

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA ZORC
DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, junij 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA ZORC

**POGOSTOST POJAVLJANJA ALERGIJSKIH
REAKCIJ PRI DELAVCIH V PROIZVODNJI β -
LAKTAMSKIH ANTIBIOTIKOV**

Incidence of allergic reactions in workers in production of β -
lactam antibiotics

Ljubljana, junij 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag farm. in somentorstvom dr. Ester Lovšin Barle.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm. za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi diplomske naloge, ter somentorici dr. Ester Lovšin Barle za strokovno pomoč in pomoč pri pridobivanju podatkov.

Zahvala gre tudi Lekovim delavcem; ga. Veroniki Kotnik in g. Tomislavu Krajičiču, ki sta mi pomagala pri pridobivanju podatkov.

Na koncu pa se želim zahvaliti vsem svojim bližnjim, ki so mi stali ob strani in me spodbujali pri študiju in zaključevanju le-tega.

HVALA VSEM!!!

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc in somentorstvom dr. Ester Lovšin Barle.

Diplomantov lastnoročni podpis

Predsednica diplomske komisije: prof. dr. Marija Bogataj, mag farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Damjan Janeš, mag. farm.

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK	II
ABSTRACT	III
SEZNAM OKRAJŠAV	IV
1 UVOD	- 1 -
1.1 Antibiotiki	- 1 -
1.1.1 β -laktamski antibiotiki	- 2 -
1.1.1.1 Penicilini	- 5 -
KEMIJSKA ZGRADBA	- 6 -
DELITEV PENICILINOV	- 7 -
MEHANIZEM DELOVANJA	- 7 -
FARMAKOKINETIKA	- 7 -
AMOKSICILIN	- 8 -
1.1.1.2 Cefalosporini	- 9 -
1.1.1.3 Monobaktami	- 11 -
1.1.1.4 Karbapenemi	- 12 -
1.1.1.5 Inhibitorji β -laktamaze	- 12 -
KLAVULANSKA KISLINA	- 13 -
1.1.2 Neželeni učinki	- 13 -
1.2 Alergije	- 15 -
1.2.1 Oblike alergijskih reakcij	- 16 -
1.2.2 Testiranje alergij	- 22 -
1.2.2.1 Modeli za testiranje alergij	- 23 -
1.2.2.2 Alergološki testi	- 25 -
1.3 Zakonska ureditev varnega dela s kemikalijami	- 28 -
1.3.1 Zakon o kemikalijah (ZKEM)	- 28 -
1.3.2 Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD) in Pravilnik o osebni varovalni opremi	- 28 -
1.3.3 GMP	- 29 -
2 NAMEN DELA	- 30 -
3 MATERIALI IN METODE	- 32 -
3.1 Materiali	- 32 -
3.2 Metode	- 33 -
4 REZULTATI	- 35 -
4.1 Obrat Prevalje	- 35 -
4.2 Obrat Lendava	- 38 -
4.3 Izračun pogostosti pojavljanja alergije	- 43 -
5 RAZPRAVA	- 45 -
5.1 Preveritev hipotez	- 48 -
5.2 Protokol za varno delo s kemikalijami	- 56 -
5.3 Pogostost pojavljanja zabeleženih alergij	- 64 -
6 ZAKLJUČEK	- 65 -
7 LITERATURA	- 67 -

POVZETEK

β -laktamski antibiotiki, predvsem kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline, so najpogosteje predpisani v terapiji bakterijskih okužb pri nas. Zaradi njihove zmožnosti, da povzročajo neželene, predvsem pa alergijske reakcije, ogrožajo predvsem delavce in zdravstveno osebje, ki vsakodnevno prihajajo v stik z njimi. Povzročajo alergijske spremembe na koži (alergijski dermatitis, kontaktno urtikarijo), dihalih (alergijski rinitis, astmo) in v manjši meri na očeh. Alergije preverjamo s kožnimi in krvnimi testi, ki temeljijo na OECD-jevih smernicah za testiranje kemikalij. Delavci v proizvodnji β -laktamskih antibiotikov in zdravstveno osebje mora zato biti ustrezno podučeno in imeti ustrezno zaščitno opremo, ki jo predpisuje zakon o varovanju zdravja in pravilnik o varovalni opremi.

Diplomska naloga kaže, da je spremljanje alergijskih znakov v Lekovih obratih, kjer rokujejo z β -laktamskimi antibiotiki (v Prevaljah rokujejo z amoksicilinom in v Lendavi z dipedo klavulanatom) nepopolno in nenatačno. S pomočjo vprašalnika smo pridobili podatke o zaposlenih, njihovem zdravstvenem stanju in razvadah, pogojih dela in ostalih faktorjih, ki vplivajo na možnost razvoja alergijske reakcije. Ugotovili smo, da se alergijski znaki pojavljajo pri 12,5 % delavcev v Lekovem obratu v Prevaljah oziroma 17,9 % delavcev v lendavskem Lekovem obratu. Pojavljajo se kontaktni dermatitis, poslabšana bronhialna astma, pljučna obstruktivna bolezen in spremembe v žrelni sluznici, kljub osebni varovalni opremi ter ukrepom in navodilom za varno delo. Na koncu smo s pomočjo podatkov izdelali še protokol tveganj in nevarnosti, s katerimi se delavci srečujejo na delovnem mestu.

ABSTRACT

β -lactam antibiotics, in particular the combination of amoxicillin and clavulanic acid, are the most commonly prescribed in the treatment of bacterial infections in our country. Due to their ability to cause adverse and allergic reactions, they represent a major threat to the workers and medical staff who daily come into contact with them. They cause allergic skin lesions (allergic dermatitis, contact urticaria, etc.), injuries of the respiratory system (allergic rhinitis, asthma, etc.) and allergic reaction in the eyes. Allergies are tested using skin and blood tests, which are based on the OECD guidelines for testing chemicals. Workers in the production of β -lactam antibiotics and medical staff must therefore be properly educated and have adequate safety equipment prescribed by the Occupational Health and Safety Act and Regulation on protective equipment.

The thesis shows that the monitoring of allergic signs in Lek establishments that handle with the β -lactam antibiotics - amoxicillin is used in the production process in Prevalje and clavulanic acid in Lendava - are incomplete and inexact. Using a questionnaire, we collected data on employees, their health status, working conditions, working conditions and other factors that affect the possibility of developing an allergic reaction. We have found out that allergies occur in 12.5% of workers in the plant Lek Prevalje and 17.9% of workers in the Lendava Lek plant, namely contact dermatitis, impaired bronchial asthma, obstructive pulmonary disease and changes in the fauces despite the use of personal protective equipment and instructions for safe operation. In the end we prepared a protocol of risks and threats facing the workers in the workplace, using the data that we obtained from Lek.

SEZNAM OKRAJŠAV

Okrajšava	Pomen okrajšave
β -laktamski	beta laktamski
7-ACA	7-aminocefalosporanska kislina
ACGIH	»American Conference of Industrial Hygienists«
AKD	alergijski kontaktni dermatitis
AM	ampicilin
AX	amoksicilin
BP	benzilpenicilin
DLP	dobra proizvodna praksa
DPT	»drug provocation test«
EAACI	»European Academy of Allergology and Clinical Immunology«
EINECS	»European Inventory of Existing Commercial chemical Substances«
ELINCS	»European List of Notified Chemical Substances«
ENDA	»European Network for Drug Allergy«
FDA	»Food and Drug Agency«
GMP	»Good Manufacturing Practice«, dobra proizvodna praksa
GPMT	»Guinea-Pig Maximisation test«
Ig	imunoglobulin
IL	interlevkin
KK	klavulanska kislina
LLNA	»Local Lymph Node Assay«, test na lokalnih limfnih vozlih miši
MM	molska masa
OECD	»Organisation for Economic Co-operation and Development«
OVO	osebna varovalna oprema

PA	poklicna astma
RAST	»radioallergensorbent« test
SI	stimulacijski indeks
SIC	specifični inhalacijski test
TLV	»Threshold limit value«
TWA	»Time weighted average«
UL RS	Uradni list Republike Slovenije
Zkem	Zakon o kemikalijah
ZVZD	Zakon o varnosti in zdravju pri delu

1 UVOD

1.1 Antibiotiki

Antibiotiki so zdravilne učinkovine, ki povzročajo smrt mikroorganizmov ali zavirajo njihovo rast in razmnoževanje (1-6). Poznani so že tisočletja, saj so snovi s protimikrobnimi učinki, predvsem rastlinski izvlečki, omenjene že v tradicionalni kitajski medicini in v virih, ki so jih zapisali Egipčani, Grki in druga antična ljudstva (1).

Prvi sodobni antibiotik je penicilin, ki ga je leta 1928 odkril Alexander Fleming in v letu 1945 izoliral iz glive *Penicillium chrysogenum*, za kar si je leta 1945 prislužil Nobelovo nagrado skupaj s farmakologom Howardom Baronom Floreyem in biologom Ernestom Borisom Chainom (1, 5).

Antibiotike pridobivamo na različne načine; biosintezno, polsintezno in sintezno (5). Danes poznamo že preko 17000 različnih antibiotikov. S tako velikim številom poznanih učinkovin pa so se razvile tudi sodobne tehnologije pridobivanja novih. Le-te vključujejo biotehnoške, biotransformacijske in bioinformacijske postopke priprave novih antibiotikov (1, 2).

Antibiotike delimo glede na:

a) Izvor:

- naravni,
- polsintezni,
- sintezni (1-4).

b) Mehanizem delovanja:

- učinkovine, ki zavirajo sintezo bakterijske stene (β -laktamski antibiotiki, vankomicin);

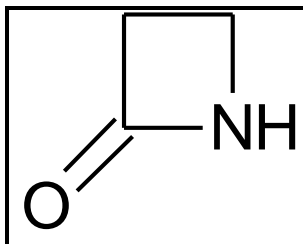
- učinkovine, ki neposredno povečujejo prepustnost celične membrane ter povzročajo uhajanje znotrajceličnih komponent bakterijske celice;
- učinkovine, ki motijo delovanje ribosomskih podenot in reverzibilno zavirajo sintezo proteinov (kloramfenikol, tetraciklini, eritromicin, klindamicin);
- učinkovine, ki se vežejo na 30S podenoto ribosoma in tako spremenijo sintezo proteinov (aminoglikozidi);
- učinkovine, ki vplivajo na metabolizem bakterijskih nukleinskih kislin zaradi inhibicije RNA polimeraze (rifampicin) oziroma topoizomeraze (kinoloni);
- antimetaboliti, ki blokirajo esencialne encime folatnega metabolizma (1-3).

c) Strukturo:

- β -laktamski antibiotiki (penicilini, cefalosporini, monobaktami, karbapenemi),
- tetraciklini,
- aminoglikozidi,
- kinoloni,
- kloramfenikol,
- makrolidi (1-4).

1.1.1 β -laktamski antibiotiki

β -laktamski antibiotiki so velika in razširjena skupina antibiotikov, ki v svoji kemijski zgradbi vsebujejo β -laktamski obroč (Slika 1). Mednje uvrščamo peniciline (pename) in cefalosporine (cefeme) ter njune derivate (monobaktame in karbapeneme) (1-4).



Slika 1: β -laktamski obroč (4-členski ciklični amid, ki je vgrajen v strukturo β -laktamskih antibiotikov).

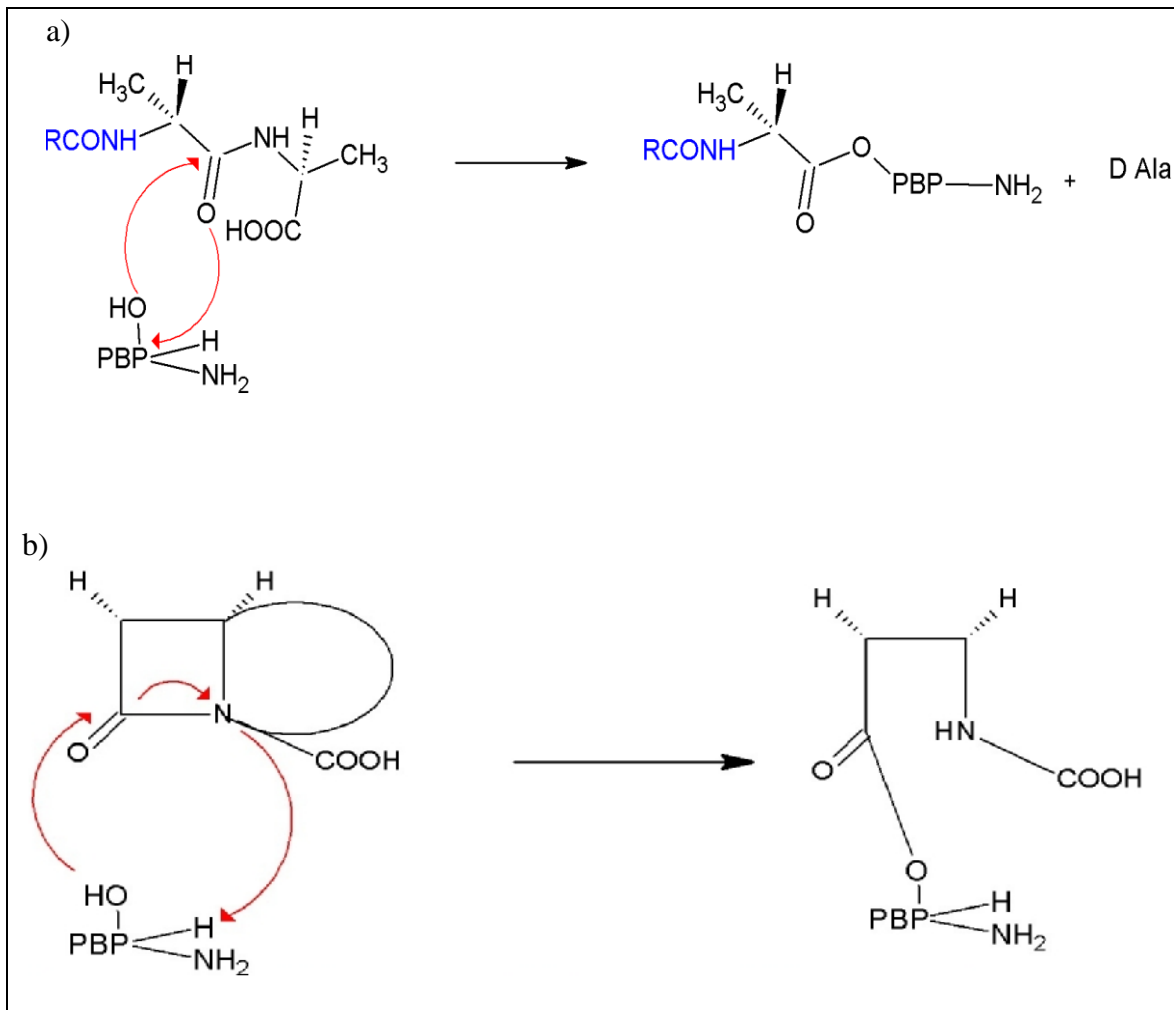
Uporabljamo jih kot zaščito pred okužbami in za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na te antibiotike. Prvi predstavniki so bili učinkoviti zlasti proti grampozitivnim bakterijam, novejši, širokospektralni antibiotiki, pa so učinkoviti tudi proti različnim gramnegativnim bakterijam (1, 2).

β -laktamski antibiotiki delujejo kot baktericidi, kar pomeni, da ubijejo bakterijo. Zavrejo sintezo peptidoglikanskega ogrodja bakterijske celične stene. Peptidoglikanska plast je pri grampozitivnih bakterijah debelejša, zato so le-te bolj dovzetne za delovanje antibiotikov. Končno transpeptidacijo v sintezi peptidoglikana katalizira encim transpeptidaza, imenovan tudi penicilin vezoča beljakovina. Ta encim je glavna tarča β -laktamskih učinkovin, saj se te ireverzibilno vežejo nanj in ga inaktivirajo zaradi analogije strukture antibiotika z dipeptidom D-alanin-D-alanin, ki se nahaja na koncu prekursorskih peptidnih podenot NAM/NAG v nastajajoči peptidoglikanski verigi. β -laktamska struktura se ireverzibilno veže na serinski ostanek v aktivnem mestu transpeptidaze, kar prepreči, da bi encim opravil končno premreženje peptidoglikanske mreže (kar prikazuje Slika 2 shema b). Tako postane celična stena prepustna in zaradi spremembe osmotskega tlaka ter aktivacije hidrolaz in avtolizinov v celični steni bakterijska celica propade (1-4).

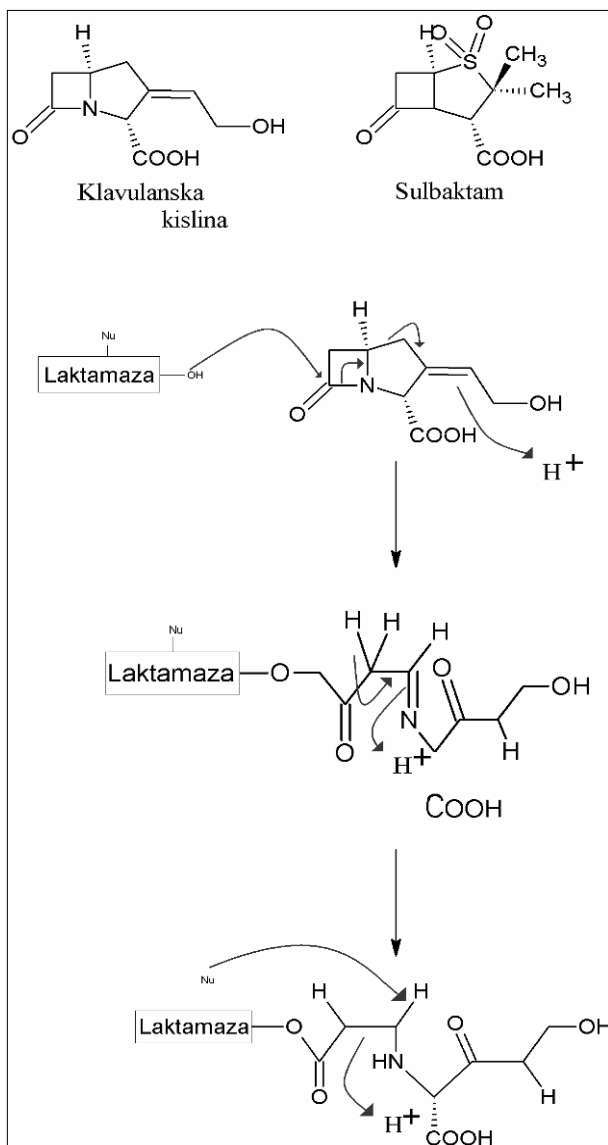
Nekatere bakterije so zaradi prepogoste rabe antibiotikov razvile mehanizme, ki jim omogočajo odpornost proti β -laktamskim antibiotikom. Obstajata dva poglavitna mehanizma odpornosti, poznamo pa še druge:

- Nekatere bakterije tvorijo encim β -laktamazo, ki encimsko hidrolizira β -laktamski obroč v molekuli antibiotika in ga inaktivira. Bakterije lahko gen za β -laktamazo posedujejo kot podedovano lastnost, lahko pa ga pridobijo s pomočjo plazmida iz druge bakterijske celice. Učinku β -laktamaz se lahko izognemo s sočasno uporabo zaviralca β -laktamaze, npr. klavulanske kisline (2, 3). Mehanizem je prikazan na sliki 3.
- Drug poznani mehanizem odpornosti bakterij je sprememba v strukturi transpeptidaz, ki onemogoča vezavo antibiotika na ta encim. Ta mehanizem je npr.

značilen za proti meticilinu odporni *S. aureus* (MRSA) in za proti penicilinu odporni *Streptococcus pneumoniae* (2, 3).



Slika 2: Prikaz mehanizma delovanja β -laktamskih antibiotikov; shema a predstavlja gradnjo peptidoglikanske plasti, pri čemer oznaka PBP pomeni »penicillin-binding protein« (penicilin vezočo beljakovino), shema b pa mehanizem delovanja β -laktamskih antibiotikov, ki po vezavi na peptidoglikansko plast onemogočajo njeno nadaljno sintezo (povzeto po 1).



Slika 3: Mehanizem ireverzibilne aktivacije β -laktamaze s klavulansko kislino (povzeto po 1).

