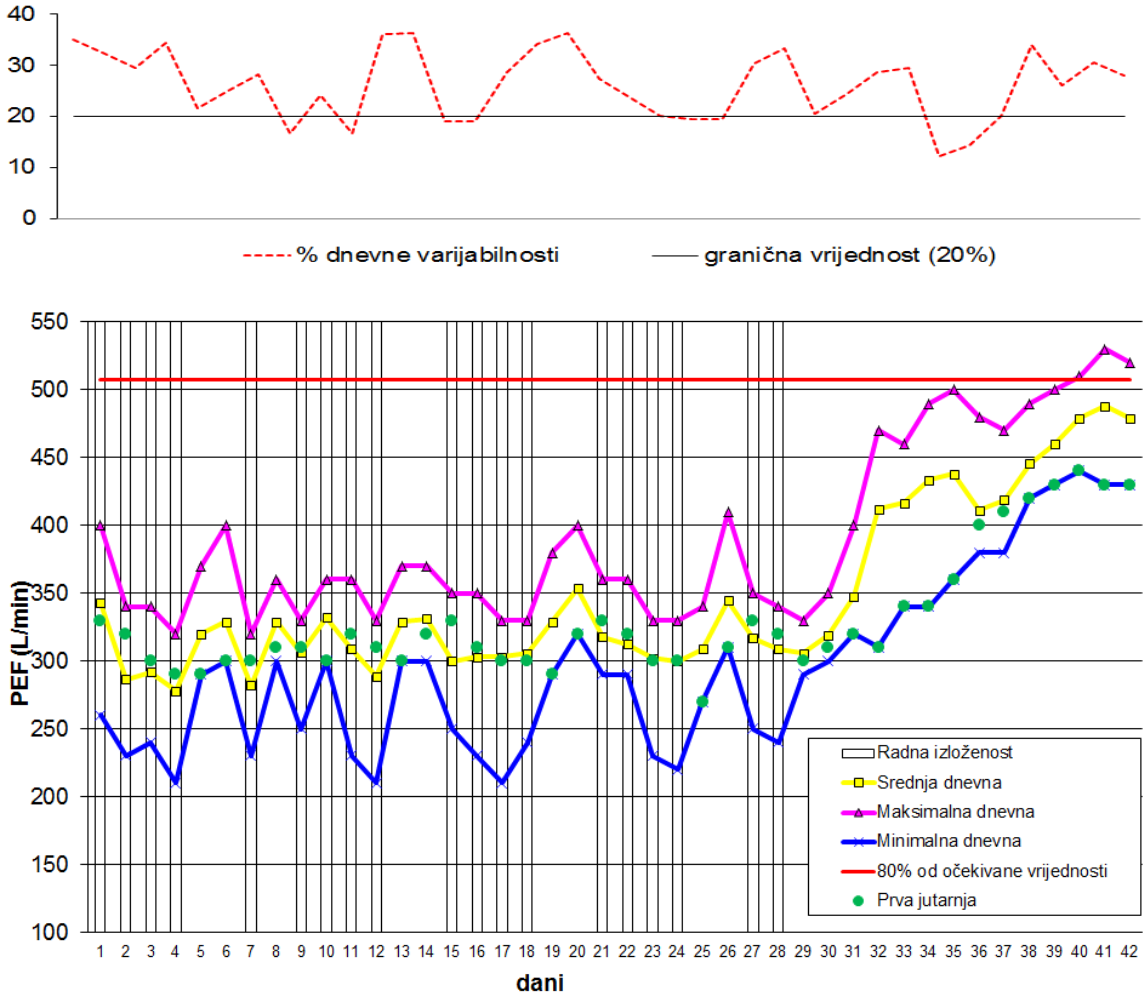
Osobna anamneza: Tijekom života nije teže bolovao, do unatrag godine dana nije imao tegoba sa disanjem. Od tada prilikom izloženosti parama nafte i naftnih derivata primjećuje češći kašalj i povremeni nedostatak zraka.

Dijagnostička obrada: Temeljem pozitivnog metakolinskog testa, tj. utvrđene jake hiperreaktivnosti bronha postavljena je dijagnoza astme i uvedena antiasmatska terapija inhalacijskim kortikosteroidom, te bronhodiltatatorom po potrebi. Alergološko testiranje metodom uboda na standarne inhalacijske alergene bilo je negativno. Ukupni IgE u serumu je bio u granicama normale. Bakteriološkim brisom nosa i ždrijela, te radiološkom obradom paranazalnih sinusa isključeni su infektivna žarišta u gornjem dišnom sutavu. Uvidom u bolesnikov osobni zdravstveni karton vidljivo je da je s liječenjem astmatskih tegoba prvi put započeo unatrag godinu dana, te da ranije nije bolovao od atopijskih bolesti ili kroničnih bolesti gornjih i donjh dišnih putova.

PEF-monitoring: Provedeno je kontinuirano mjerenje vrijednosti PEF-a tijekom četiri tjedna rada i dva tjedna godišnjeg odmora. Tijekom cijelog razdoblja mjerenja PEF-a redovito je uzimao antiasmatsku terapiju. Iz podataka dobivenih mjerenjem uočeno je da se tijekom izloženosti na radnom mjestu vrijednosti prvih jutarnjih mjerenja, te minimalne, srednje i maksimalne dnevne vrijednosti PEF-a nalaze ispod 80% očekivanih normalnih vrijednosti za bolesnika (507 L/min), a tijekom slobodnih dana i godišnjeg odmora odmora zabilježen je porast navedenih vrijednosti. Maksimalne i srednje vrijednosti se tijekom drugog tjedna godišnjeg odmora normaliziraju, tj. kreću se oko 80% referentne vrijednosti. Značajna dnevna varijabilnost PEF-a (> 20%) zabilježena je tijekom cijelog razdoblja praćenja, osim nekoliko dana u drugom tjednu godišnjeg odmora. Sniženje vrijednosti PEF-a tijekom radnih dana u vrijeme izloženosti parama naftnih derivata bilo je anamnestički praćeno pogoršanjem zaduhe i potrebom uzimanja dodatne inhalatorne terapije, dok dodatnu inhalatornu terapiju nije uzimao u slobodne dane i dane godišnjeg odmora. Bolesnik je sve vrijedno zabilježio u osobni dnevnik u kojem je detaljno opisao subjektivne tegobe koje je imao, da li je trebao dodatnu terapiju, te da li je postojala kakva promjena u ritmu i načinu rada. (Slika 3)

Komentar: Bolesnik je cijeli radni vijek, ukupno 25 godina, radio u uvjetima profesionalne izloženosti parama nafte i naftnih derivata kao poznatim kemijskim iritansima dišne sluznice. Tegobe od strane dišnog sustava su se javile nakon 15 godina rada na radnom mjestu vozača autocisterne. Uzimajući u obzir anamnestičke podatke, podatke iz osobnog zdravstvenog kartona bolesnika, provedenu dijagnostičku i diferencijalno-dijagnostičku obradu, te priložene podatke o radnom mjestu bolesnika, zaključeno je da se kod pacijenta radi o profesionalno uvjetovanoj astmi. Kako je cjelokupna alergološka i diferencijalno dijagnostička obrada bila negativna, jasno pozitivan PEF-monitoring je bio ključan za povezivanje astmatskih tegoba sa izloženošču naftnim derivatima. Ovaj PEF-monitoring je ujedno primjer PEF-monitoringa provedenog po pravilu struke. Bolesnik je mjerenje izvršio u adekvatnom trajanju (4 tjedna radne izloženosti i 2 neradna tjedna), mjerenje je tijekom dana provodio svaka dva sata i

temeljito je zapisivao dnevnik o popratnim astmatskim simptomima, uzetoj terapiji i eventualnim promjenama u procesu rada.



Slika 3. Slučaj 1. Prikaz rezultata provedenog PEF-monitoringa.

4.2. Slučaj 2: Negativan nalaz

Radna anamneza: Muškarac, starosti 51 godinu, bivši pušač, ne puši unatrag tri godine, NKV radnik, zadnjih 19 godina obavlja poslove peradara, a prethodno je radio kao pomoćni građevinski radnik. Ukupnog radnog staža ima oko 29 godina. Prema službenom opisu poslova priloženom od strane poslodavca svakodnevno je u direktnom kontaktu sa peradi, stočnom hranom, steljom, amonijakom, vodom, lijekovima i dezinfekcijskim sredstvima. Izložen je prašini od perja, stelje i stočne hrane. Rad zahtjeva veliki fizički napor uz ručno dizanje i prenošenje tereta do 50kg na udaljenost do 20m. Radi u nepovoljnoj mikroklimi sa temperaturama do 33°C, uz povećanu vlažnost zraka.

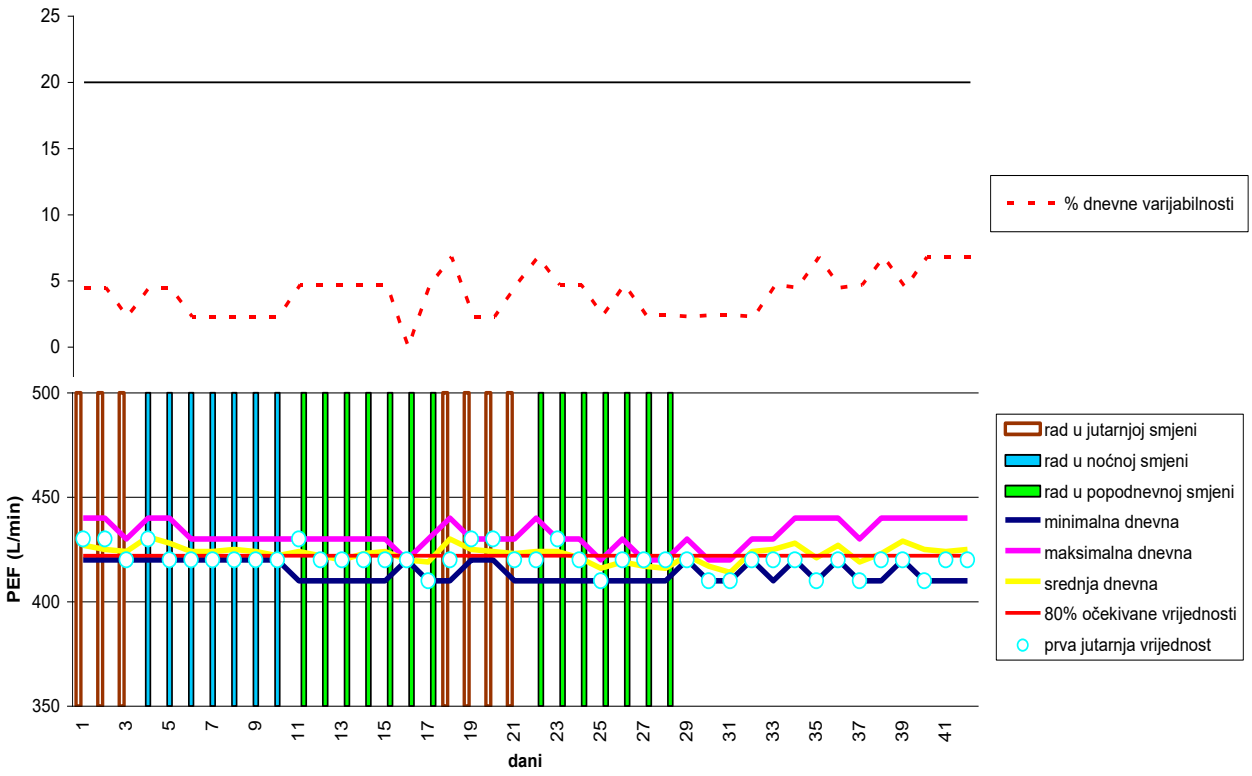
Osobna anamneza: Tijekom života nije teže bolovao. Prve zdravstvene tegobe od strane dišnog sustava počinje osjećati nakon 11 godina rada u peradarniku. Tegobe se manifestiraju u vidu teškog disanja, suhog kašlja i umora. Smetnje se postupno pogoršavaju i kašalj postaje produktivan, te je bolesnik u dva navrata hospitaliziran. Bolesnik navodi da su zdravstvene smetnje redovito jače izražene tijekom perioda rada, dok se u vrijeme neradnih dana i godišnjeg odmora smanjuju.

Dijagnostička obrada: Kod bolesnika je pulmološkom obradom potvrđena dijagnoza astme i uvedena antiasmatska terapija. Provedena alergološka obrada, koja je uključivala kožno prick testiranje na standardne i profesionalne inhalacijske alergene (prašinske grinje, perje kokoši i purana), te određivanje razine ukupnog IgE i specifičnih IgE protutijela u krvi, bila je negativna. Bakteriološkom obradom brisa nosa i ždrijela, te radiološkom obradom paranazalnih sinusa isključena su infektivna žarišta u gornjem dišnom sutavu.

