

Međudjelovanje konstitucijskih značajki i čimbenika rizika radnoga okoliša na incidenciju profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa u frizerskih učenika tijekom školovanja

Franić, Zrinka

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:936837>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinka Franić

**Međudjelovanje konstitucijskih
značajki i čimbenika rizika radnoga
okoliša na incidenciju profesionalnoga
kontaktnoga dermatitisa u frizerskih
učenika tijekom školovanja**

DISERTACIJA



Zagreb, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinka Franić

**Međudjelovanje konstitucijskih
značajki i čimbenika rizika radnoga
okoliša na incidenciju profesionalnoga
kontaktnoga dermatitisa u frizerskih
učenika tijekom školovanja**

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu u sklopu internog projekta „SkinWork“ uz suradnju Klinike za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditeljice rada: prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić, dr. med. i prim .dr .sc. Jelena Macan, dr. med., znan. savj. u tr. zv.

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na vremenu, pomoći, savjetima i edukaciji iz epikutanog testiranja, komentorici prim.dr.sc. Jeleni Macan koja je bila sa mnom u sve 4 terenske faze istraživanja tijekom 3 godine u 25 gradova u Hrvatskoj na profesionalnoj i savjetodavnoj podršci prilikom provedbe istraživanja i oblikovanja disertacije, dr.sc. Željki Babić na kontinuiranoj pomoći kod terenskog prikupljanja podataka i mjerenjima po školama, Franki Šakić, bacc.med.techn. što nas je sigurno vozila tisućama kilometara po Hrvatskoj i bila tu za sve što je zatrebalo tijekom godina istraživanja, dr.sc. Jeleni Kovačić na savjetima i pomoći oko statističke obrade podataka, doc.dr.sc. Adrijani Bjelajac i dr.sc. Selmi Cvijetic Avdagić što su nam bile pomoć kada je to zatrebalo te med. sestri Jagodi Mandić na logističkoj potpori oko organizacije istraživanja.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na ljubavi, razumijevanju i podršci u svim fazama ove doktorske disertacije, od provođenja istraživanja do pisanja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Kontaktni dermatitis	1
1.1.2. Alergijski kontaktni dermatitis	1
1.1.2. Iritativni kontaktni dermatitis	3
1.1.3. Profesionalni kontaktni dermatitis (PKD)	5
1.2. Stanje zaštitne kožne barijere	8
1.3. Polimorfizmi gena za filagrin	10
1.4. Parametri zaštitne kožne barijere (TEWL i pH kože)	12
1.5. Atopija kao rizični čimbenik za razvoj profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	14
1.6. Profesionalni kontaktni dermatitis kod frizera i frizerskih učenika	16
1.6.1. Čimbenici rizika radnoga okoliša za razvoj profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa kod frizera i frizerskih učenika	20
1.6.2. Prevencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa kod frizera i frizerskih učenika	25
2. HIPOTEZA	27
3. CILJEVI RADA	28
3.1. Opći cilj	28
3.2. Specifični ciljevi	28
4. MATERIJALI I METODE	29
4.1. Ispitanici	29
4.2. Dizajn istraživanja	34
4.3. Metode istraživanja	34
4.3.1. Upitnik <i>Nordic Occupational Skin Questionnaire</i>	34
4.3.2. Fizikalni liječnički pregled kože šaka i zapešća	35
4.3.3. Upitnik <i>International Study on Asthma and Allergy in Children</i>	35
4.3.4. Alergološko kožno testiranje	35
4.3.5. Uzorkovanje obrisaka epitelnih stanica sluznice usne šupljine, izolacija DNA i genotipiziranje polimorfizama gena za filagrin	36
4.3.6. Mjerenje pH kože i TEWL-a	37
4.4. Statističke metode	39
4.4.1. Značajke ispitanika, presječna i prospektivna analiza podataka po fazama istraživanja	39
4.4.2. Povezanost konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	39
4.4.3. Povezanost čimbenika rizika radnog okoliša s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	41
4.4.4. Analiza vremena do pojave simptoma profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	42
5. REZULTATI	44

5.1. Značajke ispitanika u fazi probira.....	44
5.1.1. Opće značajke ispitanika u fazi probira.....	44
5.1.2. Značajke ispitanika u fazi probira povezane sa zdravljem kože	44
5.1.3. Simptomi atopije u fazi probira	46
5.2. Incidencija i prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	47
5.2.1. Postotak učenika s kliničkim kožnim promjenama	47
5.2.2. Incidencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	48
5.2.3. Prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	49
5.3. Učestalost polimorfizama gena za filagrin	50
5.4. Povezanost TEWL-a i pH kože s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	51
5.4.1. Vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica presječno po fazama praćenja.....	51
5.4.2. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno po fazama istraživanja (svi učenici).....	58
5.4.3. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno po fazama istraživanja (učenici bez kliničkih kožnih promjena)	59
5.4.4. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno po fazama istraživanja (učenici s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza istraživanja).....	60
5.4.5. Promjene vrijednosti TEWL-a kože nadlanica prospektivno po fazama praćenja (učenici s kliničkim kožnim promjenama u odnosu na učenike bez kožnih promjena).....	64
5.4.6. Promjena vrijednosti pH kože nadlanica prospektivno po fazama praćenja (učenici s kliničkim kožnim promjenama u odnosu na učenike bez kliničkih kožnih promjena)	64
5.4.7. Kategorizacija porasta TEWL-a nadlanica između faza istraživanja ...	65
5.4.8. Kategorizacija pH kože nadlanica između faza praćenja.....	65
5.5. Kožne promjene uočene prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća.	66
5.5.1. Vrijednosti <i>Osnabrueck Hand Eczema Severity Index</i> -a (OHSI) i specifičnih kožnih promjena presječno po fazama istraživanja	66
5.6. Rezultati epikutanog testiranja učenika.....	68
5.6.1. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica i OHSI-ja kod učenika s alergijskim i iritativnim kontaktnim dermatitisom.....	71
5.7. Povezanost konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	73
5.7.1. Povezanost vrijednosti pH i TEWL-a kože u fazi probira s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	73
5.7.2. Povezanost ostalih konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	75

5.8. Rezultati analize vremena do pojave profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	76
5.9. Čimbenici rizika radnoga okoliša	78
5.9.1. Učestalost dnevnog pranja ruku	78
5.9.2. Učestalost frizerskih radnji tijekom praktične nastave	80
5.9.3. Nošenje rukavica prilikom frizerskih radnji	82
5.9.4. Vrijeme provedeno na praktičnoj nastavi i izostanci.....	87
5.9.5. Povezanost čimbenika rizika radnog okoliša s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	88
6. RASPRAVA	89
6.1. Značajke ispitanika u fazi probira.....	89
6.1.1. Kožne promjene.....	89
6.1.2. Atopija	90
6.2. Incidencija i prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	91
6.2.1. Incidencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	91
6.2.2. Prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa	92
6.3. Učestalost polimorfizama gena za filagrin	93
6.4. Rezultati epikutanog testiranja učenika.....	94
6.5. Povezanost parametara zaštitne kožne barijere (TEWL-a i pH kože) s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	96
6.5.1. Parametri zaštitne kožne barijere u učenika s kožnim promjenama u odnosu na one bez njih	97
6.5.2. Praćenje parametara zaštitne kožne barijere tijekom školovanja	97
6.6. Čimbenici rizika radnoga okoliša	100
6.7. Povezanost ostalih konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa.....	103
6.8. Ograničenja istraživanja.....	104
6.9. Prednosti i značaj istraživanja	105
7. ZAKLJUČAK	106
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU	108
9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV NA ENGLESKOM JEZIKU (SUMMARY)	109
10. POPIS LITERATURE	110
11. KRATKA BIOGRAFIJA	132
PRILOG 1. Zdravstveni upitnik iz faze probira istraživanja	133
PRILOG 2. Zdravstveni upitnik iz faze praćenja istraživanja	137
PRILOG 3. Obrazac za klinički pregled i rezultate mjerenja	142

POPIS OZNAKA I KRATICA

A – alanin

AD – atopijski dermatitis

AKD – alergijski kontaktni dermatitis

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

C – citozin

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

EU – Europska unija

FLG – filagrin

G – gvanin

ICDRG – *International Contact Dermatitis Research Group*

IKD – iritativni kontaktni dermatitis

IL-1 α – interleukin 1 alfa

IL-1 β – interleukin 1 beta

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

IL-10 – interleukin 10

IL-IRA – interleukin 1 antagonist receptora

IPPD – N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin

IQR – interkvartilni raspon

ISAAC – *International Study on Asthma and Allergy in Children*

KD – kontaktni dermatitis

MBT – 2-merkaptobenzotiazol

NMF – prirodni čimbenik vlaženja (engl. *Natural Moisturising Factor*)

NOSQ – *Nordic Occupational Skin Questionnaire*

OHSI – *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index*

OR – omjer šansi (engl. *odds ratio*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)

PKB – profesionalne kožne bolesti

PKD – profesionalni kontaktni dermatitis

PPD – p-fenilendiamin

PTBT – 4-tert-butilfenolformaldehid

PVC – polivinil klorid

RH – relativna vlažnost zraka (engl. *relative humidity*)

SD – standardna devijacija

SE – standardna pogreška (engl. *standard error*)

SLS – natrij lauril sulfat (engl. *sodium lauryl sulphate*)

SNP – genetske varijacije u individualnim parovima baza (engl. *single nucleotide polymorphisms*)

SPT – ubodni kožni test (engl. *skin prick test*)

T – timin

TEMP – temperatura zraka

TEWL – transepidermalni gubitak vode (engl. *transepidermal water loss*)

Th – T pomoćnička stanica (engl. *T-helper cell*)

TNF α – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

1. UVOD

1.1. Kontaktni dermatitis

Kontaktni dermatitis (KD) je upalna bolest kože koju karakteriziraju eritem, vezikule, papule, lihenifikacija, ragade i ekzorijacije, uz subjektivne simptome svrbeža, pečenja i povremene bolnosti kože zbog kontakta kože s vanjskim štetnim tvarima (1). Kontaktni dermatitis se može podijeliti na alergijski kontaktni dermatitis (AKD) i iritativni (nealergijski) kontaktni dermatitis (IKD) (2), s time da je iritativni kontaktni dermatitis češći (80% kontaktnog dermatitisa) (3). Kronični KD može biti povezan sa sekundarnim kožnim promjenama kao što su lihenifikacija, fisure, zadebljanje kože i ljuštenje kože (4). Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze atopijski dermatitis (AD), seborejički dermatitis, numularni dermatitis, dermatomikoza, lichen planus, kožni T-stanični limfom, pityriasis rosea, lupus erythematosus i dermatomiozitis (1).

1.1.1. Alergijski kontaktni dermatitis

Alergijski kontaktni dermatitis spada u kasni tip preosjetljivosti (tip IV hipersenzitivne reakcije) koji nastupa zbog aktivacije alergen-specifičnih T limfocita u osjetljivih pojedinaca te koji se razvije nakon dodira nekih tvari s kožom (5). To su uglavnom tvari male molekularne mase koje se ponašaju kao hapteni, što znači da postaju imunogeničnima kada se poslije apsorpcije u epidermis vežu s bjelančevinama (nosačima) (6). Prva faza je senzibilizacija na haptenu, kada je osoba prvi put izložena haptenu te dolazi do aktivacije imunološkog sustava. Langerhansove stanice i dermalne dendritičke stanice migriraju do limfnoga čvora gdje dolazi do proliferacije alergen-specifičnih T limfocita, uključujući Th1, Th2, Th17 i regulatorne T limfocite. Iduća faza je elicitacija gdje reekspozicija alergenu rezultira prepoznavanjem specifičnih T stanica i ostalih upalnih stanica u koži, uzrokujući otpuštanje kaskade citokina i upalu kože te kao posljedicu kliničke simptome AKD-a (7). U dermatološkim ambulancama AKD iznosi 5 - 15% svih upalnih kožnih bolesti, a smatra se da je u općoj populaciji broj oboljelih 1 - 10% (8). Na pojavu AKD-a utječu izloženost kontaktnim alergenima, stanje zaštitnog lipidnog sloja kože, očuvanost rožnatog sloja kože, koncentracija alergena i stanje imunološkog sustava organizma. Opisano je više od 4000 alergena kao uzroka AKD-a (9). Bolesnici se mogu senzibilizirati na jednu ili više kemijskih tvari: primjerice na soli metala (nikal, kromati, kobalt), sastojke plastike, epoksidne smole, smjesu mirisa, peruvijanski balzam (2). Prema sistematskom