1.1.1.1 Penicilini

So skupina antibiotikov, ki so naravni produkti nekaterih gliv iz rodu čopičastih plesni (*Penicillium*), ali pa so polsinteznega izvora (3). Gre za prve učinkovine, za katere so ugotovili učinkovitost proti večini prej življenjsko ogrožajočih bakterijskih boleznih (npr. sifilis, stafilokokne okužbe). Tudi v današnjem času so pogosto uporabljene učinkovine, vendar pa so se pojavile številne bakterije, ki so razvile odpornost proti penicilinom (4, 5). Razvile so β -laktamazo, ki inaktivira zaužiti antibiotik, tako da hidrolizira β -laktamski

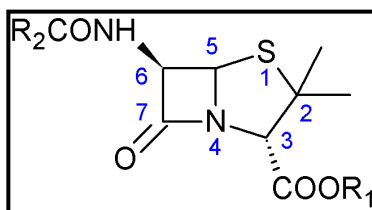
obroč (1).

Glede na spekter delovanja poznamo ozko- in širokospektralne peniciline in druge β -laktamske antibiotike. Prvi delujejo na točno določene mikroorganizme in so sposobni vplivati na biološke procese značilne za te mikroorganizme, drugi pa delujejo na veliko različnih mikroorganizmov - tako na patogene kot na nepatogene (1-3).

KEMIJSKA ZGRADBA

Jedro vseh penicilinov je sestavljeno iz tiazolinskega in β -laktamskega obroča, ki ga kratko poimenujemo 6-aminopenicilanska kislina (Slika 4), in sam po sebi še nima protimikrobnih lastnosti (1, 2, 6). Na β -laktamski obroč je s peptidno vezjo pripeta stranska veriga, ki določa protibakterijske lastnosti vsakega posameznega penicilina. Za učinkovito delovanje morajo penicilini imeti v svoji strukturi naslednje funkcionalne skupine:

- **-R1: -COOH je skupina, ki vpliva na aktivnost oziroma neaktivnost.** Na tem mestu se pojavijo soli (natrijeve ali kalijeve) ali pa estri (-COOMe, -COOEt, acetal), vendar se morajo slednji v organizmu hidrolizirati, da se antibiotik lahko absorbira in postane učinkovit,
- **-R2: doseganje acidorezistence z uvajanjem elektronegativnih skupin in razširitev spektra delovanja** (-NH₂, -SO₃H, -COOH, -N₃),
- **-OMe v α -ploščaju na mestu 6 zmanjšuje rezistenco,**
- **-R1: skupina, ki določa vrsto aplikacije (-COOH – parenteralna aplikacija, estri, soli – peroralna aplikacija);** v primeru tvorbe predzdravil tvorimo soli (npr. z natrijem, etilendiaminom) in estre, ki *in vivo* hitro hidrolizirajo, da dobimo želeni protimikrobni učinek (1).



Slika 4: Osnovna struktura penicilinov.

DELITEV PENICILINOV

Ozkošpektralni:

- občutljivi na β -laktamazo (predstavnik: benzatinpenicilin)
- odporni proti penicilazi (predstavnik: kloksacilin)
- odporni proti β -laktamazi (predstavnik: temocilin)

Srednjespektralni

Širokospektralni:

- amoksisicilin
- koamoksiklav (amoksisicilin + klavulanska kislina)

Z razširjenim spektrom:

- piperacilin

MEHANIZEM DELOVANJA

Delujejo predvsem na grampozitivne bakterije. Protibakterijski učinek je posledica zaviranja prečnega povezovanja peptidoglikanov v celičnih stenah rastočih bakterij. Del molekule penicilina se veže v aktivno mesto encima DD-transpeptidaze, ki katalizira tvorbo prečnih povezav med peptidoglikanskimi molekulami. Zaradi povečane prepustnosti celične stene in osmotskega tlaka celica propade (2, 3).

FARMAKOKINETIKA

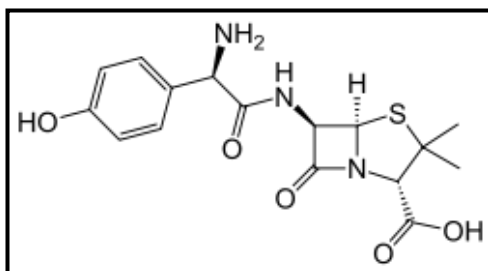
Absorpcija zdravilne učinkovine je odvisna od vrste aplikacije (peroralno, intravensko, intramuskularno); pri peroralni aplikaciji moramo upoštevati predvsem stabilnost v kislem in interakcije, do katerih lahko pride pri taki vrsti aplikacije. Injicirana zdravila se bolje porazdelijo. Penicilini zaradi strukturne podobnosti aminokislinam tako kot le-te prehajajo v celico in preko krvno-možganske bariere s pomočjo aktivnega transporta.

Penicilini se izločajo preko ledvic, s tubulno sekrecijo (2, 3).

AMOKSICILIN

Amoksicilin je širokospektralni β -laktamski antibiotik (Slika 5), ki je učinkovit proti grampozitivnim kot tudi gramnegativnim mikroorganizmom. Zaradi dobre absorpcije po peroralni aplikaciji je 1. zdravilo izbora v skupini penicilinov. Ker je podvržen razgradnji z β -laktamazo, ga kombiniramo s klavulansko kislino, ki je zaviralca teh encimov (1).

Amoksicilin zavira sintezo celične stene mikroorganizmov. Kot stranski učinki se pojavljajo: navzeja, bruhanje, izpuščaji, kolitis, diareja. Redkeje pa: spremembe v razpoloženju, nespečnost, zmedenost, tesnoba, občutljivost na svetlobo in zvok, itd. V primeru pojava teh znakov je potrebno poiskati zdravniško pomoč (1, 3). Neželeni učinek so tudi alergijske reakcije, ki se lahko razvijejo zelo hitro in so zelo intenzivne ter lahko resneje ogrožajo pacientovo življenje, zato je potrebno poiskati nujno medicinsko pomoč. Kot začetni znaki se pojavijo spremembe v razpoloženju, izpuščaji na koži z izrazito srbečico ter vročina, slabost in bruhanje. Eden od neželenih učinkov je tudi pojav Stevens - Johnson-ovega sindroma, ki se kaže v obliki makulopapularnih izpuščajev na koži (1-3, 45).



Slika 5: Kemijska formula amoksicilina.

Amoksicilin je majhna molekula (MM (AX trihidr.) = 419,45 g/mol) s šibko kislimi lastnostmi (pK_a (AX) = 2,4). Pri tehnološki obdelavi nastanejo delci različnih velikosti, ki z vdihanim zrakom pridejo v različne dele dihalnih poti. Delci s premerom, manjšim od desetih mikrometrov, so zdravju nevarnejši kot večji delci, ker človek vdiha delce teh velikosti globlje v pljuča. Le-ti zastanejo v njih ter povzročajo vnetje. Amoksicilin se skozi kožo absorbira s preprosto difuzijo. Delež perkutane absorpcije skozi kožo se določa s pomočjo fizioloških farmakokinetičnih modelov (PBPK) (48). Ugotovili so, da

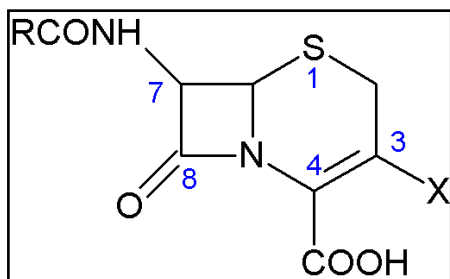
je odvisen od številnih dejavnikov; fizikalno-kemijskih lastnosti kemikalije (npr. koncentracija, topnost), stanja stratuma corneuma (npr. poškodba, vnetje, starost, hidracija), prepustnosti, itd. V literaturi je zabeleženo, da substance z majhno molekulsko maso (MM med 100 in 500 g/mol), topnostjo v vodi med 1 in 10000 mg/l in log P med 1 in 4 dobro prehajajo preko kože (47). Za amoksicilin glede na zgoraj zapisane pogoje lahko predvidimo, da se delno absorbira preko epidermisa v dermis oziroma do Langerhansovih celic, kjer se veže na beljakovine na površini teh celic. Mehanizem je sledeč. Ker je β -laktamski obroč reaktiven, zlahka reagira z lizinsko aminoskupino v beljakovinah. To ima za posledico nastanek antigena oziroma peniciloil epitopa. Ta proces imenujemo haptinizacija. Kompleks beljakovina-hapten nato potuje preko limfe v periferne bezgavke in povzroči nastanek imunskega odziva (42, 57).

1.1.1.2 Cefalosporini

Tudi cefalosporini (Slika 6) so skupina β -laktamskih antibiotikov, proizvajajo pa jih glive iz rodu *Acremonium*, nekoč poimenovanem *Cephalosporium*. Skupaj s cefamicini tvorijo podskupino β -laktamskih antibiotikov, imenovano cefemi (1, 3).

Cefalosporinske spojine je izoliral italijanski znanstvenik Giuseppe Brotzu leta 1948 iz glive *Cephalosporium acremonium*. Ugotovil je, da kultura teh gliv proizvaja snov, učinkovito proti bakteriji *Salmonella typhi*, povzročiteljici tifusa, ki proizvaja β -laktamaze. Guy Newton in Edward Abraham pa sta na oxfordski univerzi osamila cefalosporin C. Iz njega so pridobili 7-aminocefalosporansko kislino (7-ACA), ki predstavlja ogrodno strukturo cefalosporinov, podobno kot 6-aminopenicilanska kislina pri penicilinih. Za 7-ACA so ugotovili, da sama ni dovolj učinkovita, da bi jo lahko klinično uporabljali. Spremembe na stranski verigi 7-ACA pa so prinesle razvoj uporabnih antibiotičnih učinkovin (1).

Tudi cefalosporini delujejo kot baktericidi, vendar so manj občutljivi na encim β -laktamazo. Cefalosporini torej zavirajo sintezo peptidoglikanske mreže v bakterijski celični steni (2, 3).



Slika 6: Osnovna struktura cefalosporinov: poziciji 3 in 4 vplivata na farmakokinetiko, R vpliva na acidorezistentnost in spekter delovanja, na pozicijo 7 pa zaradi pojava rezistence uvedemo še –OMe v α -pložaju, ki preprečuje, da bi se β -laktamaza približala osnovnemu ogrodju cefalosporina (1).

Cefalosporine razvrščamo po generacijah v naslednje skupine (ta razvrstitev se splošno uporablja, čeprav ni najbolj natančna):

Prva generacija

Cefalosporini prve generacije izkazujejo zmeren protibakterijski učinek. Čeprav delujejo proti stafilokokom in streptokokom, ki proizvajajo penicilinozo in so občutljivi na meticilin, niso zdravila prve izbire za tovrstne okužbe. Delujejo tudi proti nekaterim sevom *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Proteus mirabilis*. Glavna predstavnika sta cefaleksin in cefazolin (1, 2).

Druga generacija

Cefalosporini druge generacije imajo širši spekter delovanja proti gramnegativnim bakterijam, ohranjajo pa tudi določeno stopnjo učinkovitosti proti grampozitivnim kokom. So tudi odpornejši proti β -laktamazam. Glavni predstavniki so cefaklor, cefprozil in cefuroksim (1, 2).

Tretja generacija

Cefalosporini tretje generacije imajo širok spekter delovanja in povečano učinkovitost proti gramnegativnim bakterijam. Nekateri predstavniki te generacije imajo zmanjšano učinkovitost proti grampozitivnim bakterijam. Zlasti so uporabni proti bolnišničnim okužbam. Prehajajo možgansko-krvno bariero in prodrejo tudi v osrednje živčevje in so zato uporabni proti meningitisu, ki ga povzročajo pnevmokoki, meningokoki, *H.*

influenzae, občutljivi sevi *E. coli*, *Klebsiella* in na penicilin odporna *N. gonorrhoeae*. Glavni predstavniki so cefotaksim, ceftibuten in ceftriakson (1, 2).

Četrta generacija

Cefalosporini četrte generacije imajo razširjen spekter delovanja, a hkrati podobno učinkovitost proti grampozitivnim bakterijam kot cefalosporini prve generacije. Izkazujejo večjo odpornost proti β -laktazam kot tretja generacija. Številni prehajajo krvno-možgansko pregrado in so zatorej učinkoviti proti meningitisu. Uporabljajo se tudi pri zdravljenju okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Glavni predstavnik je cefepim (1, 2).

Cefalosporine apliciramo parenteralno, intramuskularno, intravensko in peroralno. Po absorpciji se porazdelijo po telesnih tekočinah, nekateri pa prehajajo tudi krvno-možgansko bariero. Izločajo se preko ledvic, predvsem s tubulno sekrecijo (2, 3).

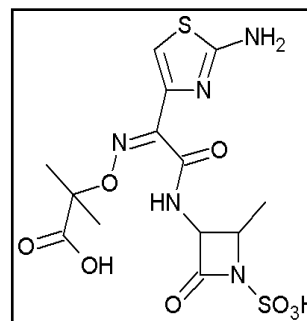
1.1.1.3 Monobaktami

Monobaktami so β -laktamske spojine, katerih osnova je enostavni monociklični β -laktam; le-ta je odporen na večino β -laktamaz. Učinkoviti so le proti gramnegativnim bakterijam (rod *Pseudomonas*, *N. meningitidis* in *H. influenzae*) (3, 6).

Poznamo:

- aztreonam

Aztreonam (Slika 7) apliciramo parenteralno, njegov razpolovni čas je 2 uri. Povzroča podobne neželene učinke kot penicilini, vendar pa načeloma ne reagira z imunskim sistemom in tako ne povzroča alergijskih reakcij pri osebah, ki so alergične na peniciline (3).



Slika 7: Kemijska formula aztreonama.

1.1.1.4 Karbapenemi

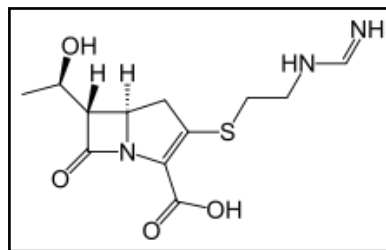
Imajo najširši spekter delovanja med vsemi β -laktami. Najznačilnejši predstavnik karbapenemov je imipenem (Slika 8). Deluje podobno kot ostali β -laktami. Ima zelo širok spekter protimikrobne aktivnosti, učinkuje proti mnogim aerobnim in anaerobnim grampozitivnim in gramnegativnim mikroorganizmom, ki vključuje rodova *Listeria* in *Pseudomonas* ter večina mikrobov iz družine *Enterobacteriaceae* (3, 6).

Imipenem apliciramo intravensko. V ledvicah se delno razgradi z dehidropeptidazo v proksimalnem tubulu (3).

Neželeni učinki so podobni kot pri drugih β -laktamih, zelo pogosto se pojavita slabost in bruhanje. Ob visokih plazemskih koncentracijah pa se lahko pojavlja tudi nevrotoksičnost (3).

Poznamo:

- imipenem (s cilastatinom)
- meropenem
- ertapenem
- doripenem



Slika 8: Kemijska formula imipenema.

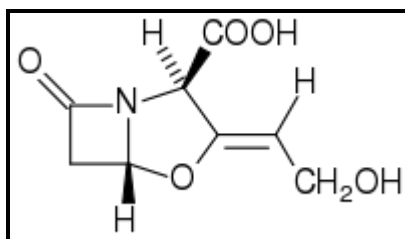
1.1.1.5 Inhibitorji β -laktamaze

Tako kot ostali β -laktamski antibiotiki imajo tudi ti v osnovni strukturi β -laktam, vendar imajo zelo nizko protimikrobno aktivnost. Uporabljamo jih v kombinaciji s penicilini, saj po aplikaciji za bakterijske β -laktamaze delujejo kot tarče in na ta način preprečujejo, da bi ta encim deloval na penicilin in ga inaktiviral. Predstavniki so:

- klavulanska kislina (pojavlja se v kombinaciji z amoksicilinom in tikarcilinom),
 - sulbaktam (v kombinaciji z ampicilinom)
- in
- tazobaktam (v kombinaciji s piperacilinom) (6).

KLAVULANSKA KISLINA

Klavulanska kislina (Slika 9) je β -laktamski inhibitor, ki ga kombiniramo s penicilini, saj preprečuje antibiotično rezistenco. Največkrat se pojavljaja prav v kombinaciji z amoksicilinom. Proizvaja jo *Streptomyces clavuligerus*, biosintetično pa jo pridobivamo iz arginina in gliceraldehid-3-fosfata (1). Sama klavulanska kislina nima intrinzične antimikrobne aktivnosti, kljub β -laktamskemu obroču v svoji strukturi. Ji pa le-ta omogoča, da se poveže z encimom β -laktamazo in ga tako inaktivira. Zato jo poimenujemo tudi samomorilski inhibitor, saj se ireverzibilno veže na serinski ostanek v aktivnem mestu encima (3). Kot stranski neželeni učinki pa se pojavljata: holestatska zlatenica in akutni hepatitis. Poročali pa so tudi o alergijah (46).



Slika 9: Kemijska formula klavulanske kisline.

Klavulanska kislina (MM (KK) = 199,16 g/mol) je tako kot amoksicilin majhna molekula. Na podlagi česar predvidevamo, da podobno povzroča vnetje v alveolih po vdihavanju in draži kožo, ko pride v stik z njo. Mehanizem alergijske reakcije naj bi bil podoben kot je opisan že pri amoksicilinu, saj imata podobno osnovno strukturo.

1.1.2 Neželeni učinki

V glavnem so neželeni učinki, ki jih povzročajo β -laktamski antibiotiki alergijske reakcije tipa 1 in 2, izpuščaji na koži in povišana temperatura, slabokrvnost, anafilaktični šok, vaskulitis, intestinalni nefritis, hematološke motnje (1-3, 5, 6). Nekatere cefalosporine pa povezujejo s hipoprotrombinemijo in disulfiramski reakciji podobne učinke pri sočasni uporabi z alkoholom (18, 19). Najbolj resne so alergijske reakcije, ki jih povzročajo razpadni produkti β -laktamskih antibiotikov po vezavi z gostiteljskimi

proteini.

Alergijska reakcija na katerikoli β -laktamski antibiotik se pojavi pri 10 % bolnikov, ki jih prejmejo (8). Gre za alergijsko reakcijo tipa I. Anafilaksija (huda alergijska reakcija, ki lahko ogrozi življenje) se pojavi pri 0,01 % bolnikov pri terapiji z β -laktamskimi antibiotiki (9, 10). V preteklosti je veljalo, da je navzkrižna alergija na penicilinske derivate, cefalosporine in karbapeneme 10-odstotna; razlog je v tem, da vse te učinkovine vsebujejo β -laktamski obroč (11, 12). Novejša dognanja pa so pokazala, da pri cefalosporinih druge generacije in pri novejših cefalosporinih tveganje za navzkrižno alergijo ni povečano (13, 14). Za navzkrižno alergijo pri cefalosporinih prve generacije in penicilinih naj bi bila odgovorna podobna struktura stranskih verig in ne β -laktamski obroč (6, 15).

Čeprav še vedno poročajo o alergijski reakciji na peniciline kot o najpogostejši alergijski reakciji, ima le 20 % ljudi zares alergijo nanje. Še vedno pa so penicilini najpogostejše zdravilo, ki povzroči hude alergijske reakcije (7).

Vsi ti učinki morajo biti omenjeni v varnostnih listih za potrebe industrijske proizvodnje. Na podlagi le-teh potem varnostni inženirji predpišejo ustrezno rokovanje z določeno surovino in osebno varovalno opremo (OVO). Iz varnostnega lista razberemo, kakšne neželene učinke lahko povzroči kemikalija ob stiku z dihali, kožo in očmi ter kakšni so osebna varovalna oprema in drugi zaščitni ukrepi, ko rokujemo z njo.

1.2 Alergije

Alergija je preobčutljivost organizma za določene snovi, ki jo izzovejo antigeni. Imunski sistem prične tvoriti imunoglobuline. Če vdre antigen v telo, se organizem brani s kombinacijo humoralnega in celičnega imunskega odgovora (9). V celičnem imunskem odzivu sodelujejo makrofagi, nevtrofilci in eozinofilci, ki antigene obdajo s svojo citoplazmo. T-limfociti, ki nastajajo v timusu, pa imajo specifične receptorje za določene antigene. Celična imunost ima velik pomen pri obrambi organizma pred tumorji in infekcijami. Makrofagi fagocitirajo antigene in izločajo citokine. Eden izmed teh je interleukin-2 (IL-2), ki ojača imunski odgovor s stimuliranjem nastajanja novih limfocitov T. Na le-teh se nato pojavijo posebni receptorji za specifičen antigen. Ker so limfociti T dolgoživeče celice, je celična imunost tako ohranjena za daljše obdobje. Kadar pridejo taki limfociti v ponovni stik z znanim antigenom, ga prepoznajo in začno izločati lastne proteine, t.i. limfokine, ki stimulirajo fagocite, da uničijo antigen (9, 42, 44).