PEF-monitoring: Proveden je PEF-monitoring tijekom 4 tjedna rada i 2 tjedna bolovanja. Tijekom cijelog perioda mjerenja nije zapažena značajna dnevna varijabilnost PEF-a, a srednje dnevne vrijednosti PEF-a kontinuirano su se nalazile na donjoj granici normale (u rasponu od 78-82%). Vrijednosti PEF-a izmjerene tijekom rada nisu se značajno razlikovale od vrijednosti izmjerenih tijekom neradnih dana. Istodobno je nespecifičnim bronhoprovokativnim testom izmjerena osjetljivost dišne sluznice u razdoblju izloženosti na radnom mjestu i tijekom bolovanja koja nije pokazala značajnu razliku u osjetljivosti između ta dva razdoblja. (Slika 4)

Komentar: U drugom prikazanom slučaju iznesen je slučaj peradara sa svakodnevnom višegodišnjom izloženošću organskoj prašini i kemijskim dišnim iritansima (amonijak, lijekovi). Bolesnik je imao dokazane astmatske tegobe koje je povezivao sa radnim mjestom. Organska prašina u čijem sastavu se nalaze bakterije, plijesni, endotoksin, perje, grinje, stočna hrana, stelja dokazano pospješuje upalu dišne sluznice alergijskim i/ili nealergijskim mehanizmima. Dijagnostička ispitivanja su isključila postojanje alergije na neprofesionalne i profesionalne alergene (perje kokoši i purana, grinje), a povećana reaktivnost dišne sluznice tijekom

profesionalne izloženosti u odnosu na razdoblje bolovanja nije utvrđena. Ovdje je ključnu ulogu u isključivanju profesionalne etiologije astme imao provedeni PEF-monitoring. Njegovom obradom i prikazom rezultata je jasno pokazano kako nema nikakve razlike u PEF-u između radnih i neradnih dana.



Slika 4. Slučaj 2. Prikaz rezultata provedenog PEF-monitoringa.

4.3. Slučaj 3: Pozitivan nalaz

Radna anamneza: Žena, starosti 40 godina, bivši pušač, NKV radnica sa ukupnim radnim stažem od oko 13 godina, od toga zadnjih 5 godina kao pomoćna radnica u proizvodnji plastičnih dijelova za motocikle i automobile. Iz službenog opisa poslova saznajemo da je pri radu izložena epoksidnim i poliesterskim smolama.

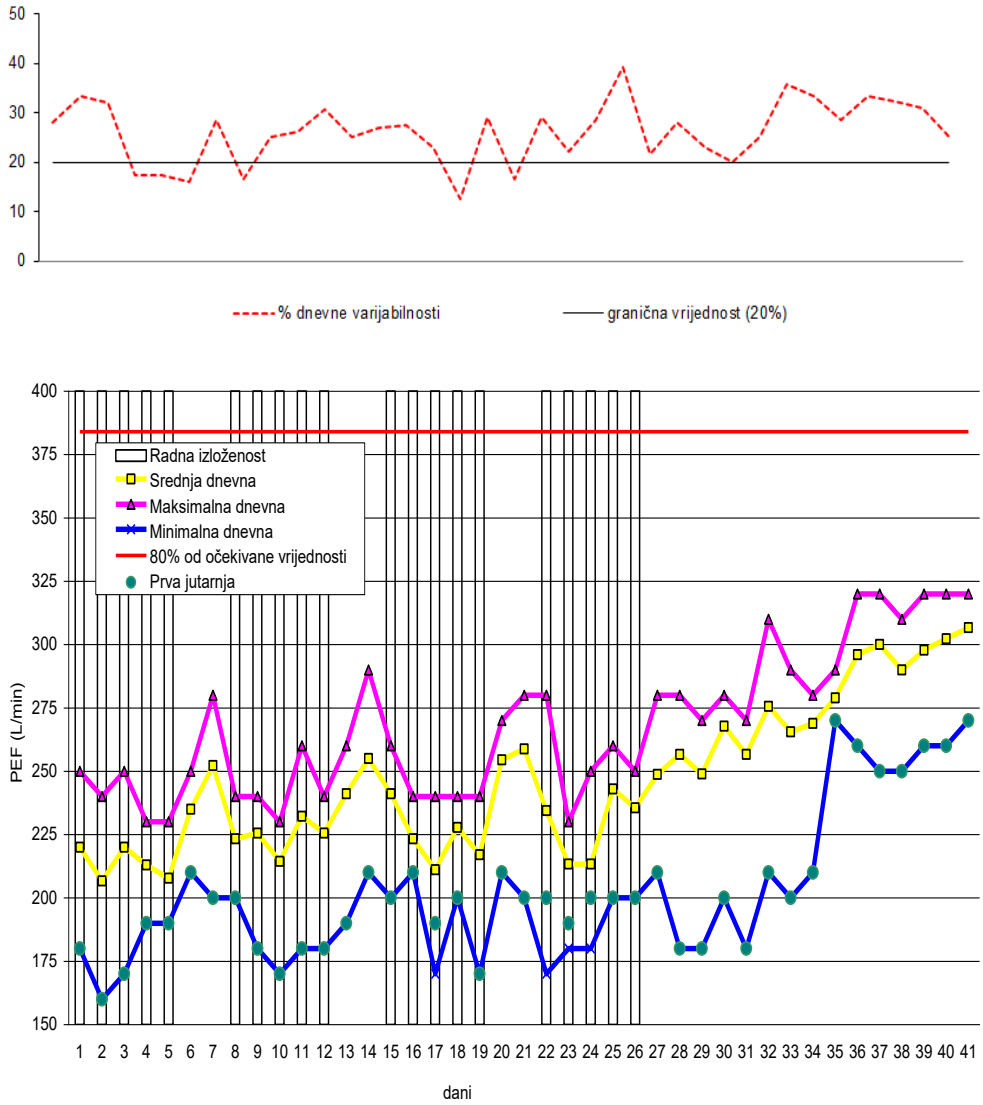
Osobna anamneza: U djetinjstvu i mladosti nije teže bolovala. Nakon 3 godine rada u proizvodnji plastičnih dijelova za motocikle i automobile javljaju joj se kožne promjene na šakama za koje je dijagnostički potvrđeno da se radi o profesionalnom alergijskom kontaktnom dermatitisu uzrokovanom kontaktnom senzibilizacijom na epoksidne smole. Bolesnica je zatim premještena na rad sa poliesterskim smolama, ali se poslovi koji uključuju rad sa epoksidnim i poliesterskim smolama odvijaju u istoj prostoriji. Kožne promjene joj se i dalje pogoršavaju na novom radnom mjestu, te joj se javlja začepljenost nosa i dispnoične tegobe u vidu otežanog disanja i zviždanja u prsima.

Dijagnostička obrada: Spirometrija je pokazala blage opstruktivne smetnje ventilacije na razini malih dišnih puteva uz pozitivan nespecifični bronhoprovokativni test i izrazito pozitivan bronhodilatatorni test. Provedeno kožno alergološko testiranje na standardne inhalacijske alergene bilo je negativno, a ukupni IgE je bio blago povišen. Od terapije je uzimala samo antihistaminik i inhalacijski bronhodilatator po potrebi.

PEF-monitoring: Proveden je PEF-monitoring tijekom 4 tjedna izloženosti na radnom mjestu i 2 tjedna godišnjeg odmora.Vrijednosti PEF-a kod bolesnice se cijelo razdoblje mjerenja nalaze ispod normale, tj. ispod 80% referentne vrijednosti (480 L/min). Tijekom boravka na radnom mjestu bilježe se niže srednje, minimalne i maksimalne dnevne vrijednosti PEF-a u odnosu na neradna razdoblja (vikendi i godišnji odmor), a izraziti oporavak vrijednosti PEF-a prati se u drugom tjednu godišnjeg odmora. Značajna dnevna varijabilnost PEF-a (> 20%) zabilježena je u cijelom razdoblju mjerenja, osim u dane prvog i trećeg vikenda te u jednom danu drugog radnog tjedna. Ovakav nalaz potkrijepljen je pogoršanjem kliničkog stanja bolesnice tijekom radne izloženosti i potrebom za uzimanjen inhalacijskog bronhodilatatora, te govori u prilog terapijski nedovoljno kontrolirane profesionalne astme. (Slika 5)

Komentar: Bolesnica je zadnjih 5 godina radila u uvjetima profesionalne izloženosti kemijskim štetnostima u vidu epoksidnih smola koji su poznati dišni i kožni profesionalni alergeni i iritansi, bez primjerenih zaštitnih sredstava koji podrazumijevaju uporabu zaštitne maske za nos i usta, te nitrilnih zaštitnih rukavica. Slučaj je zanimljiv jer je bolesnica najprije razvila profesionalni alergijski kontaktni dermatitis na epoksidne smole, ali pošto nastavlja raditi u istom radnom okolišu razvija i profesionalnu astmu. Astma je nedovoljno terapijski kontrolirana jer je uzimala samo antihistaminik i inhalacijski bronhodilatator po potrebi, a nalaz PEF-monitoringa je

pokazao da se vrijednosti PEF-a kontinuirano kreću ispod 80% referentne vrijednosti. U ovom slučaju je epikutanim testiranjem dokazana kontaktna senzibilizacija na epoksidne smole i time je potvrđena etiologija profesionalnog kontaktnog dermatitisa. Problem se javio kad se trebala dokazati etiologija profesionalne alergijske astme obzirom na nedostatak dijagnostičkih testova. Nije bilo moguće provesti alergološko testiranje metodom uboda na epoksidne smole, niti odrediti specifični serumski IgE na epoksidne smole, kao niti izvesti specifični bronhoprovokativni test na epoksidne smole. Stoga, iako temeljem svih provedenih dijagnostičkih i diferencijalno-dijagnostičkih postupaka postoji opravdana sumnja da se radi o alergijskoj astmi na epoksidne smole, u ovom slučaju možemo samo pretpostavljati da su epoksidne smole uzrok profesionalne astme (26).



Slika 5. Slučaj 3. Prikaz rezultata provedenog PEF-monitoringa

4.4. Slučaj 4: Sugestivan nalaz, uz teškoće u interpretaciji radi loše tehničke izvedbe mjerenja

Radna anamneza: Žena, starosti 47 godina, nepušač, zaposlena kao čistačica u mesnici i klaonici, sa ukupnim radnim stažem od oko 8 godina. Prema službenom opisu poslova priloženom od strane poslodavca svakodnevno je u kontaktu sa različitim sredstvima za čišćenje i dezinfekciju (kiseline, lužine, klorni spojevi, formaldehid, glutaraldehid) prostora klaonice, trgovine i ureda. Osobnu zaštitnu masku za lice s filterom koristi samo unatrag godine dana, ali se filteri na masci nisu nikad mijenjali.

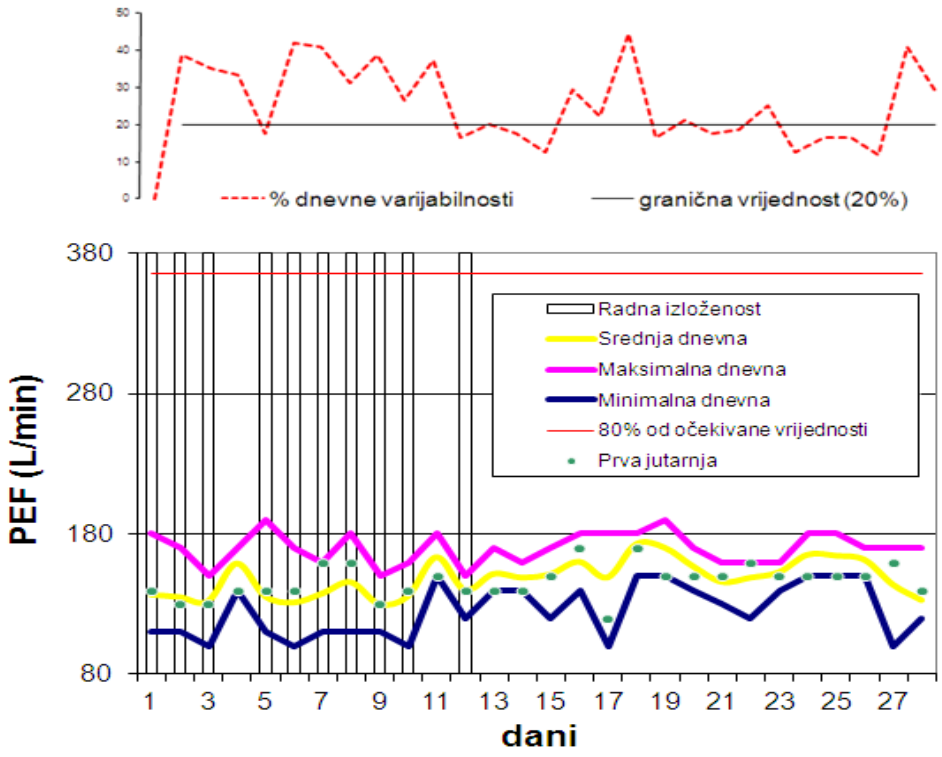
Osobna anamneza: Tijekom života nije teže bolovala. Unazad dvije godine kod nje se javlja otežano disanje. Bolesnica navodi da pri izloženosti jakim mirisima osjeća gušenje.