preglednom radu s metaanalizom danskih znanstvenika, prevalencija kontaktne alergije u općoj populaciji je 20,1%, s time da je kod djece i adolescenata prevalencija 16,5% te je viša kod žena (27,9%) nego kod muškaraca (13,2%) (10). Neki od najčešćih alergena su nikal (11,4%), smjesa mirisa (3,5%), kobalt (2,7%), p-fenilendiamin (PPD) (1,5%) te metil-kloroizotiazolinon/metilizotiazolinon (1,5%) (10). Pojedinci koji su senzibilizirani na jedan alergen su više osjetljivi na senzibilizaciju drugim alergenom (11). Alergija na nikal je češća kod žena, pretpostavlja se zbog češćeg nošenja nakita (12). Smjesa mirisa također je čest uzrok AKD-a zbog velike rasprostranjenosti u parfemima, kremama, losionima, deterdžentima te proizvodima za čišćenje (13). Zadnjeg desetljeća primijećeno je sve više kontaktnih alergija na metilizotiazolinon koji se kao konzervans nalazio u raznim kozmetičkim proizvodima do 2013. godine kada je zabranjen u Europskoj uniji u kozmetičkim proizvodima (14). Prema nedavnoj hrvatskoj studiji među pacijentima s dermatitisom bilo je 13% kontaktne alergije na metilizotiazolinon, od čega je 69% pozitivnih imalo prve simptome nakon 2013. godine (15). Alergijski kontaktni dermatitis može se prezentirati kao akutni, subakutni i kronični. Akutni AKD često karakteriziraju eritem, papule i vezikule, kronični AKD prezentira se eritematoznim i pruritičkim lezijama nakon kojih mogu nastati lihenifikacija i fisure. Oštećenje epidermalne barijere kakvo se može vidjeti u kroničnom AKD-u, može rezultirati i superinfekcijom (16). Kontaktna senzibilizacija može biti inducirana već pri prvom kontaktu s alergenom, no češća je senzibilizacija nakon višestrukih ekspozicija od nekoliko mjeseci do nekoliko godina (13). Znakovi upale kod AKD-a vidljivi su nakon otprilike 24 - 48 sati nakon kontakta kože s alergenom te je upravo to i razlog zašto je alergen zaslužan za konkretnu reakciju često teško odrediti (17). Klinički se AKD može pojaviti na bilo kojem dijelu kože, no najčešće na najizloženijim dijelovima kože: na koži šaka, na licu, dekolteu, perianalnoj i genitalnoj regiji (13). Dijagnoza AKD-a postavlja se na temelju anamneze i kliničke slike, a potvrđuje se epikutanim testiranjem (18). Kada se dijagnosticira uzročni alergen, ključno je da ga se isključi iz upotrebe te u tom slučaju akutni oblik AKD-a u pravilu prolazi unutar tri do četiri tjedna, no pri ponovnom kontaktu s alergenom bolest će se opet pojaviti (8). Vrlo je važna i edukacija bolesnika s AKD-om jer mnogi alergeni dijele zajednički antigeni potencijal te bolesnike treba upozoriti da osim izbjegavanja dokazanog alergena izbjegavaju i sve druge alergene koji pokazuju križnu reakciju. Lokalizirane lezije akutnog alergijskog kontaktnog dermatitisa liječe se topikalnim kortikosteroidima, a u slučajevima da AKD zauzima 20% kože ili više, kratkotrajno se koriste i sistemski kortikosteroidi, altretinoin, metotreksat i ciklosporin (19).

1.1.2. Iritativni kontaktni dermatitis

Iritativni kontaktni dermatitis nastaje zbog izlaganja kože vanjskim tvarima koje narušavaju funkciju kože i oštećuju zaštitnu kožnu barijeru. Može nastati zbog utjecaja tvari visoke toksičnosti ili zbog ponavljano izlaganja tvarima niske toksičnosti, a tome pogoduju različiti predisponirajući čimbenici koji mogu biti vanjski (temperatura, mehanički pritisak) te unutarnji (atopijski dermatitis, osobna sklonost za iritaciju) (2). Iritans je svaka kemijska ili fizička tvar koja može uzrokovati oštećenje stanica u kontaktu s kožom kroz duže vrijeme ili u visokim koncentracijama (3). Iritansi se dijele na jake (apsolutne iritanse) npr. kiseline i lužine te na slabije iritanse (npr. deterdženti i većina organskih otapala) (2). Najčešći iritansi su životinjski produkti, kozmetički proizvodi, deterdženti, prašina, različite vrste hrane, otapala, topikalni lijekovi i voda. Kiseline i lužine uzrokuju ozbiljan akutni IKD s ulceracijama i kemijskim opeklinama (3). Iritativni i alergijski kontaktni dermatitis često imaju slične morfološke karakteristike, iako im se razlikuje mehanizam nastanka. Povremeno se dijagnoza IKD-a postavlja na temelju anamneze izlaganja iritansu uz negativan rezultat epikutanog testiranja (20,21), što može biti izazovno jer se pojavljuju novi alergeni koji nisu prisutni u osnovnoj seriji kontaktnih alergena (22). Ponekad je iznimno teško razlučiti radi li se o IKD-u ili AKD-u, zato što na koži istovremeno mogu postojati kliničke slike i IKD-a i AKD-a (20). Najbitnije razlike između AKD-a i IKD-a prikazane su u Tablici 1, za usporedbu s atopijskom dermatitisom koji se može diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir. Neki od mehanizama djelovanja iritansa na kožu su denaturacija keratina, otklanjanje površinskih lipida, oštećivanje membrana stanica kože te čak direktni citotoksični učinak (23). Ukoliko dođe do ponavljanih utjecaja iritansa, IKD može postati kroničnog tijeka jer zbog kumulativnog učinka dolazi do oštećenja zaštitne funkcije kožne barijere, odnosno lipidnog zaštitnog sloja na površini rožnatog sloja kože i posljedično stanjivanja rožnatog sloja kože (2). Nekoliko studija pokazalo je da su djeca sklonija IKD-u te da se iritativni učinak na kožu smanjuje s godinama (24, 25), no također postoje i studije gdje je uočeno da osobe starije od 60 godina jače reagiraju na iritativni učinak natrijevog lauril sulfata (SLS) od ljudi mlađe dobi (26). Što se tiče razlika među spolovima, viša prevalencija IKD-a kod žena najvjerojatnija je zbog više izloženosti žena iritansima kako profesionalno, tako i kod kuće, a ne zbog urođene osjetljivosti kože na iritanse (27). Kod IKD-a, ali i AKD-a, savjetuje se redovita upotreba emolijensa i sredstava za ovlaživanje kože (28) koji se nalaze u sastavu različitih krema i balzama za njegu kože, posebice ako u sebi sadrže ureu (29). Naime, sredstva za ovlaživanje kože (glicerina, urea, pirolidon karboksilna kiselina i dr.) privlače vodu te hidriraju *stratum corneum*. Emolijensi (vazelin, lanolin, mineralna ulja,

silikon, voskovi i dr.) zaglađuju suhu i ljuskavu kožu, preveniraju svrbež i obnavljaju lipidni sastav kože te okluzijom preveniraju gubitak vode kroz kožu (9, 30).

Tablica 1. Kliničke značajke i razlike između iritativnog, alergijskog i atopijskog dermatitisa

	IKD	AKD	AD
Prevalencija	80% KD, može se pojaviti kod bilo kojeg pojedinca	20% KD, u senzibiliziranih osoba	2 -10% odraslih i 15-20% djece
Dob prve pojave	U bilo kojoj dobi	U bilo kojoj dobi	U djetinjstvu
Klinička distribucija	Na mjestu kontakta s iritansom (najčešće šake i lice)	Na mjestu kontakta s alergenom, ali moguće širenje	Lice, fleksuralni pregibi
Patofiziologija	Neimunološka reakcija Direktno oštećenje kože iritansima	Imunološka reakcija (tip 4 reakcije preosjetljivosti na vanjske alergene)	Kombinacija genetske predispozicije i okolišnih čimbenika
Pojava bolesti nakon izloženosti	Minute do sati nakon izloženosti, prethodna izloženost nije nužna	Oko 48 sati nakon izloženosti, prethodna izloženost nužna	-
Tijek bolesti	Prestanak kontakta s iritansom često dovodi do brzog poboljšanja	Promjene se mogu zadržati bez obzira na prestanak kontakta s alergenom	Kronični tijek s egzacerbacijama i remisijama
Epikutano testiranje	Negativno	Pozitivno	Često pozitivno, no tumači se s obzirom na anamnezu

AD – atopijski dermatitis; AKD – alergijski kontaktni dermatitis; IKD – iritativni kontaktni dermatitis; KD – kontaktni dermatitis

Izvor: preuzeto i prilagođeno iz Rachid i sur. (2016.) (31)

1.1.3. Profesionalni kontaktni dermatitis (PKD)

Profesionalnom bolešću općenito se smatra ona bolest za koju se dokaže da je posljedica djelovanja štetnih tvari u procesu rada i/ili radnom okolišu, odnosno bolest za koju je poznato da može biti posljedica djelovanja štetnih tvari koje su u vezi s procesom rada i/ili radnim okolišem, a intenzitet i duljina trajanja izloženosti toj štetnoj tvari na razini je za koju je poznato da uzrokuje oštećenje zdravlja (32).

Profesionalni kontaktni dermatitis (IKD i AKD) čini 80% od ukupnog broja profesionalnih kožnih bolesti (33), s godišnjom incidencijom 9,1 - 31,7 na 100.000 radnika. Jednogodišnja prevalencija PKD-a radnika u europskim zemljama je između 6,7 – 10,6% (34). Neka od zanimanja s najvećim rizikom za razvoj PKD-a su zdravstveni radnici, radnici u metalnoj industriji, frizeri, kozmetičari, mesari i kuhari, poljoprivrednici te građevinski radnici (34, 35). Osim frizera, prevalencija KD-a posebice je visoka kod zdravstvenih radnika od kojih su najugroženije medicinske sestre s prevalencijom KD-a 12 - 30% (36). U zadnje vrijeme, zbog pojačanog korištenja dezinficijensa za vrijeme SARS-CoV-2 pandemije, zdravstveni radnici u još su većem riziku od nastanka IKD-a; u jednoj studiji 82,6% zdravstvenih radnika imalo je simptome povezane s IKD-om (37).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze profesionalnog alergijskog kontaktnog dermatitisa su (i) pozitivna reakcija na epikutanom testu na alergen s radnoga mjesta; (ii) kontakt kože na relevantnom području kože s alergenom s radnoga mjesta; (iii) dovoljno duga izloženost alergenu na radnom mjestu (38). Ukoliko se alergijski kontaktni dermatitis može isključiti i postoji značajna izloženost iritansima, onda se može postaviti dijagnoza profesionalnog iritativnog kontaktnog dermatitisa (39). Kriteriji za izloženost iritansima na radnom mjestu su: izloženost kože vodi više od dva sata na dan, pranje ruku više od 20 puta dnevno, korištenje dezinficijensa više od 20 puta dnevno te korištenje rukavica dva sata tijekom radnog dana ili mijenjanje rukavica 20 puta u radnom danu (38), što se sve zajedno definira kao „rad u mokrom“ (40).

Epikutano testiranje je indicirano kod svih slučajeva dermatitisa za koji se sumnja da je povezan s izloženošću na poslu koji perzistira duže od tri mjeseca te ga mogu provesti obučeni specijalisti dermatologije i medicine rada. Klinička relevantnost pozitivne reakcije na epikutanom testiranju procjenjuje se temeljem prošlih ili trenutačnih izloženosti alergenima i lokalizaciji dermatitisa (18). Klinički tijek bolesti takav je da promjene prolaze nakon prekida kontakta s profesionalnim alergenima, a recidiviraju pri ponovnoj ekspoziciji tako da se kod dijagnoze PKD-a treba uzeti u obzir činjenica pogoršava li se PKD na radnom mjestu i

poboljšava li se za vrijeme godišnjeg odmora i u razdobljima kada se ne radi. Za te svrhe vrlo je korisna i fotodokumentacija promjena na koži, kako od samog pacijenta tako i od liječnika na pregledima (41). Vrlo je bitno radnika testirati ne samo na osnovnu seriju kontaktnih alergena nego i na profesionalne alergene. Primjerice, u slučaju frizera sa sumnjom na PKD, testira se dodatnom frizerskom serijom kontaktnih alergena (42). Kod nedoumica oko potencijalnog iritativnog, senzibilizirajućeg ili korozivnog djelovanja pojedine kemikalije koja se koristi pri radu, informaciju da li kemikalija ima potencijal uzrokovati oštećenje kože najjednostavnije se može naći na etiketi, deklaraciji ili sigurnosno-tehničkom listu sredstava s kojima bolesnik radi (32). U slučajevima kada komercijalni pripravci potencijalnih profesionalnih kontaktnih alergena nisu dostupni, moguće je testiranje tvarima s radnog mjesta, ali takvo testiranje ne predstavlja standardni postupak (32). Kod dijagnoze profesionalnog AKD-a preporučljiva je promjena radnoga mjesta, gdje neće biti kontakta s tvarima na koje je radnik senzibiliziran (2). PKD ima i psihološke posljedice koje mogu biti značajne jer lokalizacija dermatitisa koja je najčešća na rukama, odnosno na vrlo vidljivom mjestu koje privlači pažnju, može uzrokovati poteškoće u socijalnoj interakciji (43). Također, i prognoza PKD-a je loša jer pacijenti s dermatitisom imaju rekurentne simptome u 35 - 80% slučajeva (44). PKD može nastati i kao posljedica kontakta s hlapljivim alergenima koji su prisutni na radnom mjestu, primjerice kod kontakta s epoksidnim smolama (tzv. *airborne dermatitis*) (1). Pretpostavlja se da na razvoj i tijek AKD-a također utječu konstitucijske značajke pojedinca, ali značaj i njihovo međudjelovanje s čimbenicima rizika radnoga okoliša nisu razjašnjeni. Neke studije naglašavaju značaj čimbenika rizika radnoga okoliša, tj. razine izloženosti kontaktnim alergenima, kao najvažnijih u razvoju profesionalnog AKD-a (27, 45).