Humoralna imunost pa brani organizem pred tujimi snovmi s protitelesi (imunoglobulini). Imunoglobuline proizvajajo limfociti B, ki nastajajo v vranici, bezgavkah in drugod v limfi. Limfociti B so sestavni del krvne plazme, kjer proizvajajo protitelesa. Poznamo pet vrst protiteles (IgG, IgM, IgA, IgD in IgE). Prvi trije sodelujejo pri humoralni imunosti, vloga IgD ni popolnoma znana, IgE pa so protitelesa, ki imajo velik pomen pri alergijskih reakcijah. Protitelesa vežejo antigene in jih inaktivirajo, nato pa jih fagociti odstranijo. Protitelesa sprožijo delovanje komplementa, ki ojača precipitacijo in lizira tuje celice (42, 44).

Snovi, ki povzročajo alergije imenujemo alergeni. To so nekatere učinkovine (penicilini), pomožne snovi, nečistoče v farmacevtskih oblikah in za telo tuje spojine (pelodi, jagode, orehi, živalske snovi, zajedalci, bakterije itd.). Avtoalergeni pa so telesu lastne snovi, ki prav tako povzročajo alergije. Nekateri alergeni ali pa njihovi razgradni produkti nastopajo kot hapteni, ki šele po vezavi z gostiteljivimi beljakovinami izzovejo alergijsko

reakcijo (42-44).

Del v makromolekuli antigena, ki ga prepozna imunski sistem, poimenujemo epitop oziroma alergenska determinanta. Nanj se veže protitelo s predelom, ki ga poimenujemo paratop. En antigen navadno vsebuje na svoji površini več različnih epitopov. Zato organizem sintetizira več različnih protiteles, ki napadejo antigen na različnih predelih (42, 44).

Alergijski odgovor se nikoli ne pojavi ob prvem stiku z antigenom, razen v primerih, ko je posameznik predhodno prišel v stik z alergenom zelo podobno snovjo (npr. alergičnost na penicilin lahko pomeni tudi alergičnost na druge, penicilinu podobne antibiotike). Razvoj alergijske reakcije je posledica dveh, med seboj časovno ločenih procesov. In sicer procesa senzibilizacije, v katerem imunski sistem prepozna alergen in sproži tvorbo za alergen specifičnih protiteles IgE. Senzibilizacija se lahko začne že ob prvem stiku z alergenom, pogosto pa sledi šele dolgotrajnejši izpostavljenosti. Drugi proces, ki se pojavi ob ponovnem stiku z alergenom, pa je alergijska reakcija (43, 44).

Veliko alergijskih reakcij se pokaže na koži, v spremembi krvne slike, kot pojav astme, vaskulitisa ali pa v obliki anafilaktičnega šoka, ko organizem pride v stik z alergenom. Pri tem pa je potrebno vedeti, da ne povzročajo vsi alergeni vseh alergijskih reakcij. Simptomi se lahko pokažejo hitro ali pa šele po nekaj dneh. Alergije lahko nastopijo po parenteralni, peroralni in dermalni aplikaciji, vendar se resnejši zapleti pokažejo po parenteralni. Primer take reakcije je anafilaktični šok, ki pa se redko pojavi (2, 3, 21 - 23).

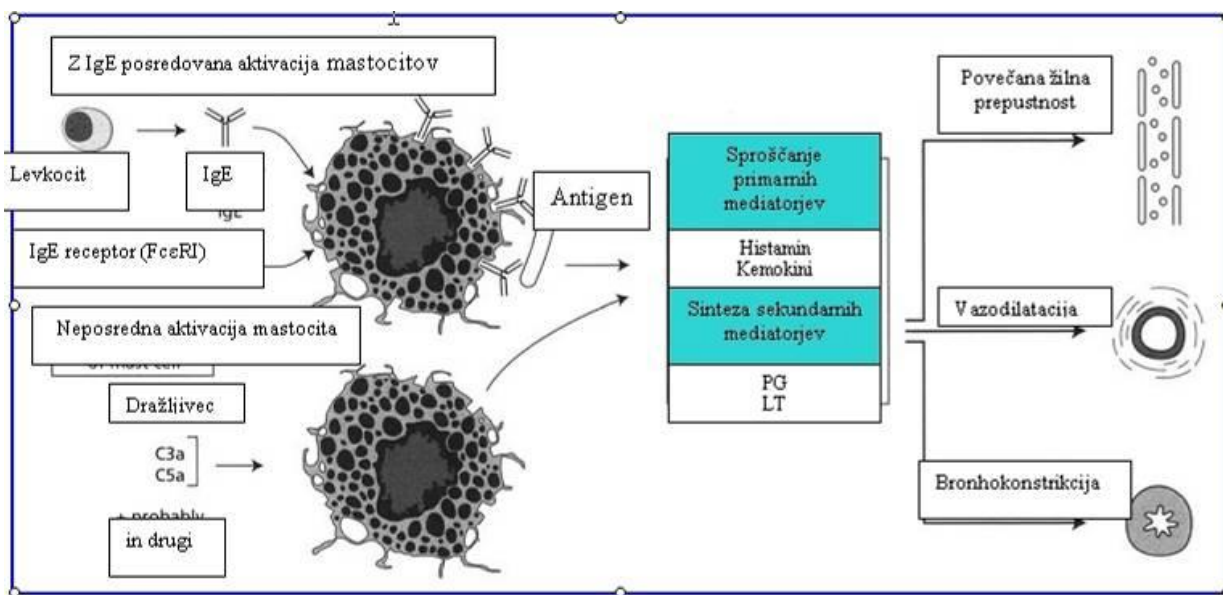
1.2.1 Oblike alergijskih reakcij

Alergijske reakcije delimo v sledeče skupine:

1. TIP 1 ali ANAFILAKTIČNA REAKCIJA

Hipna alergija, kot tudi poimenujemo anafilaktično reakcijo (Slika 10 prikazuje mehanizem alergijske reakcije tipa 1), nastopi v nekaj minutah in je posledica delovanja

aktiviranih IgE. IgE protitelesa so prisotna v senzibiliziranih mastocitih in bazofilcih. Po ponovni aplikaciji alergena se mastociti in bazofilci senzibilizirajo. V procesu eksocitoze se iz njih prično sproščati primarni mediatorji (histamin, kemotaktični faktorji, itd.), ki povzročajo učinke na gladkih mišicah dihalnih poti, žil, nosnih, bronhialnih in želodčnih žlezah ter vplivajo na količino eozinofilcev in degranulacijo bazofilcev. Njihov klinični učinek traja 5 do 30 minut, po 60 minutah se prične zmanjševati. Ob sproščanju primarnih mediatorjev se prične tudi sinteza sekundarnih (levkotrieni, prostaglandini), ki začno učinkovati po 2 urah. Učinke pa izkazujejo 2 do 3 dni. Znaki, ki se pojavijo, so: bronhospazem, rinitis, padec krvnega tlaka, edemi, pordelost kože, koprivnica, atopični dermatitis in anafilaktična reakcija. Slednja vedno vodi v anafilaktični šok, ki je smrtno nevaren (9, 24, 25, 27, 44).



Slika 10: Aktivacija mastocitov posledica česar je sproščanje mediatorjev (povzeto po 9).

Ta tip reakcij je ena od resnejših oblik alergij, ki jih povzročajo penicilini. Zdravimo pa jo z i.v. aplikacijo adrenalina, povečanjem krvnega volumna in aplikacijo glukokortikoidov (3).

Poklicna astma (PA)

Poklicna astma (PA) je klinični sindrom, ki se kaže kot vnetje dihalnih poti, bronhokonstrikcija in alergijski odgovor na inhalacijske alergene. To so snovi, ki na delovnem mestu povzročajo težave z dihalo oziroma astmo zaradi prisotnosti v večjih koncentracijah ali pa zaradi večje dovzetnosti posameznika za razvoj alergijske reakcije. Kot alergeni nastopajo predvsem snovi z visokomolekularno maso (živalske beljakovine, živalski encimi, insekti, rastlinske beljakovine in rastlinski encimi, itd.), snovi z nizko (moka, platina, nikelj, lesni prah, itd.) pa kot dražljivci in povzročijo bronhokonstrikcijo in vnetni sindrom dihalnih poti. Simptomi PA so podobni kot pri (navadni) astmi; piskanje v prsih, kašelj, dispneja in slabša kvaliteta življenja. Poznamo latentno, ne-latentno PA in med delom poslabšano astmo. (Tabela 1 predstavlja opredelitev teh astem po definicijah American College of Chest Physicians (ACCP)). Prevalenca bolezni je 3-20 % in okoli 15 % vseh astmatičnih bolezni se razvije na delovnem mestu.

Astma je tesno povezana z atopijo; gre za dedno nagnjenost k prekomerni produkciji IgE protiteles na nespecifične antigene z okolja., kar je najverjetneje povezano s spremembami genov na kromosomu 5, ki so povezani s sintezo IL-4 in kromosomskim lokusom 11q, ki je povezan s sintezo IgE (42).

Pri astmi so našli značilno povišano koncentracijo specifičnih protiteles razreda IgE. IgE se vežejo s svojim Fc delom na močno afinitetne receptorje za IgE (FcεRI), ki jih najdemo predvsem na mastocitih in tkivnih bazofilcih. Po vezavi dveh receptorjev, ki jo povzroči alergen, pride do degranulacije in sproščanja histamina. Poleg le-tega pa mastociti sintetizirajo in izločajo še TNF- α in citokina IL-4 in IL-13, ki povzročijo nastanek alergijske reakcije.

Sinteza prostaglandina D2 (PGD2) pa ima pomembno vlogo pri nadaljevanju alergijske reakcije, saj aktivira eozinofilne granulocite, da izločajo močno agresivne toksine in proste radikale ter so zmožni sintetizirati tudi prostaglandine, levkotriene in citokine, ki so prav tako pomembni za nadaljevanje alergijske vnetne reakcije, kar je posebna

Tabela 1: Opredelitev PA predstavlja vrste astem in njihove definicije (povzeto po 57):

Pojem	Definicija
Latentna PA	Alergen povzroči neželene simptome (vnetje dihalnih poti, bronhokonstrikcija in alergijski odgovor). Določamo jo z diagnostičnimi preiskavami (specifični inhalacijski test (SIC), vbodni in krvni (IgE) test).
PA brez latence	Delavec ni senzitiviziran; iritirajoča snov povzroči vnetni odgovor.
Med delom poslabšana astma	Delavec ima astmo že v anamnezi, ki pa se na delovnem mestu ne kaže. Pokaže se zaradi iritacije (mraz, nealergeni prah, dim, pršila) in ne senzibilizacije.

značilnost astme. Pozna reakcija ima dolgotrajne učinke in je vzrok za kronične oblike alergijskega vnetja, ki se kažejo kot kronična astma. Takšno stanje posebno spodbuja neprestana navzočnost alergena, ki spodbuja nastanek specifičnega imunskega odziva tipa TH2, ki posledično pospešuje nastanek aktiviranih eozinofilnih granulocitov in posledično spodbujajo dodatno proizvodnjo IgE.

Tip reakcije, ki ga penicilini povzročajo na dihalih, je tip 1 in je povezan z IgE protitelesi, vendar temu ni tako v primeru vseh penicilinov. Znano je, da se pojavi tudi neimunološki mehanizem zaradi draženja nizke ravni prahu penicilina. Pri tem se razvijejo le nekateri posebni znaki ali pa se nek znak izrazi v večji meri. Malo je znanega o neimunološkemu odzivu oziroma mehanizmu, ki ga povzročajo penicilini. Bolj je ta mehanizem znan pri izocianatih, stirenih. Pri teh primerih so z biopsijo odkrili luščenje epitelija, debeljenje bazalne membrane in infiltracijo eozinofilcev. Prav tako so odkrili povečano količino T-celic v bronhialni mukozi in predvideli vpletenost B-celic v reakcijo (44, 47, 50, 51).

2. TIP 2 ali CITOTOKSIČNA REAKCIJA

Citotoksična reakcija ima drugačen potek in se razvije postopoma. V ta tip alergije so vključena protitelesa IgG in IgM, ki se vežejo na nove antigene določenih celic. To vodi

v aktivacijo komplementa in lizo prizadetih celic. Posledice te alergije so anemije, trombocitopenije in agranulocitoze, ki jih izzovejo penicilini, metildopa, sulfonamidi, itd. v večjih odmerkih (24, 44).

3. TIP 3 ali Z IMUNSKIMI KOMPLEKSI POSREDOVANA PREOBČUTLJIVOST

Tretja oblika alergije je oblika, kjer pride do kopičenja imunskih kompleksov (kompleksi antigen – protitelo), ki so različno veliki in z različnimi razmerji ene in druge komponente. Kot protitelo pri tej vrsti reakcij nastopa IgE. Na začetku nastajajo topni kompleksi s prebitkom antigena, ki krožijo po obtoku in se odlagajo v različnih tkivih ter povzročajo t.i. serumsko bolezen. Po nekaj dneh pa se razmerje poveča v prid protiteles. V takem stanju pride do nastanka velikih kompleksov, ki precipitirajo in se lokalizirajo tam, kjer vstopa antigen. Pojavi se akutno vnetje oziroma Arthusov pojav (9, 24, 44).

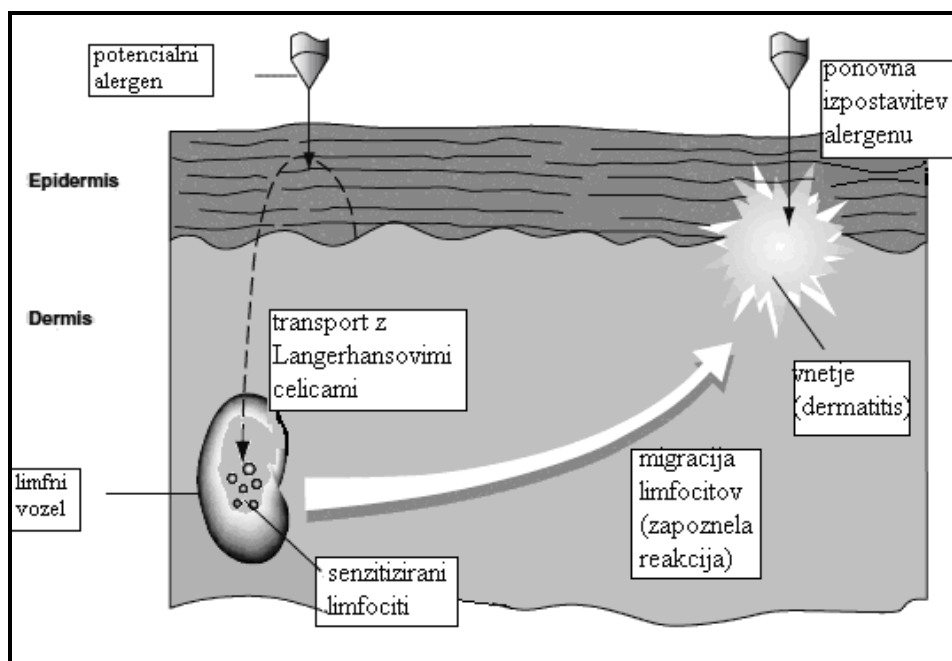
Značilni primeri te vrste reakcij so glomerulonefritis in imunski vaskulitis, povzročajo pa jih sulfonamidi, penicilini, jodidi in nekateri antikonvulzivi (24).

4. TIP 4 ali ZAKASNJENA OBLIKA

Zakasnjena oblika hipersenzitivnosti se razlikuje od drugih oblik alergije, ker vanjo ni vpletena humoralna imunost. Gre za osnovno reakcijo kateregakoli specifičnega imunskega odziva, ki se začne, tako da celica T pomagalka z antigenom receptorjem prepozna antigen. Sledi sproščanje limfokinov, ki usmerijo limfocite B in citotoksične limfocite T v specifično imunsko reakcijo. Ob prvem stiku z antigenom prepoznajo limfociti T antigene le v primeru, da jih predhodno fagocitirajo tkivni makrofagi. Pri ponovnem srečanju z alergenom limfociti T sproščajo limfokine, ki sprožijo niz vnetnih reakcij. Najpogostejša oblika takih vnetij je alergični kontaktni dermatitis, kot ga povzroči npr. toksin iz bršljana (24).

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD)

AKD, ki predstavlja alergijsko reakcijo tipa 4, se pojavlja v dveh fazah: senzitivizacija in izbruh znakov. V fazi preobčutljivosti, ki traja 10 – 14 dni, nastajajo spominske T-celice. Po absorpciji penicilina, ki predstavlja haptent, skozi kožo, se le-ta veže z beljakovinami. Nastanek kompleksa beljakovina-haptent ob prisotnosti molekul poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) aktivira Langerhansove celice v dermisu, ki gredo preko aferentnih limfnih vodov do bezgavk. V bezgavkah pričrejo iz CD4+ limfocitov nastajati spominske CD4+ T-celice. V drugi fazi, fazi izbruha, nastopajo CD4+ limfociti in monociti. Po ponovni izpostavitvi antigenu, se le-ta veže na Langerhansove celice. Ta kompleks aktivira spominske CD4+ T-celice, ki pričrejo kaskado sproščanja raznih mediatorjev vnetja. Spominske CD4+ T-celice aktivirajo sproščanje IFN- γ , ki aktivira keratinocite. Iz teh se sproščajo vnetni citokini. Prav tako se citokini sproščajo iz mastocitov. Makrofagi napadejo kompleks beljakovina-haptent v 48 urah in povzročijo nastanek alergijskega kontaktnega dermatitisa (5, 47). Slika 11 predstavlja mehanizem nastanka AKD.



Slika 11: Model prikaza alergijskega kontaktnega dermatitisa (povzeto po 47).

NAVZKRIŽNE ALERGIJE

Včasih se zgodi, da nekdo, ki je na neko snov alergičen, doživi enak odziv tudi ob stiku s sorodno snovjo. Če je nekdo alergičen na penicilin in pokaže enak odziv tudi po aplikaciji cefalosporina, govorimo o navzkrižni alergiji. Znaki navzkrižne reakcije so: srbenje, otekle ustnice, hripavost, krči v trebuhu, bruhanje, koprivnica, idr. (13, 26).

Tabela 2 predstavlja pregled znakov, ki jih povzročajo β -laktamski antibiotiki.

Tabela 2: Pregled znakov, ki jih zaradi alergenosti povzročajo β -laktamski antibiotiki.

Tip alergije	Znaki alergije	Antibiotik
1.	1. alergije prebavil	i.v. penicilini, cefamandol, cefmetazol, cefotetan, cefoperazon, moksolaktam
	2. urtikarija	i.v. penicilini
	3. rinitis	i.v. penicilini
	4. astma	i.v. penicilini
	5. anafilaktični šok	i.v. penicilini, aztreonam
2.	1. hemolitična anemija	penicilini
	2. interstinalni nefritis	meticilin
3.	1. serumska bolezen	penicilin G, cefaklor
4.	1. kontaktni dermatitis	ampicilin

1.2.2 Testiranje alergij

Za ugotavljanje zmožnosti snovi, da izzovejo alergično reakcijo, je OECD izdal smernice za testiranje kemikalij. Te smernice so zbirka najpomembnejših mednarodno priznanih preskusnih metod za identifikacijo in opredeljevanje potencialnih nevarnosti novih in obstoječih kemičnih snovi, kemičnih pripravkov in zmesi kemikalij. Strokovnjaki jih

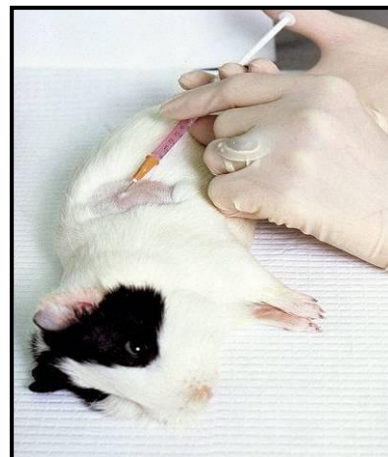
uporabljajo predvsem pri predpisanem preskušanju varnosti. Lahko se uporabljajo tudi za izbiro in uvrstitev novih kemikalij in na področju toksikoloških raziskav. Obsegajo teste za določanje fizikalno-kemijskih lastnosti kemikalij, učinkov na zdravje ljudi, okolje ter razgradnje in kopičenja v okolju. V teh smernicah so strokovnjaki posebno pozornost namenili predvsem izboljšavam metod za testiranje (zaščito živali). Pojavljajo se metode oziroma modeli za testiranje – *in vitro* modeli, a le-ti še niso dovolj razviti in natančni pri napovedovanju rezultatov. Zato pomembno vlogo pri ocenjevanju potencialne senzibilizacije snovi na koži še vedno igrajo *in vivo* modeli. Dva najpogostejša testa za odkrivanje potencialnih alergijskih reakcij na koži sta kožni senzitivacijski test na morskih prašičkih (OECD 406) in test na lokalnih limfnih vozlih miši (local lymph node assay, LLNA; (OECD 429) (28).