Dijagnostička obrada: Pulmološkom obradom joj je dijagnosticirana trajna astma nepovoljnog kliničkog tijeka i propisana antiasmatska terapija. Provedeno alergološko testiranje metodom uboda na standardne inhalacijske alergene bilo je negativno, a ukupni serumski IgE u granicama normale. Ubodni kožni test na formaldehid i glutaraldehid nije pokazao značajno pozitivnu kožnu reakciju. Nespecifični bronhoprovokacijski test metakolinom je bio pozitivan. Bakteriološka obada briseva nosa i ždrijela, kao i radiološka obrada paranazalnih sinusa nisu utvrdili infektivnih žarišta u gornjim dišnim putovima.

PEF-monitoring: U bolesnice je proveden PEF-monitoring tijekom 10 radnih dana i 2 tjedna bolovanja. Tijekom izloženosti na radnom mjestu i tijekom bolovanja bolesnica je redovito uzimala antiastmatsku terapiju. Vrijednosti PEF-a kod bolesnice se tijekom cijelog perioda mjerenja nalaze na oko 30% od referente vrijednosti (466 L/min) što upućuje na tehnički loše izvedena mjerenja pri čemu se ne vide značajne razlike u vrijednostima PEF-a između dana izloženosti i dana bolovanja. Značajna dnevna varijabilnost PEF-a zabilježena je u sve dane mjerenja na radnom mjestu, dok je tijekom 2 tjedna bolovanja dnevna varijabilnost PEF-a iznad 20% zabilježena samo u 4 dana. Stoga usprkos lošoj tehničkoj izvedbi mjerenja i prekratkom trajanju mjerenja na radnom mjestu, PEF monitoring možemo smatrati suspektnim u smislu dijagnoze profesionalne iritativne astme zbog razlika u učestalosti značajne dnevne varijabilnosti PEF-a tijekom radne izloženosti i perioda bolovanja. (Slika 6)

Komentar: Bolesnica je cijeli svoj radni staž (oko 8 godina) kao čistačica u mesnici i klaonici svakodnevno, bez adekvatne osobne zaštite, bila profesionalno izložena iritansima dišne sluznice (kiseline, lužine, formaldehid, klorni spojevi) i alergenima (formaldehid, glutaraldehid). Na izrazitu štetnost i astmogeni potencijal sredstava za čišćenje upozoravaju novija istraživanja (27). Kako dijagnostičkom obradom nije utvrđena senzibilizacija dišne sluznice na profesionalne alergene, proveden je PEF monitoring u svrhu povezivanja asmatskih tegoba sa izloženošću na radnom mjestu. Bolesnica je imala izražene astmatske tegobe, te je mjerenje

provela samo tijekom 10 dana izloženosti na radnom mjestu i 2 tjedna bolovanja. Izmjerene vrijednosti PEF-a govore u prilog loše tehničke izvedbe mjerenja sa dobivenim vrijednostima oko 30% od normale. Ako te vrijednosti usporedimo sa vrijednostima PEF-a sa istovremenog spirometrijskog nalaza bolesnice, koje se kreću oko 80% referentne vrijednosti, one upućuju na neadekvatno provođenje same tehnike mjerenja ili na namjerno simuliranje od strane bolesnice kako bi nas uvjerila u težinu svojih tegoba. Zahvaljujući istodobnom prikazu dnevne varijabilnosti koja pokazuje veća odstupanja u radne dane u odnosu na neradne, možemo ovakav nalaz proglasiti suspektnim u smislu dijagnoze profesionalne astme. Pritom treba još jednom istaknuti važnost adekvatnog trajanja PEF-monitoringa od 4 radna i 2 neradna tjedna jer duljim peridom mjerenja dobivamo realniji prikaz kretanja astmatskih tegoba kod radnika. Također bi naglasili potrebu međusobne komunikacije liječnika i bolesnika uz povremene provjere pravilnog tehničkog izvođenja mjerenja PEF-a tijekom cijelog procesa.



Slika 6. Slučaj 4. Prikaz rezultata provedenog PEF-monitoringa.

4.5. Slučaj 5: Pozitivan nalaz, uz otežanu interpretaciju testa radi premalog broja mjerenja u danu

Radna anamneza: Žena, starosti 54 godine, nepušač, po zanimanju ekonomski tehničar, sa ukupnim radnim stažem od oko 34 godine, sve na radnom mjestu tehničara pripreme rada u tvornici sredstava za pranje, kozmetičkih i kemijskih proizvoda. Iz službenog opisa poslova priloženog od strane poslodavca saznajemo da bolesnica obavlja administrativne poslove uz računalo, ali svakodnevno oko 2 sata tijekom radne smjene provodi obilazeći skladište repromaterijala radi pripreme sirovina i ambalaže za proizvodnju.

Osobna anamneza: Tijekom života nije teže bolovala. Astmatične tegobe počinju se javljati prije 17 godina, te je od tada kontinuirano pod kontrolom i liječenjem pulmologa. Prema nalazu pulmologa radi se o vrlo teškoj trajnoj astmi ovisnoj o kortikosteroidima, nepovoljnog, progresivnog kliničkog tijeka. Uz trajnu inhalacijsku terapiju, bolest često zahtijeva i sistemsku kortikosteroidnu terapiju, te povremena bolnička liječenja. Bolesnica navodi da joj astmatične tegobe izrazito pogoršava boravak na radnom mjestu gdje je posredno izložena udisanju prašina i para kemikalija koje koriste u tvornici.

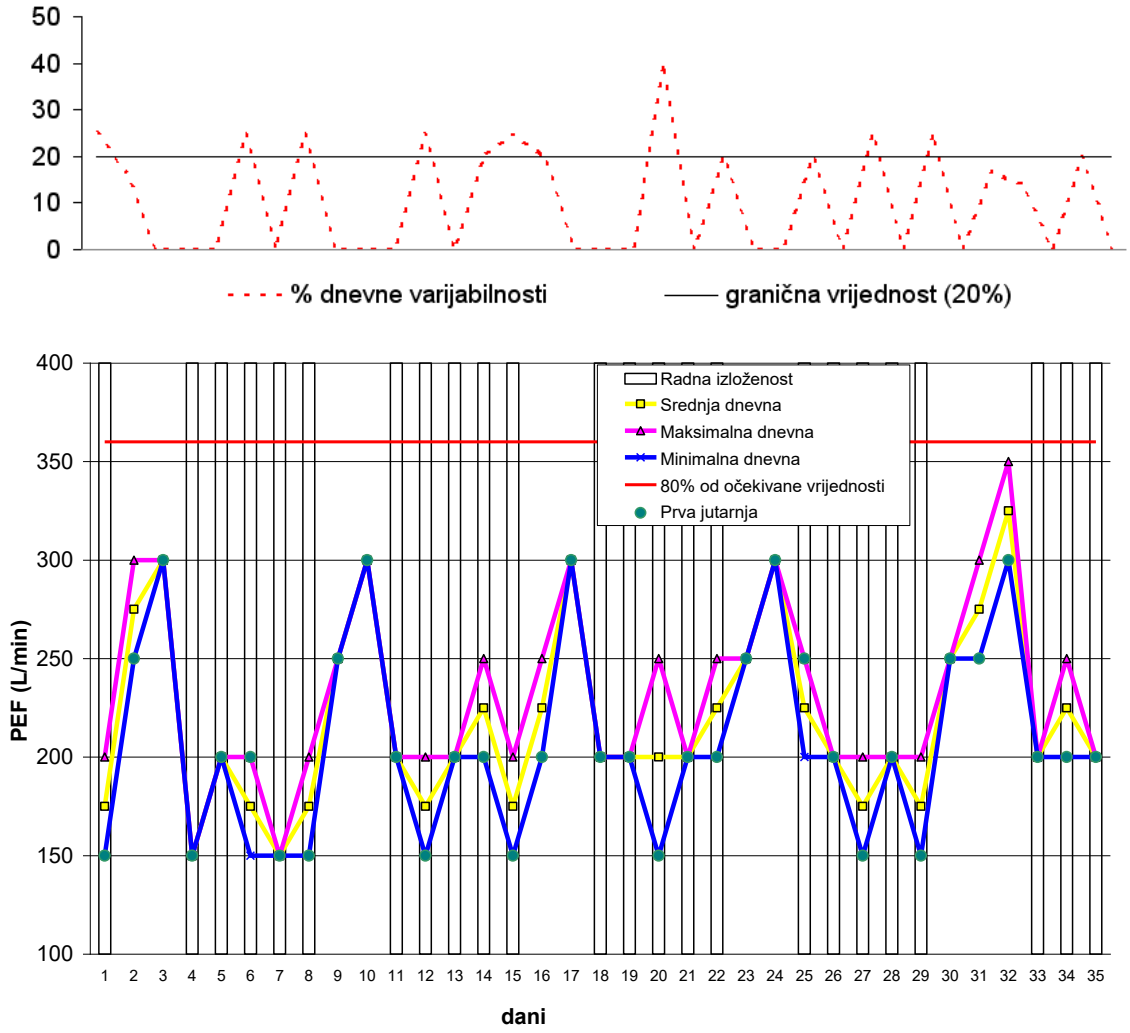
Dijagnostička obrada: Tijekom pulmološke obrade nije utvrđena senzibilizacija na uobičajene inhalacijske alergene, a ukupni IgE je bio blago povišen (148 kU/L). Radi procjene povezanosti radnih uvjeta s postojećim zdravstvenim stanjem, prema dostavljenim sigurnosno-tehničkim listovima je napravljeno toksikološko mišljenje o mogućim zdravstvenim učincima kemikalija kojima je izložena na radnom mjestu. Toksikološko mišljenje je govorilo u prilog profesionalne izloženosti mnoštvu kemikalija sa izraženim iritativnim djelovanjem na dišnu sluznicu (aldehidi, alkoholi, kiseline, klorni dezinficijensi, smjese mirisa, vodikov peroksid). Senzibilizacijsko djelovanje na dišnu sluznicu pri tome imaju aldehidi (formaldehid, glutaraldehid, benzaldehid), pa je kod bolesnice provedeno alergološko kožno testiranje koje je pokazalo granično pozitivne kožne reakcije na formaldehid i glutaraldehid. Pripravak benzaldehida ne postoji zbog njegove visoke iritativnosti.

PEF monitoring: Po uputama pulmologa, bolesnica je provela kontinuirano mjerenje PEF-a tijekom 4 radna tjedna i 5 neradnih vikenda, s time da je mjerenja vršila samo dva puta dnevno, ujutro u 6h prije početka posla, te navečer u 20h. Tijekom cijelog razdoblja mjerenja PEF-a redovito je uzimala antiastmatsku terapiju. Sva mjerenja pokazala su vrijednosti PEF-a daleko ispod 80% referentne vrijednosti (450 L/min) što je u skladu sa dijagnozom teške trajne astme. Tijekom boravka na radnom mjestu bilježe se niže dnevne vrijednosti PEF-a u odnosu na neradno razdoblje. U dane vikenda nakon tjedna radne izloženosti redovito se bilježi oporavak svih vrijednosti PEF-a u odnosu na vrijednosti od petka. Značajna dnevna varijabilnost PEF-a (> 20%) zabilježena je sredinom i krajem sva 4 radna tjedna, dok je u dane vikenda te

početkom radnih tjedana ispod 20%. Ovo potvrđuje povezanost astmatskih simptoma sa radnim mjestom bolesnice uz napomenu da praćenje vrijednosti PEF-a nije provedeno standardnom procedurom koja zahtjeva mjerenja svaka 2 sata tijekom dana, već je ispitanica provela mjerenja samo 2 puta dnevno, što umanjuje valjanost ove pretrage. (Slika 7)

