Prof. dr. Draga Černelč
Klinika za otorinolaringologijo in cervikalno kirurgijo v Ljubljani

Imunološki odziv človeka na proteolitične encime B. subtilisa

UDK 612-022.7-056.3:576.851.59

POVZETEK. *Da bi ugotovili imunološko odzivnost človeka na proteolitične encime B. subtilisa, smo pregledali 141 delavcev v tovarni Zlatorog (skupina A) in 68 porabnikov detergentov (skupina B — kontrolna skupina). V tovarni Zlatorog namreč proizvajajo biodetergente, ki vsebujejo encima B. subtilisa maksatazo in alkalazo.*

Pri vseh delavcih smo vzeli splošno in ciljano anamnezo. Zdravniški pregled je vključeval rentgenski pregled pljuč, laboratorijski pregled, alergološko diagnostiko, citološki pregled nosne sluznice in vitalogram ter pregled celotnega IgE (alergijsko protitelo) in precipitinov (imunoglobulin G) v serumu bolnikov.

Preobčutljive delavce smo naročili na ponovni pregled, tovarni Zlatorog pa smo priporočali, naj uvede boljše zaščitne ukrepe.

IMMUNE RESPONSE OF MAN TO PROTEOLYTIC ENZYMES OF B. SUBTILIS. *An investigation was carried out in 141 workers of Zlatorog factory (group A) and 68 consumers of washing powder (group B — controls) with the view of determining human immune response to proteolytic enzymes of B. subtilis. Biodetergents produced in Zlatorog factory, Maribor comprise enzymes of B. subtilis Mexatase and Alcalase. All workers included in the study were taken general and problem-oriented histories. They were subjected to medical examination consisting of chest x-rays, laboratory tests, allergologic diagnostic procedures, cytologic tests of nasal mucosa, lung function tests and total serum IgE (antibodies) and precipitin (immunoglobulin G) determinations. The hypersensitized subjects were asked to return for a check-up examination. Zlatorog factory authorities were recommended to adopt more reliable and efficient safety measures.*

Flindt (1969), Pepys in sod. (1969) so opisali alergijske bolezni dihal pri delavcih, ki so zaposleni v tovarni biodetergentov. S kožnimi provokacijskimi testi s proteolitičnimi encimi B. subtilisa (meksataza, alkalaza, subtilizin) so dokazali dva tipa alergijske reakcije po Gellu in Coombsu (1969): anafilaktično reakcijo tipa I (reaginskega tipa) in alergijsko reakcijo tipa III (Arthusovo reakcijo). Klinična oblika alergijske reakcije tipa III na pljučih je ekstrinzični alergijski alveolitis, ki ga povzročajo organski prah (Pepys in sod. 1969) in anorganski prah, pare, plini kemičnega izvora (Pepys 1973).

O senzibilizaciji na proteolitične encime, ki se kaže lahko na vseh organih, je na voljo obsežna tuja (Greenberg in sod. 1970, Newhouse in sod. 1970,

McMurrain 1970, Nagy in sod. 1971, De Vries 1961) in domača literatura (Spevak 1972, Černelč in sod. 1977). Manj raziskano področje je senzibilizacija porabnikov na biodetergente (Belin in sod. 1970, Černelč in sod. 1977).

Material in metode

Skupina strokovnjakov (Sušnik 1974, Verhovnik in sod. 1972/73) je opravila ekološke meritve v tovarni Zlatorog v Mariboru: temperaturo, gibanje zraka, toplotno sevanje, vsebnost različnih plinov in količino prahu v obratih, ki so zasičeni z biodetergenti. Za zbiranje prašnih delcev smo uporabili membransko metodo, ki je 95-odstotno zanesljiva.

Analizirali smo tehnološki proces v osmih obratih tovarne: v I. obratu za izdelavo zlatola in detergentov za kovine; v II. obratu Mocco za izdelavo nerazpršenih detergentov; v III. obratu Lurgi in v IV. obratu IWK za razprševanje pralnih praškov; v V. obratu za transport izdelkov in surovin; v VI. obratu pakirnice, v VII. obratu režije in v VIII. obratu za izdelavo CET-a.

Tehnološki proces v obratih

Izdelujejo naslednje detergente:

— univerzalni detergent za strojno pranje

— detergent za pranje finega perila;

— detergent za predpranje, ki vsebuje izmenično proteolitični encim B. subtilisa maksatazo ali alkalazo.