U Republici Hrvatskoj, prema izvješćima Registra profesionalnih bolesti Službe za medicinu rada HZJZ-a, podaci u petogodišnjem razdoblju (2015. - 2019.) pokazuju samo 24 prijavljene profesionalne kožne bolesti (PKB), uglavnom AKD (46), što očito upućuje na podcijenjenu učestalost PKB u Republici Hrvatskoj. Ovi brojevi su zamjetno manji nego u drugim zemljama članicama EU-a (27). Za sada nije poznato je li ovako mali broj zabilježenih profesionalnih kožnih bolesti u Hrvatskoj posljedica propusta u dijagnostičkim postupcima ili je učestalost ovih poremećaja objektivno manja zbog razlika u izraženosti čimbenika individualne osjetljivosti.

Primjeri profesionalnog alergijskog kontaktnog dermatitisa šaka prikazani su na Slici 1 i 2.



Slika 1. i 2. Profesionalni alergijski kontaktni dermatitis kod dvije različite učenice iz ovoga istraživanja, slikala autorica disertacije

1.2. Stanje zaštitne kožne barijere

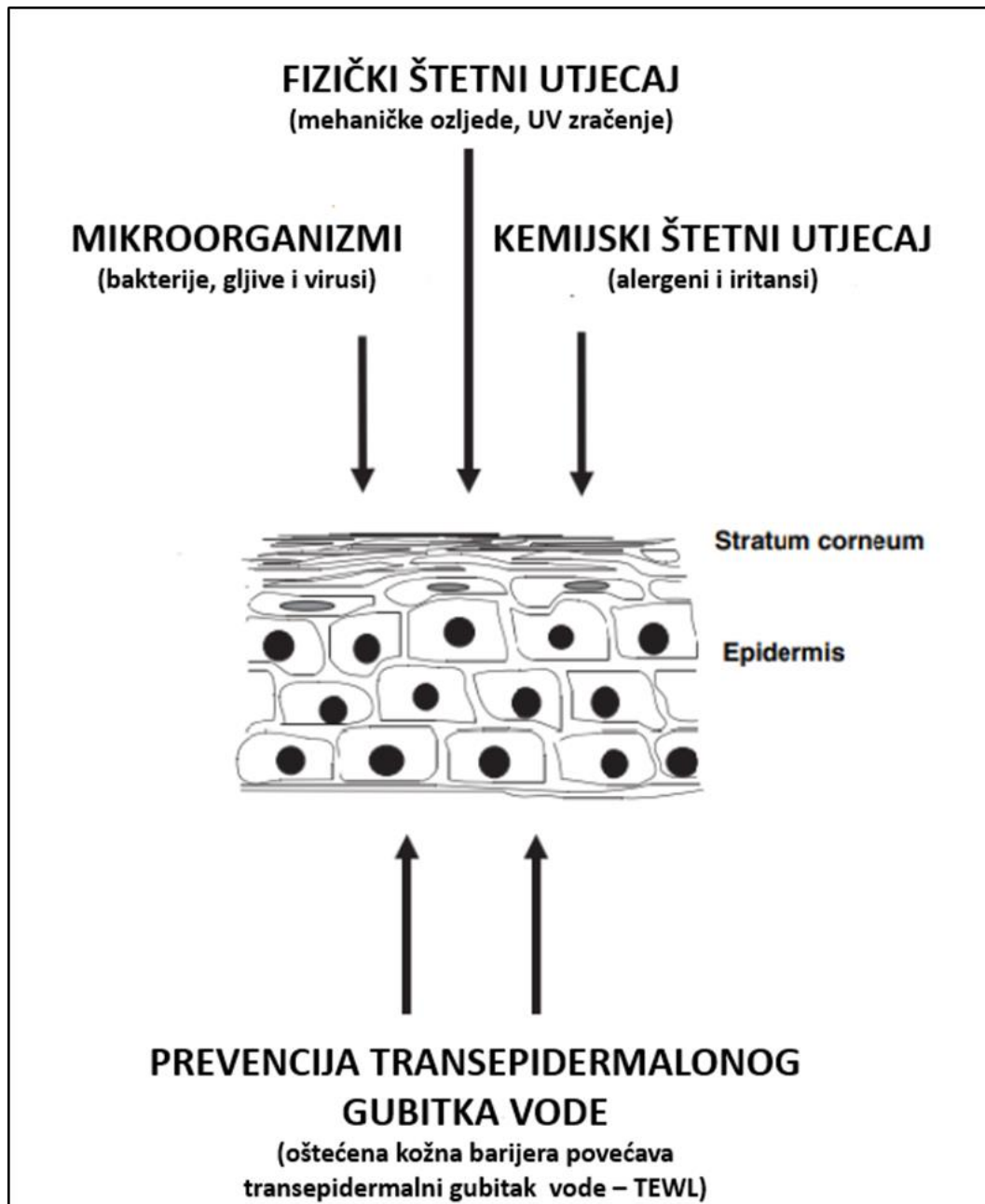
Normalna koža sastoji se od tri sloja: epidermisa, dermisa i subcutisa. Epidermis se nadalje sastoji od pet slojeva: *stratum basale* (temeljni sloj), *stratum spinosum* (nazubljeni sloj), *stratum granulosum* (zrnati sloj), *stratum lucidum* (svijetli sloj) koji je prisutan samo na dlanovima i tabanima te *stratum corneum* (rožnate stanice) koji se sastoji od rožnatih stanica (korneocita). Odumrle stanice kontinuirano se ljušte s površine rožnatog sloja. Svi slojevi epidermisa sadržavaju keratinocite, melanocite te Langerhansove stanice i Merkelove stanice. Epidermis i dermis su imunološki slojevi kože. Dermis je građen od vezivnog tkiva koje podupire epidermis te se sastoji od kolagena, elastičnih i retikularnih vlakana, međustanične tvari, krvnih i limfnih žila, živaca, osjetnih tjelešaca te adneksa kože. Subcutis je potkožno masno tkivo koje se sastoji od masnih stanica i vezivnih septa (48, 49).

Koža čini učinkovitu barijeru između organizma i okoliša, prevenirajući ulazak patogena, kemikalija i štetnih fizičkih čimbenika te sprječava gubitak vode (Slika 3). Epidermis predstavlja fizičku, kemijsku/biokemijsku (antimikrobnu) i imunološku barijeru (50). Fizička barijera lokalizirana je primarno u *stratum corneum*-u (51). Biokemijska barijera sastoji se od lipida, hidrolitičkih enzima, antimikrobnih peptida te makrofaga (50). Upravo intracelularni lipidni matriks ima jednu od glavnih uloga u održavanju svojstava kožne barijere. Glavne komponente lipida u *stratum corneum*-u su ceramidi, slobodne masne kiseline i kolesterol (52). Kolika je važnost lipida u *stratum corneum*-u dokazalo se u studiji u kojoj su se uklonili površinski lipidi organskim otapalom te se pokazalo da takva koža ima smanjenu vlažnost (53). Imunološka barijera sastavljena je od humoralne i staničnih komponenti imunološkog sustava (50).

Anamnestički podaci o generaliziranoj suhoći kože pokazali su se dobrim indikatorima za nastanak dermatitisa šaka i kontaktne senzibilizacije (54).

Budući da su iritacija i senzibilizacija kože na alergene ovisne o količini kemikalije koja dolazi u kontakt s kožom, vrlo je vjerojatno da stanje kožne barijere ima utjecaja na individualnu osjetljivost pojedinca na PKD (55). Količina vode u *stratum corneum*-u vrlo je važna za mekoću i fleksibilnost, naime suha koža postaje tvrda i često se prezentira pukotinama (28). Što se tiče utjecaja deterdženata na lipidnu strukturu *stratum corneum*-a, poznato je da oni otapaju masne kiseline u lipidnom sloju (22). Također, deterdženti mogu uzrokovati i denaturaciju proteina u *stratum corneum*-u (56). U eksperimentalnim studijama, uglavnom se koristi SLS koji je jaki iritans i nalazi se u različitim kozmetičkim proizvodima, sapunima i deterdžentima (57).

Pokazalo se da SLS oštećuje korneocite tako što oštećuje ovojnicu korneocita i sam keratin što posljedično uzrokuje hiperhidraciju *stratum corneum*-a (22).



Slika 3. Funkcije zaštitne kožne barijere

Izvor: modificirano prema predlošku iz Proksch i sur. (2008.) (50)

1.3. Polimorfizmi gena za filagrin

Varijacije u strukturi enzima i drugih proteina uzrokovane genetskim varijacijama u individualnim parovima baza (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP) mogu se koristiti kao indikatori individualne osjetljivosti, tj. načina na koji osoba reagira na izloženost kemijskim, fizikalnim ili biološkim štetnim tvarima (58, 59). Različiti polimorfizmi citokinskih gena su istraživani kao markeri senzibilizacije, odnosno istraživana je njihova uloga u nastanku AKD-a: TNF α , IL-1 β , IL-1RA i IL-6, od kojih se jedino za TNF- α -308 čini da je učestaliji kod polisenzibiliziranih osoba u odnosu na kontrolne ispitanike, dok za ostale citokinske gene nisu uočene značajnosti (55, 60). Također, i za IKD je nađeno da TNFA-308A povećava osjetljivost za razvoj kožnih promjena, dok za IL-1 α , IL-1 β , IL-8 i IL-10 te povezanosti nisu nađene (55, 61, 62). Za IL1 α -889C>T polimorfizam nađeno je da smanjuje produkciju IL1 α u koži (61) i djeluje protektivno prema IKD-u (63).

Polimorfizmi gena za epidermalni protein filagrin (FLG) smatraju se jednim od najviše obećavajućih indikatora individualne osjetljivosti na PKD (55). Naime, filagrin ima jednu od glavnih uloga u funkciji kožne barijere te ima važnu ulogu u održavanju vlažnosti u *stratum corneum*-u i okupljanju keratinskih vlakana. Također, produkti razgradnje filagrina kao što su trans-urokanična i pirolidon-karboksilna kiselina ključne su u prevenciji dehidracije kože zbog toga što su glavni sastojci prirodnog faktora vlaženja (engl. *Natural Moisturising Factor*, NMF) (64). Sam naziv filagrin (koji dolazi od engl. '*filament-aggregating protein*') prvi puta je upotrijebljen za opis strukturnog proteina koji je bio izoliran iz *stratum corneum*-a (65). Filagrin se sintetizira kao veliki prekursorski protein profilagrin koji je fosforiliran te se tijekom kasnijih faza diferencijacije epidermisa defosforilira i proteolizira u filagrinske monomere u složenom procesu (64). Profilagrin je kodiran genom za filagrin koji je smješten na kompleksu na kromosomu 1q21, gdje su geni koji kodiraju proteine s funkcijom oblikovanja epidermisa te se tamo nalaze i mutacije gena za filagrin (66). Smatra se da polimorfizmi gena za filagrin predisponiraju osobe za različite kožne bolesti. Postoje razna istraživanja koja spominju povezanost polimorfizama gena za filagrin i različitih kožnih bolesti. Nađena je povezanost s atopijskim dermatitisom (67), sa psorijazom (68), pa čak i s karcinomom kože (69) te respiratornim atopijskim bolestima kao što su astma (64, 70) i alergijski rinitis (71, 72). Osobe koji su nosioci polimorfizama gena za filagrin imaju povećan rizik za nastanak kontaktne senzibilizacije prema nekim autorima (73). Također, suhoća kože i hiperkeratoza šaka utvrđene kliničkim pregledom smatraju se indikatorom postojanja polimorfizama gena za FLG (74).

Polimorfizmi gena za filagrin utvrđeni su kao nezavisni rizični čimbenici razvoja profesionalnoga IKD-a: nađeno je da radnici s funkcionalnim polimorfizmima gena za FLG imaju 1,6 puta veći rizik za razvoj ovog poremećaja nego radnici bez mutacija (75). Studije upućuju na uključenost polimorfizama gena za filagrin u razvoju AKD-a (55, 76), ali je utjecaj pojedinih polimorfizama pronađen samo na određene alergene pri razvoju kontaktne senzibilizacije. Tako je nađena povezanost polimorfizama gena za filagrin i AKD-a uzrokovanog niklom (77), posebice kod žena koje imaju probušene uši (78) te u grupi ispitanika koji su se izjasnili da imaju alergiju na nakit (79). U nekim drugim studijama nije se našlo povezanosti mutacija gena za filagrin s AKD-om (78) niti kod pacijenata s atopijskim dermatitisom i kontaktnom alergijom (81).

Do sada je otkriveno 40 polimorfizama gena za filagrin (82). Najčešći polimorfizmi u zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi smatraju se R501X i 2282del4 (71). Genetska pilot studija provedena na hrvatskoj populaciji utvrdila je nisku učestalost polimorfizama gena za FLG ukazujući da ovi polimorfizmi nemaju značajni utjecaj na pojavu i tijek kožnih bolesti, uključujući i PKB, u populacijama s malom penetracijom polimorfizama gena za FLG (83). Navedeno također potvrđuje značajnu varijabilnost učestalosti ovih polimorfizama u stanovnika EU (83). Što se tiče ostalih europskih zemalja, u Njemačkoj je u jednoj studiji nađeno 4,6% nosioca 2282del4 gena za filagrin i 1,9% nosioca za R501X polimorfizam (84), u drugoj studiji na njemačkoj populaciji bilo 6,7% za 2282del4 polimorfizam i 2,9% za R501X polimorfizam (85), u Ujedinjenom Kraljevstvu je nađeno 3,8% za 2282del4 polimorfizam i 5,8% za R501X polimorfizam (66), u Poljskoj 3,79% za 2282del4 polimorfizam i 0,5% za R501X polimorfizam (86) te je u Italiji nađeno najmanje polimorfizama, 0% za 2282del4 polimorfizam i 0,5% za R501X polimorfizam (87).