Komentar: Bolesnica cijeli radni vijek, oko 34 godine, radi na radnom mjestu tehničara pripreme rada u tvornici sredstava za pranje, kozmetičkih i kemijskih proizvoda. Svakodnevno je oko 2 sata tijekom radne smjene izložena udisanju prašina i para kemikalija koje se koriste u tvornici. Astmatske tegobe prije postavljanja dijagnoze profesionalne astme kod nje u usporedbi sa ostalim slučajevoma traju najdulje, ukupno 17 godina, te se razvija vrlo teški oblik astme ovisne o kortikosteroidima nepovoljnog kliničkog tijeka. Da se radi o vrlo teškom obliku astme vidljivo je i iz vrijednosti PEF-a tijekom cijelog razdoblja mjerenja. Ovim slučajem smo htjeli pokazati otežanu interpretaciju nalaza PEF-monitoringa kod premalog broja mjerenja vršnog protoka zraka u danu. Razlog zbog kojeg je radnica provodila mjerenje samo dva puta dnevno (ujutro u 6h prije početka posla, te navečer u 20h) je taj što nije bila adekvatno educirana o samostalnom provođenju mjerenja od strane specijaliste medicine rada i sporta, već je PEF-metar dobila tijekom hospitalizacije na pulmologiji. Mjerenje je provedeno kroz puna 4 radna tjedna, ali nije provedeno na samom radnom mjestu u direktnoj izoženosti štetnosti. Zanimljivo bi bilo vidjeti razliku između vrijednosti PEF-a na radnom mjestu kad obavlja administrativne poslove i kad obilazi skladište repromatetrijala. Iako bolesnica u tenutku mjerenja PEF-a nije bila na radnom mjestu, boravak u radnoj izloženosti nekoliko sati ranije doveo je do pada vrijednosti PEF-a u odnosu na dane vikenda. Dinamika dnevne varijabilnosti tijekom radnog razdoblja i dana vikenda je i u ovom slučaju bila značajna za proglašavanje astme profesionalnom. Ujedno je vidljivo kako i kod primjene inhalatorne kortikosteroidne terapije postoji razlika u vijednostima PEF-a između radnih i neradnih dana. U ovom slučaju nedostaje dvotjedno mjerenje izvan radne izloženosti koje bi dalo još realniju sliku stanja dišne funkcije u dane izostanka sa posla. Neprovođenje standardnog protokola PEF-monitoringa umanjuje vrijednost ove pretrage. Ovaj primjer nam ujedno ukazuje kako je često važno tijekom dijagnostike i prijave profesionalne astme napraviti i priložiti kliničko-toksikološko mišljenje o štetnostima sa kojim radnik dolazi u kontakt na radnom mjestu i u radnom okolišu. Bolesnica je u skladištu bila izložena velikom broju kemijskih štetnosti, ali je toksikološko mišljenje izdvojilo štetnosti sa učinkom na dišnu sluznicu koje su mogle dovesti do razvoja profesionalne astme te time olakšalo sam proces dijagnostike. Pozitivna dijagnostička obrada (granično pozitivan kožni test na formaldehid i glutaraldehid , povišeni ukupni IgE i pozitivan nalaz PEF monitoringa) i negativna diferencijalno-dijagnostička obrada je utvrdila da izloženost kemikalijama na radnom mjestu, čak i u dozvoljenim koncentracijama, dovodi do izrazitog pogoršanja simptoma astme

kod bolesnice, što je očekivano u slučaju postojanja senzibilizacije dišne sluznice na profesionalne alergene, te obzirom na tijek i stadij bolesti.



Slika 7. Slučaj 5. Prikaz rezultata provedenog PEF-monitoringa.

4.6. Slučaj 6: Pozitivan nalaz, uz otežanu interpretaciju testa radi prekratkog mjerenja tijekom radne izloženosti

Radna anamneza: Muškarac, starosti 40 godina, puši do 10 cigareta dnevno, po zanimanju elektrotehničar, pretežiti dio radnog staža (oko 17 godina) radi kao antikorozist. Iz službenog opisa poslova priloženog od strane poslodavca saznajemo da je bolesnik prilikom rada profesionalno izložen iritansima dišne sluznice u vidu epoksidnih smola i organskih otapala, gdje su epoksidne smole ujedno i profesionalni alergen.

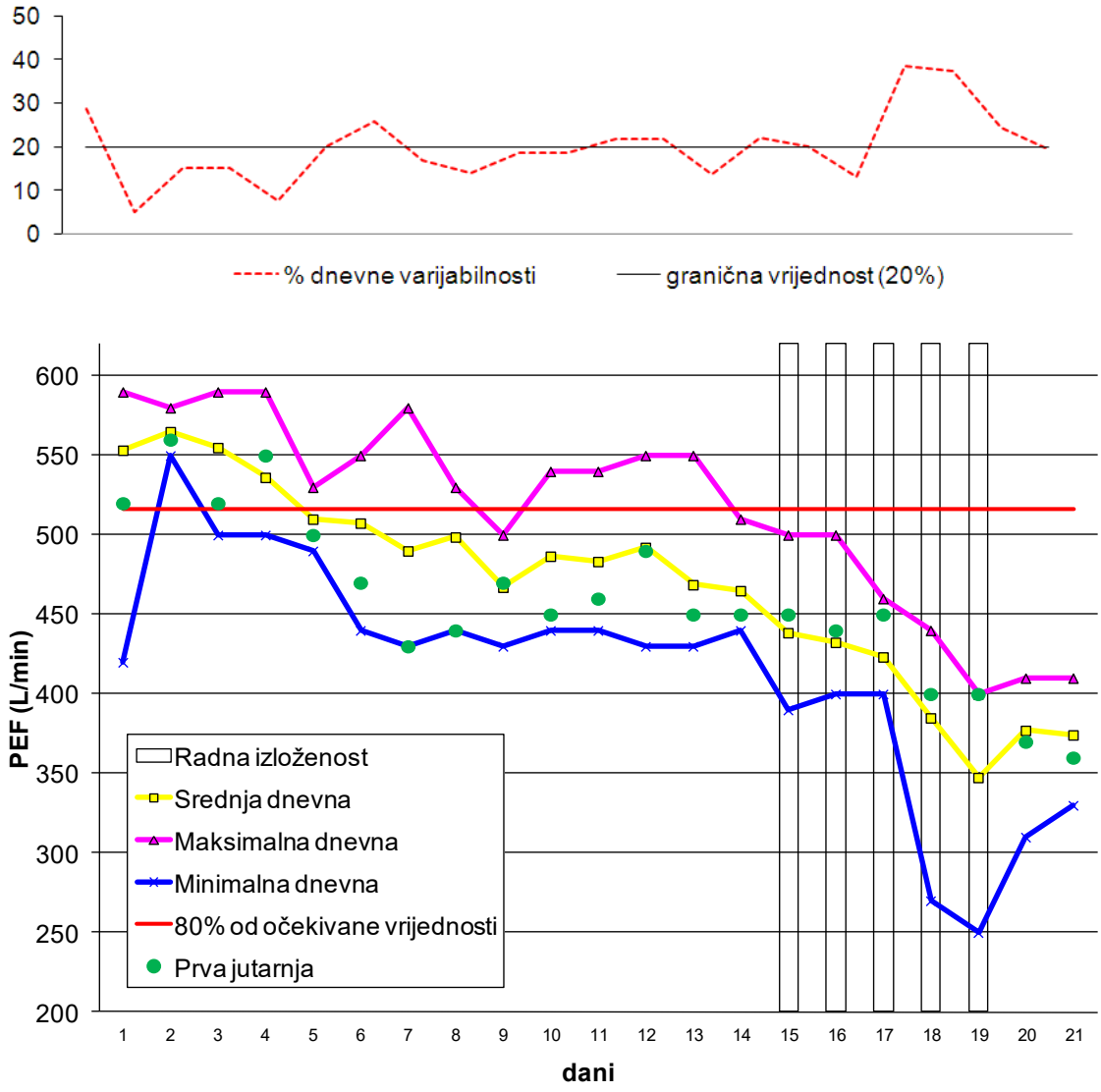
Osobna anamneza: Tijekom života nije teže bolovao. Unazad četiri godine, nakon ekspozicije nekim bojama na radnom mjestu, javlja mu se podražajni kašalj i osjećaj gušenja praćen sviranjem u prsima. Simptomi se povuku nakon prestanka rada sa bojama.

Dijagnostička obrada: Pulmološka obrada postavlja sumnju na profesionalnu astmu i propisuje se terapija kratkodjelujućim bronhodilatatorom po potrebi. Ubodni test na inhalacijske alergene je bio negativan, a ukupni IgE povišen (309 IU/ml). Nespecifični bronhoprovokacijski test sa metakolinom je pokazao graničnu hiperreaktivnost bronha. Radiološka obrada pluća i paranazalnih sinusa je bila uredna, kao i bakteriološki brisevi nosa i ždrijela. Epikutano testiranje sa standardnim kontaktnim alergenima pokazalo je kontaktnu senzibilizaciju na nikal sulfat, dok su ostali kontaktni alergeni, uključujući i epoksidne smole, bili negativni.

PEF monitoring: U bolesnika je provedeno kontinuirano mjerenje PEF-a tijekom 2 tjedna bolovanja i tijekom 1 tjedna izloženosti na radnom mjestu. Vrijednosti PEF-a kod bolesnika se uglavnom nalaze ispod 80% referentne vrijednosti (516 l/min) i na bolovanju i tijekom boravka na radnom mjestu ali se bilježe niže srednje, minimalne i maksimalne dnevne vrijednosti PEF-a tijekom boravka na radnom mjestu u odnosu na bolovanje. Vrijednosti PEF-a padaju u periodu od ponedjeljka do petka u radnom tjednu sa najnižim srednjim, minimalnim i maksimalnim vrijednostima PEF-a zabilježenim u petak. U dane vikenda nakon tjedna radne izloženosti bilježi se polagani oporavak svih vrijednosti PEF-a u odnosu na vrijednosti od petka. Tijekom izloženosti na radnom mjestu utvrđena je i značajna dnevna varijabilnost PEF-a. Granična dnevna varijabilnost zabilježena je tijekom 2 dana bolovanja, dok je u ostale dane bolovanja bila ispod 20%. Ovakav nalaz potkrijepljen je potrebom za uzimanjem bronhodilatatorne terapije tijekom radne izloženosti, a koja nije bila potrebna tijekom neradnog perioda. Uzimajući u obzir anamnestičke podatke i provedenu dijagnostičku i diferencijalno-dijagnostičku obradu te priložene podatke o radnom mjestu bolesnika, zaključujemo da se kod bolesnika radi o profesionalno uvjetovanoj iritativnoj astmi. (Slika 8)

Komentar: Bolesnik je gotovo cijeli radni vijek (17 godina) profesionalno izložen udisanju para i čestica boja koje sadrže kemijske štetnosti u vidu epoksidnih smola i organskih otapala. Te kemikalije mogu uzrokovati astmatske tegobe, s time da organska otapala imaju samo iritativno

djelovanje na dišnu sluznicu, a epoksidne smole osim iritativnog djelovanja imaju i senzibilizacijsko djelovanje. Kako provedenim epikutanim testiranjem nije utvrđena senzibilizacija na epoksidne smole, a alergološko testiranje kožnim testom ubodom, određivanje specifičnog serumskog IgE i provođenje specifičnog bronhoprovokativnog testa na epoksidne smole u Republici Hrvatskoj nije dostupno, pristupilo se provođenju PEF-monitoringa radi utvrđivanja iritativnog djelovanja navedenih kemikalija na dišnu sluznicu. Bolesnik je, nažalost, zbog izrazitog pogoršanja astmatskih tegoba sa potrebom uzimanja kratkodjelujućeg brohodilatatora tri puta dnevno, na radnom mjestu izdržao samo tjedan dana. Pozitivan nalaz PEF monitoringa je potvrđen padom vrijednosti PEF-a i značajnom dnevnom varijabilnosti tijekom radne izloženosti.



Slika 8. Slučaj 6. Prikaz rezultata provedenog PEF-monitoringa

5. RASPRAVA

Ovaj rad je napisan sa ciljem poticanja liječnika na češće prepoznavanje i dijagnosticiranje profesionalne astme. Naglasak je stavljen na češće provođenje praćenja vršnog ekspiratornog protoka zraka kao jedne od temeljnih dijagnostičkih metoda prilikom dijagnosticiranja profesionalne astme. Važnost PEF-monitoringa pokušala se objasniti kroz šest prikazanih slučajeva dijagnosticiranja profesionalne astme.

PEF-monitoring se preporučuje kao inicijalna dijagnostička metoda za potvrđivanje profesionalne astme u brojnim smjernicama (3,10,15,28). Zadnje revidirane GINA (eng. *Global Initiative for Asthma*) smjernice iz 2017.godine preporučuju PEF-monitoring kao koristnu metodu za procjenu težine astme, praćenje odgovora na liječenje, praćenje egzacerbacija i pomoć u identifikaciji okidača pogoršanja astmatskih simptoma, pogotovo na radnom mjestu (29). Europsko respiratorno društvo (eng. *European Respiratory Society*, ERS) u svojim smjernicama navodi da je PEF-monitoring najpouzdanija metoda za povezivanje astme sa radnim mjestom (15). Savjetuje se da se PEF-monitoringu podvrgnu svi radnici s respiratornim simptomima izloženi astmogenim čimbenicima na radnom mjestu (9).

Prednosti PEF-monitoringa su da je to jednostavna i dostupna metoda, te je cjenovno prihvatljiva. PEF-metar koji se koristi za provođenje mjerenja se lako prenosi, ne zahtjeva električnu energiju i idealan je za samostalno praćenje bronhoopstrukcije bolesnika u izloženosti na radnom mjestu. Pozitivan test ukazuje na povezanost promjene plućne funkcije s radnom izloženošću i čini važan dio dijagnostičkog procesa utvrđivanja profesionalne astme. Kao najčešći nedostaci ove metode navode se manjak suradljivosti od strane ispitanika, mogućnost lažiranja rezultata i duljina trajanja provođenja ove pretrage (19). Najveći nedostatak ove metode je da se njome ne može utvrditi uzrok astme, tj. ne razlikuje profesionalnu astmu od astme pogoršane na radu. Metoda je subjektivna jer ovisi o interpretaciji liječnika, nema standardizirane metode za interpretaciju rezultata, a mjerenja provode sami radnici pa su moguće namjerne i nenamjerne manipulacije rezultatima mjerenja.