1.2.2.1 Modeli za testiranje alergij

- **Kožni senzitivacijski test na morskih prašički (OECD 406)**

Uporaba morskih prašičkov v znanstvenih poskusih sega že v 17. stoletje, ki so jih izvajali italijanski biologi za namen pregledovanja anatomskih struktur. Pogosto pa se uporabljajo kot živali izbora za napovedne teste preobčutljivosti. Na podlagi prašičkov so razvili dve vrsti preskusov; adjuvantne teste (GPMT - preobčutljivost se potencira z injekcijo Freundovega kompleta) in neadjuvantne (Buehlerjev test). GPMT je adjuvantni test, ki ga izvajamo na morskih prašičkih.

V našem primeru je adjuvant FCA (Freunds Complete Adjuvant). Ta snov potencira senzitivacijo (imunopotenciator) in je sestavljena iz inaktiviranih inposušeni *M. tuberculosis*, ki so emulzificirane v mineralnem olju. Buehler-jev test pa je neadjuvantni test, ki ga izvajamo na morskih prašičkih. Termin neadjuvanten nam pove, da testiranemu vzorcu ne dodajamo dodatkov (28).



Slika 5: Injeciranje testirane snovi v podkožje morskega prašička (povzeto po 29).

Za testiranje uporabimo morske prašičke moškega ali ženskega spola. Zagotovimo jim ustrezne življenjske pogoje in jih pred samo izvedbo testa aklimatiziramo, razdelimo v skupine in pripravimo na testiranje. Zanesljivost testa preverjamo vsake 6 mesecev s snovmi, ki izkazujejo blago do zmerno kožno senzitivizacijo. Najmanj 30 % (GPMT) oziroma 15 % (Buehlerjev test) izkaz kožnih sprememb pri testirani skupini v primerjavi s kontrolo kaže na to, da sta testa pozitivna oziroma da je snov senzitivizirajoča (28). Slika 12 prikazuje aplikacijo vzorca v morskega prašička.

- **LLNA (Local Lymph Node Assay) (OECD 429)**

LLNA je preobčutljivostni test, ki temelji na merjenju proliferiranih limfocitov v bezgavkah, kjer se je kopičila snov, saj je število proliferiranih celic proporcionalno aplicirani dozi. Razmerje imenujemo stimulacijski indeks. Njegova vrednost mora biti najmanj 3 in na podlagi le-tega substanco ocenimo kot potencialni kožni alergogen. To nam omogoča pridobivanje objektivnih rezultatov. Ta test je dobra alternativa zgoraj omenjenega testa, saj za to metodo ne potrebujemo toliko živali in jih ne vznemirjamo kot jih pri metodi z morskimi prašički. Prav tako ne izvajamo »challenge« aplikacije in ne potrebujemo dodatkov. Kljub temu pa ima ta test tudi nekaj omejitev, ki jih moramo upoštevati (lažno negativen rezultat pri aplikaciji kovin, lažno pozitiven rezultat pri preverjanju nekaterih kožnih dražilcev) (28, 30, 31). V Tabeli 3 je prikazan postopek izvedbe LLNA.

Tabela 3: Prikaz eksperimentalnega postopka pri LLNA.

Čas	Postopek
Dan 1	<p>Miši CBA/CA ali CBA/J linije ženskega spola stehamo in jim apliciramo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • testni skupini → raztopina s testno substanco, • negativni kontroli → sam vehikel, <p>na hrbtno stran vsakega ušesa.</p>
Dan 2 in 3	Ponovimo aplikacijo kot prvi dan
Dan 4 in 5	Ni terapije.
Dan 6	<p>Stehamo živali. Injeciramo fosfatni pufer (PBS), ki vsebuje ³H-metiltimidina v repne vene vseh živali. Kot alternativo lahko injeciramo tudi PBS, ki vsebuje I(125)-jododeoksiuridin in fluorodeoksiuridin prav tako preko repne vene v vse živali. Pet ur po tej zadnji aplikaciji živali usmrtimo. Limfne vozle iz ušes izrežemo in združimo v PBS, in sicer od vsake skupine živali skupaj (»pooled treatment group approach«). Lahko pa zberemo in obdelamo limfne vozle vsake živali posebej (individual animal approach).</p>

1.2.2.2 Alergološki testi

Diagnozo alergijske reakcije pri človeku postavimo na podlagi pogovora z bolnikom (anamneza) in telesnega pregleda, nato pa opravimo tudi preiskave za potrditev diagnoze (21, 23). Uporabljamo alergološke teste, ki so opisani v nadaljevanju.

Pri **kožnem vbodnem testu** na notranjo stran podlakti kanemo kapljico raztopine z alergenom. Za preverjanje alergij na β -laktamske antibiotike uporabljamo naslednje komercialno pripravljene preparate:

- penicilopolilizin (PPL) – raztopina 1:10 v 0,9 % NaCl,
- mešanica manjšega deleža determinant (MDM) – raztopina 1:100 v 0,9 % NaCl,
- benzilpenicilin (BP) – v raztopini 0,9 % NaCl konc. 100 IU/ml in 10000 IU/ml,
- ampicilin (AM) in amoksicilin (AX) – v raztopini 0,9 % NaCl konc. 1 – 2 in 20 – 25 mg/ml
- ostali penicilini (konc. 1 in 20 mg/ml v 0,9 % NaCl) in cefalosporini (konc. 2 mg/ml v 0,9 % NaCl) (5, 33, 34).



Slika 13: Vbodni test

Nato pa kožo, kjer je apliciran vzorec, z igli podobnim rezilom prebodemo (Slika 13). Hkrati lahko testiramo na koži več alergenov. Rezultate preverimo po 15 – 20 minutah. Otekla, rdeča in srbeča reakcija na mestu vboda je znak za pozitiven test in potrjuje alergijo. Vendar pa pozitiven test še ne pomeni, da simptome povzroča testirani alergen. Pozitivna reakcija pomeni le, da obstaja verjetnost, da se na testirani alergen pacient odzove z alergijsko reakcijo - proizvodnjo protiteles IgE, ki nastanejo zaradi tega alergena. Veliko je primerov, ko test pokaže pozitivno reakcijo na vrsto alergenov, testirana oseba pa pri stiku z njimi ni nikoli imela nikakršnih težav. Zato je treba rezultat testiranja vrednotiti v povezavi s klinično sliko in rezultati drugih preiskav. V kolikor je rezultat vbodnega testa pozitiven, zdravnik odredi podrobnejše preiskave. V primeru negativnega rezultata lahko testirani alergen izločimo iz seznama možnih povzročiteljev

alergije (21, 23).

V nekaterih primerih vbojnega testa ni mogoče izvesti, vendar lahko zdravnik tudi s serumskimi analizami preveri, ali telo proizvaja protitelesa IgE proti določenemu alergenom. Tako negativni rezultat izključi osumljeni alergen, medtem ko pozitiven test kaže na to, da je osumljeni alergen možen krivec simptomov (21).

Med dermalne teste prištevamo še **testiranje z obliži** in **test praskanja**.

V določenih situacijah pa zdravnik določi uporabo **krvnih testov**. Vzroki za to so težavna interpretacija izvidov (hud ekcem), neprekinjena terapija, predvidena močna reakcija na kožni test ali v primeru, da je alergen zelo redek. Pri tem testu je potrebno odvzeti le vzorec krvi in ga poslati v imunološki laboratorij. Kot rezultat so lahko omenjeni „specifični IgE“, „skupni IgE“, „sproščanje histamina“ ali „aktivacija bazofilcev“, saj je pri tej vrsti testov osnova merjenje vrednost IgE. Če so IgE prisotni v krvi, obstaja verjetnost, da je pacient alergičen na testirani alergen. Celotna protitelesa IgE so pogosto povečana pri alergijskih boleznih, zlasti ekcemu, a povečana vrednost še ne pomeni alergije, kot jo tudi „normalna vrednost“ ne izključi. Zato se zdravniki pri postavljanju diagnoze ne opirajo izključno na ta podatek (21, 23, 34).

Poznamo pa še **provokacijski test** (DPT), ki ga European Network for Drug Allergy (ENDA) in European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) definirata kot kontrolirano aplikacijo učinkovine za namen diagnosticiranja hipersenzitivnih reakcij. Velja za »zlato standard«, ki izključi alergijo na določena zdravila, potrdi zanesljivo diagnozo iz preteklosti, ki kaže na alergijo na zdravilo (npr. makulopapularni izpuščaj med zdravljenjem z amino penicilini), nam daje ustrezne zamenljive učinkovine, ki ne izkazujejo alergijskega potenciala in izključi navzkrižne reakcije, npr. penicilini in cefalosporini (35). Zdravnik se zanj odloči, če po zgoraj opisanih testih ne more z gotovostjo trditi, da je testirana snov zares vzrok težav. Je najbolj občutljiv test za prepoznavanje prehranske alergije in potrjevanje alergij na določena zdravila in druge potencialne alergene. Ker pa lahko sproži hude alergijske reakcije (anafilaktični šok), se ga sme izvajati le v bolnišnici pod strogim zdravniškim

nadzorom in le takrat, kadar drugi testi ne dajo nedvoumnega odgovora o vzroku alergije. Je etično sporen in redko uporabljan (21, 34, 35).

1.3 Zakonska ureditev varnega dela s kemikalijami

1.3.1 Zakon o kemikalijah (ZKEM)

Zakon o kemikalijah ureja promet s kemikalijami, določa ukrepe za varovanje zdravja ljudi in okolja pred škodljivimi učinki ter predpisuje obveznosti in postopke za izpolnjevanje za pravne in fizične osebe. V njem so kemikalije opredeljene kot:

- “Kemikalije so snovi in pripravki.”
- “Snovi so kemični elementi ali njihove spojine v naravnem stanju ali pridobljeni v proizvodnem procesu, vključno z dodatki, ki so nujni za vzdrževanje njihove stabilnosti, ter z nečistočami, ki so neizogibno prisotne zaradi uporabljenega postopka pridobivanja. Pojem vključuje tudi polimerne snovi in tiste raztopine snovi, pri katerih bi odstranitev topila povzročila kemično spremembo snovi ali vplivala na njeno obstojnost.”

Nadalje pa zakon govori še o nevarnih snoveh in nevarnih pripravkih, pri čemer je za nas pomembna predvsem alineja k) 10. točke 1. člena UL RS, št. 110/2003 z dne 12.11.2003, ki pravi: “kemikalije, ki povzročajo preobčutljivost so kemikalije, ki lahko pri vdihavanju ali prehajanju skozi kožo povzročijo reakcijo preobčutljivosti, tako da ob nadaljni izpostavljenosti tej kemikaliji pride do nastanka značilnih negativnih učinkov.”

Poleg že omenjenega pa je za razumevanje te problematike pogledati in poznati celoten ZKEM, nam pa se zdijo pomembni predvse naslednji členi: 3., 5., 6.,7.,23., 26., 27., 30., 46., 49., 50., 51., ter X. in XIII. poglavje (36).

1.3.2 Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD) in Pravilnik o osebni varovalni opremi

Poleg Zakona o kemikalijah sta za preprečevanje bolezni in varovanje zdravja zaposlenih na delovnem mestu pomembna tudi naslednja predpisa, ki ju je sprejel Državni zbor RS:

- Zakon o varnosti in zdravju pri delu in
- Pravilnik o osebni varovalni opremi.

V ZVZD-ju so navedene obveznosti delodajalca, kjer je zapisano, da mora delodajalec

poskrbeti za izjavo o varnosti (ki »temelji na ugotovitvi možnih vrst nevarnosti in škodljivosti na delovnem mestu in v delovnem okolju ter oceni tveganja za nastanek poškodb in zdravstvenih okvar«), zagotoviti mora strokovnega sodelavca in pooblaščenega zdravnika. Pomemben pa je tudi 17. člen, ki pravi, da »Delodajalec sme dati nevarne snovi v uporabo delavcem samo pod pogojem, da so opremljene z listino v slovenskem jeziku, v kateri proizvajalec oziroma dobavitelj v skladu s posebnimi predpisi navaja vse varnostno-tehnične podatke, ki so pomembni za ocenjevanje tveganja pri delu s temi snovmi in da so zagotovljeni vsi varnostni ukrepi, ki jih določa listina«. Skrbeti mora za evidence in poročila. Pomembne pa so tudi pravice in dolžnosti delavcev, ki dovoljujejo delavcu, da odkloni delo, če ni seznanjen z vsemi nevarnostmi, zapusti delovno mesto, če se počuti ogrožen, poleg tega pa mora upoštevati predpisane varnostne ukrepe, uporabljati predpisana sredstva in opremo za osebno varnost pri delu. Pravilnik pa »določa pogoje, pod katerimi se sme osebna varovalna oprema dati v promet in uporabo, da se zagotovi njen prost pretok ter osnovne varnostne zahteve, katerim mora ustrezati, da sta zagotovljena varnost in zdravje uporabnikov.« (37, 38).

1.3.3 GMP

Za zagotavljanje kakovosti je pomembno upoštevanje smernic dobre proizvodne prakse (GMP). To je del sistema kakovosti, ki zajema smernice za izdelavo in testiranje farmacevtskih učinkovin, hrane, farmacevtskih izdelkov in medicinskih pripomočkov. EU zakonodaja določa, da morajo farmacevtski in medicinski pripomočki ustrezati zahtevam GMP smernic, ki se ujemajo z veljavno zakonodajo države. So zavezujoča navodila za izdelavo izdelkov. Tu gre za niz splošnih načel, ki jih je treba upoštevati med razvojem in proizvodnjo. Podjetje vzpostavlja svoj program za kakovost v proizvodnem procesu, tako da zagotovi najbolj uspešen in učinkovit proces kakovosti s pomočjo GMP smernic.

V Evropski uniji GMP inšpekcije izvajajo nacionalne regulatorne agencije. Vsak inšpektorat izvaja redni inšpekcijski pregled GMP, s čimer zagotavlja, da so zdravila proizvedena varno in pravilno, poleg tega pa veliko držav izvaja še predodobritvene inšpekcije pred vstopom novega zdravila na tržišče (39).

2 NAMEN DELA

V diplomski nalogi bomo predstavili pogostost pojavljanja alergijskih reakcij predvsem pri delavcih, ki so vsakodnevno v stiku z β -laktamskimi antibiotiki. Pri tem bomo poskušali pojavnost alergij ovrednotiti s pomočjo podatkov iz 2 Lekovih obratov, kjer rokujejo z β -laktamskimi antibiotiki (obrat v Prevaljah – amoksicilin, obrat v Lendavi – dipedo klavulanat), ki jih bomo pridobili s pomočjo vprašalnika. Na podlagi pridobljenih podatkov bomo poskusili ugotoviti, s katerimi učinkovinami in pomožnimi snovmi delavci vsakodnevno prihajajo v stik na delovnem mestu in koliko časa so jim izpostavljeni. Zanimalo nas bo tudi kakšne vrste alergij se pri delavcih pojavljajo in ali je to odvisno od spola, diagnosticiranih kroničnih bolezni, starosti, dobe zaposlenosti in osebnih razvad (npr. kajenje). Pregledali bomo trenutno zakonsko veljavne predpise in ukrepe, ki jih v obeh obratih upoštevajo za zagotavljanje varnosti in zdravja pri delu. Na podlagi vprašalnika smo postavili spodaj zapisane hipoteze. Te bomo s pomočjo pridobljenih podatkov in literaturnih virov poskusili potrditi ali ovreči.

Na koncu pa bomo poskusili napisati tudi ocene tveganj za oba obrata oziroma za vse obravnavane linije iz teh 2 obratov s pomočjo predpisanih vzorcev in podatkov, ki jih bomo pridobili in so potrebni za tako oceno.

HIPOTEZA 1: Alergije se pojavljajo pri delavcih, ki rokujejo z amoksicilin trihidratom oziroma dipedo klavulanatom.

HIPOTEZA 2: Alergije se v večji meri pojavljajo pri moških.

HIPOTEZA 3: Pojav alergije je odvisen od starosti delavcev (starejši obolevajo pogosteje).

HIPOTEZA 4: Alergije se v večji meri pojavljajo pri delavcih, ki so imeli v preteklosti težave z alergijami in pri delavcih s kroničnimi boleznimi.

HIPOTEZA 5: Delavci, ki kadijo, so bolj dovzetni za pojav alergij.

HIPOTEZA 6: Pojavljajo se predvsem alergije na koži (izpuščaji, rdečica), na dihalih in na očeh.

HIPOTEZA 7: Delavci prihajajo v stik s penicilini tudi izven delovnih mest v

proizvodnji.

HIPOTEZA 8: Delavci so dolgotrajno vsak dan izpostavljeni prašnim delcem amoksicilin trihidrata oziroma dipedo klavulana ter pomožnim snovem.

HIPOTEZA 9: Pomožne snovi v kombinaciji z učinkovino povzročajo alergijske reakcije.

HIPOTEZA 10: Podjetje poskrbi za osebno varovalno opremo in osnovno znanje iz varstva pri delu, prav tako pa tudi zagotavlja tehnične ukrepe in izvaja meritve na delovnem mestu.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

Obiskali smo 2 Lekova obrata, ker rokujejo z β -laktamskimi antibiotiki, in sicer obrat v Prevaljah in obrat v Lendavi.

V prevaljskem obratu nam je strokovna sodelovka pomagala pri izpolnjevanju spodnjega vprašalnika. Pri izpolnjevanju smo se osredotočili le na linije, kjer delavci neposredno vsakodnevno prihajajo v stik z β -laktamskimi učinkovinami; v primeru Prevalj z amoksicilinom. Te linije so Priprava in združevanje surovin, Priprava granulotov ter Polnjenje, kjer je skupaj zaposlenih 24 oseb. Vprašalnik je bil izpolnjen le za 3 osebe, ki so imele hujše oblike alergij. Dve osebi ženskega spola sta delali na liniji Polnjenje, oseba moškega spola pa na liniji Priprave in združevanja surovin. Vzeli smo obdobje od leta 2000 naprej, saj so v obratu šele takrat začeli z beleženjem zdravstvenih težav delavcev.

Podatke iz lendavskega Lekovega obrata pa nam je pripravil strokovni sodelavec in nam jih posredoval. Tudi v tem primeru smo bili osredotočeni na linije, kjer delavci prihajajo v stik z β -laktamskim derivatom, dipedo klavulanatom. To so naslednje linije: Linija za dipedo klavulanat, Linija za sušenje dipedo klavulanata in Linija za pripravo in doziranje dipedo klavulanata (FOKK). Vprašalnik je strokovni sodelavec varstva zdravja pri delu izpolnil za 28 delavcev, ki delajo na zgoraj omenjenih linijah.

Vprašalnik za pridobivanje podatkov o alergijah pri delavcih, ki so zaposleni v proizvodnji β -laktamskih antibiotikov je vseboval naslednja vprašanja:

1. S katero učinkovino je delavec rokoval?
2. Starostno obdobje delavca v času rokovanja?
3. Katerega spola je delavec?
4. Ali je imel delavec predhodno težave z alergijami, astmo?
5. Ali je imel delavec kakšno kronično bolezen?
6. Ali je delavec kadilec/nekadilec?
7. Kateri testi so bili izvedeni za ugotavljanje alergijske reakcije in kako pogosto?