Zbog potencijala polimorfizama gena za filagrin kao mogućeg indikatora individualne osjetljivosti na PKD, jedan od ciljeva ovog istraživanja jest istražiti učestalost polimorfizama gena za filagrin u uzorku frizerskih učenika kako bi se utvrdila njihova povezanost s ekspresijom profesionalnoga IKD-a i AKD-a.

1.4. Parametri zaštitne kožne barijere (TEWL i pH kože)

Do današnjih dana jednostavan, objektivan i prediktivan dijagnostički protokol za zdravstveni nadzor i savjetovanje prije upisa u škole ili prije zapošljavanja na visoko rizična radna mjesta za razvoj PKB još uvijek nije predložen i testiran (88 - 90). Pri tome je ključno da dijagnostičke metode probira osoba s individualnim rizičnim čimbenicima za razvoj PKB budu što jeftinije i neinvazivnije. Mjerenje pH kože i TEWL-a (engl. *trans-epidermal water loss*, TEWL) smatraju se dobrim kandidatima za takve dijagnostičke metode probira jer je mjerenje lako izvedivo, brzo i nimalo invazivno te se vrši samo laganim prislanjanjem sonde na površinu kože.

TEWL se smatra valjanim parametrom za otkrivanje ranih promjena funkcije kožne barijere te je jedna od uobičajenih metoda procjene zaštitne funkcije kože. Naime, u normalnim uvjetima uz vodu koja se izlučuje putem žlijezda lojnica, dodatno se još 300ml vode dnevno otpusti kroz kožnu barijeru (17). Kada se mjeri posebnim uređajima, TEWL je u stvari količina kondenzirane vode koja difundira kroz fiksno područje *stratum corneum*-a na površinu kože u jedinici vremena. Količina vode koja se isparava mjeri se koristeći sondu koja se postavlja iznad površine kože i koja sadrži senzore koji detektiraju promjene u gustoći vode koja je isparila (91). Budući da postoje razlike u TEWL mjernim uređajima, ne postoji konsenzus oko referentnih vrijednosti TEWL-a te se preporuča da se rezultati interpretiraju kao relativna promjena TEWL-a između mjerenja (92).

U raznim studijama pokazalo se da je TEWL dobro koreliran s kliničkom slikom atopijskog dermatitisa i odgovora na terapiju te je čak uključen u neke indekse za procjenu jačine atopijskog dermatitisa (93, 94). Također, može se koristiti i kod pacijenata sa psorijazom kako bi se ocijenila ozbiljnost bolesti i izdvojili oni pacijenti koji su kandidati za intenzivniju lokalnu terapiju (95). Postoje podaci koji ukazuju da bi TEWL mogao biti indikator individualne osjetljivosti za razvoj kontaktnog dermatitisa (96) te pokazatelj ranog razvoja dermatitisa šaka vezanog uz profesionalnu izloženost kožnim iritansima (88, 97). Što se tiče mjerenja inicijalnog TEWL-a prije izloženosti iritansima, postoji više studija od kojih je u nekima potvrđena dobra korelacija između TEWL-a prije i poslije ekspozicije SLS-u (98 - 100), no postoje i istraživanja koja nisu potvrdila ovu korelaciju (101, 102), moguće zbog razlika u metodologiji te adaptaciji kože višestrukoj izloženosti natrijevom lauril sulfatu (103).

Uočeno je da vrijednosti TEWL-a rastu tijekom školovanja frizera kod učenika s kožnim simptomima (88). Najveće vrijednosti TEWL-a mjere se na dlanovima, zatim tabanima, na čelu, nadlamicama te najmanje vrijednosti na podlacticama, nadlacticama, na bedrima, prsima,

trbuhu i leđima (104). U idealnim uvjetima za mjerenje TEWL-a sobna temperatura trebala bi biti 18 - 20 C, relativna vlažnost zraka od 40% do 60% te bi se ispitanici trebali aklimatizirati tijekom 20 - 30 minuta prije mjerenja (91), što je moguće postići u eksperimentalnim uvjetima, no teško prilikom mjerenja u terenskim istraživanjima.

Mjerenje TEWL-a često se kombinira s mjerenjem pH kože. pH zdrave kože je blago kiseo, s vrijednostima od 4 - 6 (105) te se iz tog razloga površinski sloj kože često naziva „kiselim ogrtačem kože“. Vrijednosti pH kože su relativno slične na različitim dijelovima tijela, s iznimkom intertriginoznih područja (aksila, ingvinalni i submamarni nabori i koža između prstiju) koji imaju nešto viši pH (106, 107). Upravo je pH kože jedan od najvažnijih čimbenika koji određuje sintezu lipida u *stratum corneum*-u. Naime, aktivnost enzima koji kataliziraju transformaciju lipidnih prekursora u ceramide, slobodne masne kiseline i kolesterol, uvelike zavisi od vrijednosti pH (108). Na pH kože utječe veliki broj unutarnjih čimbenika kao što su vlažnost kože, znoj, sebum, genetska obilježja te dob, no također i vanjski čimbenici kao što su različiti deterdženti, sapuni, kozmetički proizvodi, topikalni antibiotici i drugi iritansi (105, 109). Poznato je da učestala upotreba lužnatih medicinskih sapuna uvelike uzrokuje iritaciju kože te je preporučljivo upotrebljavati sapune koji imaju pH sličan koži kako bi se izbjegao iritativan učinak (105). Razne studije pokazale su da niže pH vrijednosti imaju važnu ulogu u regulaciji enzimske aktivnosti, posebice kod keratinizacije kože i regeneraciji kožne barijere (110 - 112). Poznato je da je pH kože viši kod bolesnika s AD-om, i na dijelovima kože s dermatitisom i na intaktnoj površini kože, u usporedbi sa zdravim kontrolama (113). Također, kiseli pH kože pomaže u održavanju specifične bakterijske mikroflore na površini kože na koju povećanje pH vrijednosti može imati negativan učinak (107).

Na pH kože može utjecati nedostatak FLG-a i izloženost kožnim iritansima koji negativno djeluju na antimikrobnu zaštitu i na aktivnost enzima važnih za obnovu kožne barijere (112, 114). Do sada objavljeni podaci ne podupiru povezanost TEWL-a i polimorfizama gena za FLG, međutim, viši pH kože nađen je u osoba s polimorfizmima gena za FLG u odnosu na osobe bez polimorfizama (115, 116).

Još uvijek nije dovoljno razjašnjeno postoji li prediktivna vrijednost mjerenja pH kože i TEWL-a za razvoj PKD-a i identifikaciju pojedinaca s rizikom za nastanak PKD-a. Naime, postoji mali broj ovakvih istraživanja, posebice istraživanja koja imaju mnogo podataka dobivenih u 4 uzastopna mjerenja kod istih ispitanika. Koliko je poznato iz dostupne literature, prospektivno mjerenje TEWL-a kod frizerskih učenika provedeno je samo u studijama Smit i sur. (1994.) (96) i John i sur. (2000.) (88), a mjerenje pH kože u John i sur. (2000.) (88). Upravo su zato

ciljevi ovoga istraživanja procijeniti vrijednosti pH kože i TEWL-a nadlanica i podlaktica kod frizerskih učenika kontinuiranim mjerenjem tijekom cijeloga školovanja, kao modela radne populacije s visokim rizikom za razvoj PKD-a te utvrditi njihovu povezanost s pojavom profesionalnoga IKD-a i AKD-a. Također, time bi se procijenio značaj mjerenja pH kože i TEWL-a u otkrivanju osoba s rizikom za IKD i AKD ili osoba sa znakovima ranog razvoja IKD-a i AKD-a.

1.5. Atopija kao rizični čimbenik za razvoj profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Atopija se definira kao stanje genetske predispozicije za razvoj IgE-posredovanih alergijskih poremećaja u koje se ubrajaju atopijski dermatitis, alergijska astma i alergijski rinitis (117). Postojanje ranog tipa alergijske reakcije može se dokazati serološkim testovima kojima se detektiraju antigen-specifična IgE protutijela i/ili ubodnim (engl. *skin prick*) testom (SPT) (118). Atopijski dermatitis je kronična, recidivirajuća upalna bolest kože karakterizirana svrbežom, tipičnom distribucijom kožnih promjena na fleksornim dijelovima udova i licu, suhom kožom, eritemom, ekzorijacijama i lihenifikacijom (118). Razlikuju se dva oblika AD-a, intrinzični (nealergijski oblik), bez udruženosti s ostalim atopijskim bolestima i ekstrinzični (alergijski) udružen s IgE protutijelima (2).

Prevalencija AD-a je 15 - 20% kod djece i 2 - 10% kod odraslih (31). Alergijski rinitis je alergijska reakcija na nosnoj sluznici koja je praćena simptomima začepljenosti, kihanja i pojačane sekrecije te je najčešća kronična upalna bolest dišnog sustava (119). Astma je kronična upalna bolest pluća klinički obilježena spontanom ili lijekovima izazvanom reverzibilnom akutnom bronhokonstrikcijom koju potiču različiti čimbenici te se etiopatogenetski dijeli na alergijsku i nealergijsku astmu (120). Prevalencija alergijskog rinitisa je između 5 - 22%, a prevalencija astme je 5 - 16% u općoj populaciji, s time da često postoje istovremeno (122).

Točna prevalencija AKD-a kod pacijenata s AD-om nije poznata, pozitivne reakcije kod epikutanog testiranja djece variraju od 27% do 95,6% (123, 124).

Što se tiče profesionalnih bolesti, radnici s atopijom imaju tri puta veći rizik za razvoj profesionalnoga IKD-a od izloženih radnika bez atopije ukoliko su izloženi kožnim iritansima (75) te se atopija iz tog razloga smatra nezavisnim rizičnim čimbenikom za profesionalni IKD. Značajna je činjenica da osobe s postojanjem atopijskih bolesti koje razvijaju PKD imaju lošiju prognozu u usporedbi s osobama bez atopije (125, 126). U presječnom uzorku finskih frizera,

prethodno dijagnosticirana atopijska bolesti povećala je rizik za nastanak profesionalne kožne ili respiratorne bolesti tri puta (127). Atopijska kožna dijateza je dokazano povezana s pojavom kožnih promjena kod frizerskih učenika (96, 128, 129), ali i kod pripravnica medicinskih sestara (96).

Spoznaje o utjecaju atopije na AKD nisu do kraja razjašnjene. Naime, neka istraživanja nisu utvrdila povezanost atopije i AKD-a (55, 130), no postoje istraživanja u kojima se postojanje atopije pokazalo kao prediktor lošije prognoze AKD-a (131). Moguća veća osjetljivost osoba s atopijom može bar djelomice biti objašnjena narušenom funkcijom kožne barijere kod AD-a te posljedično većom mogućnošću ulaska u kožu raznih alergena i iritansa (132, 133). Postoje i istraživanja koja upućuju da postojanje težeg oblika atopijske bolesti ima protektivno djelovanje na razvoj AKD-a (134, 135). Čini se da povijest alergijskog rinitisa i/ili alergijske astme, bez prisutstva AD-a nema jasnu ulogu u nastanku PKD-a (55). Postoje studije koje su pokazale povećan rizik od nastanka PKD-a kod frizerskih učenika i medicinskih sestara s respiratornim alergijskim bolestima (96, 136), ali većina studija nije pokazala takvu povezanost (55, 137 - 139).

Zanimljivo je i da neka istraživanja govore u prilog manjoj prevalenciji atopijskog dermatitisa kod zanimanja s rizikom za nastanak atopijskih bolesti, tako je primjerice među danskim frizerskim učenicima nađena manja prevalencija atopijskog dermatitisa (21,4%) u odnosu na kontrole iz opće populacije (29,8%) što se objašnjava efektom zdravog radnika (engl. *healthy worker effect*) (140). Vjerojatno objašnjenje je da djeca s atopijskim dermatitisom niti ne upisuju školovanje s visokim rizikom za nastanak PKD-a.