U literaturi je malo radova napisano o načinu provođenja standardne metode PEF-monitoringa prilikom dijagnosticiranja profesionalne astme. Jedini dostupni članak koji detaljno opisuje samu metodu i standarde za njeno provođenje napisan je 1995.godine u obliku zajedničkog stručnog dogovora europskih i američkih alergoloških, imunoloških i pulmoloških društava (30). Kao član tog stručnog društva ističe se i dr.sc. Jasminka Godnić-Cvar, jedna od autorica knjige koja je temelj za provođenje PEF-monitoringa u hrvatskim stručnim krugovima, pa tako i za prikaz slučajeva u ovome radu (20).

Dijagnostički centri diljem svijeta različito prikazuju i interpretiraju PEF-monitoring u dijagnostici profesionalne astme. U ovome radu je upotrebljena standardna vizualna metoda sa

kompjuterskim crtanjem grafova. Negdje se grafovi još uvijek crtaju ručno i interpretiraju vizualno, a postoje i kompjuterski programi koji automatski očitavaju, crtaju i interpretiraju podatke statističkim i nestatističkim metodama. Jedan od razloga što je broj registriranih bolesnika oboljelih od profesionalne astme veći u zemljama zapadne Europe je svakako i raširena uporaba OASYS (eng. *Occupational Asthma System*) kompjutorskog programa koji uvelike olakšava provođenje PEF-monitoringa. Navedeni kompjuterski program pridonosi jednostavnijoj dijagnostičkoj objektivizaciji profesionalne astme. Lako je dostupan putem interneta i besplatan za instaliranje, pa ga u Velikoj Britaniji koristi sve više zdrastvenih radnika uključenih u dijagnostiku profesionalne astme (31). OASYS je osmislio i razvio 1995. godine Gannon sa suradnicima (32,33). Temelj programa je interpretacija ručno crtanih rezultata PEF-monitoringa putem diskriminirajuće analize koja pokazuje da li kompleksi posao-odmor-posao i odmor-posao-odmor pokazuju povezanost sa izloženošću na radnom mjestu. Kasnije su napravljene poboljšane verzije OASYS programa sa novijim analizama poput ABC score (eng. *Area Between Curves*) (34) i analize prema vremenskim točkama (eng.*timepoint analysis*) (35). Upotreba OASYS i sličnih kompjuterskih programa umanjuje mogućnost subjektivne pogreške u interpretaciji PEF-monitoringa te olakšava provođenje i interpretaciju kod onih sa manje iskustva na ovom polju (32,34, 36, 37).

Mnoga istraživanja potvrđuju da je u slučaju suspektne profesionalne astme potrebno provesti PEF-monitoring, no još uvijek postoje nesuglasice o optimalnoj frekvenciji i trajanju PEF-monitoringa. Ranije preporuke su bile da je u slučaju pozitivnog nalaza PEF-monitoringa potrebno mjerenje provesti minimalno 2 tjedna na radnom mjestu i 2 tjedna izvan radnog mjesta, a u slučaju negativnog nalaza minimalno 2 tjedna na radnom mjestu i 10 dana izvan radnog mjesta (38). Američki stručnjaci danas najčešće bolesnicima daju upute da provode PEF monitoring svaka 2-3 sata u trajanju od 4 tjedna uključujući radne i neradne dane (10). Britanski stručnjaci u svojim smjernicama preporučuju da se svakome radniku kod kojeg se sumnja na postojanje profesionalne astme, provede PEF-monitoring na radnom mjestu u trajanju od najmanje četiri puta dnevno kroz minimalno tri tjedna (3) ERS predlaže i minimum kriterija za provođenje PEF-monitoring prema kojima mjerenje treba provoditi ≥3 tjedna tijekom uobičajenog rada uz mjerenja minimalno 4 puta dnevno ili 8 radnih dana i 3 dana odmora sa mjerenjima svaka 2 sata (15). Brojna istraživanja potvrđuju da razdoblje provođenja PEF-monitoringa dulje od 4 tjedna povećava vrijednost testa. (35,39,40). Malo i suradnici proveli su istraživanje na 74 bolesnika o broju potrebnih izmjerenih PEF-ova tijekom dana. Došli su do rezultata da je za prihvatljivu osjetljivost i specifičnost testa potrebno minimalno četiri mjerenja dnevno. U usporedbi sa mjerenjima koja se provode svaka dva sata, mjerenje PEF-a četiri puta dnevno dovodi do bolje suradljivosti pacijenata i vjerodostojnijih vrijednosti (41). Tijekom dana je potrebno izmjeriti najmanje četiri PEF-a u otprilike jednakim vremenskim razmacima: 1.

nakon buđenja, 2. sredinom dana, 3. na kraju radne smjene i 4. prije spavanja (ili prilagođena vremena za noćne i smjenske radnike) (10). Moscato i suradnici tvrde da je u slučaju jasno normalnih ili jasno abnormalnih vrijednosti PEF-a dovoljno dva do tri mjerenja na dan, ali kod varijabilne astme i malih razlika između PEF-ova na radnom mjestu i izvan radnog mjesta potrebno je snimiti više mjerenja (30). Istraživanje provedeno sa OASYS programom je pokazalo da je za optimalnu osjetljivost i specifičnost potrebno snimiti najmanje četiri PEF-a dnevno kroz tri uzastopna dana u jednom radnom tjednu, te da moraju biti obuhvaćena najmanje 3 kompleksa (npr.posao-odmor-posao), zbog čega je mjerenje potrebno provesti kroz oko 3 radna tjedna (39). Kako bi se suradljivost pacijenata poboljšala, uz osjetljivost 69% i specifičnost 100%, prilikom upotrebe ABC *score*-a i OASYS programa preporuka je provođenja snimanja svaka 2 sata tijekom budnosti kroz 8 radnih dana i 3 dana odmora (34). Za vizualnu analizu PEF-monitoringa se preporučuju minimalni kriteriji trajanja od 2 tjedna na poslu i 2 tjedna izvan posla sa snimanjima 4 i više puta tijekom dana (22,41).

Gannon i suradnici su istraživali utjecaj broja mjerenja PEF-a tijekom dana na procjenu diurnalne varijabilnosti. Uspoređivali su izračun diurnalne varijabilnosti upotrebom od 2 do 10 mjerenja PEF-a dnevno. Zaključuju da su za točnu procjenu dnevne varijabilnosti potrebna najmanje 4 mjerenja PEF-a jednoliko raspoređena kroz razdoblje budnosti tijekom dana (42). Pritom su dnevnu varijabilnost izračunavali kao razliku najviše i najniže vrijednosti podijeljenu sa predviđenom vrijednošću. Naglasila bih potrebu za stručnim usuglašenjem načina izračunavanja i graničnih vrijednosti dnevne varijabilnosti, radi usklađivanja dobivenih reziltata i lakše interpretacije literature.

Posljednje dostupne i revidirane smjernice za dijagnostiku i upravljanje profesionalnom astmom su iz 2016. godine napisane od strane Američkog fakulteta za medicinu rada i okoliša (eng. *American College of Occupational and Environmental Medicine*, ACOEM) (10) te 2012.godine od strane Europskog respiratornog društva (eng. *European Respiratory Society*, ERS) (15). Smjernice ERS-a u obzir uzimaju i implementiraju od ranije postojeće smjernice za prevenciju profesionalne astme Britanske zaklade za istraživanja u medicini rada (eng. *British Occupational Health Research Foundation,* BOHRF) iz 2010.godine (3), Američkog fakulteta pulmologa (eng. *American College of Chest Physicians*, ACCP) iz 2008. godine (28) i Agencije za istraživanje i kvalitetu zdravstvene zaštite (eng. *Agency for Healthcare Research and Quality*, AHRQ) iz 2005.godine (43). Koncipirane su tako da daju odgovor na pet ključnih pitanja vezanih za kontrolu profesionale astme koristeći pritom dokaze preuzete iz opsežnog sistematičnog pregleda dostupne literature. Zadnje dostupne smjernice ACOEM-a iz 2016.godine u dijagnostičkom postupku povezanosti astme sa radnim mjestom preporučuju PEF-monitoring kao inicijalnu metodu procjene kod bolesnika sa potvrđenom dijagnozom astme. Pritom je PEF-monitoring potrebno provesti u trajanju od 2 do 4 tjedna tijekom i izvan

radne izloženosti. Pozitivnim testom se smatra pad PEF-a od ≥20% na radnom mjestu u odnosu na vrijednosti PEF-a izvan radne izloženosti (10).

Anees i suradnici su istraživali kojim indeksom PEF-varijabilnosti najbolje razlučujemo radnike oboljele od profesionalne astme od radnika oboljelih od neprofesionalne astme, te preporučuju da se u tu svrhu koristi razlika između srednje dnevne vrijednosti tijekom svih dana radne izloženosti i srednje dnevne vrijednosti tijekom svih dana izvan radne izloženosti. Autori navode da se osjetljivim pokazateljem profesionalne astme u to smislu može smatrati srednja dnevna vrijednost PEF-a izmjerenog tijekom radne izloženosti koja je za najmanje 16 l/min veća u odnosu na srednju dnevnu vrijednost PEF-a izmjerenog tijekom neradnog razdoblja (40). Pri tome su u svome istraživanju kao graničnu vrijednost za utvrđivanje patološkog indeksa dnevne varijabilnosti uzeli ≥7% uz osjetljivost od samo 27%, što je puno niža granična vrijednost u odnosu na ≥20% koja je korišteno u ovome radu.

Da se PEF-monitoring mora provesti prilikom svake sumnje na profesionalnu astmu zaključak je i turskih znanstvenika u zadnjem dostupnom istraživanju objavljenom u studenom 2017.godine. Istraživanje je provedeno od studenog 2013. godine do lipnja 2016.godine na 214 ispitanika sa sumnjom na astmu povezanu sa radom. Povezanost astme sa radnim mjestom je nađena kod 78 ispitanika, od kojih je kod 54 ispitanika obradom dijagnosticirana profesionalna astma, a kod 24 ispitanika astma pogoršana radom. Zanimljiv podatak je da su istraživači došli do rezultata da je od njih 78 čak 25 ispitanika (32.1%) imalo prateći alergijski rinitis, 13 (16,7%) alergijski dermatitis, a 8 (10%) obje bolesti (44). Alergijski profesionalni rinitis često i do godine dana prethodi pojavi profesionale astme, te je važan upozoravajući faktor na prisutnost astmogenog čimbenika na radnom mjestu (29)

Neki autori su predlagali da se za monitoring astme upotrebljava spirometrijski parameter FEV_1 koji daje uvid u prohodnost velikih i malih dišnih puteva, dok je PEF osjetljiviji za prohodnost velikih dišnih puteva obzirom da se mjeri na početku izdisaja. Leroyer i suradnici su uspoređivali rezultate serije PEF-monitoringa i serije FEV_1 u dijagnostici profesionalne astme. Uspoređujući rezultate mjerenja serije PEF-a i serije FEV_1, koje su provodili ispitanici samostalno bez nadzora liječnika, došli su do zaključka da FEV_1-monitoring nije ništa precizniji od PEF-monitoringa. Provođenje FEV_1 manevra puno je kompleksnije od provođenja PEF manevra. U uvjetima gdje bolesnik samostalno provodi monitoring, PEF je mnogo jednostavniji za izvesti, te se uz manje grešaka prilikom provođenja postupka dobiju gotovo jednaki rezultati kao pri provođenju FEV_1-monitoringa (19). U kontroliranim uvjetima i pod nadzorom liječnika FEV_1 se koristi kao parameter promjene stupnja bronhoopstrukcije prilikom provođenja nespecifičnog i specifičnog bronhoprovokacijskog testa. U dijagnostici profesionalne astme neki koriste mjerenje FEV_1 i/ili PEF-a samo prije i poslije radne smjene (eng.*cross- shift*), te izolirano praćenje promjena u nespecifičnom bronhoprovokacijskom testu nakon 2 tjedna izvan

izloženosti, ali ovi testovi su se pokazali manje specifični i manje osjetljivi od PEF-monitoringa (5,15,45,46). Izolirano mjerenje promjena u plućnoj funkciji samo prije i poslije radne smjene ne preporučuje se za potvrđivanje ili isključivanje profesionalne astme (9).

Istražujući kolika je točnost i iskoristivost PEF-monitoringa provedenih samostalno od strane radnika, autori su uglavnom došli do zaključka da je u dvije trećine bolesnika PEF-monitoring adekvatno proveden i prihvatljiv za interpretaciju od strane liječnika (19,22,24,47,48,49). Mjerenja PEF-a su kvalitetnija i točnija ako se pacijentima usmeno i pismeno daju točne upute o načinju provođenja mjerenja i bilježenja podataka. Usmene upute u kombinaciji sa pismenim uputama povećavaju udio adekvatno vraćenih PEF-monitoringa na 85% u usporedbi sa 56% adekvatnih snimaka kod izostanka usmenih uputa (49). Smanjenje pogrešaka prilikom provođenja PEF-monitoringa moguće je postići sa češćim reevaluacijama i kontrolama uvježbanosti postupka (50).