8. Ali se je v času, ko je delavec rokoval z učinkovino, pojavila alergijska reakcija?
9. Kakšna vrsta reakcije se je pojavila (npr. kožna – izpuščaji, reakcija dihal, anafilaktični šok)?
10. Ali se je v času, ko je delavec rokoval z učinkovino, pojavila kakšna druga reakcija (npr. draženje kože, oči, dihal, akutna reakcija drugega tipa)?
11. Ali je bil pri delavcu možen stik s penicilini izven delovnega mesta?
12. Na katerem delovnem mestu je delal delavec (npr. raztehtavanje, pakiranje)?
13. Kolikšna je bila količina snovi (dnevno), s katero je delavec rokoval?
14. Druge snovi, s katerimi je delavec hkrati rokoval?
15. Koliko časa je bil delavec izpostavljen (kratkotrajno – do 30 minut na dan, dolgotrajno) učinkovini?
16. Kolikšna je bila frekvenca izpostavljenosti (dnevno, tedensko, občasno) učinkovini?
17. Ali je bil delavec izpostavljen hlapenju ali prašenju učinkovine?
18. Katero osebno varovalno opremo je delavec uporabljal pri delu?
19. Kakšni so bili tehnični ukrepi v prostoru, kjer se rokuje z učinkovino?
20. Ali so se na delovnem mestu izvajale meritve mejne vrednosti izpostavljenosti?
21. Ali so bile meritve v mejah dovoljenega?

3.2 Metode

Sprva smo hoteli podatke obdelati s statistično metodo, vendar zaradi narave, majhnega števila in nenatačnosti le-teh to ni bilo mogoče. Tako smo naknadno na podlagi vprašalnika, s katerim smo zbirali podatke v Lekovih obratih v Prevaljah in Lendavi, sestavili in testirali deset hipotez. Le-te smo potem s pomočjo podatkov iz teh dveh obratov in literature poskušali ovreči oziroma potrditi.

Glede na vse pridobljene podatke smo lahko izračunali le pogostost pojavljanja (prevalenco) alergij s pomočjo spodaj zapisane formule, ki nam pove, kolikšen delež delavcev na ogrožajočih delovnih linijah ima hujšo obliko alergije v določenem obdobju.

$$\text{Pogostost pojavljanja} = \frac{\text{število primerov, ki izkazujejo alergijo v določenem trenutku}}{\text{število izpostavljenih primerov v določenem trenutku}} * 100$$

4 REZULTATI

Podatki, ki smo jih pridobili s pomočjo vprašalnikov so sledeči:

4.1 Obrat Prevalje

V obratu Prevalje dela na na rizičnih delovnih mestih 24 ljudi, ki prihajajo v stik z amoksicilinom. Delajo na naslednjih linijah:

- Priprava in združevanje surovin: 2 tehnika in 1 delavec na izmeno,
- Priprava granulotov: 2 delavca na izmeno,
- Polnjenje: 2 tehnika in 1 delavec na izmeno.

Podatke smo pridobili le za obdobje od leta 2000 do 2010 za 3 osebe stare okoli 50 let, pri katerih so se pojavile hujše oblike alergije in so zaradi tega tudi zapustile delovno mesto. V nadaljevanju so rešeni vprašalniki za te 3 osebe iz prevaljskega obrata.

4.1.1 Delavka 1 (v letu 2002 je bila zaradi pojava alergijskih reakcij na delovnem mestu invalidsko upokojena):

1. Amoksicilin trihidrat, ampicilin (do pred nekaj let).
2. Okoli 50 let.
3. Ženski. (Delovni invalid 3. kategorije; bronhialna astma)
4. Da.
5. Ne.
6. Ne.
7. Kožni in krvni.
8. Da.
9. Pojavili so se izpuščaji, rdečica in rahla reakcija dihal.
10. Pojavilo se je še draženje kože in oči ter v manjši meri tudi draženje dihal.
11. Da, in sicer v času bolniškega staža.
12. Pakiranje.
13. 800 kg.

14. Pomožne snovi: aroma divja češnja, aroma limona, gumi ksantan, aerosil, citronska kislina, natrijev citrat, natrijev saharinat, avicel, siloid, manitol, magnezijev stearat poliplazdon, Ac-di-sol.
15. Izpostavljenost nizkim koncentracijam je bila dolgotrajna, in sicer do 6 ur na dan.
16. Frekvenca izpostavljenosti je bila dnevna.
17. Na delovnem mestu je prihajalo do prašenja učinkovine.
18. OVO – maske brez filtrirnega sistema Dager, filter P3, ostala varovalna oprema nižje kakovosti brez antistatičnih lastnosti.
19. Prostor je bil ventiliran, klimatiziran, zaprt. Delavka je rokovala z minimalno količino mase, ki je bila potrebna za proizvodnjo ene serije. Izpolnjeni so bili higienski ukrepi, ki so prepovedovali vnos hrane, pijače in kajenje na delovnem mestu. Čiščenje se je izvajalo v skladu s predpisi.
20. Da, in sicer vsake 3 leta kot je zakonsko predpisano. Poleg tega pa v samem obratu izvajajo interne meritve, ki so vedno pod mejnimi vrednostmi.
21. Da, do sedaj vedno.

4.1.2 Delavka 2 (v letu 2005 je bila zaradi alergijskih težav na delovnem mestu invalidsko upokojena):

1. Amoksicilin trihidrat, ampicilin (do pred nekaj let).
2. 50 let.
3. Ženski.
4. Da.
5. Ne.
6. Ne.
7. Kožni in krvni.
8. Da.
9. Pojavili so se izpuščaji, rdečica in rahla reakcija dihal.
10. Pojavilo se je še draženje kože in oči ter v manjši meri tudi draženje dihal.
11. Da, in sicer v času bolniškega staža.

12. Pakiranje.
13. 800 kg.
14. Pomožne snovi: aroma divja češnja, aroma limona, gumi ksantan, aerosil, citronska kislina, natrijev citrat, natrijev saharinat, avicel, siloid, manitol, magnezijev stearat poliplazdon, Ac-di-sol.
15. Izpostavljenost nizkim koncentracijam je bila dolgotrajna, in sicer do 6 ur na dan.
16. Frekvenca izpostavljenosti je bila dnevna.
17. Na delovnem mestu je prihajalo do prašenja učinkovine.
18. OVO – maske brez filtrirnega sistema Dager, filter P3, ostala varovalna oprema nižje kakovosti brez antistatičnih lastnosti.
19. Prostor je bil ventiliran, klimatiziran, zaprt. Delavka je rokovala z minimalno količino mase, ki je bila potrebna za proizvodnjo ene serije. Izpolnjeni so bili higienski ukrepi, ki so prepovedovali vnos hrane, pijače in kajenje na delovnem mestu. Čiščenje se je izvajalo v skladu s predpisi.
20. Da, in sicer vsake 3 leta kot je zakonsko predpisano. Poleg tega pa v samem obratu izvajajo interne meritve, ki so vedno pod mejnimi vrednostmi.
21. Da, do sedaj vedno.

4.1.3 Delavec 3: Za tega delavca nimamo podatkov. Vemo le, da je moškega spola in da je zaradi alergijskih reakcij, ki so se mu pojavljale na delovnem mestu (raztehtavanje) leta 2007 samoiniciativno zapustil delovno mesto. Bil je kadilec. Ostalih podatkov ni.

4.2 Obrat Lendava

Odgovore na vprašanja nam je za lendavski obrat pripravil strokovni sodelavec za varnost in zdravje pri delu (VZD) v obliki dopisa, ki nam ga je posredoval. Osredotočil se je na delovna mesta LE045, LE046 in LE047, kjer so delavci v neposrednem stiku z dipedo klavulanatom, kar prikazuje Tabela 4. Pri tem je bil vprašalnik rešen za vseh 28 delavcev na teh linijah (Tabela 7 na straneh 43 in 44), ki so bili v letu 2010 zaposleni na teh linijah. Starost delavcev je med 28 in 54 let.

V nadaljevanju je priložen dopis z odgovori na vprašanja, z dne 30.6.2010, in poročilo zdravnice, kjer so zapisani alergijski odzivi, ki so se pojavljali pri delavcih, ki so bili od leta 1991 pa do leta 2010 neposredno izpostavljeni vplivom dipedo klavulanata.

4.2.1 Dopis strokovnega sodelavca iz Lekovega obrata v Lendavi

Zadeva: Odgovori na vprašalnik za ugotavljanje potenciala alergijskih reakcij za dipedo klavulanat

Za ugotavljanje potenciala alergijskih reakcij na peniciline pri rokovanju na delovnem mestu so pridobljeni naslednji podatki:

1. V priloženi datoteki je seznam zaposlenih na delovnih mestih, ki so bili izpostavljeni dipedi klavulanatu (vprašanja 1, 2, 3, 6, 11):

Tabela 4: Predstavitev in opis delovnih linij v obratu Lendava.

DMOT	Opis DMOT	Aktivnosti
LE045	Linija za dipedo klavulanat	• obarjanje dipedo klavulanata
LE046	Linija za sušenje D. klavulanata	• pakiranje dipedo klavulanata in prenos v karanteno
LE047	FOKK	• priprava in doziranje dipedo klavulanata

2. Lastnosti dipedo klavulanata (vprašanje 16): srednje močno prašenje.

Pomožne snovi, s katerimi so zaposleni rokovali poleg dipedo klavulanata so predstavljene v Tabeli 5 (rev. DMOT 2007 in 2010, vprašanja 11-15):

Tabela 5: Vrsta, količina pomožnih snovi in časovni okvir izpostavljenosti delavcev pomožnim snovem v obratu Lendava.

DMOT	snov	rev.	količina	čas izpostavljenosti
	aceton	2007	1000 kg	10 min / dan
		2010	1000 l	30 min / 4 dni
	cikloheksan	2007	200 kg	30 min / teden
		2010	200 l	20 min / 2 tedna
	2-etilheksanova kislina	2007	260 kg	30 min / dan
		2010	--	zaprt sistem
	kalijev hidroksid	2007	120 kg	30 min / dan
		2010	250 kg	40 min / dan
	aktivno oglje	2007	600 kg	30 min / dan
		2010	70 kg	45 min / dan
	diizopropiletilen diamin	2007	200 kg	10 min / dan
		2010	200 l	20 min / dan
	kalijev 2-etilheksanojska raztopina	2007	1000 kg	30 min / dan
		2010	--	zaprt sistem
LE046	dipedo klavulanat	2007	200 kg	5 h / izmeno
		2010	300 kg	4h / izmeno
	etilacetat	--	Pare	0,5 h / dan
	metanol	--	Pare	0,5 h / dan
LE047	dipedo	2007	35 kg	3 h / dan
	klavulanat	2010	900 kg	4 h / dan
	aktivno oglje	2007	600 kg	30 min / dan
		2010	200kg	10 min / dan
	kalijev klavulanat	2007	13 kg	3 h / dan
		2010	650 kg	3 h / dan

3. delavci so med delom uporabljali naslednjo osebno varovalno opremo (vprašanje 17):

- delovna obleka Tyvek za enkratno uporabo,
- kirurške rokavice iz nitrila,
- polobrazna maska z filtrom ABEK2P3,

- očala za kapljevine.

- Prostor, kjer se je rokovalo z dipedo klavulanatom, je prezračevan z klimatsko napravo (vprašanje 18).
- Meritve kemijske škodljivosti so bile opravljene in so prikazane v Tabeli 6.(vprašanja 19 in 20):

Tabela 6: Meritve kemijske škodljivosti (v tabeli so podane predpisane in izmerjene mejne vrednosti (MV)).

Leto	DMOT	predpisana MV	izmerjena vrednost
2009	LE046	0,6 mg/m ³ (MV razreda NC2)	0,214 mg/m ³ (36 % MV)
2010	LE047	0,6 mg/m ³ (MV razreda NC2)	2,1 mg/m ³ *

* opomba: MV je brez upoštevanja zaščitni faktor filtra P3 (50x), z upoštevanjem zaščitnega faktorja je $MV = 0,6 * 50 = \underline{30 \text{ mg/m}^3}$.

- Zdravnica medicine dela je na našo prošnjo pripravila poročilo glede alergijskih odzivov zadnjih 20 let pri delavcih, ki so delali na omenjenih delovnih mestih in bili izpostavljeni dipedo klavulanatu. Poročilo zdravnice medicina dela je v prilogi dopisa (vprašanja 4, 5, 7, 8, 9, 10).

Pripravil: strokovni delavec VZD

Tabela 7: Zaposleni na delovnih mestih, ki so izpostavljeni dipedi klavulanatu (v tabeli je podan spol, vrsta delovnega mesta, leto zaposlitve in obdobje dela v lendavskem obratu ter podatek o tem, ali oseba kadi):

							Starost		
	Linija	Spol	Opis DM	L. rojstva	Dtm vstopa	Sprem. DM	od	do	Kadilec
LE045	Linija za dipedo klavulanat	M	tehnik - proizvodnje	1954	1984	1993	39	56	ne
		M	procesničar	1971	1993	1993	22	39	ne
		M	samostojni delavec v proizvodnji	1971	1993	1993	22	39	ne
		M	samostojni delavec v proizvodnji	1967	1993	1993	26	43	da
		M	tehnik - proizvodnje	1965	1990	1991	26	45	ne
		M	tehnik - proizvodnje	1968	1999	1999	31	42	ne
		M	tehnik - proizvodnje	1961	1990	1991	30	49	ne
		M	samostojni delavec v proizvodnji	1966	1993	1993	27	44	ne
		M	tehnik - proizvodnje	1964	1992	1992	28	46	ne
		M	tehnik - proizvodnje	1965	1986	1993	28	45	ne
		M	samostojni delavec v proizvodnji	1964	1985	1991	27	46	da
		M	procesničar	1968	1993	1993	25	42	ne

Tabela 7: Zaposleni na delovnih mestih, ki so izpostavljeni dipedi klavulanatu (nadaljevanje Tab. 7 s strani 41) (v tabeli je podan spol, vrsta delovnega mesta, leto zaposlitve in obdobje dela v lendavskem obratu ter podatek o tem, ali oseba kadi):.

	Linija	Spol	Opis DM	L. rojstva	Dtm vstopa	Sprem. DM	Starost		Kadilec
							od	do	
LE046	Linija za sušenje D. klavulanata	M	samostojni delavec v proizvodnji	1981	2001	2005	24	29	da
		M	samostojni delavec v proizvodnji	1973	2001	2001	28	37	da
		M	tehnik - proizvodnje	1974	2003	2003	29	36	da
		M	tehnik - proizvodnje	1982	2002	2002	20	28	ne
LE047	FOKK	M	tehnik - proizvodnje	1973	1998	1998	25	37	ne
		M	tehnik - proizvodnje	1965	1992	1993	28	45	ne
		M	tehnik - proizvodnje	1972	1994	1994	22	38	da
		M	tehnik - proizvodnje	1972	1993	1993	21	38	ne
		M	procesničar	1969	1993	2003	34	41	da
		M	samostojni delavec v proizvodnji	1973	2001	2001	28	37	da
		M	tehnik - proizvodnje	1974	1997	1998	24	36	Da
		M	tehnik - proizvodnje	1972	1998	2003	31	38	Ne
		M	tehnik - proizvodnje	1973	1998	1998	25	37	Ne
		M	tehnik - proizvodnje	1965	1992	1992	27	45	Ne
		M	tehnik - proizvodnje	1967	2001	2001	34	43	Ne
		M	tehnik - proizvodnjije	1971	1993	1994	23	39	Ne

Priloženo poročilo zdravnice, kjer so zabeleženi alergijski odzivi pri delavcih, ki delajo na delovnih mestih LE045, LE046 in LE047:

[redacted]
DISPANZER ZA MEDICINO DELA,
PROMETA IN ŠPORTA
[redacted]

Datum: 05.03.2010

LEK d.d. LJUBLJANA
PFU, Proizvodnja Lendava

[redacted]

ZADEVA: POROČILO GLEDE PREOBČUTLJIVOSTNIH ODZIVOV PRI DOLOČENI SKUPINI VAŠIH DELAVCEV V OBDOBJU OD LETA 1991 DO DANES

Na vašo prošnjo za preučitev alergičnih reakcij pri delavcih skupine LEO45, LEO46 in LEO47 Vam sporočam:

- 3 delavci imajo kronično vnetje žrela (etiologija ni jasna)
- 1 delavec ima verificirano kontaktno alerg.preobčutljivost kože
- 1 delavec je pod kontrolo pulmologa od leta 1986. Leta 1986 je opravljena spirometrija po inhalaciji holerergika bila v mejah normale. Leta 1999 pulmolog ugotavlja kronično pljučno obst.bolezen nejasne etiologije brez znakov napredovanja v zadnjih 10. letih.
V zadnjem izvidu pulmologa z leta 2007 spec.nakazuje možnost latentne alergijske astme. Metaholinski test je ob pregledu bil negativen. Pri alergijskem testiranju je bila poz.reakcija na pelode, pleveli – ambrozija in nekaj manj na pršico.
Ker delavec na delovnem mestu nima težav, ga nismo premestili.

Pri ostalih delavcih omenjenih enot v razpoložljivi med.dokumentaciji ni zapisa o alergijskih reakcijah ali boleznih.

[redacted] dr.med.
spec.med.ine dela, prometa in športa

[redacted]

Iz poročila zdravnice medicina dela je razvidno, da se je alergijska reakcija pojavila pri 5 delavcih od 28 zaposlenih.

4.3 Izračun pogostosti pojavljanja alergije

Na podlagi pridobljenih podatkov lahko podamo le približno pogostost pojavljanja alergijskih reakcij pri delavcih, ki delajo v proizvodnji β -laktamskih antibiotikov. Pogostost pojavljanja oziroma prevalenco smo izračunali po formuli, ki je predstavljena na strani 36.

Vrednosti so sledeče:

4.3.1 Prevalenca alergij zaradi amoksicilin trihidrata v prevaljskem Lekovem obratu

V prevaljskem obratu se je resnejši tip alergije zaradi rokovanja z amoksicilin trihidratom pojavil pri 3 delavcih od 24 zaposlenih v obdobju od leta 2000 pa do leta 2010.

$$\text{Pogostost pojavljanja} = 3/24 = 0,125$$

Pogostost pojavljanja po zgornjem izračunu tako znaša 12,5%.

4.3.2 Prevalenca alergij zaradi dipedo klavulanata v lendavskem Lekovem obratu

V lendavskem obratu pa so se resnejši tipi alergije razvili pri 5 delavcih od 28., in sicer v obdobju od leta 1991 do leta 2010.

$$\text{Pogostost pojavljanja} = 5/28 = 0,179$$

Pogostost pojavljanja pa v tem primeru znaša 17,9%.

5 RAZPRAVA

V literaturi je opisanih nekaj primerov pojava alergijskih reakcij pri delavcih v proizvodnji penicilinov. Študije se nanašajo predvsem na učinke, ki jih prašni delci penicilinov povzročajo na koži in dihalih, saj sta ta dva organska sistema najbolj izpostavljena pri rokovanju s kemikalijami. Tako sta Hanke in Patnode opisala astmatične simptome, ki so se razvili pri delavcih v proizvodnji penicilinov, Shmunes in sodelavci so preučevali alergijske reakcije na 196 zaposlenih v proizvodnji sinteznih penicilinov, Davies s sodelavci pa je poročal o respiratornih zapletih pri 4 delavcih, ki so rokovali z ampicilinom (5).

V naši obravnavi sta zajeta 2 Lekova obrata, in sicer obrat v Prevaljah, kjer rokujejo z amoksicilin trihidratom, do pred nekaj let tudi z ampicilinom, in obrat v Lendavi, kjer proizvajajo dipedo klavulanat.

V obratu Prevalje so delavci amoksicilin trihidratu najbolj izpostavljeni na delovnih mestih Priprava in združevanje surovin, Priprava granulotov in Polnjenje. In prav na teh mestih so se pri 3 delavcih od 24 zaposlenih pojavile alergije; pri dveh delavkah, ki sta bili na liniji pakiranje, in delavcu, ki je raztehtaval surovine. Kljub vsem varnostnim ukrepom, predpisom in osebni varovalni opremi (OVO) so se pri njih pojavili znaki alergij na koži (izpuščaji, rdečica), dihalih in v manjši meri tudi na očeh. Znake alergij so pričeli beležiti šele leta 2000, tako da imamo v našo obravnavo vključene le obolele s hujšimi oblikami alergij, ki so bili v prevaljskem obratu zaposleni med leti 2000 in 2010. Za ostale zaposlene na prej omenjenih linijah nimamo podatkov.

V lendavskem obratu prihajajo 28 delavcev v stik z dipedo klavulanatom na naslednjih linijah: LE045 (obarjanje dipedo klavulanata), LE046 (pakiranje dipedo klavulanata in prenos v karanteno) in LE047 (priprava in doziranje dipedo klavulanata). Alergija se je med leti 1991 do 2010 pojavila pri 5 delavcih od 28 zaposlenih, in sicer se je pri 3 delavcih razvilo kronično vnetje žrela neznanе etiologije, pri enem alergijski kontaktni dermatitis in pri enem latentna alergijska astma. Za milejšo obliko alergijskih znakov

nimamo podatkov. Prav tako pa nimamo podatka, kateri delavec iz Tabele 7 je razvil resnejšo obliko alergije.