1.6. Profesionalni kontaktni dermatitis kod frizera i frizerskih učenika

Poznato je da su frizeri visokorizično zanimanje za razvoj PKB (30, 141, 142). Naime, rad rukama u vodi djeluje iritativno na kožu s obzirom da koža ruku frizera biva izložena vodi u prosjeku više od dva radna sata dnevno (27, 29). Kod frizera je godišnja incidencija PKB nekoliko puta veća nego u ostalih zanimanja s visokim rizikom obolijevanja (40). Razdoblje od početka štetne izloženosti do prvih simptoma je iznimno kratko, prosječno samo 2,1 godinu (40, 128). Zanimljiva je studija talijanskih znanstvenika gdje je modificiranim Comet testom dokazano značajno oštećenje DNA na uzorcima krvi kod frizera s IKD-om, u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Također su nađene povišene razine TNF α u serumu u odnosu na kontrole, što bi sve zajedno upućivalo da profesionalna izloženost štetnim tvarima kod frizerskog posla uzrokuje direktno oksidativno oštećenje DNA (144). Nekoliko istraživanja je utvrdilo povećan rizik pojave dermatitisa šaka u frizerskih učenika u usporedbi sa starijim frizerima i općom populacijom, zbog izrazite izloženosti kože vodi tijekom obuke učenika (128, 145, 146). U studiji Lysdal i sur. (2012) (147) pokazalo se da 70% frizera s dermatitisom šaka prvi puta simptome razvije još za vrijeme školovanja te je upravo dermatitis šaka primarni razlog napuštanja frizerskog zanimanja među frizerima koji su razvili dermatitis. Studija provedena na hrvatskim frizerskim učenicima 3. razreda strukovne škole pokazala je da su kožni simptomi povezani s radom tijekom praktične nastave utvrđeni liječničkim pregledom u 40% učenika zadnjeg razreda strukovne škole (148). U istoj studiji se pokazalo da frizerski učenici rukavice redovito nose pri kontaktu kemikalijama za obradu kose, no rijetko tijekom pranja kose (148). Ova činjenica upućuje da rad u vodi nije prepoznat kod frizera kao opasnost nastanka IKD-a i AKD-a (148, 149). Postoji nekolicina terenskih istraživanja s frizerskim učenicima kao ispitanicima, koje su navedene u Tablici 2, no uglavnom se radi o presječnim studijama te je vrlo malo prospektivnih studija provedenih u frizerskim školama (88, 96, 129) posebice u 4 faze praćenja. Nadalje, u ovome istraživanju po prvi puta se u sklopu terenskog prospektivnog istraživanja provelo epikutano testiranje na profesionalne kontaktne alergene frizerskih učenika koji imaju kožne promjene tri mjeseca ili dulje. Sve navedeno opravdava odabir upravo prospektivne studije s epikutanim testiranjem frizerskih učenika kao prikladnog modela za istraživanje međudjelovanja konstitucijskih značajki i čimbenika rizika radnog okoliša pri razvoju poremećaja kože vezanih uz rad.

Tablica 2. Pregled terenskih istraživanja incidencije i prevalencije PKD-a kod frizerskih učenika iz dostupne literature na engleskom jeziku*

Istraživanje, (prvi autor i sur., godina)**	Zemlja gdje je provedeno istraživanje	Dizajn istraživanja	Broj frizerskih učenika	Godina školovanja kada je istraživanje započelo	Metode	Zaključci vezani uz PKD
<u>Istraživanja na frizerskim učenicima</u>						
<u>Smit, 1994. (96)</u>	Nizozemska	Prospektivno (1. pregled na početku školovanja, 2. pregled nakon prosječno 36 tjedana)	74	Nije definirano (učenici su regrutirani u 4 različita vremenska razdoblja)	Upitnici, klinički pregled, TEWL, epikutano na početku studije, SPT	Incidencija PKD-a 32,8 na 100 osoba u godini dana, 23,9% pozitivnih na epikutanom testu (od toga 14,1% nikal)
<u>Uter, 1995. (150)</u> <u>Uter, 1998. (129)</u> <u>Uter, 1999. (128)</u>	Njemačka	Prospektivno (1. pregled na početku školovanja, 2. pregled na kraju 1. godine, 3. pregled na kraju 3. razreda)	2352	Početak školovanja (praćeni 3 godine, do kraja školovanja)	Upitnici, klinički pregled	Incidencija PKD-a 34,3 na 100 osoba u godini dana
<u>John, 2000. (88)</u>	Njemačka	Prospektivno (pregledi svaka 3 mjeseca u 1.godini, a zatim svakih 12 mjeseci)	92	Početak školovanja (praćeni 3 godine, do kraja školovanja)	TEWL, pH	Incidencija PKD-a 21,1 na 100 osoba u godini dana

<u>Ling, 2002. (151)</u>	Ujedinjeno Kraljevstvo	presječno	121	Učenici svih razreda školovanja	upitnici	17% učenika sa samoprijavljenim kožnim simptomima
<u>Roberts, 2006. (152)</u>	Australija	presječno	193	Učenici na završetku školovanja	Upitnici, klinički pregled	32,7% učenika s kožnim promjenama na kliničkim pregledu
<u>Krecisz, 2010. (153)</u>	Poljska	presječno	109	Učenici svih razreda školovanja	Upitnici, klinički pregled, epikutano svih učenika bez obzira na kožne promjene	25,9% učenika s kožnim promjenama na kliničkim pregledu, 38,1% pozitivnih na epikutanom testu (od toga 29,3% na nikal)
<u>Hougaard, 2014. (154)*** Foss-Skiftesvik, 2017., 2017. (155,156)</u>	Danska	prospektivno	504	Učenici svih razreda (3 godine praćenja)	Upitnici preko e-maila	Incidenција PKD-a 9,8 na 100 osoba u godini dana
<u>Samardžić, 2016. (148) Franić, 2019. (157)</u>	Hrvatska (Zagreb, Dalmacija)	presječno	178	3. razred	Upitnici, klinički pregled, TEWL	40% učenika s kliničkim kožnim promjenama na pregledu

Istraživanja na učenicima na početku školovanja (kada još nisu započeli praksu niti je bilo profesionalne izloženosti)

<u>Van der Burg, 1986. (158)</u>	Nizozemska	presječno	86	Početak školovanja	Upitnici, epikutano testiranje	Samoprijavljeni dermatitis tijekom života 3%, 30% pozitivno na epikutanom testu (od toga 25% na nikal)
---	------------	-----------	----	--------------------	--------------------------------	--

<u>Golinska-Zach, 2016. (159)</u>	Poljska	presječno	307	Početak školovanja	Upitnici, SPT, IgE	16,6% učenika sa samoprijavljenim kožnim simptomima
--	---------	-----------	-----	--------------------	--------------------	---

Intervencijsko istraživanje (edukacijski program)

<u>Bregnhøj, 2011. (160)</u> <u>Bregnhøj, 2012. (161)</u>	Danska	Prospektivno 1.pregled na početku školovanja, 2. pregled nakon 8 mjeseci, 3. pregled nakon 18 mjeseci	502	Početak školovanja (praćeni 1,5 godinu)	Upitnici, klinički pregled	20,5% PKD na kliničkom pregledu u intervencijskog grupi i 31,5% u kontrolnoj grupi, na kraju studije
--	--------	--	-----	---	----------------------------	--

SPT – ubodni kožni test (engl. *skin prick test*)

*nisu uključena istraživanja iz dermatoloških klinika niti iz registara

**za neka istraživanja postoji više publikacija

*** ne radi se o terenskom istraživanju, ali je uključeno zbog prospektivnog dizajna

1.6.1. Čimbenici rizika radnoga okoliša za razvoj profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa kod frizera i frizerskih učenika

Budući da frizeri u svome radu koriste različite frizerske radnje među kojima su najčešće pranje kose, bojanje kose, ispiranje boje s kose, šišanje kose, stiliziranje kose, no i čišćenje alata i radnoga mjesta, svakodnevno dolaze u kontakt s raznim alergenima i iritansima. Upravo ta kombinirana izloženost frizerskim kemikalijama i alatima u kombinaciji povećava rizik za nastanak profesionalnoga IKD-a i AKD-a kod frizera i frizerskih učenika. U Tablicama 3 - 5 navedeni su primjeri najčešćih kontaktnih sredstava koja se nalaze u proizvodima koje frizeri koriste pri određenim frizerskim radnjama, a mogu imati iritativan i/ili senzibilizirajući učinak na kožu. Najveća izloženost alergenima i iritansima kod frizera posebice je prisutna prilikom pranja kose, bojanja kose te ispiranja boje s kose. Profesionalni IKD i AKD kod frizera često su uzrokovani iritirajućim i senzibilizirajućim sastojcima boja za kosu i proizvoda za oblikovanje kose, među ostalim aromatskim diaminima, tioglikolatnim i persulfatnim solima (162, 163). Amonijev persulfat je anorganska sol koja se koristi kao oksidirajući čimbenik u sredstvima za izbjeljivanje kose i u bojama za kosu. Persulfatne soli se u različitim proizvodima za izbjeljivanje kose nalaze u visokim koncentracijama (u nekim proizvodima za posvjetljivanje kose čak do 60 posto) (164). Amonijev tioglikolat koji se nalazi u preparatima za kovrčanje i ravnanje kose dokazani je iritans i alergen te je čak preporučeno frizerima da nakon njegovog korištenja odmah uklone rukavice te da isperu ruke vodom jer može proći kroz rukavice (165). Nekoliko studija pokazalo je da su frizeri u visokom postotku senzibilizirani na p-fenilendiamin (PPD) (17 - 58% testiranih frizera) te na toluen-2,5-diamin ili toluen-2,5-diaminsulfat koji su sastojci trajnih, „oksidativnih“ boja za kosu. Navedene kemikalije su u Švedskoj bile zabranjene dugi niz godina (166). PPD je jaki kontaktni alergen te je dokazano da koža izložena PPD-u pokazuje znakove smanjene čvrstoće sveza između proteina u *stratum corneum*-u, čak i u odsutstvu kliničkih kožnih promjena (167). Zanimljive su studije koje istražuju individualnu osjetljivost pojedinaca na određene kontaktne alergene, tako je u studiji na hrvatskim studentima dokazano da je TNF α 308G>A polimorfizam prediktor kontaktne senzibilizacije na PPD (168).

Poseban problem je što se profesionalni AKD uzrokovan profesionalnim alergenima, koji je čest kod frizera, ne može izliječiti i pacijenti su često prisiljeni napustiti zanimanje. Naime, hiposenzibilizacija na AKD se ne može provesti te je jedini način da se koža održava zdravom stalno izbjegavanje alergena i korištenje zaštitnih rukavica (17).

Poznato je da je glavni uzrok profesionalnoga IKD-a rad u mokrom (169), čemu su frizeri svakodnevno izloženi u frizerskom poslu. Naime, česta izloženost vodi uzrokuje oticanje i stanjivanje *stratum corneum*-a, kao i ostali čimbenici poput osmolarnosti, pH, mineralnog sastava i temperature vode koji doprinose iritativnom učinku (170). Također se smatra da frizeri imaju povećan rizik od nastanka IKD-a zbog čestog šamponiranja kose klijenata koje doprinosi narušavanju funkcije kožne barijere čime je onda povećana mogućnost apsorpcije alergena iz frizerskih proizvoda, koji mogu uzrokovati AKD (34). Naime, tenzidi su čest sastojak šampona; to su površinski aktivne tvari koje smanjuju površinsku napetost vode zbog čega dolazi do lakšeg stvaranja pjene. Tenzid s jakim iritativnim učinkom je primjerice već spomenuti SLS za koji se u nekim studijama pokazalo da pojedinci koji imaju manji prag za nastanak iritacije na SLS imaju veću mogućnost razvoja PKD-a te da bi čak test sa SLS-om mogao biti od koristi u razlučivanju pojedinaca s povećanim rizikom za nastanak PKD-a (171).

Vrlo je teško razlučiti utjecaj rukavica na kožu i utjecaj vode i drugih iritansa te mehaničkog oštećenja kože jer je koža svim tim utjecajima izložena istovremeno (172). Kombinirani utjecaj različitih iritansa na kožu u isto vrijeme kao i njihove potencijalne interakcije nisu dovoljno istraženi (5, 173). Koža je puno sklonija utjecaju iritansa nakon nošenja rukavica (174), no ukoliko se uspoređi utjecaj kraćeg nošenja rukavica na kožu s izloženošću kože vodi u jednakom trajanju, nošenje rukavica ipak manje oštećuje kožu (175).

Zaštitne rukavice mogu pružiti učinkovitu zaštitu od profesionalnih bolesti kože ruku, ali je pri tome presudan pravilan odabir rukavica i njihovo ispravno i dosljedno korištenje. Rukavice koje štite od kemijskih štetnih tvari mogu imati različit stupanj otpornosti, od otpornosti samo na propuštanje vode do otpornosti na djelovanje pojedinih kemikalija. Osnovni materijali za izradu rukavica su lateks, prirodna guma, butilna, neoprenska i nitrilna guma, polivinilklorid (PVC) (32). Postoje rukavice za jednokratnu i višekratnu upotrebu. Jednokratne rukavice (nitrilne ili vinilne) je za frizere preporučljivo koristiti kod bojanja kose, izbjeljivanja kose i pranja kose, dok je višekratne rukavice preporučljivo koristiti za čišćenje i dezinfekciju (176). Nitrilne rukavice pružaju najbolju zaštitu kože ruku za frizere (177). Vrlo bitno je rukavice koristiti na odgovarajući i pravilan način. Preporuke su da rukavice ne smiju biti preuske, ne smiju biti niti previše labave oko ručnoga zgloba, ne smije biti previše prostora između prstiju, rukavice bi trebale dodirivati kožu između prstiju, rukav bi trebao biti 30 cm dug kako bi pokrio ručni zglob te je dobro i preokrenuti rukav za vrijeme rada u mokrom kako bi se izbjegao ulazak vode u rukavice (176). Nadalje, rukavice bi se trebale nositi na suhu i čistu kožu ruku te se pamučne rukavice mogu staviti ispod rukavica kod dugotrajne primjene (41). Međutim, čak i sama uporaba rukavica nosi rizike od neželjenih pojava, kao što su znojenje kod dugotrajnog

nošenja rukavica, mogućnost ulaska kemikalija kroz rukavice zbog oštećenja rukavica ili predugog korištenja rukavica (32). Moguća je i preosjetljivost na protein lateksa (178). Posljedično, uporaba rukavica može dovesti do razvoja IKD-a i AKD-a (32).