Najopsežniji pregledni članak o specifičnosti i osjetljivosti PEF-monitoringa napisali su Moore i suradnici 2009. godine. Autori su temeljem sistematičnog pregleda sveukupno 80 članaka došli do rezultata da je osjetljivost PEF-monitoringa 82% (95% CI 76-90%), a specifičnost 88% (95% CI 80-95%), te da je PEF-monitoring reproducibilan, osjetljiv i specifičan dijagnostički test za profesionalnu astmu uz uvjet da smo upoznati sa mogućim greškama prilikom izvođenja i interpretacije testa (22). Osjetljivost i specifičnost PEF-monitoringa u dijagnozi profesionalne astme prema smjernicama BOHRF ovisi o tri komponente: broju uključenih radnih tjedana, broju radnih dana u tjednu i broju mjerenja PEF-a tijekom dana (3).

U ovom radu su prilikom izvođenja PEF-a bolesnici stajali. McCoy i suradnici su 2010.godine objavili istraživanje u kojem zaključuju da se vrijednosti PEF-a ne razlikuju značajno obzirom na to da li ispitanici sjede ili stoje prilikom mjerenja PEF-a (51). Postoji nekoliko fizioloških faktora koji određuju PEF: volumen pluća koji je određen dimenzijama toraksa i stasom, elasticitet pluća, snaga i koordinacija ekspiratornih mišića. Od patofizioloških faktora koji utječu na PEF navode se opstrukcija intrapulmonalnih i ekstrapulmonalnih dišnih putova, te neurološki poremećaji (52). Novija istraživanja pokazuju da je vrijednost PEF-a određena prvenstveno mehanizmom ograničenog protoka zraka, te da PEF ne ovisi toliko o odnosu između sile i brzine rada respiratornih mišića (53).

Kao moguće greške prilikom izvođenja i interpretacije PEF-monitoringa navode se neadekvatno provođenje PEF-manevra, mijenjanje antiastmatske terapije i akutna respiratorna infekcija (22). Pacijente je važno upozoriti da akutna respiratorna infekcija može znatno smanjiti vrijednosti PEF-a, te da obavezno zabilježe u dnevnik ukoliko se razbole uslijed provođenja testa.

Kako bi se podaci o mjerenjima PEF-monitoringa adekvatno interpretirali potrebno je da astma bude terapijski stabilizirana. Provođenje PEF-monitoringa je vremenski zahtjevno i nije provedivo ako bolesnikova astma nije terapijski regulirana jer u protivnom zbog stalno prisutnih

simptoma astme bolesnik ni ne može raditi na svom radnom mjestu. Idealno bi bilo kad bi se PEF-monitoring proveo prije započinjanja bilo kakve terapije. To je u praksi teško izvedivo jer pacijenti uglavnom dolaze sa već postavljenom dijagnozom astme i uvedenom terapijom. Malo i suradnici su pokazali da upotreba uobičajenih antiastmatskih lijekova ne utječe na specifičnost i osjetljivost PEF-monitoringa (41). Tijekom provođenja PEF-monitoringa nema potrebe za prekidanjem antiastmatske terapije poput inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih bronhodilatatora, ali u dnevnik treba zabilježiti svaku dodatnu upotrebu kratkodjelujućeg bronhodilatatora. Doza inhalacijskog kortikosterida mora biti konstantna i najniža moguća za adekvatnu kontrolu simptoma (9).

Važno je istaknuti da se za PEF-monitoring od 2004. godine nadalje, radi potrebe europske standardizacije, umjesto mini-Wright PEF metra koristi i "EN 23747" Standard. Razlika između ova dva uređaja je da se norme prema spolu, visini i dobi razlikuju, a sami uređaji za mjerenje se razlikuju izgledom. Mini-Wright PEF metar ima crnu mjernu skalu sa bijelim brojevima, a novi "EN 23747" Standard žutu mjernu skalu sa plavim brojevima. Na web stranici http://www.peakflow.com/top_nav/home/index-2.html dostupan je konverter koji pretvara vrijednosti starog Mini-Wright PEF metra u novi "EN 23747" Standard. Na potrebu standardizacije tabela za prikaz PEF-a upozoreno je nakon što je identificirano čak sedam različitih varijanti koje su otežavale interpretaciju rezultata (54).

Samo pozitivan nalaz PEF-monitoringa nije dovoljan dokaz za postojanje profesionalne astme. PEF-monitoring se provodi u stvarnom radnom okolišu gdje radnik može biti izložen mnogobrojnim čimbenicima profesionalnog okoliša. Ako ima više štetnih čimbenika, PEF-monitoringom ne možemo odrediti koji je čimbenik etiološki relevantan. Potrebno je provesti dodatnu etiološku dijagnostičku obradu koja se provodi u sklopu dijagnostike profesionalne astme. Alergološka obrada s profesionalnim inhalacijskim alergenima provedena je u prikazanim slučajevima samo u slučaju peradara, čistačice u mesnici i klaonici, te tehničarke pripreme rada u tvornici sredstava za pranje, kozmetičkih i kemijskih proizvoda, dok u slučaju vozača autocisterne za prijevoz naftnih derivata, radnice u proizvodnji plastičnih dijelova za motocikle i automobile i antikoroziste takva obrada nije provedena. Naime, za mnoge potencijalne profesionalne inhalacijske alergene ne postoje komercijalni standardizirani pripravci, a izrada alergenskih pripravaka iz materijala koji se upotrebljavaju u radnom procesu u Republici Hrvatskoj nije moguća od kada postoje problemi u poslovanju Imunološkog zavoda. U Republici Hrvatskoj danas u većini slučajeva nije moguće provesti kompletnu alergološku obradu na profesionalne inhalacijske alergene, a naročito mjerenje osjetljivosti dišnih puteva nakon udisanja profesionalnih alergena u laboratorijskim uvjetima tj. specifični bronhoprovokativni test. Iako PEF-monitoring ne utvrđuje specifični uzrok profesionalne astme,

svakako identificira bronhoopstrukciju uzrokovanu smjesom različitih štetnosti na radnom mjestu (22).

Antikorozist (Slučaj 6) je među svim prikazanim slučajevima jedini bio aktivni pušač. Istražujući utjecaj pušenja na vrijednosti PEF-a naišla sam na zanimljivo istraživanje. Chaabane i suradnici uspoređivali su vrijednosti plućne funkcije i odabranih parametara 108 zdravih profesionalnih sportaša u timskim sportovima s loptom u Qataru, od kojih je 30 bilo pušača. Došli su do zaključka da između pušača i nepušača nema značajnih razlika u vrijednostima PEF-a. Također, između te dvije skupine nisu našli značajnih razlika u vrijednostima FEV_1/FVC, krvnog tlaka i centralnog pulsa. Značajno nižih vrijednosti kod pušača u usporedbi s nepušačima bili su FVC i FEV_1 izraženi u postotku očekivanih vrijednosti (55). Iako neki autori (56) navode statistički značajno niže vrijednosti PEF-a kod asimptomatskih pušača u usporedbi sa nepušačima, prilikom dijagnosticiranja profesionalne astme važnija je individualna dinamika promjena PEF-a tijekom i izvan radne izloženosti bez obzira da li se radi o pušaču ili nepušaču.

PEF-monitoring treba provesti što ranije u dijagnostičkom procesu, čim se postavi sumnja na profesionalnu astmu, te prije nego se promjene eventualne štetnosti s kojima radnik dolazi u doticaj tijekom radnog procesa. U slučaju da se test provede u ranoj fazi bolesti i pokaže negativan nalaz, a radnik se nastavi žaliti na astmatske tegobe na radnom mjestu, preporuča se ponoviti obradu za nekoliko mjeseci (22).

Obzirom na dostupnost i cijenu, te visoku specifičnost i osjetljivost, provođenje PEF-monitoringa sa mjerenjem PEF-a svaka 2 sata, uz komparativno izvođenje nespecifičnog bronhoprovokacijskog testa na kraju 4 tjedna radne izloženosti i na kraju 2 tjedna izvan radne izloženosti, smatram najpogodnijom metodom za inicijalno dokazivanje povezanosti asmatskih tegoba sa izloženošću štetnosti na radnom mjestu.

U budućim istraživanjima i smjernicama smatram da treba donijeti konzensuse oko standardizacije PEF-monitoringa. Posebnu pozornost treba obratiti na standardizaciju parametara koji se prate tijekom mjerenja i interpretacije, te izračunavanje i određivanje granične vrijednosti diurnalne varijabilnosti. Također treba ujednačiti frekvenciju i duljinu trajanja mjerenja izvan i tijekom radne izloženosti. Uz današnji tehnološki napredak budućnost PEF-monitoringa leži u razvoju novih kompjuterskih programa i aplikacija za pametne mobitele koji bi učinili metodu pristupniju i jednostavniju za provođenje i interpretaciju. Uz adekvatnu standardizaciju, PEF-monitoring treba biti nezaobilazan alat u dijagnostici profesionalne astme.

6. ZAKLJUČAK

Praćenje vršnog ekspiratornog protoka zraka (PEF-monitoring) je jednostavna, jeftina, neinvazivna i pouzdana metoda za utvrđivanje funkcije dišnog sustava u stvarnim uvjetima rada i radnog okoliša. Trenutne smjernice preporučuju PEF-monitoring kao inicijalnu dijagnostičku metodu prilikom sumnje na profesionalnu astmu. Standardnom procedurom bolesnik samostalno provodi i bilježi mjerenja tijekom četiri tjedna rada i dva tjedna izvan radne izloženosti. Mjerenje je potrebno provesti minimalno 4 puta dnevno, a optimalno svaka 2 sata tijekom budnosti. Idealno bi bilo da tijekom mjerenja radnik ne koristi nikakvu terapiju, no ukoliko postoji potreba za uzimanjem inhalacijskog kortikosterioda, doza mora biti konstantna i najniža moguća za adekvatnu kontrolu astme. Nakon provedenog mjerenja uspoređuju se izmjerene vrijednosti vršnog protoka zraka u izdisaju s očekivanim standardiziranim vrijednostima. Prate se razlike u izmjerenim vrijednostima za vrijeme rada u odnosu na neradno razdoblje, te razlike u vrijednostima unutar dana tj. dnevna varijabilnost. Pozitivan test ukazuje na povezanost promjene plućne funkcije s radnom izloženošću i čini važan dio dijagnostičkog procesa utvrđivanja profesionalne astme. Najveći nedostatak ove metode je da se ovim testom ne može utvrditi uzrok astme, tj. on ne razlikuje profesionalnu astmu od astme pogoršane na radu, nema standardizirane metode za interpretaciju rezultata, a mjerenja provode sami radnici pa su moguće namjerne i nenamjerne manipulacije rezultatima mjerenja.

U prilogu predlažem praktičnu smjernicu za korištenje ove dijagnostičke metode u ambulantama medicine rada i sporta kako bi se potaklo specijaliste medicine rada i sporta na učestalije provođenje dijagnostičkog postupka za utvrđivanje profesionalne astme, ali i na češće korištenje ove metode pri praćenju i kontroli astme u radnika i sportaša na rekreativnoj i natjecateljskoj razini.