Glede na nenatančne podatke iz lendavskega obrata in le 3 rešene vprašalnike v prevaljskem obratu nismo mogli podatkov statistično obdelati. Tako smo naknadno na podlagi vprašalnika postavili 10 hipotez, ki jih bomo v nadaljevanju razprave s pomočjo pridobljenih podatkov in člankov poskusili potrditi ali ovreči.

V obeh obratih delavce pred samim sprejemom na delovno mesto napotijo k zdravniku medicine dela, ki opravi predhodne zdravstvene preglede; le-ti so naštet v Tabelah 10 do 15 od strani 58 do 63. Ta izvede teste za ugotavljanje alergijskih reakcij za učinkovine, katerim je delavec izpostavljen na delovnem mestu. Izvedejo tako kožne kot krvne teste; pred samim sprejemom na delovno mesto, prav tako pa je predpisano, da se izvedejo še vsaj enkrat letno.

Delavci, zajeti v naši diplomski nalogi, so pred samim nastopom na delovno mesto opravili ta testiranja. Le pri enem od vseh testiranih se je izkazalo, da ima težave z dihal; pri ostalih so bili vsi testi negativni. Delavec, ki je imel pozitiven testna alergijo dihal, je kljub temu pričel z delom na delovnem mestu, vendar je vseskozi pod kontrolo pulmologa. V prvih nekaj letih na samem delovnem mestu ni imel težav in je svoje delo korektno opravljal.

Preventivne zdravstvene preglede pri delavcih, ki delajo na ogrožajočih delovnih mestih opravljajo v obeh obratih enkrat na leto (Tabele 10 - 15). Do sedaj so bili testi na alergije pri večini delavcev negativni. Pozitivni so bili le pri 8. Po dodatnem testiranju so le pri delavkah v obratu Prevalje ugotovili, da je alergijska reakcija posledica dela z amoksicilinom, zato sta bili invalidsko upokojeni. Pri ostalih delavcih pa dodatna testiranja s penicilini niso bila pozitivna.

Za diagnosticiranje alergijskih reakcij na β -laktamske antibiotike, ki so jih uporabili, sta kot kožna testa s strani ENDA predpisana intradermalni test in test z obližem (47, 56),

krvnega pa predstavlja RAST (radioallergensorbent test), radioimunološki test za odkrivanje specifičnih protiteles IgE za znane ali domnevne alergene (55).

Kožna testa sta specifična, kar pomeni, da metodi razlikujeta oziroma prepoznata merjeno snov med drugimi, občutljivost (verjetnost, da bo test pozitiven pri osebah, ki so resnično alergične) pa je vprašljiva. V mnogih primerih, ko sta bila intradermalni ali test z obliži pozitivna, ni bilo kontrol, ki bi potrjevale ali ovrgle resničnost rezultatov, medtem ko so bile kontrole izvedene le v primeru negativnih testov; le-ti so pokazali toleranco. V večini študij je bila občutljivost nižja, kot je bilo predhodno ocenjeno.

RAST ima nizko stopnjo občutljivosti in specifičnosti napram kožnim testom, a dobro ponovljivost. Zaradi tega in pa enostavnejše ter cenejše izvedbe se v praksi v večini primerov uporabljajo kožni testi.

Koncentracije za opravljanje kožnih testov variirajo in so odvisne od učinkovine. Razpon koncentracij je med 375 in 1 mg za intradermalne teste in med 20 in 1 % v natrijevem petrolatu za vbodni test. V opisani študiji so uporabili naslednje koncentracije: 20, 2 in 0,2 mg v raztopini za intradermalni test ter 50, 25 in 5 % za test z obližem. Izkazalo se je, da je za intradermalni test najoptimalnejša koncentracija 20 mg testirane učinkovine, pri testiranju z obližem pa 5 % (w/w) penicilin G v natrijevem petrolatu (5).

Pri testiranju so opazili še heterogenost v odzivu. Pozitivni intradermalni test za amoksicilin je pozitiven tudi pri testiranju na ampicilin in v nekaterih primerih tudi na benzilpenicilin. Na primeru amoksicilina in benzilpenicilina je prišlo do različnih rezultatov v različnih pogojih testiranja (*in vivo*, *in vitro*); v *in vivo* pogojih so se alergijski znaki pokazali le pri amoksicilinu, v *in vitro* pa pri obeh, tako pri amoksicilinu kot benzilpenicilinu, čeprav so raziskovalci pričakovali, da se bodo znaki pokazali le pri amoksicilinu. Lahko se tudi zgodi, da pri osebah z alergijo po testiranju na β -laktamske antibiotike, dajejo kožni testi negativen rezultat, test limfoblastne transformacije pa pozitiven. Vzrok je v tem, da limfociti pri izvedbi LLNA prepoznajo učinkovino in se prično razmnoževati (5).

5.1 Preveritev hipotez

Hipoteza 1: *Alergije se pojavljajo pri delavcih, ki rokujejo z amoksicilin trihidratom oziroma dipedo klavulanatom.*

Amoksicilin trihidrat spada med β -laktamske antibiotike, dipedo klavulanat pa je zaviralec β -laktamaze. Obe učinkovini imata podoben osnovni skelet, ki je odgovoren za pojav alergij pri ljudeh, to je β -laktamski obroč. Le-ta reagira s človeškimi beljakovinami in povzroča neželene učinke. Amoksicilin je nedvomno najpogosteje predpisana učinkovina v terapiji infekcijskih bolezni, ki lahko povzroča alergijske reakcije, kot so alergijski kontaktni dermatitis, astmo, itd. (52). Ob prvi aplikaciji se človek senzitivizira, kar pomeni, da pride do tvorbe protiteles, ki ob ponovnem stiku z alergenom reagirajo v večji meri in povzročijo alergijske znake. Drug načini senzitivizacije pa je npr. z β -laktamskimi antibiotiki kontaminirana hrana in voda. Z računalniškimi programi so ugotovili, da tudi klavulanska kislina zaradi podobne osnovne strukture, kot jo imajo penicilini, povzroča alergije.

V proizvodnji so delavci dnevno 8 ur in 5 dni na teden izpostavljeni amoksicilinu in dipedo klavulanatu, zato lahko predvidevamo, da se alergije pri njih pojavljajo zaradi narave dela, torej rokovanja z AX trihidratom in dipedo klavulanatom. Hipotezo 1 tako glede na pridobljene podatke potrjujemo. Kajti kljub vsem ukrepom in predpisom glede osebne varovalne opreme (OVO), zračenja prostorov in rokovanju z učinkovinama še vedno kdaj pride do trenutka neprevidnosti in oseba pride v stik z učinkovinama. Prav tako se predpisi z leti spreminjajo in postajajo bolj striktni. Ravno tako se stopnjuje zavedanje zaposlenih o resnosti pojava alergije oziroma stika s snovmi na delovnem mestu. Tudi poročanja o spremembah zdravstvenega stanja s strani delavcev so vedno pogostejša. Zato pridobljeni podatki niso povsem točni, dajejo pa neko okvirno sliko.

Hipoteza 2: *Alergije se v večji meri pojavljajo pri moških.*

V našem primeru se alergije v večji meri pojavljajo pri moških. V obeh obratih je zabeleženih 8 alergij; 2 pri ženskah, ki sta rokovali z amoksicilin trihidratom, ter 6 pri

moških. Od teh šestih je eden rokoval z amoksicilin trihidratom, ostali pa z dipedo klavulanatom. Na podlagi rezultatov sicer vidimo, da se alergije v večjem številu pojavljajo pri moških, če primerjamo število za alergijami obolelih žensk in moških v obeh obratih (ženske = 2; moški = 6). Vendar pa ta primerjava ni ustrezna, saj so v lendavskem obratu na obravnavanih linijah zaposleni le moški. Glaven vzrok za tak rezultat v našem primeru je delež zaposlenih žensk in moških. Na teh delovnih mestih, ki so fizično zahtevnejša in težja za opravljati, je zaposlenih več moških. Večji vpliv na pojav alergij ima število predhodnih izpostavljenosti amoksicilinu ali dipedo klavulanatu, genetski dejavniki (53), hrana, življenjsko okolje (t.i. sterilno okolje), kajenje (54), itd.

Tako te hipoteze ne moremo ne potrditi oz. ovreči in je v našem primeru mogoče celo nesmiselna.

Hipoteza 3: *Pojav alergije je odvisen od starosti delavcev (starejši obolevajo pogosteje).*

V našem primeru sta delavki, pri katerih se je pojavila alergija, stari okoli 50 let. Za delavca, ki je delal z amoksicilinom, nimamo podatkov. Starost delavcev v lendavskem obratu se giblje od 28 do 56 let. Ker nimamo podatka, kateri od delavcev izkazujejo resnejše alergijske zaplete, težko ovzamemo ali potrdimo Hipotezo 3. Pri teh podatkih bi bilo potrebno tudi upoštevati število infekcijskih bolezni, ki so bile zdravljene z amoksicilinom, kar pa je ravno tako nedosegljiv podatek.

Hipoteza 4: *Alergije se v večji meri pojavljajo pri delavcih, ki so imeli v preteklosti težave z alergijami in pri delavcih s kroničnimi boleznimi.*

Alergijske reakcije so se pojavile pri delavcih, pri katerih so se v preteklosti pojavile alergije v manjši meri (delavka iz obrata Prevalje), 2 delavca pa sta imela že prej diagnosticirano resnejšo bolezen. Pri ostalih delavcih pa podatki o pojavu alergijskih reakcij ali kroničnih boleznih niso zabeleženi.

Ena od delavk, ki je delala z amoksicilin trihidratom, je imela diagnosticirano bronhialno astmopred nastopom na delovno mesto Polnjenje AX trihidrata. Delavec v obratu

Lendava pa je od leta 1986 pod kontrolo pulmologa zaradi pljučne obstruktivske bolezni, ki jo je imel potrjeno že pred zaposlitvijo. Oba sta razvila poklicno obliko astme – delavec latentno alergijsko obliko, delavki pa se je astma poslabšala. Prav zaradi tega je bila delavka v letu 2002 upokojena kot delovni invalid 3. stopnje. Delavec v lendavskem obratu pa še vedno opravlja delo na starem delovnem mestu, saj pri delu nima težav in hodi na redne kontrolne preglede.

Hipotezo 4 glede na podatke ne moremo ne potrditi ne ovreči. Alergiji sta se sicer pojavili v našem primeru pri vseh delavcih, za katere imamo zabeleženo, da imajo kronično bolezen. Vendar ne vemo, ali ima morda tudi, katera druga zaposlena oseba, ki nima alergijo, diagnosticirano kronično bolezen.

Hipoteza 5: *Delavci, ki kadijo, so bolj dovzetni za pojav alergij.*

Kajenje je eden izmed pogostejših rizičnih faktorjev, ki povzroča resnejše kronične zaplete, kot so bolezni srca in ožilja, težave z dihalni. Že samo po sebi vpliva na vnetje dihalnih poti s stimulacijo citokinov in supresijo eozinofilcev; prihaja do povečane permeabilnosti epitelija dihalnih poti, spremembe imunskega sistema in poškodbe reparativnih procesov. Zato kajenje povezujejo z razvojem poklicne astme. Narejenih je bilo kar nekaj študij. V eni izmed njih so odkrili, da se astma pojavlja 1,26-krat pogosteje pri kadilcih oziroma 2-krat pogosteje pri osebah, ki so odvisne od nikotina, v primerjavi z nekadilci (55).

Tveganje za pojav PA povečujejo prašni delci na delovnem mestu, ki jih delavci vsakodnevno kljub zaščitni opremi vdihavajo. Dokazano je, da imajo večjo vlogo pri razvoju PA v kombinaciji s kajenjem visoko-molekularne molekule napram nizko-molekularnim. A tudi njihove vloge ne moremo povsem ovreči, bi jo pa bilo potrebno še podrobneje raziskati (47, 49, 54).

V našem primeru imamo delavca iz Prevalj, ki je kadil in je imel alergijsko reakcijo. Glede Lendave pa nimamo dovolj točnih podatkov. V tem obratu je na opisanih linijah kar 9 kadilcev, obolelih delavcev pa 5. Vendar pa nimamo podatka o tem, ali se je pri

katerem od kadilcev razvila alergija. Zato te hipoteze ne moremo ne potrditi ne ovreči. Lahko pa na osnovi literaturnih podatkov predpostavimo, da se bodo pri kadilcih prej razvile težave z dihali.

Hipoteza 6: *Pojavljajo se predvsem alergije na koži (izpuščaji, rdečica), na dihalih in na očeh.*

To hipotezo lahko potrdimo, saj se pri delavcih pojavljajo znaki na koži, dihalih in v manjši meri na očeh. Na koži so se pojavili izpuščaji, rdečica in srbečica; pri enem delavcu tudi alergijski kontaktni dermatitis, pri treh pra kronično vnetje žrela. Zaradi draženja prihaja do solzenja in srbenja oči, saj prašni delci dražijo očesno sluznico, če oči niso zavarovane. Delavci imajo težave pri dihanju, zaradi česar kihajo in kašljajo, pri 4 delavcih pa so se pojavili resnejši zapleti z dihali, in sicer astma. OVO ravno na predelu glave in vratu sestavlja več komponent; očala, obrazna maska, zaščitna obleka pa le delno zakriva vrat. Na teh stikih so odprtine, ki v primeru neustrezne nošnje opreme lahko dovoljujejo prehod mikroskopsko majhnim delcem, da prihajajo do oči, nosu in kože in jih dražijo. Vzroki so tudi nevestno upoštevanje pravil in navodil, ki jih dobijo delavci, v veliki koncentraciji in številu dražljivcev na delovnem mestu skozi daljši čas (do 6 ur na dan). Zgodi se tudi, da je OVO nepravilno nameščena ali poškodovana.

V preteklosti še ni bilo strogih zakonskih določil in je do pojava alergij in znakov na koži, dihalih, očeh in drugih organih prišlo večkrat, saj se delavci niso zavedali nevarnosti in tudi navodila niso bila tako striktna. Danes je tega manj. Ozaveščenost delavcev je večja, podjetja nosijo večjo odgovornost, izboljšani pa so tudi pogoji dela in OVO.

Hipoteza 7: *Delavci prihajajo v stik s penicilini tudi izven delovnih mest v proizvodnji.*

Ljudje prihajamo v stik s penicilini, ko zbolimo in nam zdravnik predpiše antibiotik. V Sloveniji je med vsemi predpisanimi zdravili delež zdravil za zdravljenje sistemskih infekcij 7,7 %. Najpogosteje sta predpisana ravno kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline (1,6 %) ter sam amoksicilin (1,6 %) (81). Poleg tega pa se antibiotiki, kot razpadni produkti ali pa celo kot nespremenjeni pojavljajo v pitni vodi, živilih, zemlji,

itd. V pitno vodo prehajajo z izplakami iz bolnišnic, živinorejskih farm, ribogojnic, pri nepravilnem odlaganju zdravil iz gospodinjstev ali kot posledica nepopolnega odstranjevanja ostankov zdravil v komunalnih in industrijskih čistilnih napravah. V živilski industriji in na živinorejskih farmah jih uporabljajo za zdravljenje bolnih živali, v veliki meri pa tudi za hitrejšo rast in pridobivanje teže zdravih živali. Antibiotiki se kumulirajo v mesu in mleku in tako jih zaužijemo čisto nezavedno (58, 59, 60).

V nobenem od obratov ne beležijo, ali delavci izven delovnega časa oziroma v času bolniškega staža prihajajo v stik s penicilini. Glede na zgoraj omenjene podatke iz literature pa lahko z verjetnostjo trdimo, da delavci prihajajo v stik z amoksicilinom in klavulansko kislino tudi izven delovnega mesta. Hipoteze 7 glede na podatke, ki smo jih pridobili ne moremo ne potrditi ne ovreči.

Hipoteza 8: *Delavci so dolgotrajno vsak dan izpostavljeni prašnim delcem amoksicilin trihidrata oziroma dipedo klavulanata ter pomožnim snovem.*

V primeru neustreznih tehničnih ukrepov ali neupoštevanju navodil pri nošenju OVO so lahko delavci dolgotrajno izpostavljeni prašnim delcem, in sicer do 6 ur na dan vsakodneвно oziroma na izmeno. Prostor, kjer se zadržujejo večino delovnega časa, so prezračevani s klimatskimi napravami, koncentracije prašnih delcev pa so pod predpisanimi mejnimi vrednostmi. Meritve koncentracij prašnih delcev izvajajo interno večkrat na leto, na vsake 3 leta pa meritve izvedejo zunanji izvajalci, kar je zakonsko predpisano.

Glede na pridobljene podatke to hipotezo potrjujemo, saj so delavci AX trihidratu v prevaljskem obratu izpostavljeni do 6 ur na dan oziroma dipedo klavulanatu v lendavskem obratu do 5 ur na dan. Podatke za čas izpostavljenosti pomožnim snovem pa imamo le za obrat v Lendavi in so predstavljeni v Tabeli 5 na strani 39.

Hipoteza 9: *Pomožne snovi same in v kombinaciji z učinkovino povzročajo alergijske reakcije.*

Na podlagi varnostnih listov za večino pomožnih snovi smo odkrili, da tudi le-te dražijo kožo (suha koža, rdečica, srbečica), oči in dihala. Zato je potrebno dosledno upoštevati navodila z varnostnih listov, ki povedo, kako se je potrebno zaščititi pri delu s temi snovmi oziroma kako postopati v primeru, ko pride do nesreče.

Kako pomožne snovi učinkujejo na kožo, dihala in oči, je predstavljeno v Tabeli 8. Na podlagi teh podatkov lahko zgornjo hipotezo potrdimo.

Hipoteza 10: *Podjetje poskrbi za osebno varovalno opremo in osnovno znanje iz varstva pri delu, prav tako pa tudi zagotavlja tehnične ukrepe in izvaja meritve na delovnem mestu.*

To hipotezo potrjujemo, saj podjetje na podlagi predpisov in varnostnih listov pripravi ustrezno oceno tveganja, v kateri so zapisani vsi ukrepi in pripomočki, ki omogočajo preprečitev nesreče oziroma lajšajo njene posledice. Z njimi morajo biti seznanjeni vsi zaposleni v podjetju.

S pomočjo podatkov in enega vzorca, ki so nam ga pokazali v obratu v Prevaljah smo tudi mi pripravili opis tveganj in nevarnosti za delovna mesta v Prevaljah za in Lendavi za, kjer rokujejo z ogrožajočimi kemikalijami (Tabele 10 – 15 od strani 59 do 64).

Delavci so pred sprejemom na delovno mesto podučeni o nevarnostnih in sistemu rokovanja s kemikalijami ter so seznanjeni s samim delovnim mestom in proizvodnim procesom. O tem jih na nekajurnem tečaju o varstvu pri delu in požarni varnosti podučijo strokovnjaki z licenco za izvajanje tega tečaja iz te stroke, ki je zakonsko predpisan. Po koncu tečaja mora vsak posameznik opraviti izpit, ki dokazuje, da se je seznanil s celotnim delovnim procesom na delovnem mestu. Ta izpit je potrebno opravljati oziroma obnavljati na vsaki 2 leti, kar je določeno z zakonom.

Tabela 8: Učinki pomožnih snovi na kožo, dihalih ter očeh. Zraven so podane tudi mejne vrednosti, katerim smo lahko izpostavljeni na delovnem mestu (61 - 75):.