U ovoj studiji praćena je učestalost glavnih frizerskih radnji i nošenja rukavica kod frizerskih učenika svake godine školovanja kako bi se analizirale povezanosti rizičnih frizerskih radnji za nastanak PKD-a i nošenja rukavica pri tim radnjama sa simptomima PKD-a, u sveobuhvatnim multivarijantnim statističkim modelima koji do sada još nisu napravljeni na takav način.

Tablica 3. Primjeri kontaktnih sredstava kod pranja, njege i oblikovanja kose

Frizerska radnja/proizvodi	Primjer kontaktnih sredstava	Iritacija	Senzibilizacija
<u>Pranje kose, njega kose, oblikovanje kose</u> -Proizvodi: šampon, regenerator, lak za kosu, gel za kosu, vosak za kosu	tenzidi (npr. kokamidopropil betain)	+	+
	konzervansi (npr. metilkloroizotiazolinon/ metilizotiazolon)		+
	mirisi (npr. cinamal, izogenol, eugenol)		+
	voda	+	
	fenoli	+	
	selenijev disulfid	+	
	parabeni		+
	diklormetan	+	

Tablica 4. Primjeri kontaktnih sredstava kod bojanja kose i trajnog oblikovanja kose

Frizerska radnja/proizvodi	Primjer kontaktnih sredstava	Iritacija	Senzibilizacija
<u>Bojanje kose</u> - Proizvodi: oksidacijske boje oksidacijska sredstva, izbjeljivači, sredstva za bojanje u svijetle nijanse	p-fenilendiamin (PPD)	+	+
	toluen-2,5-diamin		+
	rezorcinol	+	+
	vodikov peroksid	+	
	hidrokinon	+	+
	amonijev persulfat	+	+
	natrijev persulfat	+	+
<u>Trajno oblikovanje kose</u>			
-Proizvodi: „tekućina za trajne”	amonijev tioglikolat	+	+

Tablica 5. Primjer kontaktnih sredstava kod čišćenja prostora, kontakta s radnim alatima te kod zaštite kože

Frizerska radnja/proizvodi	Primjer kontaktnih sredstava	Iritacija	Senzibilizacija
<u>Čišćenje prostora</u>	tenzidi	+	+
- Proizvodi: sredstva za čišćenje, sredstva za dezinfekciju	mirisi		+
	konzervansi		+
	formaldehid	+	+
<u>Kontakt s radnim alatima</u> npr. škare	nikal		+
<u>Zaštita kože prilikom frizerskih radnji</u>	lateks		+
Zaštitne rukavice	tiurami		+
	ditiokarbamati		+
	merkaptobenzotiazol		+

Izvor: Tablice 3 - 5 preuzeto i prilagođeno iz Profesionalne bolesti kože u frizerskom zanimanju - Medicinski referentni dokument. EU Project SafeHair 2.0, University of Osnabrueck. (2011.) (17)

1.6.2. Prevencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa kod frizera i frizerskih učenika

Općenito se intervencije za prevenciju profesionalnih kožnih bolesti dijele na primarne, sekundarne i tercijarne. Primarna prevencija profesionalnih kožnih bolesti obuhvaća zakonske regulative, organizaciju rada, zaštitne mjere pri radu, profesionalnu orijentaciju te edukaciju. Sekundarna prevencija odnosi se na ranu detekciju kožnih promjena odnosno na probir kako bi se izdvojile osobe u početnim fazama bolesti te na pojačanu edukaciju i korištenje zaštitnih sredstava kod osoba koje su već razvile određene kožne promjene u svrhu smanjivanja znakova bolesti. Tercijarna prevencija obuhvaća liječenje, rehabilitaciju, smanjenje kontakta sa štetnim tvarima na poslu kako bi se preveniralo da osobe napuste školovanje i profesiju (41). Upravo se frizeri ističu kao ciljana skupina za provođenje programa primarne prevencije PKB među ostalim zanimanjima s visokim rizikom obolijevanja od ovih bolesti iz više razloga: godišnja incidencija PKB je nekoliko puta veća nego u ostalih zanimanja s visokim rizikom obolijevanja; razdoblje od početka štetne izloženosti do prvih simptoma je iznimno kratko, kako je već spomenuto, prosječno samo 2,1 godinu te se prvi simptomi bolesti javljaju prosječno u dobi od 19 godina te rizik obolijevanja značajno opada s povećanjem dobi (128, 179).

No, nažalost, čini se da su svi pokušaji primarne prevencije profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa nedovoljni. U nedavnim sistematskim preglednim radovima, pokazalo se da trenutačno ne postoji dovoljno dokaza koji upućuju na učinkovitost intervencija u prevenciji profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa (180, 181). Iako je provedba programa primarne prevencije PKB tijekom školovanja frizera poželjna, preventivne strategije ne samo da su nedovoljne nego se rijetko i istražuju na toj razini. U studiji Bregnhøj i sur. (2012.) (161), uvođenje posebnog edukacijskog programa za frizerske učenike u Danskoj dovelo je do češćeg nošenja rukavica i smanjilo incidenciju kontaktnoga dermatitisa šaka kod učenika, ali se i pokazalo da se znanje usvojeno u školi često ne prakticira tijekom kasnijeg rada zbog lošeg stava poslodavaca prema zaštiti na radu.

Zato su se preventivne strategije kojima je cilj smanjivanje kontakta s određenim alergenima pokazale korisnima, primjerice povlačenjem alergena gliceril monotioglikolata koji je bio sastojak pripravaka za kovrčanje kose (tzv. „trajna“) s njemačkog tržišta postigla se eliminacija kontaktne alergije na gliceril monotioglikolat kod mladih frizera (182). Dobar primjer je i smanjena incidencija kontaktne alergije na lateks kod zdravstvenih djelatnika nakon smanjene potrošnje zaštitnih rukavica od lateksa (183, 184), što bi jednako tako bilo pogodno i kod frizera i frizerskih učenika. Izvođenje epikutanog testiranja prije izbora srednjoškolskog zanimanja

kako bi se isključile potencijalne kontaktne alergije vezano uz frizerski rad nije etički prihvatljiva strategija, s obzirom da se radi o specifičnim alergenima na koje se osobu može senzibilizirati tijekom testiranja provedenog prije prvog kontakta s istim alergenom tijekom života i rada (17). U svijetu pa tako i u Hrvatskoj bi se trebali uložiti dodatni naponi kako bi se pojačali edukacijski programi u vidu primarne prevencije u frizerskim školama te kako bi u sekundarnoj i tercijarnoj prevenciji profesionalnih kožnih bolesti dostupnost specijalista dermatovenerologije i medicine rada bila što veća za učenike koji razvijaju određene kožne promjene u svrhu dobivanja pravovremene dijagnoze i stručnoga savjeta. Zadnjih godina sve se više predlažu multidisciplinarni timovi kao optimalna metoda pomoći osobama s PKD-om, koji se sastoje ne samo od specijalista dermatovenerologije i medicine rada nego i psihologa te medicinskih sestara koje provode edukaciju (35). Kada se kod mlade osobe za vrijeme školovanja razvije alergijska bolest, u svjetlu sekundarne prevencije svakako treba razmišljati i o tome da li je moguće smanjiti ekspoziciju alergenima te da li je najbolja opcija promjena obrazovnog programa (185).

2. HIPOTEZA

Na nastanak profesionalnoga IKD-a i AKD-a utječe jačina i trajanje izloženosti čimbenicima rizika radnoga okoliša te konstitucijske značajke pojedinca.

3. CILJEVI RADA

3.1. OPĆI CILJ

Utvrditi povezanost čimbenika rizika radnoga okoliša i konstitucijskih značajki pojedinca koji utječu na pojavu i tijek profesionalnoga IKD-a i AKD-a.

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

1. utvrditi prevalenciju i trogodišnju incidenciju profesionalnoga IKD-a i AKD-a u uzorku frizerskih učenika
2. utvrditi učestalost polimorfizama gena za filagrin, kao i njihovu povezanost s ekspresijom profesionalnoga IKD-a i AKD-a
3. procijeniti pH kože i TEWL te procijeniti njihovu povezanost s genetskim polimorfizmima i/ili pojavom profesionalnoga IKD-a i AKD-a
4. procijeniti značaj polimorfizama gena za filagrin, pH kože i TEWL-a u otkrivanju osoba s rizikom za IKD i AKD ili osoba sa znakovima ranog razvoja IKD-a i AKD-a

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje se pozvalo sve frizerske učenike upisane u prvi razred strukovnog obrazovanja iz 25 frizerskih škola u 25 gradova u Republici Hrvatskoj (Zagreb, Krapina, Čakovec, Varaždin, Oroslavje, Ivanić Grad, Opatija, Split, Makarska, Omiš, Sinj, Imotski, Garešnica, Slavonski Brod, Osijek, Beli Manastir, Đakovo, Vinkovci, Županja, Samobor, Velika Gorica, Sisak, Đurđevac, Vukovar i Našice), što je činilo ukupno 552 učenika (Slika 4). Prethodno su kontaktirane skoro sve frizerske škole u Republici Hrvatskoj, osim frizerskih škola u Puli, Bujama i Dubrovniku jer je za te škole logistički bilo prezahtjevno izvesti terensko istraživanje. Ravnatelji strukovnih frizerskih škola bili su informirani o istraživanju i zamoljeni za dopuštenje izvođenja studije.

U 25 frizerskih škola u gore navedenim gradovima dobili smo dopuštenje ravnatelja škola za istraživanje te smo u tim školama bili u mogućnosti dogovarati daljnji tijek istraživanja. Nakon dopuštenja ravnatelja škola, svi detalji istraživanja prvo su se dogovorili sa samim ravnateljima škola, zatim s razrednicima, školskim psiholozima i pedagozima.

Frizerskim učenicima i njihovim roditeljima/starateljima (jer su učenici bili maloljetni) prethodno su se detaljno objasnile sve procedure koje su se planirale provesti na ispitanicima, kao i značaj same studije zbog mogućnosti prevencije i ranog otkrivanja osoba sa simptomima upale kože šaka, kao i potencijalnog otkrivanja osoba s predispozicijom za razvoj profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa. Učenici i njihovi roditelji/staratelji koji su bili suglasni uključiti se u istraživanje bili su zamoljeni potpisati informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje u istraživanju. Potpisani informirani pristanak i suglasnost bili su kriteriji za uključivanje u istraživanje.

Sve faze istraživanja organizirale su se u prostorijama škole koje su ravnatelji, razrednici, školski psiholozi ili školski pedagozi smatrali prikladnima i u vrijeme koje su sami odredili, a koje je odgovaralo i nastavnicima i učenicima, uključujući uvjete privatnosti pri provođenju određenih dijelova istraživanja u kasnijim fazama istraživanja (epikutano testiranje).

Slika 4. 25 gradova/frizerskih škola uključenih u istraživanje



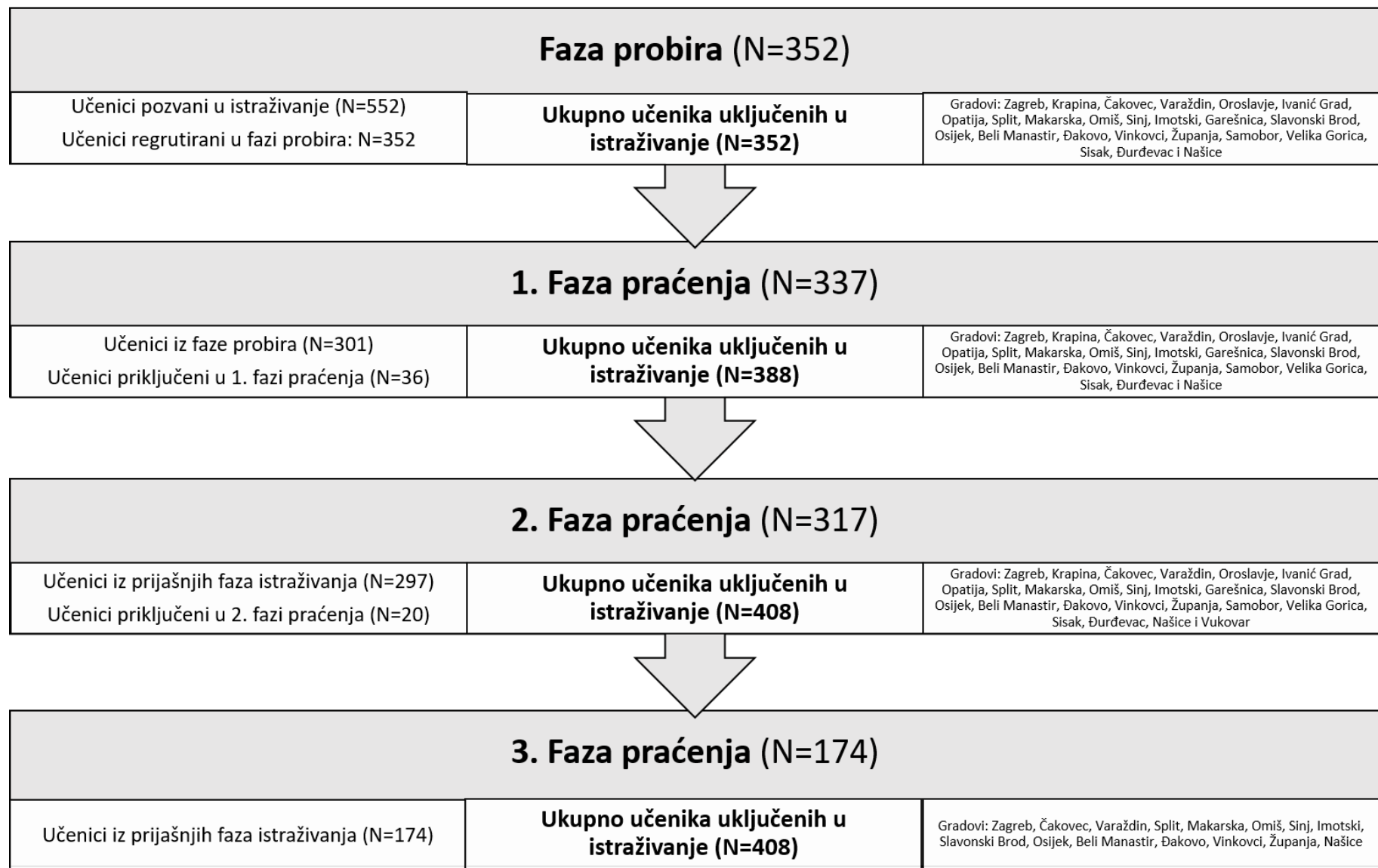
U konačnici, u cijelo istraživanje ukupno je uključeno 408 frizerskih učenika koji su svojevremeno pristali sudjelovati u istraživanju, većina odmah u fazi probira, a nekolicina u 1. ili 2. fazi praćenja, uz suglasnost svojih roditelja/staratelja. Od ukupnih 408 regrutiranih učenika u fazi probira uključeno je 352 učenika, u 1. fazi praćenja priključeno je dodatnih 36 učenika te je u 2. fazi praćenja priključeno još 20 učenika.