Razpredelnica 1. **Podatki ciljanega obdobnega pregleda delavcev v tovarni Zlatorog (skupina A) in delavcev povrtnine (skupina B)**

	Skupina A (n — 141)	Skupina B (n — 68)
Spol		
moški	60	3
ženske	81	65
Poprečna starost (leta)		
moški	33	33
ženske	30	28
Poprečna višina (cm)		
moški	167,5	168,5
ženske	164,5	160,5
Poprečna teža		
moški	68,0	64,0
ženske	71,5	66,0
Obseg prsnega koša (cm)		
moški		
vdih	96 (—5)	99 (—7)
izdih	91	92
ženske		
vdih	85 (—6)	99 (—8)
izdih	83	91

Industrijski detergenti za čiščenje kovine pa ne vsebujejo proteolitičnih encimov.

Bistvo proizvodnega tehnološkega procesa je v tem, da razpršenemu osnovnemu prašku dodajajo perborat in granulirane encime B. subtilisa — maksatazo ali alkalazo. Prašek pade preko lijaka 6 s pomočjo dozirane tračne tehtnice v mešalni boben, kjer ga parfumirajo, od tu pa v večji silos in s pomočjo transportnih trakov naprej na odvzemna mesta v pakirnico.

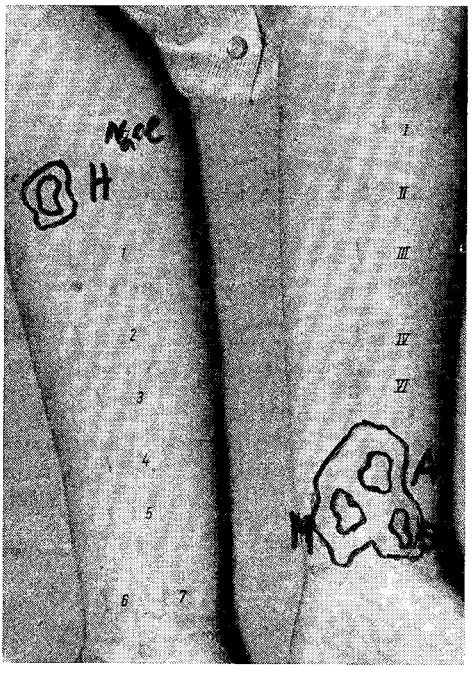
Pregledali smo dve skupini delavcev, in sicer:

— 141 delavcev v tovarni detergentov Zlatorog (skupina A);

— 68 delavcev povrtnine (skupina B).

Osnovni zdravstveni podatki o obravnavanih delavcih so razvidni iz razpredelnice 1.

Vsi delavci so bili obravnavani po programu obdobnega pregleda: anamneza, sistematični klinični pregled, rentgenski pregled pljuč in srca, krvna slika, pregled urina in blata. Poleg tega so bili anketirani po posebej izdelanem vprašalniku za delavce v tovarni biodetergentov (Černelč in sod. 1975). Alergološka diagnostika



Slika 1.
Kožno testiranje s splošnimi inhalacijskimi alergeni:
1 — hišni prah
2 — živalska dlaka
3 — perje
4 — pelodi trav
5 — pelodi stebelnic
6 — Aspergillus fumigatus
7 — Dermatophagoides pteronyssinus

Encimski prah iz različnih oddelkov tovarne:
I., II., III., in IV.
A — alkalaza
M — maksataza
S — subtilizin
H — histamin
NaCl — 0,9 % NaCl

je vsebovala in vivo teste (kožni test z izvlečki proteolitičnih encimov B. subtilisa — maksataza, alkalaza in subtilizin, po potrebi tudi provokacijske — bronhialne in nosne teste z istimi alergeni ter in vitro teste (določitev celotnega IgE v serumu bolnikov in tudi določitev precipitinov v serumu bolnikov). Vsakemu delavcu smo izmerili tudi pljučne funkcije (vitalogram in po potrebi vse pljučne volumne, plinske analize arterialne krvi, distribucije ventilacije, transfer faktor za CO(Ti) — difuzijsko kapaciteto).

Rezultati in diskusija

Razpredelnica 1 nam prikazuje osnovne podatke obravnavanih delavcev obeh skupin.

Ekološka analiza v tovarni Zlatorog v Mariboru ni povsem ustrezna, ker količina prahu, toplotno sevanje in razsvetljava niso optimalni. Komite za encimske detergente v ZDA je izdal stroga navodila glede koncentracije encimov B. subtilisa v pralnem prašku v tovrstnih tovarnah. V 1 m^3 tovarniškega prahu je dovoljeno le 5 mikrograma encimov. Poleg tega si morajo delavci zaščititi kožo z zaščitnimi oblekami in rokavicami. Maske je treba zamenjati z respiratorji (Dustfoe 66). Moč filtrov je treba podvojiti in redno čistiti. Poleg tega morajo biti vsi postopki proizvodnje in embalaže ter distribucije avtomatizirani in hermetizirani. Vsa ta navodila je tovarna po končani študiji upoštevala.