SNOV	Učinki na KOŽI	Učinki na DIHALIH	Učinki na OČEH	Mejne vrednosti pri izpostavitvi (TLV)
Aroma divje češnje (etanol 200)	Iritant, permeator, dražljivec	Izkazuje učinke	Iritant	1000 ppm (ACGIH)
Aroma limone (etanol 200)	Iritant, permeator	Izkazuje učinke	Iritant	1000 ppm (ACGIH)
Gumi ksantan	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	Podatki niso razpoložljivi
Aerosil	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	Tot. respir. konc.: 6 mg/m ³ (TWA)
Citronska kislina	Iritant, dražljivec	Iritant (lahko privede do zadušitve)	Iritant (lahko povzroči slepoto)	Totalna respir. konc.: 10 mg/m ³ (TWA)
Na-citrat	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	Podatki niso razpoložljivi
Na-saharinat	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	Podatki niso razpoložljivi
Manitol	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	Podatki niso razpoložljivi
Mg-stearat	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	10 ppm (TWA; ACGIH)
Aceton	Iritant	Izkazuje učinke	Iritant	750 ppm (TWA; STEL 500 ; ACGIH)
Cikloheksan	Iritant, permeator	Izkazuje učinke	Iritant	300 ppm (TWA; ACGIH)
2-etilheksanojska kislina	Iritant	Iritant	Iritant	Podatki niso razpoložljivi
K-hidroksid	Korozivno, iritant	Izkazuje učinke	Korozivno, iritant	2 mg/m ³ (ACGIH)
Etilacetat	Iritant, permeator	Izkazuje učinke	Iritant	400 ppm (ACGIH)
Metanol	Iritant, permeator, dražljivec	Izkazuje učinke	Iritant	250 ppm (ACGIH)

Osebna varovalna oprema je predpisana in izbrana glede na toksičnost substance, s katero se rokuje, delovno mesto in delovni čas oziroma čas izpostavitve. Zagotavljati mora učinkovito zaščito delavca pred prašnimi delci in drugimi kemikalijami. Prav tako pa mora ščititi snovi pred kontaminacijo, ki jo lahko povzroči človek. S pravilno izbrano OVO se zmanjšuje tveganje za pojav neželenih učinkov. Poleg tega pa morajo tudi proizvajalci OVO zagotoviti, da le-ta nudi ustrezno zaščito, da je medsebojno kompatibilna, če je sestavljena iz večih delov. Vsa OVO mora biti skladna z EN standardi in mora imeti CE oznako ter izjavo o skladnosti.

Za dihala se v zaprašenih prostorih uporabljajo maske s filtri, ki jih prikazuje Slika 14. V obeh obratih uporabljajo polobrazni maski s filtrom P3. Črka P označuje filter, ki preprečuje vdihovanje trdnih delcev, številka pa učinkovitost filtra – preprečuje prehajanje delcev glede na velikost. Številka 3 je najvišja in tako pomeni filter, ki je zelo učinkovit oziroma v veliki meri preprečuje vdihovanje mikroskopsko majhnih delcev.



Slika 14: 3M filtri serija 6000 in polmaska 3M 6100/6200/6300 (75).



Obleka mora nuditi visoko stopnjo zaščite, odvajati mora toploto in biti zračna, dobro se mora prilegati in prenašati spremembe pogojev na delovnem mestu (47, 49, 57). Na Sliki 15 je predstavljen kombinezon za delo s kemikalijami.

Slika 15: Kombinezon za delo s kemikalijami (75).

OVO na delovnih mestih v Prevaljah in Lendavi za delovna mesta, kjer rokujejo z amoksicilin trihidratom in dipedo klavulanatom zajema Tabela 9.

Tabela 9: OVO na delovnih mestih v Prevaljah in Lendavi, kjer rokujejo z amoksicilin trihidratom in dipedo klavulanatom.:

Zaščitna oprema	Prevalje	Lendava
Obleka	kombinezon z antistatičnimi lastnostmi, delovna halja	Delovna obleka Tyvek za enkratno uporabo
Roke	Gumijaste rokavice	Kirurške rokavice iz nitrila
Maska in filter	Polobrazna maska brez filtrnega sistema (Dager), avtoflow sistem, filter P3	Polobrazna maska s filtrom ABEK P3
Očala	Očala za kapljevine	Očala za kapljevine

5.2 Protokol za varno delo s kemikalijami

Na podlagi pridobljenih podatkov nismo mogli izdelati izjave o varnosti in ocene tveganja, ki sta obveznost vsakega delodajalca in vsebujeta navodila za varno delo s kemikalijami. Ocena tveganja je postopek, s katerim ovrednotimo tveganja za varnost in zdravje delavcev na delovnem mestu. Predstavlja sistematičen pregled vseh vidikov dela. Že vnaprej mora zagotoviti, da se delavci na delovnih mestih ne bodo poškodovali ali zboleli. Z izdelavo ocene tveganja ugotovimo, ali je delovni postopek povezan z nevarnostmi, in če je, ali smo storili, kar je potrebno, da je tveganje zaradi obstoječe nevarnosti dovolj majhno oziroma sprejemljivo (79).

Oceno tveganja je potrebno narediti, tako da odkrije vse očitne in skrite nevarnosti ter škodljivosti na delovnem mestu, opredeli odkrite nevarnosti in škodljivosti po velikosti in pokaže, ali se je odkritim nevarnostim in škodljivim učinkom mogoče izogniti ali uvesti ukrepe, da bi preostale nevarnosti zmanjšali na sprejemljivo raven (79).

Ker nismo mogli izdelati ocene tveganja za delovna mesta v Prevaljah in Lendavi, smo pripravili le opis tveganj in nevarnosti (predstavljeni so v Tab. 10-15 na straneh od 58 do 63), ki se pojavljajo na delovnih mestih, zajetih v naši diplomski nalogi. Le-te smo izdelali po vzoru ocene tveganja, ki smo jo videli v Prevaljah. Naši opisi tveganj in nevarnosti vključujejo opis delovnega mesta, tveganja, predlagane ukrepe, nevarnosti in kemikalije, s katerimi delavci prihajajo v stik ter objektivno oceno nevarnosti, raven izpostavljenosti in raven posledic, v drugem delu pa ugotavljanje dejavnikov za tveganje, obvladovanje tveganj, kemijsko obremenitev in vrsto zdravstvene ogroženosti ter zdravstvene preglede. Le deloma ustrezajo oceni tveganj, saj mora le-ta po predpisih vsebovati še seznam delavcev, posebnosti, seznam sredstev za delo (naprave), dela s posebnimi pooblastili, označevanje mesta z omejenim dostopom. Poleg mora biti poleg podan tudi pregled o dosedanjih nevarnostih in sezname ter evidence (varnostni listi, periodični pregledi, zdravstveni pregledi ipd.). Na podlagi zbranih podatkov se potem sestavi kontrolnik nevarnosti in škodljivosti, katerega namen je, da pomembnih vrst nevarnosti ali škodljivosti ne prezremo v analizi. Sledi presoja ukrepov in določitev odgovornih za izvedbo skupaj z določitvijo rokov za izvedbo (79). Oceno se zaključí z Izjavo o varnosti, ki predstavlja listino, s katero delodajalec pisno izjavi, da izvaja vse ukrepe za zagotovitev varnosti in zdravja pri delu, glede preprečevanja nevarnosti in tveganja pri delu, obveščanja in usposabljanja delavcev, dajanja navodil, ustrezne organiziranosti ter zagotavljanja potrebnih materialnih sredstev v ta namen (80).

Na tem mestu je potrebno povedati, da obstajajo programi za pisanje in vrednotenje ocen tveganj, poleg tega pa se s tem ukvarjajo inženirji varnosti pri delu in požarne varnosti, ki so ustrezno usposobljeni in imajo znanja za izdelavo takih obrazcev in listin (79, 80).

Na podlagi predpisov mi nismo izdelali ocen tveganj za obravnavane linije, saj naši opisi tveganj in nevarnosti ne zadostijo pogojem, ki so zapisani v zakonu in pravilnikih za pripravo ocene tveganja. Vzrok za to je premalo podatkov. Prav tako si nismo ogledali proizvodnih linij in na njih opravili določenih meritev, ki bi jih bilo potrebno (npr. količina prašnih delcev v zraku). Dajejo pa nekakšen okvir, na kaj vse moramo biti pozorni pri pisanju ocene tveganja.

5.3.1 Opis tveganj in nevarnosti – Prevalje

Tabela 10: Tveganja in nevarnosti na delovnem mestu RAZTEHTAVANJE.

Opis delovnega mesta:		Tveganje:	Predlagani ukrepi:		Nevarnosti:	Kemikalije:	
<ul style="list-style-type: none"> • Delo z osebnim računalnikom • Prevzem kemikalij z vakuumskim dvigalom • Priprava kemikalij na delovni nalog in skladiščenje • Tehtanje, raztehtavanje • Hoja po stopnicah • Delo z viličarjem • Čiščenje stroja in prostora • Preoblačenje in tuširanje 		<ul style="list-style-type: none"> • Fizično delo • Nevarne snovi • Prah • Vlaga • Požar, eksplozija 	<ul style="list-style-type: none"> • Preveriti možnost zmanjšanja fi. obremenitev • Zmanjšanje obremenitev 		<ul style="list-style-type: none"> • Mehanske • Električna energija • Nevarne snovi • Fiz., biol. in ekološki dejavniki • Odnos delavca do delov. mesta 	<ul style="list-style-type: none"> • Psihološki dejavniki • Organizacija dela • Druge nevarnosti (požar, eksplozija) 	Amoksicilin, K-klavulanat, etanol, metilen klorid
Objektivna ocena nevarnosti:							
Prepoznana tveganja, ki zahtevajo korektivne ukrepe.							
Raven izpostavljenosti:							
Stalno. Nekajkrat v daljših časovnih periodah.							
Ugotavljanje dejavnikov za tveganje:	Obvladovanje tveganj:	OVO:		Stopnje zdravstvene ogroženosti:	Raven posledic:		
<ul style="list-style-type: none"> • Opredelitev razvrščenih kemikalij • Skladiščenje in pakiranje kemikalij • Uporaba kemikalij • Varnostni ukrepi • Uporaba OVO 	<ul style="list-style-type: none"> • Zakonsko določena izobraževanja • Opravljanje meritev v delovnem okolju (1x na leto interno; na vsake 3 leta zunanji izvajalci) • Preventivni zdravstveni pregledi (1x na leto) • Navodila za varno delo (EX CONA, Ravnanje s K-klavulanatom) • Varnostni listi 	Telo:	Antistatičen kombinezon, delovna halja, brezrokavnik, bombažna majica		<ul style="list-style-type: none"> • Oči • Krvožilje • Zgornja in spodnja dihalna • Usta, žrelo • Koža, podkožje 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergološki • Antropometrija • Vidne funkcije • Avdiometrija • Kri, urin • Biološki monitoring • Spirometrija • RTG, EKG 	
		Roke:	Rokavice				
		Noge:	Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice				
		Glava:	Varovalna pokrivala				
		Dihala:	Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)				
		Sluh:	Ušesni čepki				
		Kemijska obremenitev:		AMOKSICILIN je dražljivec zgornjih dihal in ima alergogene lastnosti.			
Zdrav. pregledi:							
Lažje poškodbe.							

Tabela 11: Tveganja in nevarnosti na delovnem mestu TEHTANJE.

Opis delovnega mesta:	Tveganje:	Predlagani ukrepi:	Nevarnosti:	Kemikalije:																			
<ul style="list-style-type: none"> • Izpolnjevanje dokumentacije z os. računalnikom • Prezem kemikalij • Manipulacija s kontejnerji • Granuliranje, sejanje, briketiranje, kompaktiranje • Vzorčenje • Čiščenje stroja in prostora • Preoblačenje in tuširanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Fizično delo • Nevarne snovi • Prah • Vlaga • Požar, eksplozija 	<ul style="list-style-type: none"> • Preveriti možnost zmanjšanja fi. obremenitev • Zmanjšanje obremenitev 	<ul style="list-style-type: none"> • Mehanske • Električna energija • Nevarne snovi • Fiz., biol. in ekološki dejavniki • Odnos delavca do delov. mesta • Psihološki dejavniki • Organizacija dela • Druge nevarnosti (požar, eksplozija) 	<p>Amoksicilin trihidrat, K-klavulanat, etanol, metilen klorid, dekontaminacijska raztopina, Texapon K12</p> <p>Objektivna ocena nevarnosti:</p> <p>Prepoznana tveganja, ki zahtevajo korektivne ukrepe.</p> <p>Raven izpostavljenosti:</p> <p>Stalno. Nekajkrat v daljših časovnih periodah.</p>																			
Ugotavljanje dejavnikov za tveganje:	Obvladovanje tveganj:	OVO:		Stopnje zdravstvene ogroženosti:	Raven posledic:																		
<ul style="list-style-type: none"> • Opredelitev razvrščenih kemikalij • Skladiščenje in pakiranje kemikalij • Uporaba kemikalij • Varnostni ukrepi • Uporaba OVO 	<ul style="list-style-type: none"> • Zakonsko določena izobraževanja • Opravljanje meritev v delovnem okolju (1x na leto interno; na vsake 3 leta zunanji izvajalci) • Preventivni zdravstveni pregledi (1x na leto) • Navodila za varno delo (EX CONA, Ravnanje s K-klavulanatom) • Varnostni listi 	<table border="1"> <tr> <td>Telo:</td> <td>Antistatičen kombinezon, delovna halja,</td> </tr> <tr> <td>Roke:</td> <td>brezrokavnik, bombažna majica</td> </tr> <tr> <td>Noge:</td> <td>Guma rokavice, protivrezne rokavice</td> </tr> <tr> <td>Glava:</td> <td>Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice</td> </tr> <tr> <td>Dihala:</td> <td>Varovalna pokrivala</td> </tr> <tr> <td>Sluh:</td> <td>Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)</td> </tr> <tr> <td>Oči:</td> <td>Ušesni čepki</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Kemijska obremenitev:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">AMOKSICILIN je dražljivec zgornjih dihal in ima alergogene lastnosti.</td> </tr> </table>		Telo:	Antistatičen kombinezon, delovna halja,	Roke:	brezrokavnik, bombažna majica	Noge:	Guma rokavice, protivrezne rokavice	Glava:	Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice	Dihala:	Varovalna pokrivala	Sluh:	Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)	Oči:	Ušesni čepki	Kemijska obremenitev:		AMOKSICILIN je dražljivec zgornjih dihal in ima alergogene lastnosti.		<ul style="list-style-type: none"> • Oči • Krvožilje • Zgornja in spodnja dihalna • Usta, žrelo • Koža, podkožje 	<p>Zdrav. pregledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antropometrija • Vidne funkcije • Avdiometrija • Kri, urin • Biološki monitoring • Spirometrija • RTG, EKG
Telo:	Antistatičen kombinezon, delovna halja,																						
Roke:	brezrokavnik, bombažna majica																						
Noge:	Guma rokavice, protivrezne rokavice																						
Glava:	Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice																						
Dihala:	Varovalna pokrivala																						
Sluh:	Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)																						
Oči:	Ušesni čepki																						
Kemijska obremenitev:																							
AMOKSICILIN je dražljivec zgornjih dihal in ima alergogene lastnosti.																							
					Lažje poškodbe.																		

Tabela 12: Tveganja in nevarnosti na delovnem mestu LAKIRANJE/TABLETIRANJE.

Opis delovnega mesta:	Tveganje:	Predlagani ukrepi:	Nevarnosti:	Kemikalije:
<ul style="list-style-type: none"> Izpolnjevanje dokumentacije z os. računalnikom Delo spolnilnim strojem in varjenje vreč Priprava stroja in ovojnine Izdelava vzorcev Ročno dvigovanje bremen Čiščenje stroja in prostora Preoblačenje in tuširanje 	<ul style="list-style-type: none"> Fizično delo Nevarne snovi Prah Vlaga Požar, eksplozija 	<ul style="list-style-type: none"> Preveriti možnost zmanjšanja fi. obremenitev Zmanjšanje obremenitev 	<ul style="list-style-type: none"> Mehanske Električna energija Nevarne snovi Fiz., biol. in ekološki dejavniki Odnos delavca do delov. mesta Psihološki dejavniki Organizacija dela Druge nevarnosti (požar, eksplozija) 	<p>Amoksicilin trihidrat, K-klavulanat, etanol, metilen klorid, dekontaminacijska raztopina, Texapon K12</p> <p>Objektivna ocena nevarnosti:</p> <p>Prepoznana tveganja, ki zahtevajo korektivne ukrepe.</p> <p>Raven izpostavljenosti:</p> <p>Stalno. Nekajkrat v daljših časovnih periodah.</p> <p>Raven posledic:</p> <p>Lažje poškodbe.</p>
Ugotavljanje dejavnikov za tveganje:	Obvladovanje tveganj:	OVO:	Stopnje zdravstvene ogroženosti:	Zdrav. pregledi:
<ul style="list-style-type: none"> Opredelitev razvrščenih kemikalij Skladiščenje in pakiranje kemikalij Uporaba kemikalij Varnostni ukrepi Uporaba OVO 	<ul style="list-style-type: none"> Zakonsko določena izobraževanja Opravljanje meritev v delovnem okolju (1x na leto interno; na vsake 3 leta zunanji izvajalci) Preventivni zdravstveni pregledi (1x na leto) Navodila za varno delo (EX CONA, Ravnanje s K-klavulanatom) Varnostni listi 	<p>Telo: Antistatičen kombinezon, delovna halja</p> <p>Roke: Rokavice</p> <p>Noge: Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice</p> <p>Glava: Varovalna pokrivala</p> <p>Dihala: Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)</p> <p>Sluh: Ušesni čepki</p> <p>Oči: Očala za kapljevine</p> <p>Kemijska obremenitev:</p> <p>AMOKSICILIN je dražljivec zgornjih dihal in ima alergogene lastnosti.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Oči Krvožilje Zgornja in spodnja dihala Usta, žrelo Koža, podkožje 	<ul style="list-style-type: none"> Alergološki Antropometrija Vidne funkcije Avdiometrija Kri, urin Biološki monitoring Spirometrija RTG, EKG

4.3.2 Opis tveganj in nevarnosti – Lendava

Tabela 13: Tveganja in nevarnosti na delovnem mestu OBARJANJE DIPEDO KLAVULANATA.

Opis delovnega mesta:	Tveganje:	Predlagani ukrepi:	Nevarnosti:	Kemikalije:	
<ul style="list-style-type: none"> Izpolnjevanje dokumentacije z os. računalnikom Priprava stroja Obarjanje Čiščenje stroja in prostora Preoblačenje in tuširanje 	<ul style="list-style-type: none"> Fizično delo Nevarne snovi Prah Vlaga Požar, eksplozija 	<ul style="list-style-type: none"> Preveriti možnost zmanjšanja fi. obremenitev Zmanjšanje obremenitev 	<ul style="list-style-type: none"> Mehanske Električna energija Nevarne snovi Fiz., biol. in ekološki dejavniki Odnos delavca do delov. mesta Psihološki dejavniki Organizacija dela Druge nevarnosti (požar, eksplozija) 	Aceton, cikloheksan, 2-etilheksanova kislina, K-hidroksid, aktivno oglje, diizopropiletlen diamin, K-2-etilheksanojska razt.	
				Objektivna ocena nevarnosti:	
				Prepoznana tveganja, ki zahtevajo korektivne ukrepe.	
				Raven izpostavljenosti:	
				Stalno. Nekajkrat v daljših časovnih periodah.	
				Raven posledic:	
				Lažje poškodbe.	
Ugotavljanje dejavnikov za tveganje:	Obvladovanje tveganj:	OVO:		Stopnje zdravstvene ogroženosti:	Zdrav. pregledi:
<ul style="list-style-type: none"> Oprelitev razvrščenih kemikalij Skladiščenje in pakiranje kemikalij Uporaba kemikalij Varnostni ukrepi Uporaba OVO 	<ul style="list-style-type: none"> Zakonsko določena izobraževanja Opravljanje meritev v delovnem okolju (1x na leto intern; na vsake 3 leta zunanji izvajalci) Preventivni zdravstveni pregledi (1x na leto) Navodila za varno delo (EX CONA, Ravnanje s K-klavulanatom) Varnostni listi 	Telo:	Delovna obleka	<ul style="list-style-type: none"> Oči Krvožilje Zgornja in spodnja dihala Usta, žrelo Koža, podkožje 	<ul style="list-style-type: none"> Alergološki Antropometrija Vidne funkcije Avdiometrija Kri, urin Biološki monitoring Spirometrija RTG, EKG
		Roke:	Rokavice iz nitrila		
		Noge:	Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice		
		Glava:	Varovalna pokrivala		
		Dihala:	Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)		
		Sluh:	Ušesni čepki		
Oči:	Očala za kapljevine				

Tabela 14: Tveganja in nevarnosti na delovnem mestu PAKIRANJE DIPEDO KLAVULANATA IN PRENOS V KARANTENO.