U 1. fazi praćenja pregledano je 352 učenika i posjećene su 24 frizerske škole u Hrvatskoj, u 1. fazi praćenja pregledano je ukupno 337 učenika i posjećene su sve 24 škole iz faze probira; u 2. fazi praćenja pregledano je ukupno 317 učenika te je posjećeno 25 frizerskih škola, dodatno se u istraživanje priključila frizerska škola u Vukovaru; u 3. fazi praćenja pregledana su 174 frizerska učenika te je posjećeno 15 frizerskih škola (9 škola nije bilo moguće posjetiti zbog početka SARS-CoV-2 pandemije u proljeće 2020., a za jednu školu ravnatelj je povukao svoju suglasnost), sve navedeno detaljno je prikazano u hodogramu istraživanja, na Slici 5.

Odaziv učenika po fazama istraživanja prikazan je u Tablici 6. Inicijalni odaziv učenika bio je 64%, zatim u 1. fazi praćenja 85%, u drugoj fazi praćenja 76%, a u 3. fazi praćenja 66%, s time da, kako je ranije objašnjeno, nismo bili u mogućnosti posjetiti 9 frizerskih škola te polovicu razreda u zagrebačkoj školi zbog početka SARS-CoV-2 epidemije.

Podaci o ispitanicima koji su se ispisali iz frizerske škole u nekoj od faza praćenja prikazani su u Tablici 7. Tijekom cijelog istraživanja ukupno 45 učenika (11%), nije više bilo dostupno istraživanju: zbog pada razreda, preseljenja u drugu školu ili u drugi grad, odnosno nepoznatih razloga. Niti za jednog učenika nismo izričito dobili informaciju da se ispisao zbog kožnih problema povezanih s frizerskim zanimanjem.

Slika 5. Hodogram istraživanja u 4 faze



Tablica 6. Odaziv učenika prema fazama istraživanja

	Ukupan broj učenika, N	Odaziv, %	Naknadno priključeni, N
Faza probira (jesen 2017.)	352	352/552* (64%)	-
1.faza praćenja (proljeće 2018.)	337	301/352 (85%)	36
2. faza praćenja (proljeće 2019.)	317	297/388 (76%)	20
3. faza praćenja (proljeće 2020.)	174	174/263** (66%)	-

*552 učenika je pozvano u istraživanje

**nije posjećeno 9 škola te polovica razreda u zagrebačkoj školi zbog SARS-CoV-2 epidemije u proljeće 2020.

Tablica 7. Učenici koji su se ispisali iz škole po fazama praćenja

	Učenici koji su se ispisali iz škole, N	Postotak ispisanih učenika, %	Razlog ispisivanja
1.faza praćenja (kraj 1. razreda)	10	10/352 (2,84%)	2 učenice promijenile su školu**
2. faza praćenja (kraj 2. razreda)	32	32/378* (8,46%)	11 učenika je palo razred 2 učenika se preselilo**
3. faza praćenja (kraj 3. razreda)	3	3/366* (0,81%)	1 učenica se preselila**
Ukupno	45	45/408 (11%)	

*pridodani su učenici naknadno priključeni u prethodnoj fazi istraživanja (36 učenika u 1. fazi praćenja i 20 učenika u 2. fazi praćenja) minus učenici koji su se ispisali u prethodnoj fazi

**za ostale učenike ne zna se razlog ispisivanja

4.2. Dizajn istraživanja

Studija je provedena u obliku terenskog prospektivnog epidemiološkog istraživanja u frizerskim školama u Republici Hrvatskoj. Analiza sakupljenih uzoraka s terena, čuvanje papirnatih materijala te interpretacija rezultata mjerenja i testiranja provedena je na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada, uz suradnju Klinike za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prospektivna kohortna studija uključivala je sljedeće postupke:

- **1. godina školovanja, 1. polugodište (faza probira):** upitnici, klinički pregled kože, uzorkovanje obrisaka bukalne sluznice, mjerenje pH kože i TEWL-a;
- **1. godina školovanja, 2. polugodište (1. faza praćenja):** upitnici, klinički pregled kože, mjerenje pH kože i TEWL-a;
- **2. godina školovanja, 2. polugodište (2. faza praćenja):** upitnici, klinički pregled kože, mjerenje pH kože i TEWL-a;
- **3. godina školovanja, 2. polugodište (3. faza praćenja):** upitnici, klinički pregled kože, mjerenje pH kože i TEWL-a

Epikutano testiranje provelo se samo kod učenika sa znakovima upale kože šaka utvrđenim prilikom kliničkog pregleda kože, a koji su trajali dulje od 3 mjeseca, tijekom 2. i 3. faze praćenja. Svi ostali postupci proveli su se na svim učenicima.

4.3. Metode istraživanja

4.3.1. Upitnik *Nordic Occupational Skin Questionnaire*

Prevalencija samoprijavljenih kožnih simptoma odredila se koristeći prijevod upitnika *Nordic Occupational Skin Questionnaire* (186), s dodatnim pitanjima o radnim uvjetima (nošenje rukavica i obavljanje frizerskih radnji) iz modificiranog hrvatskog prijevoda *EvaHair* upitnika (149). Opći dio upitnika sadržavao je pitanja o dobi, spolu, visini, tjelesnoj masi i navici pušenja cigareta. Indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) izračunat je dijeljenjem tjelesne mase u kilogramima s kvadratom visine u metrima.

4.3.2. Fizikalni liječnički pregled kože šaka i zapešća

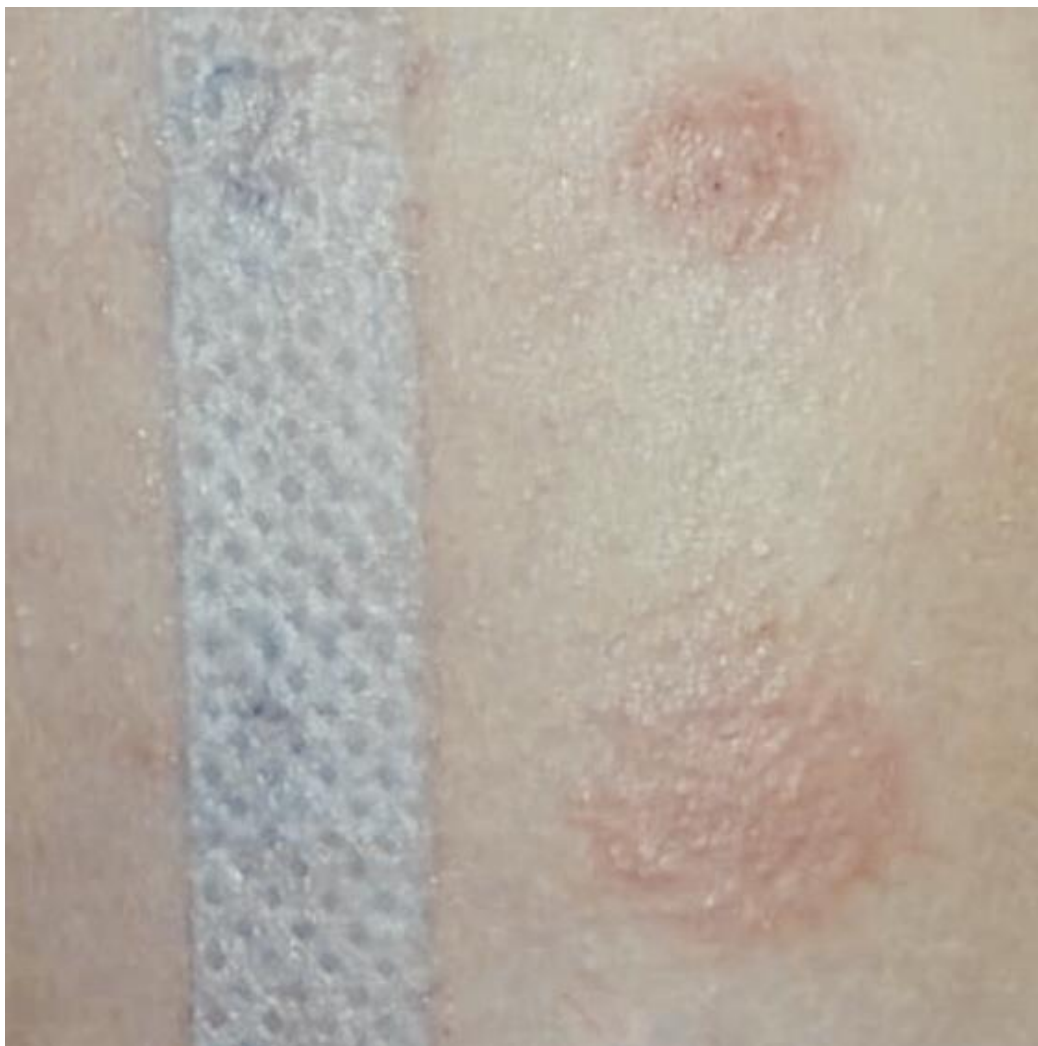
Fizikalni liječnički pregled kože šaka i zapešća proveli su liječnici iz projektnog tima. Pregled kože je uključivao procjenu težine dermatitisa šaka i podlaktica prema *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index*-u (187, 188).

4.3.3. Upitnik *International Study on Asthma and Allergy in Children*

Pitanja o simptomima atopije temeljena su na upitniku ISAAC, *International Study on Asthma and Allergy in Children* (189) te suhoći kože. Pitanja su sadržavala podatke o postojanju alergijskog rinitisa i/ili alergijske astme i/ili atopijskog dermatitisa te podatke o obiteljskoj alergološkoj anamnezi (postojanje alergijskog rinitisa i/ili alergijske astme i/ili alergijske kožne bolesti kod majke i/ili oca).

4.3.4. Alergološko kožno testiranje

Alergološko kožno testiranje provelo se epikutanom testiranjem s osnovnom serijom (kalijev dikromat, p-fenilendiamin (PPD), tiuram mješavina, neomicin sulfat, kobalt klorid, benzokain, kliokinol, kolofonij, paraben miks, N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin (IPPD), lanolin, merkaptomiks, epoksi smole, bisfenol A, peruvijanski balzam, 4-tert-butilfenolformaldehid (PTBT), 2-merkaptobenzotiazol (MBT), formaldehid, smjesa mirsa I, seskviterpenska smjesa laktone, kvaternium 15, 2-metoksi-6-n-pentil-4-benzokinon, metilizotiazolinon, budezonid, mješavina tekstilnih boja) i dodatnom frizerskom serijom (toluen-2,5-diamin sulfat, 2-nitro-para-fenilendiamin, amonijev tioglikolat, amonijev persulfat, rezorcinol, m-aminofenol, gliceril tioglikolat, kokamidopropil betain, imidazolidinil urea) komercijalnih kontaktnih alergena (*Chemotechnique diagnostics*, Švedska) na Curatest (*Lohmann*, Njemačka) ljepljivim trakama. Epikutano testiranje provedeno je na leđima učenika, uglavnom na gornjem dijelu leđa, ili donjem dijelu leđa prema potrebi ukoliko gornji dio leđa nije bio primjeren za testiranje. Svi flasteri su uklonjeni nakon 48 sati, a kožna reakcija očitavala se 48 i 72 sata nakon nanošenja alergena, prema smjernicama *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG). Reakcija s +, ++ i +++ se smatrala pozitivnom, a granične reakcije (?+) smatrale su se negativnima. Primjer pozitivne reakcije na epikutanom testiranju prikazan je na Slici 6.