Slika 1 nam prikazuje primer kožnega testiranja po metodi skarifikacije z izvlečki proteolitičnih encimov B. subtilisa. Kot je razvidno iz fotografije 1, je v primerjavi s histaminsko reakcijo kožna reakcija na proteolitične encime pozitivna.

Razpredelnica 2 nam kaže diagnostične podatke delavcev skupine A in B. Iz nje je razvidno, da obstaja statistično pomembna razlika med obema skupinama glede na bolezenske pojave, odstotek preobčutljivosti na različne encime B. subtilisa in pa izvide pljučnih funkcij.

Razpredelnica 2. **Diagnostični podatki delavcev skupine A in skupine B**

	Skupina A (n — 141)	Skupina B (n — 68)	Signifikantnost razlik med A in B
	%	%	P
Obolenja			
alergijsko vnetje očesne veznice	9	1	0.05
alergijski nahod	7	1	0.05
alergijska bronhialna astma	9	0	0,01
alergijsko vnetje kože	1,5	0	n. s.
Pozitivni kožni testi na proteolitične encime:			
maksatazo	9	1	0,01
alkalazo	7	0	0,05
subtilizin	11	1	0,01
Patološke pljučne funkcije	9	0	0,01
Eozinofilija v krvi (> 5 %)	8	1	0,05
Povišana koncentracija celotnega IgE v serumu			
skupina A (94 delavcev)	5,3		n. s.
skupina B (12 delavcev)	0		
Precipitini v serumu			
skupina A (4 delavci)	0	0	
skupina B (4 delavci)			

0,05 — slabo statistično značilna razlika
0,01 — statistično značilna razlika
n. s. — ni statistično značilne razlike

Vse delavce, ki so bili preobčutljivi na biodetergente, smo zdravili. Pri preobčutljivosti nosne sluznice smo priporočali insufliranje disodium kromoglikata (Intala), pri bronhialni astmi pa inhaliranje disodium kromoglikata (Intala) s spinhalerjem. Pri delavcih z reakcijo na koži smo zahtevali poostritev pri uporabi zaščitnih oblek.

Pri 94 delavcih skupine A in 12 delavcih skupine B smo tudi določali koncentracijo IgE v serumu; povišano vrednost smo ugotovili le pri 5,3 odstotka delavcev. Pri delavcih skupine B nismo našli povečane koncentracije celotnega IgE; prav tako nismo našli precipitinov v serumu delavcev obeh skupin.

Tovarna Zlatorog je z velikim razumevanjem uvedla vse dodatne predlagane zaščitne ukrepe: uporabo zaščitne obleke, po potrebi maske in skrben nadzor filtrov. Embalažo so spremenili, in sicer so bombažne vrečke zamenjali s škatlami. Vse postopke, kot je na primer distribucija encimskega prahu, so avtomatizirali in hermetizirali.

Zahvala

Za vsestransko pomoč pri delu se zahvaljujem predstojniku medicine dela Zdravstvenega doma v Mariboru dr. Francu Jurcu in vodstvu tovarne Zlatorog, kakor tudi Inštitutu za raziskovanje omenjene tovarne.

Literatura:

1. Flindt W. L. H.: Lancet 1, 1177 (1969).
2. Pepys J. in sod.: Lancet 1 (1969), 1181.
3. Gell P. G. A. und Coombs R. R. A.: The classification of allergic reactions underlying disease. In: Clinical spects of immunology 2. Aufl. Oxford: Blackwell Sc. Publ. 1963, 317.
4. Pepys J.: Clin. Allergy 3 (1973), 143.
5. Greenberg M. et al.: Brit. Med. J. 2 (1970), 629.
6. Newhouse M. L. et al.: Lancet 1 (1970), 689.
7. McMurrain K. D.: Journal of Occupational Med. 12 (1970), 416.
8. Nagy S. M. et al.: Acute and chronic respiratory disease in factory workers due to inhalation of B. subtilis extracts used in the manufactoring of enzymes detergents. 27th Amer. Academy of Allergy, 1971.
9. De Vries K.: Discussion on the physiopathology of chronic bronchitis. In Bronchitis: and International Symposium, Royal van Gorcum & Co Assen, Netherlands 1961, 221.
10. Spevak Lj. et al.: Rani tip hipersenzibilnost na encime deterženta. IV. kongres alergologa Jugoslavije, Ljubljana, 1972.
11. Černelč et al.: Allergie u. Immunol. 23 (1977), 185—192.
12. Belin L.: Lancet 2 (1971), 108.
13. Sušnik J.: Standardi preventivnih zdravstvenih pregledov delavcev. Inštitut za medicino dela, Ljubljana, 1974.
14. Verhovnik V. in sod.: Meritve delovnih pogojev v tovarni »Zlatorog«, Maribor 1972/1973. Zavod za zdravstveno varstvo Maribor.

VELIKO NASTAJA IZ MAJHNEGA

Henri F. Amiel