Opis delovnega mesta:	Tveganje:	Predlagani ukrepi:	Nevarnosti:	Kemikalije:
<ul style="list-style-type: none"> • Izpolnjevanje dokumentacije z os. računalnikom • Delo s stroji • Sušenje dipeda klavulanata • Pakiranje dipeda klavulanata • Prenos d. klavul. v karanteno • Čiščenje stroja in prostora • Preoblačenje in tuširanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Fizično delo • Nevarne snovi • Prah • Vlaga • Požar, eksplozija 	<ul style="list-style-type: none"> • Preveriti možnost zmanjšanja fi. obremenitev • Zmanjšanje obremenitev 	<ul style="list-style-type: none"> • Mehanske • Električna energija • Nevarne snovi • Fiz., biol. in ekološki dejavniki • Odnos delavca do delov. mesta • Psihološki dejavniki • Organizacija dela • Druge nevarnosti (požar, eksplozija) 	<p>Dipeda klavulanat, etilacetat, metanol</p> <p>Objektivna ocena nevarnosti:</p> <p>Prepoznana tveganja, ki zahtevajo korektivne ukrepe.</p> <p>Raven izpostavljenosti:</p> <p>Stalno. Nekajkrat v daljših časovnih periodah.</p> <p>Raven posledic:</p> <p>Lažje poškodbe.</p>
<p>Ugotavljanje dejavnikov za tveganje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opredelitev razvrščenih kemikalij • Skladiščenje in pakiranje kemikalij • Uporaba kemikalij • Varnostni ukrepi <p>Uporaba OVO</p>	<p>Obvladovanje tveganj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakonsko določena izobraževanja • Opravljanje meritev v delovnem okolju (1x na leto interno; na vsake 3 leta zunanji izvajalci) • Preventivni zdravstveni pregledi (1x na leto) • Navodila za varno delo (EX CONA, Ravnanje s K-klavulanatom) • Varnostni listi 	<p>OVO:</p> <p>Telo: Delovna obleka</p> <p>Roke: Rokavice iz nitrila</p> <p>Noge: Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice</p> <p>Glava: Varovalna pokrivala</p> <p>Dihala: Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)</p> <p>Sluh: Ušesni čepki</p> <p>Oči: Očala za kapljevine</p>	<p>Stopnje zdravstvene ogroženosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oči • Krvožilje • Zgornja in spodnja dihalna • Usta, žrelo • Koža, podkožje 	<p>Zdrav. pregledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergološki • Antropometrija • Vidne funkcije • Avdiometrija • Kri, urin • Biološki monitoring • Spirometrija • RTG, EKG

Tabela 15: Tveganja in nevarnosti na delovnem mestu PRIPRAVA IN DOZIRANJE DIPEDO KLAVULANATA.

Opis delovnega mesta:	Tveganje:	Predlagani ukrepi:	Nevarnosti:	Kemikalije:														
<ul style="list-style-type: none"> • Izpolnjevanje dokumentacije z os. računalnikom • Delo s stroji • Priprava dipeda klavulanata • Tehtanje dipeda klavulanata • Doziranje dipeda klavulanata • Čiščenje stroja in prostora • Preoblačenje in tuširanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Fizično delo • Nevarne snovi • Prah • Vlaga • Požar, eksplozija 	<ul style="list-style-type: none"> • Preveriti možnost zmanjšanja fi. obremenitev • Zmanjšanje obremenitev 	<ul style="list-style-type: none"> • Mehanske • Električna energija • Nevarne snovi • Fiz., biol. in ekološki dejavniki • Odnos delavca do delov. mesta • Psihološki dejavniki • Organizacija dela • Druge nevarnosti (požar, eksplozija) 	<p>Dipeda klavulanat, aktivno oglje, kalijev klavulanat</p> <p>Objektivna ocena nevarnosti:</p> <p>Prepoznana tveganja, ki zahtevajo korektivne ukrepe.</p> <p>Raven izpostavljenosti:</p> <p>Stalno. Nekajkrat v daljših časovnih periodah.</p> <p>Raven posledic:</p> <p>Lažje poškodbe.</p>														
<p>Ugotavljanje dejavnikov za tveganje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opredelitev razvrščenih kemikalij • Skladiščenje in pakiranje kemikalij • Uporaba kemikalij • Varnostni ukrepi • Uporaba OVO 	<p>Obvladovanje tveganj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakonsko določena izobraževanja • Opravljanje meritev v delovnem okolju (1x na leto interno; na vsake 3 leta zunanji izvajalci) • Preventivni zdravstveni pregledi (1x na leto) • Navodila za varno delo (EX CONA, Ravnanje s K-klavulanatom) • Varnostni listi 	<p>OVO:</p> <table border="1"> <tr> <td>Telo:</td> <td>Delovna obleka</td> </tr> <tr> <td>Roke:</td> <td>Rokavice iz nitrila</td> </tr> <tr> <td>Noge:</td> <td>Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice</td> </tr> <tr> <td>Glava:</td> <td>Varovalna pokrivala</td> </tr> <tr> <td>Dihala:</td> <td>Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)</td> </tr> <tr> <td>Sluh:</td> <td>Ušesni čepki</td> </tr> <tr> <td>Oči:</td> <td>Očala za kapljevine</td> </tr> </table>	Telo:	Delovna obleka	Roke:	Rokavice iz nitrila	Noge:	Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice	Glava:	Varovalna pokrivala	Dihala:	Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)	Sluh:	Ušesni čepki	Oči:	Očala za kapljevine	<p>Stopnje zdravstvene ogroženosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oči • Krvožilje • Zgornja in spodnja dihalna • Usta, žrelo • Koža, podkožje 	<p>Zdrav. pregledi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergološki • Antropometrija • Vidne funkcije • Avdiometrija • Kri, urin • Biološki monitoring • Spirometrija • RTG, EKG
Telo:	Delovna obleka																	
Roke:	Rokavice iz nitrila																	
Noge:	Nizki, antistatični čevlji, bombažne nogavice																	
Glava:	Varovalna pokrivala																	
Dihala:	Pol-/celoobrazna maska, avtoflor filter (P3)																	
Sluh:	Ušesni čepki																	
Oči:	Očala za kapljevine																	

5.3 Pogostost pojavljanja zabeleženih alergij

Glede na število zabeleženih alergijskih reakcij, ki so se pojavile pri delavcih v obratu Prevalje in Lendava, smo izračunali prevalenco; delež ljudi z določenim znakom ali boleznijo v določeni populaciji ob določenem času. Pove nam, koliko ljudi ima v določenem obdobju določene znake ali bolezni, ne glede na to, kdaj so zboleli ali se je pojavil ta znak (79).

V prevaljskem obratu se je pri eni delavki poslabšala bronhialna astma, pri drugi sta se pojavili reakcija na koži in rahla reakcija na dihalih, pri delavcu pa alergijskih reakcij niso opredelili, saj je prej zapustil delovno mesto. Na podlagi teh podatkov smo izračunali, da se zabeležene alergije pojavljajo pri 12,5 % delavcev, ki so rokovali z amoksicilinom v obdobju 10. letih na obravnavanih linijah.

V lendavskem obratu so v 20. letih zabeležili pri enem delavcu alergijski kontaktni dermatitis, pri drugemu latentno alergijsko astmo ter pri treh kronično vnetje žrela. Za ta obrat smo izračunali, da se zabeleženi alergijski znaki pojavljajo pri 17,9 % delavcih, ki rokujejo s klavulansko kislino in njenimi derivati na obravnavanih linijah.

Primerjati te rezultate z literaturnimi je nesmiselno, saj imamo v primeru Lekovih obratov zelo skope in netočne podatke. Prav tako so bili podatki pridobljeni na različna načina; v prevaljskem obratu smo rešili vprašalnika le za 3 osebe od 24. zaposlenih na obravnavanih linijah, za lendavski obrat pa nam je podatke za vseh 28 delavcev na obravnavanih linijah pripravil strokovni sodelavec VZD. Prav tako v obratih tudi ne beležijo vseh stikov z amoksicilinom in klavulansko kislino ter alergijskih znakov, kot so npr. kašelj, akne, rdečica, izpuščaji, ki se pojavijo pri delavcih.

V literaturi smo zasledili, da se alergijski znaki, kot je npr. kontaktna urikarija, pojavljajo pri okoli 10 % medicinskih sestrah (77), pri pacientih, zdravljenih z protimikrobnimi učinkovinami, pa se alergijski znaki pojavljajo pri 25 %, od teh se alergijski znaki zaradi penicilina pojavljajo pri 15,6 % pacientih (82).

6 ZAKLJUČEK

V diplomski nalogi smo želeli predstaviti predvsem vidik pojavljanja alergijskih reakcij pri delavcih, ki so vsakodnevno v stiku z alergeni (amoksicilin, dipedo klavulanat in ostale pomožne snovi). Le-ti naj bi predstavljali najbolj ogroženo skupino za razvoj alergij.

Iz podatkov, ki smo jih dobili iz Lekovih obratov v Prevaljah in Lendavi, smo ugotovili, da se v tej populaciji pojavljajo alergijski znaki, vendar so zabeleženi samo resnejši (bronhialna astma, alergijski kontaktni dermatitis, itd.). Zato ne moremo podati točnih zaključkov glede pogostosti pojavljanja alergijskih reakcij.

V literaturi je zabeleženo, da se alergije pojavljajo pri okoli 10 % delavcev, ki rokujejo s penicilini. Vendar teh podatkov ne moremo primerjati z našimi, saj naši podatki niso dovolj točni in popolni. V prevaljskem obratu so zabeležene le resnejše oblike alergijskih reakcij, ki se pojavljajo pri 12,5 % delavcev, v Lendavi pa se zabeležene alergijske reakcije pojavljajo pri 17,9 %. Pri tem je potrebno omeniti, da so se v Lendavi pri treh delavcih pojavile spremembe v žrelu, katere etiologije ne poznamo in jo zato težko povežemo z dipedo klavulanatom.

Ker je podatkov malo in so do neke mere pomanjkljivi, jih je bilo težko obdelati s katerim od statističnih orodij, zato smo se poslužili potrjevanja oziroma zanikanja hipotez. Tudi pri potrjevanju le-teh smo imeli nekaj težav, zato nekatere od njih niso ne potrjene ne ovržene.

Vzroki so nebeležene alergije in kakršnihkoli sprememb pri delavcih (to področje so v prevaljskem obratu uredili šele v letu 2000), neporočanje o teh spremembah s strani delavcev zaradi strahu, da bi ostali brez službe. Veliko težavo predstavlja tudi varovanje podatkov, saj podjetje težko zaupa svoje podatke nekemu, ki ni povezan s podjetjem.

Ugotovili smo, da se pri delavcih najpogosteje pojavljata alergijski kontaktni dermatitis in astma. Da so delavci, pri katerih se pojavljajo alergije, dolgotrajno izpostavljeni kemikalijam, ki imajo alergene lastnosti in da delavci glede na literaturne podatke verjetno tudi izven delovnega mesta prihajajo v stik z amoksicilinom in klavulansko kislino, in sicer v času bolniškega staleža. Delavci so podučeni o nevarnostih in

uporabljajo primerno OVO, vendar včasih tudi to ni dovolj oziroma zaradi majhne nepazljivosti pride do stika, ki povzroči neželeni učinek. Hipoteze, v katerih smo iskali povezavo med alergijami in starostjo, spolom ter kajenjem, ne moremo ne ovreči in ne potrditi zaradi pomanjkljivih podatkov.

Tematika je zelo zanimiva in bi jo bilo mogoče še bolj podrobno raziskati z načrtno študijo, ki bi jo izvajali nekaj let in bi vanjo vključili delavce, varnostne inženirje ter zdravnike medicine dela. Vsi skupaj bi izdelali vprašalnik, s katerim bi bilo mogoče sistematično spremljati spremembe in jih beležiti. Predvsem bi bilo to lažje začeti sedaj, ko je več podatkov in znanja o nevarnostih na delovnem mestu, o neželenih učinkih, ki jih povzročajo kemikalije. Delavcem bi dali občutek, da delodajalcem ni vseeno za njih in njihovo zdravje ter jim omogočili, da bi obdržali službo, tako da bi jih premestili na drugo delovno mesto, ki ne bi ogrožalo njihovega zdravja.

7 LITERATURA

1. Williams DA, Lemke TL: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th Ed., Lippincollt Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 2002: 904-920
2. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I: Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 11th Ed., International Edition, 2006: 709-753, 1118, 1119
3. Luellmann H, Mohr K, Wehling M: Pharmakologie und Toxikologie, 15. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003: 50, 51, 412-444
4. Greenwood D, Finch R, Davey P, Wilcox M: Antimicrobial Chemotherapy, 5th Ed., Oxford University Press, Oxford, 2007
5. Moore GA, Nygren O: The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 134. Penicillins. *Arbete och Haelsa* 2004: 6
6. Leviton I: Separating Fact from Fiction: The Data Behind Allergies and Side Effects Caused by Penicillins, Cephalosporins, and Carbapenem Antibiotics. *Current Pharmaceutical Design*, 2003; 9: 983-988
7. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW: Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001; 285 (19): 2498-505
8. Solensky R: Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotic. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2003; 24 (3): 201-20
9. Chapel H, Haeney M, Snowden N: Essentials of Clinical Immunology, 4th Ed., Blackwell Science, 1999: 77-94
10. Rossi S: Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook, 2006
11. Dash CH: Penicillin allergy and the cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1975: 1 (3 Suppl); 107-18
12. Gruchalla RS, Pirmohamed, M: Clinical practice. Antibiotic allergy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (6): 601-9

13. Pichichero ME: Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *The Journal of family practice*, 2006; 55 (2): 106–12
14. Pichichero ME: Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 57 (3 Suppl): 13S–8S
15. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ *s sod.*: Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (2): 404–10
16. Widmer AF: Ceftobiprole: a new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (5): 656–8
17. Pegler S, Healy B: In patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections. *BMJ*, 2007; 335 (7627): 991
18. Kitson TM: The effect of cephalosporin antibiotics on alcohol metabolism: a review. *Alcohol*, 1987; 4 (3): 143–8
19. Shearer MJ, Bechtold H, Andrassy K, *et al.*: Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status. *Journal of clinical pharmacology*, 1988; 28 (1): 88–95
20. Wikimedia - 1. generacija cefalosporinov (http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/be/Cephalosporins_Generation1.svg). Dostopano: 10-2010
21. ezdravje – Alergije (<http://www.ezdravje.com/si/alergija/>). Dostopano: 10-2010
22. The UCB Institute of Allergy (<http://acc.theucbinstituteofallergy.com.belbone.be/patientspublic/knowbetteryourallergy/whatisallergy/index.asp>). Dostopano:10-2010
23. Ring J: Allergy in Practice, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005: 1-29, 60-75
24. Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2004: 327-342, 418, 419, 423-437

25. De Swert LFA, Bullens D, Raes M, Dermaux AM: Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur J Pediatr*, 2008; 167: 1251-1261
26. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Valluzzi RL, Romano Antonino: IgE-Mediated Hypersensitivity to Cephalosporins. *Current Pharmaceutical Design*, 2006; 12: 3335-3345
27. Lopez S, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Canto G, Torres MJ, Mayorga C, Blanca M: Nonimmediate reactions to betalactams. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2007; 7: 310-316
28. OECD ilibrary (http://www.oecd-ilibrary.org/content/package/chem_guide_pkg-en). Dostopano: 11-2010
29. National Cancer Institute (<http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=1960>). Dostopano: 11-2010
30. Ashby J, Basketter DA, Paton D, Kimber I: Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay. *Toxicology*, 1995; 103: 177-194
31. Basketter DA, Scholes EW, Chamberlain M, Barratt MD: An Alternative Strategy to the Use of Guinea Pigs for the Identification of Skin Sensitization Hazard. *Fd Chem. Toxic.*, 1995; 33 (12): 1051-1056
32. Rosario NA, Sevciovic Grumach A: Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr. (Rio J.)*, 2006; 82: 5
33. Gallego Segovia M, Garcia Dumpierrez: Systemic Reactions in Anamnestic Responses During Penicillin Allergy Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009; 19 (3): 237-252
34. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher a, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P: Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy*, 2004; 59: 1153-1160
35. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet – Rouanet L, Lefrant JY, Demolz P, Romano A: Provocation Tests in Diagnosing Drug Hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14: 2792-2802

36. Zakon o kemikalijah (ZKEM) /ZKem/, 1999, Uradni list RS, 36/1999, Št. 001-22-65/99, 3165
37. Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD), 1999, Uradni list RS, 56/1999, Št. 001-22-106/99, 7063
38. PRAVILNK o osebni varovalni opremi, ki jo delavci uporabljajo pri delu, 1999, Uradni list RS, 89/1999, št. 56/99, 13467
39. Eupean Commision (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm). Dostopano: 11-2010
40. MSDS; Amoksicilin (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 11-2010
41. MSDS; Kalijev klavulanat (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 11-2010
42. Vozelj M: Temelji imunologije, DZS, Ljubljana, 2000
43. Accetto M: Senzibilizacija, akutno in kronično alergijsko vnetje. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2002: 29-37
44. Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomchic M: Immunobiology. The immune system in health and disease, 5th Ed., Garland Publishing, New York, 2001
45. Drugs.com (<http://www.drugs.com/amoxicillin.html>). Dostopano: 1-2011
46. Drugs.com (<http://www.drugs.com/search.php?searchterm=amoxicillin%2Fclavulanate>). Dostopano: 1-2011
47. Gardiner K, Harrington JM: Occupational Hygiene, 3rd Ed., Blackwell Publishing, Massachusetts, 2005
48. Gleeson MP: Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb. J. Med. Chem. 2008, 51, 817–834
49. Arandelović M, Jovanović J: Medicina Rada, Medicinski fakultet, Niš, 2009
50. Sastre J, Quirce S: Sensitizing Agents Inducers of Occupational Asthma, Hypersensitivity Pneumonitis and Eosinophilic Bronchitis (http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/occupational_allergens/). Dostopano: 2-2011

51. Quirce S, Lemiere C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Vanwijk R, Maestrelli G, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G: Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational setting. *Allergy*, 2010; 65: 445-459
52. Kersnik J: Samoocenjevanje predpisovanje antibiotikov. Predpisovanje zdravil v družinski medicini (http://www.drmed.org/strok/ssi/predpisovanje_zdravil/index.html). Dostopano: 1-2011
53. Košnik M: Imunološki pogled na težko astmo. Zbornik prispevkov, Medicinska fakulteta v Ljubljani; 2005
54. Siracusa A, Marabini A, Folletti I, Moscato G: Smoking and occupational asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 2006; 36: 577-584
55. McLeish AC, Cogle JR, Zwolwnsky MJ: Asthma and cigarette smoking in a representative sample of adults. *Journal of Health Psychology*, 2011
56. Panzani R, Johansson SGO: Result of skin test and RAST in allergy to a clinically potent allergen. *Clinical Allergy*, 1986; Vol. 16: 259-266
57. Snashall D, Patel D: ABC of occupational and environmental medicine, 2nd Ed., BMJ Publishing Group, London, 2003
58. Hernandez F, Sancho JV, Ibanez M, Guerrero C: Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. *Trends in Analytical Chemistry*, 2007; 26; 6: 466-485
59. Tong L, Li P, Wang Y, Zhu K: of veterinary antibiotic residues in swine wastewater and environmental water samples using optimized SPE-LC/MS/MS. *Chemosphere*, 2009;74: 1090–1097
60. Agencija PAN: Od vil do vilic – potrošniška mnenjska anketa o varnosti hrane. Zveza potrošnikov slovenije, 2007
61. MSDS; Magnezijev stearat (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
62. MSDS; Manitol (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
63. MSDS; Metanol (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011

64. MSDS; Kalijev hidroksid (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
65. MSDS; Natrijev citrat (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
66. MSDS; Natrijev saharinat (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
67. MSDS; Ksantan gumi (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
68. MSDS; 2-etilheksanova kislina (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
69. MSDS; Aceton (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
70. MSDS; Aerosil (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
71. MSDS; Aroma divje češnje (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
72. MSDS; Citronska kislina (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
73. MSDS; Cikloheksan (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
74. MSDS; Etilacetat (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
75. MSDS; Aroma limone (<http://www.sciencelab.com/msdsList.php>). Dostopano: 2-2011
76. Grip – trgovina (http://www.grip-trgovina.si/dokumenti/katalog_grip_08.pdf). Dostopano: 2-2011
77. Choi IS, Han ER, Lim SW, Lim SR, Kim JN, Park SY, Chae SK, Lim HH, Seol YA, Bae YI, Won YH: Beta-lactam antibiotic sensitization and its relationship to allergic diseases in tertiary hospital nurses. Allergy Asthma Immunol Res., 2010;2(2):114-22
78. Gospodarsko združenje za varstvo in zdravje pri delu (http://www.zvzd.si/tehnico_varstvo_ocena_tveganja.php). Dostopano: 2-2011
79. Gspan P, Analiza in presoja varnosti pri delu, ZVD, Ljubljana, 1996
80. Pravilnik o načinu izdelave izjave z oceno tveganja, Ur. l. RS št. 30/00

81. Pečar – Čad S, Hribovšek T, Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009, IVZ RS, Ljubljana, 2010
82. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, Noskin GA: The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. Arch Intern Med, 2000;160(18):2819-22.