6.1. Smjernica za provođenje PEF-monitoringa

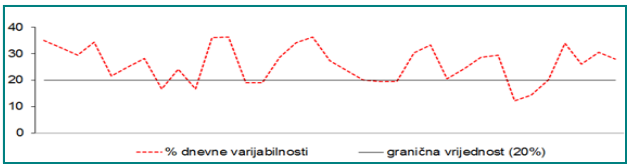
PEF-MONITORING

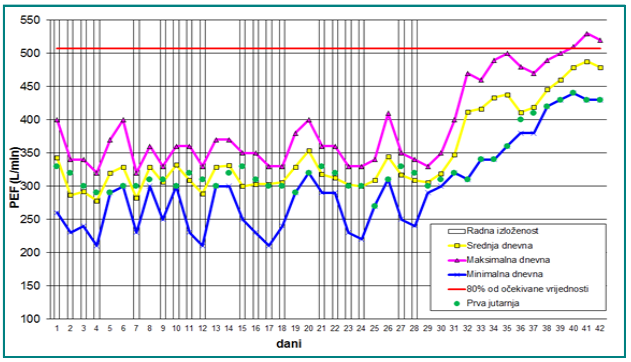
- Inicijalna metoda za povezivanje bronhoopstrukcije sa izloženosti profesionalnim astmogenima
- Ne utvrđuje uzrok bronhoopstrukcije, ne razlikuje profesionalnu i astmu pogoršanu radom
- Mjerenja provodi radnik samostalno (mora biti usmeno i pismeno upućen o provedbi mjerenja i po mogućnosti povremeno kontroliran tijekom trajanja pretrage; Prilog 2)
- Pretragu je preporučljivo dopuniti komparativnim mjerenjem nespecifične bronhalne reaktivnosti na kraju radnog i neradnog razdoblja

PROTOKOL MJERENJA

- Duljina mjerenja: 4 radna + 2 neradna tjedna (minimalno 2+2 tjedna), svakodnevno
- Učestalost mjerenja: svaka 2 sata (minimalno 4x na dan: jutro, podne, kraj radne smjene, navečer prije spavanja), zabilježiti najviši rezultat od 3 mjerenja
- Bez terapije ili uz propisanu terapiju, ali bez izmjena lijeka ili doze tijekom razdoblja mjerenja
- Vođenje dnevnika: zabilježiti izloženost štetnostima, aktivnosti, uzimanje lijekova (Prilog 3)

GRAFIČKI PRIKAZ REZULTATA





$$\text{Srednja dnevna vrijednost} = \frac{\text{zbroj svih mjerenja}}{\text{broj mjerenja}}$$

$$\%\ \text{dnevne varijabilnosti} = \frac{\text{Najviša - najniža dnevna vrijednost}}{\text{Srednja dnevna vrijednost}} \times 100$$

INTERPRETACIJA REZULTATA (POZITIVAN, NEGATIVAN ILI SUGESTIVAN NALAZ)

- Ukratko opisati provedeni protokol mjerenja, navesti normalu PEF-a iz nomograma (Slika 2)
- Opisati odnos izmjerenih vrijednosti prema normali, dinamiku vrijednosti PEF-a i dnevne varijabilnosti PEF-a između radnih i neradnih dana, povezanost sa simptomima i uzimanjem lijekova, odnos minimalnih dnevnih i prvih jutarnjih vrijednosti

7. *SAŽETAK*

PRAĆENJE VRŠNOG EKSPIRATORNOG PROTOKA U DIJAGNOZI PROFESIONALNE ASTME: SERIJA SLUČAJEVA

Prema podacima iz Registra profesionalnih bolesti Hrvatskog zavoda za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu, u posljednjih 9 godina (2008.-2016.) prijavljeno je samo 19 slučajeva profesionalne astme od ukupno 2062 prijavljene profesionalne bolesti. To upućuje na značajne nedostatke u prepoznavanju ovog poremećaja u našoj radnoj populaciji. Cilj ovog rada je kroz prikaz serije slučajeva opisati standardnu metodu praćenja vršnog ekspiratornog protoka zraka (eng. *peak expiratory flow*, PEF) i predložiti praktičnu smjernicu za korištenje ove dijagnostičke metode u ambulantama medicine rada i sporta.

Praćenje vršnog ekspiratornog protoka zraka (PEF-monitoring) je jednostavna, jeftina, neinvazivna i pouzdana metoda za utvrđivanje funkcije dišnog sustava u stvarnim uvjetima rada i radnog okoliša. Trenutne smjernice preporučuju PEF-monitoring kao inicijalnu dijagnostičku metodu prilikom sumnje na profesionalnu astmu. Pozitivan test ukazuje na povezanost promjene plućne funkcije s radnom izloženošću i čini važan dio dijagnostičkog procesa utvrđivanja profesionalne astme. Najveći nedostatak ove metode je da se ovim testom ne može utvrditi uzrok astme, tj. on ne razlikuje profesionalnu astmu od astme pogoršane na radu, nema standardizirane metode za interpretaciju rezultata, a mjerenja provode sami radnici pa su moguće namjerne i nenamjerne manipulacije rezultatima mjerenja.

Predložena je praktična smjernica za primjenu ove metode u ambulantama medicine rada i sporta s preporukama protokola mjerenja PEF-a, prikaza rezultata mjerenja i njihove interpretacije u sklopu dijagnosticiranja profesionalne astme.

Ključne riječi: astma pogoršana radom, bronhoprovokacijski testovi, dišni iritansi, profesionalna astma, profesionalni inhalacijski alergeni, rinitis povezan s radom, vršni ekspiratorni protok zraka

8. SUMMARY

PEAK EXPIRATORY FLOW MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF OCCUPATIONAL ASTHMA: A CASE SERIES

According to data from the national Register of Occupational Diseases (Croatian Institute for Health Protection and Safety at Work), 19 cases of occupational asthma were reported in the last 9 years (2008-2016) out of the total of 2062 registered occupational diseases. This indicates insufficient diagnosing and recognition of this disorder in our working population. The aim of this paper is to describe the standard method for peak expiratory flow (PEF) monitoring through series of cases and to suggest a practical guideline for using this diagnostic tool in occupational & sport medicine practices.

PEF monitoring is a relatively simple, inexpensive, non-invasive and robust method for determining the function of the respiratory system in real working conditions and environment. Current guidelines recommend PEF monitoring as an initial diagnostic tool for cases of suspected occupational asthma. A positive test indicates the association between changes in lung function and work exposure, and makes an important part in the diagnostic procedure for cases of suspected occupational asthma. However, this test cannot determine the cause of asthma because it does not distinguish occupational asthma from work-aggravated asthma, there is no standardized method for interpretation of results, and its measurements are carried out by workers themselves, so intentional and unintentional manipulations with measurements can be made.

A practical guideline for usage of this diagnostic method in occupational and sport medicine practices, with special reference to the protocol of PEF measurements, presentation and interpretation of findings, is suggested as a part of the diagnostic procedure for occupational asthma.

Key words: bronchoprovocation testing, occupational asthma, occupational inhalatory allergens, peak expiratory flow, respiratory irritants, work-aggravated asthma, work-related rhinitis

9. POPIS LITERATURE

1. Žuškin E, Šarić M, Zavalić M, Kanceljak B. Poglavlje 24: Pluća i bronhi. U: Šarić M i Žuškin E, ur. Medicina rada i okoliša. Zagreb: *Medicinska naklada,* 2002., str. 428-454.
2. Mazurek JM, Knoeller GE, Moorman JE, Storey E. Occupational asthma incidence: findings from the behavioral risk factor surveillance system asthma call-back survey--United States, 2006-2009*. J Asthma*, 2013 May;50(4):390-4.
3. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge PS & Boyle C. Occupational asthma: Prevention, identification & management: Systematic review & recommendations. British Occupational Health Research Foundation (BOHRF), London, 2010. [pristupljeno 20.05.2017.]. Dostupno na: http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf
4. Kanceljak-Macan B. Poglavlje VII.10: Profesionalne bolesti pluća. U: Vrhovac B., Francetić I., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. ur. Interna medicina. Zagreb: *Naklada Ljevak d.o.o.*, 2003., str. 743-752.
5. Aasen TB, Burge PS, Henneberger PK, Schlnssen V, Baur X. Diagnostic approach in cases with suspected work-related asthma*. Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 2013,8:17.
6. Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu. Profesionalne bolesti u Republici Hrvatskoj. Registar 2006-2016. [pristupljeno 05.04.2017.]. Dostupno na: http://hzzzsr.hr/index.php/porefesionalne-bolesti-i-ozljede-na-radu/profesionalne-bolesti/profesionalne-bolesti-u-republici-hrvatskoj/
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdrastveno-statistički ljetopis za 2016.[objavljeno 03.10.2017., pristupljeno 05.12.2017.]. Dostupno na: http://hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2016/
8. Balmes JR. Occupational lung diseases. U: Ladou J, Harrison R, ur: Occupational & environmental medicine. *Lange*, 2014., str.362-385.
9. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, et al. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee Guidelines on Occupational Asthma. Standards of care for occupational asthma.*Thorax* 2008;63:240–250
10. American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM). Occupational/Work-Related Asthma Medical Treatment Guideline, [ažurirano 04.01.2016., pristupljeno 03.12.2017.]. Dostupno na:

https://www.dir.ca.gov/dwc/MTUS/ACOEM-Guidelines/Occupational-Work-Related-Asthma-Guideline.pdf

11. Ljubičić Ćalušić A, Macan J: Rinitis i radno mjesto. *Sigurnost* 2012;54 (3) 267-274.
12. Plavec D. ARIA - jedinstvena alergijska bolest dišnog sustava: što povezuje naša dosadašnja istraživanja s koncepcijom? *Arh Hig Rada Toksikol* 2004;55:135-140.
13. Moscato, G., Vandenplas, O., Van Wijk, RG. i sur.: EAACI position paper on occupational rhinitis, *Respiratory Research* 2009;10:16 .
14. Moore V,Walters G, Robertson A, Burge S. Workplace challenge tests in workers excluded from work with possible occupational asthma. *European Respiratory Journal* 2015; 46: PA1159; DOI:10.1183/13993003.
15. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Bureg PS, Heederik D, Henneberger P et al., ERS Task Force Report. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* , 2012; 39:529-545. DOI:10.1183/09031936.00096111
16. Ljubičić Ćalušić, A. Uloga pH kondenzata izdaha u procjeni učinaka profesionalne izloženosti organskoj prašini na dišni sustav [doktorski rad]. Zagreb: *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*; 2011.
17. Ecimović Nemarnik R. Radni status bolesnika nakon dijagnosticiranja profesionalne bolesti [poslijediplomski specijalistički rad]. Zagreb: *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;* 2017.
18. Pavičić F.,Tudorić N. Poglavlje VII.1: Dijagnostičke metode u pulmologiji. U: Vrhovac B., Francetić I., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. ur. Interna medicina. Zagreb: *Naklada Ljevak d.o.o.*, 2003., str. 690-695.
19. Leroyer Ch, Perfetti L, Trudeau C, L'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparasion of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:827-832.
20. Godnić-Cvar J, Kanceljak-Macan B, Žuškin E, urednice. Profesionalna astma: epidemiologija, dijagnostika i prevencija. Zagreb: *Školska knjiga*, 1991.
21. Burge PS, O'Brien M, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979;34:308-316.
22. Moore VC, Jaakkola MS, Burge PS. A Systematic Review of Serial Peak Expiratory Flow Measurements in the Diagnosis of Occupational Asthma. *Annals of Respiratory Medicine*, 2009; 000:(000). Month 2009. str. 1-14.
23. Čičak B, Verona E, Mihatov Štefanović I, Vršni ekspiratorni protok zraka(PEF) u praćenju djece s astmom. *Paediatria Croatica,* 2008; 52(2), 55-63. Preuzeto sa: https://hrčak.srce-hr/29545

24. Chiry S, Cartier A, Malo JL, Tarlo SM, Lemiere C. Comparison of peak expiratory flow variability between workers with work- exacerbated asthma and occupational asthma, *Chest* 2007 Aug;132(2):483-488.
25. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED,et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59-99.
26. Franić Z, Macan J. Profesionalni kontaktni dermatitis i astma uzrokovani epoksidnim smolama: prikaz slučaja.. *Sigurnost* 2017;59(2)179-180.
27. Le Moual N, Kennedy SM, Kauffmann F. Occupational exposures and asthma in 14,000 adults from the general population*. American Journal of Epidemiology.* 2004;160(11):1108-1116. doi:10.1093/aje/kwh316.
28. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; Sep;134(3 Suppl):1S-41S. doi: 10.1378/chest.08-0201.
29. GINA smjernice, revidirano 2017., pristupljeno 10.01.2018.,dostupno na: http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/
30. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Bruge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Subcommittee on Occupational Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy and Clinical Immunology. European Respiratory Society. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Eur Respir J.*1995 Sep;8(9):1605-10.
31. OASYS, Dostupno na http://www.occupationalasthma.com/
32. Gannon PFG, Newton DT, Belcher J, Pantin CFA, Burge PS.Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax* 1996;51:484-489.
33. Burge PS, Pantin CFA, Newton DT, Gannon PFG, Bright J, Belcher J, McCoach J, Baldwin DR, Burge CBSG, Midlans Thoracic Society Reasearch Group. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Occup Environ Med* 1999;56:758-764.
34. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CB, Robertson AS, Pantin CF, Vellore AD, Burge PS. A new diagnostic score for occupational asthma: the area between the curves (ABC score) of peak expiratory flow on days at and away from work. *Chest* 2009; 135(2):307-314.

35. Burge CBSG, Moore VC, Pantin CFA, Robertson AS. Burge PS. Diagnosis of occupational asthma from time point differences in serial PEF measurements. *Thorax* 2009;64:1032-1036.
36. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, Graneek B, Barker RD, Cartier A, Malo JL, Wilsher M, Pantin CFA, Burge PS. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax* 2002;57:860-864.
37. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CBSG, Pantin CF, Robertson AS, Vellore AD, Burge PS. PEF analysis requiring shorter records for occupational asthma diagnosis. *Occupational Medicine* 2009;59:413-417.
38. Gannon PFG, Bruge PS. Serial expiratory flow measurement in the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10:Supl.24,57s-63s.
39. Anees W, Gannon PF, Huggins V,Pantin CFA, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. . *Eur Respir J* 2004;23:730-734.
40. Anees W, Blainey D, Moore VC, Robertson K, Burge PS. Differentiating occupational asthmatics from non-occupational asthmatics and irritant-exposed workers. *Occupational Medicine* 2011;61:190-195.
41. Malo JL, Cote J,Cartier A, Boulet LP, L'Archeveque J, Chan-Yeung M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993;48:1211-1217.
42. Gannon PFG, Newton DT, Pantin CFA, Burge PS. Effect of the number of peak expiratory flow readings per day on the estimation of diurnal variation. *Thorax* 1998;53:790-792.
43. Beach J, Rowe BH, Blitz S, et al. Diagnosis and management of work-related asthma. Evidence report/technology assessment no 129. US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. , [ažurirano studeni 2005., pristupljeno 07.01.2018.]. Dostupno na: https://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/asthmawork/asthwork.pdf
44. Beyan AC, Alici NS, Cimrin A. Assessment of work-related Asthma cases: Our three-year experience. *Pak J Med Sci*, 2017 Sep-Oct;33(5):1230-1235. doi: 10.12669/pjms.335.12923.
45. Park D, Moore VC, Burge CBSG, Jaakkola MS, Robertson AS, Burge PS. Serial PEF measurements is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur Respir J* 2009;34:574-578.

46. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CB, Pantin CF , Robertson AS, Burge PS. Shift work effects on serial PEF measurements for occupational asthma. *Occupational Medicine* 2012;62:525–532.
47. Henneberger PK, Stanbury MJ, Trimbath LS, Kipen HM. The use of portable peak flowmeters in the surveillance of occupational asthma. *Chest.* 1991 Dec;100(6):1515-1521.
48. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993;48:48-51.
49. Huggins V, Anees W, Pantin C, Burge S. Improving the quality of peak flow measurements for the diagnosis of occupational asthma. *Occupational Medicine* 2005;55:385-388.
50. Gannon PFG, Belcher J, Pantin CFA, Burge PS. The effect of patient technique and training on the accuracy of self- recorded peak expiratory flow. *Eur Respir J* 1999;14:28-31.
51. McCoy EK, Thomas JL, Sowell R, George C, Finch CK, Tolley EA, Self TH. An evaluation of peak expiratory flow monitoring: a comaprison of sitting versus standing measurements. *JABFM* March-April 2010(2);23:166-170.
52. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommedations of a Working Party of the European Respiratory Society*. Eur Respir J* 1997; 10: Suppl.24, 2s-8s.
53. Tzelepsis GE, Pavleas I, Altarifi A, Omran Q, McCool D. Expiratory effort enhancement and peak expiratory flow in humans.*Eur J Appl Physiol* 2005;94:11-16.
54. Reddel HK, Vincent SD, Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 2005;60:164-167.
55. Chaabane Z, Murlasist Z, Mahfoud Z, Goebel R.Tobacco use and its health effects among professional athletes in Qatar. *Can Resip J* v.2016;2016. PMC5153470
56. Fatima F, Fatima S, Nooor MM, Abbasi MA, Jadoon RJ, Sohail M, Shah MJ, Afridi SU. Comparasion of peak expiratory flow rate and lipid profile in asymptomatic smokers an non-smokers. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015 Jan-Mar;27(1):55-60.

10. ŽIVOTOPIS AUTORICE

Dina Skroza, rođ.Lebar, rođena je 01.08.1982. u Čakovcu gdje je završila gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2001. godine te je diplomirala 13.05.2008. godine. Pripravnički staž odradila je u Domu zdravlja Čakovec od 2008. do 2009. godine. Nakon položenog stručnog ispita od 2009. do 2010.god. radi u Domu zdravlja Zagreb Centar kao liječnik na zamjeni u ambulantama opće medicine. Od 2011. do 2012.god. radi kao liječnik na zamjeni u ambulanti obiteljske medicine dr.Lebar u Čakovcu. Od 2012.god. zaposlenica je Doma zdravlja Čakovec na poslovima u ambulanti opće medicine Orehovica. U listopadu 2013. godine započinje specijalizaciju iz medicine rada i športa. U sklopu specijalizacije, krajem 2013. godine upisuje specijalistički poslijediplomski studij Medicina rada i športa na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i uspješno polaže sve ispite. Član je Hrvatske liječničke komore i Hrvatskog liječničkog zbora, te Hrvatskog društva za medicinu rada i Hrvatskog društva za sportsku medicinu. Udana je i majka je dvoje djece.

PRILOZI

Prilog 1. Uzroci profesionalne alergijske astme.

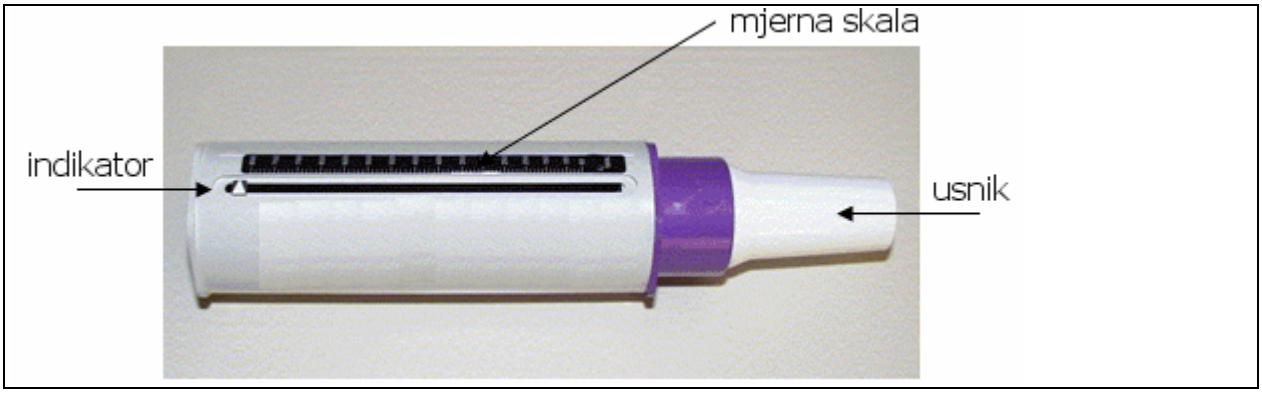
(Izvor: Kanceljak-Macan B. Poglavlje VII.10: Profesionalne bolesti pluća. U: Vrhovac B., Francetić I., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. ur. Interna medicina. Zagreb: *Naklada Ljevak d.o.o.*, 2003., str. 746)

AGENS	IZVOR IZLOŽENOSTI
VISOKOMOLEKULARNI SPOJEVI	
Tvari životinjskog podrijetla: Epitel Ekskreti Sekreti Serum Enzimi (gušterače, suptilin)	Uzgoj životinja: veterina, rad s laboratorijskim životinjama, pčelarstvo, farmaceutska industrija
Tvari biljnog podrijetla: Karmin Ricinus(zrno) Sirova kava(zrno) Čaj Enzimi(bromelin) Pamuk,lan,konoplja Brašno Žitarice Drvene prašine(egzotična i tvrda) Duhan Sirova guma	Prehrambena, farmaceutska, tekstilna industrija Rad u silosima i mlinovima Prerada drva i duhana Lemljenje Tiskarstvo
Tvari sintetskog podrijetla: Antibiotici Derivati paraaminobenzojeve kiseline Tekstilne boje Pesticidi Etilendiamin Azadikarbonamid	Farnaceutska, tekstilna, kemijska industrija Tvrdo lemljenje
NISKOMOLEKULARNI SPOJEVI	
Nemetali: Izocijanati Reaktivne boje Anhidridi kiselina Parabeni	Proizvodnja plastičnih masa Proizvodnja i primjena boja i ljepila Tiskarstvo Kemijska i farmaceutska industrija
Metali: Nikal Krom Platina	kemijska i metalna industrija

Prilog 2. Upute za mjerenje PEF-a

Naziv zdrastvene ustanove

UPUTE ZA MJERENJE VRŠNOG (MAKSIMALNOG) EKSPIRATORNOG PROTOKA (PEF):



Bolesnik sam mjeri veličinu protoka zraka kroz dišne puteve u izdisaju. Izmjerene vrijednosti se uspoređuju s očekivanim (predviđenim) vrijednostima za pojedinu osobu. Potrebno je mjeriti protok izdahnutog zraka svaka dva sata svakog dana, počevši od buđenja u jutarnjim satima, do odlaska na spavanje. Ovo mjerenje treba provoditi svaki dan u toku perioda određenog za praćenje. Aparatić za mjerenja treba nositi sa sobom tijekom cijelog dana. Sva mjerenja: kod kuće, za vrijeme rada, za dane vikenda i odsutnosti s posla jednako su značajna za bilježenje.

UPUTE

1. Staviti pokazivač vrijednosti prije mjerenja uvijek na početak skale.

2. Držati aparatić sa strane, tako da rukom nikad ne pokrijete skalu za mjerenja protoka.

3. Prije svakog mjerenja duboko udahnite zrak koliko god možete, onda učinite kratak i jak izdah u aparatić, što brže možete. Očitajte vrijednost protoka, potom vratite pokazivač na skali na početak.

4. Prilikom svakog mjerenja pušite 3 puta. Najbolje dvije vrijednosti ne smiju se razlikovati više od 20 jedinica skale međusobno. Ukoliko se mjerenja razlikuju za više od 20 jedinica, treba ponoviti mjerenja.

5. Upišite najbolju vrijednost na priloženi formular u rubriku za odgovarajući dan i vrijeme mjerenja.

6. Također upišite vrijeme kad ste na poslu tog dana i na poleđini formulara terapiju koju uzimate i primjedbe o bilo kakvim važnijim događanjima i tegobama u periodu mjerenja.

7. Ukoliko zaboravite izvršiti mjerenje ostavite rubriku praznu i slijedeća mjerenja upišite u rubrike koje pripadaju vremenu u kojem ste vršili mjerenja.

8. Svakog dana nakon mjerenja skinite usni nastavak na aparatiću i operite ga pod tekućom vodom uz upotrebu detergenta za pranje posuđa, te osušeni montirajte na aparatić.

Ukoliko imate bilo kakvih problema tijekom perioda mjerenja, ili ustanovite da Vam nešto u vezi mjerenja nije jasno, slobodno nas nazovite na telefone broj:
_____(osoba za kontakt:_____)

Prilog 3. Tablica za unos vrijednosti PEF-a

Naziv i adresa zdrastvene ustanove
Broj telefona i telefaksa zdrastvene ustanove
E-mail adresa zdrastvene ustanove

PREZIME I IME: _____

RADNA ORGANIZACIJA: _____

SAT DATUM	PONEDJELJAK	UTORAK	SRIJEDA	ČETVRTAK	PETAK	SUBOTA	NEDJELJA
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Prilog 4. Primjer informativnog pristanka

SUGLASNOST ZA KORIŠTENJE MEDICINSKIH PODATAKA ZA PRIKAZ SLUČAJA

Poštovani,

Pozivamo Vas da razmotrite i dopustite prim.dr.sc. Jeleni Macan, dr.med., spec.med.rada, da koristi podatke o Vašem slučaju profesionalne astme za potrebe pisanja stručnog rada u području medicine rada.
Molim Vas da odvojite vrijeme i pažljivo pročitate ovu Suglasnost.

Prikazi slučaja se koriste kako bi se podijelile nove informacije o zdravstvenim poremećajima koje bi mogle biti korisne drugim liječnicima i zdravstvenim djelatnicima. Prikaz slučaja se objavljuje kao zasebna publikacija, kao publikacija u znanstvenom časopisu ili se prezentira na znanstvenim skupovima.

Podaci o Vašem zdravstvenom stanju uključeni su u Vašu medicinsku dokumentaciju koja je kod nas arhivirana. Prim. dr sc. Jelena Macan, dr.med., spec.med.rada je obvezna zaštititi Vašu privatnost i ne otkrivati nikakve osobne informacije (o Vama i Vašem zdravstvenom stanju koje bi Vas mogle identificirati kao osobu, npr. ime i prezime, datum rođenja).

Informacije iznesene o Vašem zdravstvenom stanju bi mogle poboljšati skrb za pacijente sa sličnim dijagnozama, te značajno doprinijeti dijagnostičkom postupku za utvrđivanje profesionalne astme.

Ako imate bilo kakva dodatna pitanja, molim Vas kontaktirajte:

_____

Sudjelovanje u ovom prikazu slučaja je dobrovoljno. No jednom kada se prikaz slučaja objavi ili prezentira, više nećete biti u mogućnosti povući odluku.
Vaš potpis znači da ste pročitali gore opisane informacije o prikazu slučaja i imali priliku postaviti pitanja koja bi Vam pomogla razumjeti kako će se Vaši medicinski podaci koristiti.
Svojim potpisom potvrđujete da se slažete sa sudjelovanjem u prikazu slučaja te da dopuštate korištenje svojih medicinskih nalaza i dokumentacije u prikazu slučaja.

Pacijent:_____ potpis:_____; datum:_____

Prim.dr.sc. Jelena Macan,
dr.med.,spec.med.rada: potpis:_____; datum:_____