Slika 6. Pozitivna reakcija na kontaktne alergene prilikom epikutanog testiranja (nakon 72 sata) kod učenice uključene u ovo istraživanje

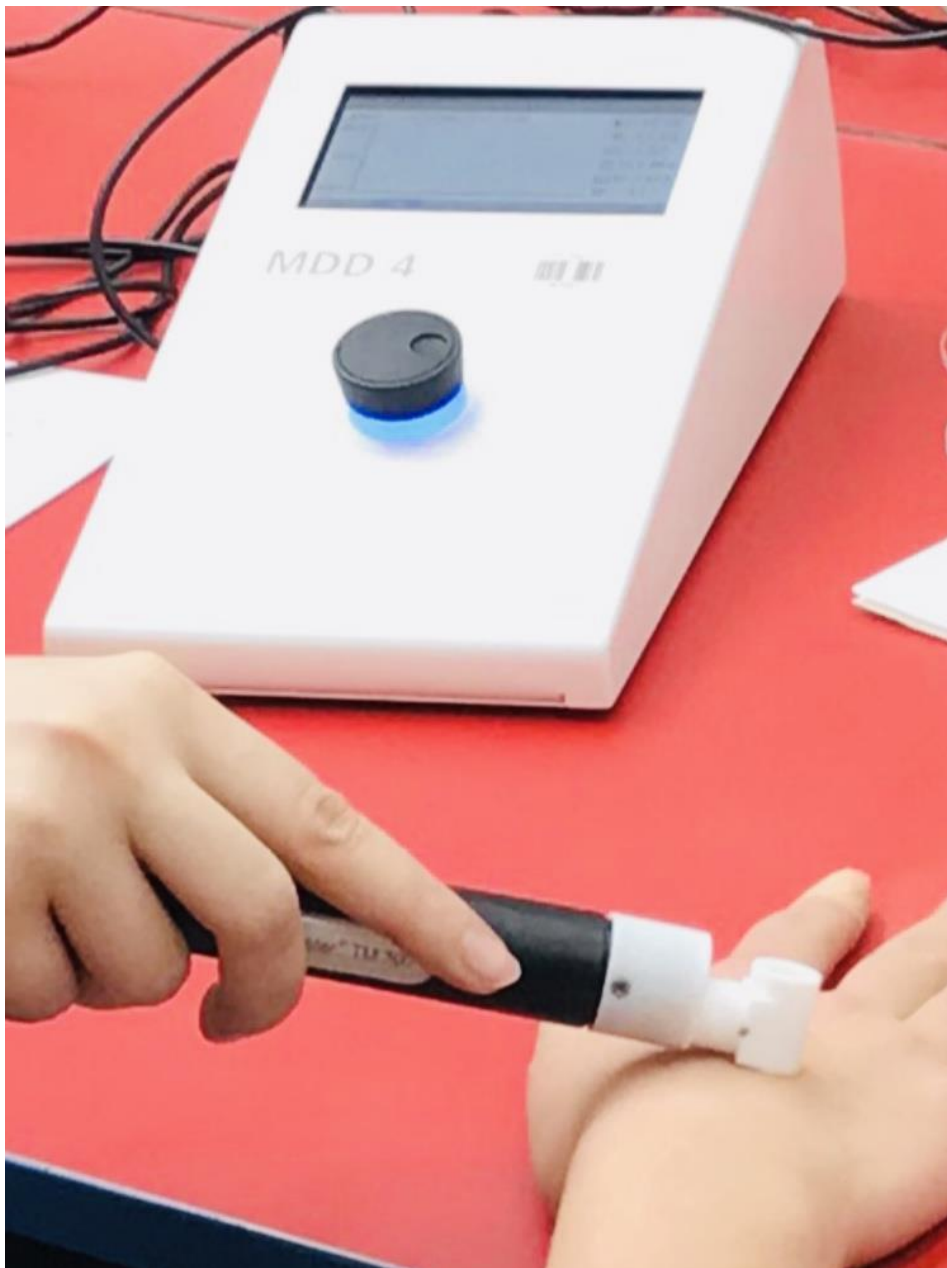
4.3.5. Uzorkovanje obrisaka epitelnih stanica sluznice usne šupljine, izolacija DNA i genotipiziranje polimorfizama gena za filagrin

Za izolaciju genomske DNA za kasnije genotipiziranje polimorfizama gena koristili su se obrisци epitelnih stanica bukalne sluznice uzeti na standardan način, prema uputama proizvođača, uz prethodno ispiranje usne šupljine vodom (uklanjanje bakterija i mrtvih oljuštenih stanica), koristeći *Gentra Puregene Buccal Cell* kitove broj 158867 (*Qiagen*, Sjedinjene Američke Države) i slijedeći upute prema *Gentra®Puregene® Handbook*. Uzorci su se čuvali na sobnoj temperaturi u odgovarajućoj otopini za skladištenje bukalnih stanica do analize na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada. Prema uputama proizvođača

određena je koncentracija i čistoća DNA te je korištenjem otopina iz kita prilagođeno da svi uzorci imaju istu koncentraciju DNA. Prema rezultatima ranijih studija, uključujući i studije na hrvatskoj populaciji (83) odredili su se sljedeći SNP-ovi: filagrin- 2282del4 i filagrin -R501X3. Alelske varijante detektirale su se TaqMan SNP metodom koristeći Applied Biosystems 7500/7900HT Fast Real-Time PCR System i Applied Biosystems ABI Prism 7700 sistem za detekciju sekvenca prema članku de Jongh i sur. (2008.) (63) i analize modificirane prema Palmer i sur. (2006.) (66) i Sandilands i sur. (2007) (85). TaqManove probe i genotipizacijski testovi izvedeni su koristeći uvijek iste uvjete (1 ciklus na 50°C tijekom 2 minute, zatim 1 ciklus na 95°C tijekom 10 minuta te zatim 40 ciklusa na 95°C 15 sekundi i na 60°C 1 minutu), svi uzorci su ponovljeni u pet analiza. R501X analiziran je koristeći uzvodnu početnicu 5' CAC TGG AGG AAG ACA AGG ATC G 3' i nizvodnu početnicu 5' CCC TCT TGG GAC GCT GAA 3' i probe VIC-CAC GAG ACA GCT C i 6-FAM-CAT GAG ACA GCT CC. 2282del4 analiziran je koristeći uzvodnu početnicu 5' CCA CTG ACA GTG AGG GAC ATT CA 3' i i nizvodnu početnicu 5' GGT GGC TCT GCT GAT GGT GA 3' i probe za divlji tip (6-FAM-CAC AGT CAG TGT CAG GCC ATG GAC A) i mutantni (VIC-AGA CAC ACA GTG TCA GGC CAT GGA CA) alel.

4.3.6. Mjerenje pH kože i TEWL-a

pH kože i TEWL mjerili su se standardnim načinom (104, 106, 107) koristeći komercijalne uređaje (Probe Tewameter® TM 300, Probe Skin-pH-Meter® PH 905, Courage+Khazaka electronic GmbH, Koln, Njemačka), pri čemu se pri svakom mjerenju posebno mjerila vlažnost zraka i temperatura zraka u prostoriji. Za tumačenje vrijednosti TEWL-a vodilo se uputama proizvođača TEWL uređaja, prema kojima se vrijednosti TEWL-a 0 - 10 g/m²/h smatraju vrlo zdravim stanjem kože, 10 - 15 g/m²/h zdravim stanjem kože, 15 - 25 g/m²/h normalnim stanjem kože, 25 - 30 g/m²/h oštećenom kožom te vrijednosti iznad 30 g/m²/h kritičnim stanjem kože. Također, prema uputama proizvođača uređaja za mjerenje pH kože, za žene su normalne vrijednosti pH kože 4,5 - 5,5 te kod muškaraca 4,3 - 5,5; iznad toga se vrijednosti smatraju povišenima. Nakon dolaska u svaki razred, učenici su odmah zamoljeni da podignu rukave kako bi podlaktice bile izložene sobnoj temperaturi što više mogućeg vremena prije mjerenja. Mjerenje TEWL-a kože nadlanica prikazano je na Slici 7.



Slika 7. Mjerenje TEWL-a kože nadlanice frizerske učenice tijekom ovoga istraživanja laganim prislanjanjem sonde na površinu kože

4.4. Statističke metode

Za statističku obradu podataka korišten je licencirani statistički program STATA/SE 10.1 for Windows (StataCorp LP®, College Station®, Sjedinjene Američke Države) i statistički program R (R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

Vrijednosti $p < 0.05$ smatrane su statistički značajnima.

4.4.1. Značajke ispitanika, presječna i prospektivna analiza podataka po fazama istraživanja

Za opis značajki ispitanika koristila se deskriptivna statistika. Za presječnu analizu po fazama istraživanja također se koristila deskriptivna statistika, dok su razlike između ispitanika s kliničkim kožnim promjenama i bez kliničkih kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća analizirane hi-kvadrat testom (ili Fisherovim testom) za kategorijske vrijednosti i Mann-Whitney testom za kontinuirane varijable. Statistički značajne razlike u vrijednostima pH i TEWL-a između ispitanika s kliničkim kožnim promjenama i ispitanika bez kliničkih kožnih promjena dodatno su ispitane u mješovitim regresijskim modelima (engl. *mixed-effects models*). Pritom su temperatura i vlažnost zraka te pranje ruku uključeni kao nezavisne varijable (prediktori), dok je efekt škole modeliran kao slučajni efekt (engl. *random effect*). Kod testiranja razlika u porastu TEWL-a između dvije vremenske točke, dodatno su kao prediktori uključene vrijednosti TEWL-a i prediktora u točki u odnosu na koju se gledao porast. Iznimno, kad je porast vrijednosti TEWL-a ili pH kategoriziran, modeli su kontrolirani samo za mjesto školovanja zbog malog broja učenika u modelima.

Za usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno prema fazama praćenja, korišten je t-test za zavisne uzorke, a vrijednosti TEWL-a nadlanica i podlaktica su logaritmirane kako bi se približile normalnoj distribuciji. Razlike u vrijednostima pH i TEWL-a u odnosu na točku probira dodatno su ispitane u mješovitim regresijskim modelima za ponavljana mjerenja kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pri čemu su efekti ispitanika i škole modelirani kao slučajni efekti.

4.4.2. Povezanost konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Povezanost konstitucijskih značajki (spol, atopijski dermatitis, obiteljska kožna atopija, indeks tjelesne mase, pH i TEWL kože na početku školovanja) i okolišnih čimbenika (pušenje) s pojavom simptoma profesionalnoga dermatitisa ispitana je u mješovitim regresijskim modelima. Konstitucijski i okolišni čimbenici uključeni su kao nezavisne varijable (prediktori),

dok je efekt škole modeliran kao slučajni efekt. Iznimno su pri procjeni povezanosti vrijednosti pH i TEWL-a kože u fazi probira s pojavom simptoma u narednim pregledima praćenja pH i TEWL korištene kao zavisne varijable kako bi se dobila procjena koliko su se razlikovale inicijalne vrijednosti pH i TEWL-a kože kod onih koji su razvili simptome u toku školovanja u usporedbi s onima bez simptoma na kraju školovanja. Pritom su vrijednosti TEWL-a logaritmirane kako bi se približile normalnoj distribuciji.

S obzirom da za velik broj ispitanika nije bilo moguće utvrditi prisutnost simptoma u sva tri praćenja (N = 146, uključujući 131 ispitanika koji su bili u fazi probira) jer su propustili barem jedno praćenje, a na preostalim pregledima nije bila utvrđena prisutnost simptoma, prije analize proveden je postupak višestrukog umetanja (engl. *multiple imputation*) za nepotpune podatke (190).

Prisutnost kliničkih kožnih promjena u svakom valu imputirana je koristeći prisutnost kliničkih kožnih promjena na prethodnim pregledima (uključujući inicijalni pregled), atopijskog dermatitisa i obiteljske kožne atopije, spol, pušenje, indeks tjelesne mase te učestalost pranja ruku, TEWL i pH kože u fazi probira. Dodatno je za imputaciju simptoma u 1. fazi praćenja korištena prisutnost kliničkih kožnih promjena iz 2. faze praćenja te samoprijavljene kožne promjene iz faze probira kao prediktor odaziva na 1. fazu praćenja te regija za 3. fazu praćenja s obzirom da je bila povezana s planom obilaska škola u pandemijskim uvjetima.

Za imputaciju kliničkih kožnih promjena u prvoj i trećoj fazi praćenja korišten je hijerarhijski model imputacije, pri čemu su prvu razinu modela činili ispitanici, a drugu škole. Za drugu fazu praćenja efekt škola je izostavljen jer je procjena pripadne varijabilnosti za ovaj pregled iznosila 0.

Za imputaciju podataka korišten je softverski paket *mice* (191) statističkog programa R. S obzirom da su vrijednosti pH nadlanice i podlaktice u fazi probira bile visoko korelirane (Pearsonov koeficijent korelacije 0,81, $p < 0.001$), provedene su dvije varijante višestrukog umetanja, od kojih je svaka uključila samo jednu od ove dvije varijable kao prediktor objektivnih simptoma. Za svaku od ove dvije varijante, ukupno je imputirano 50 setova potpunih podataka u 50 iteracija. Imputirani setovi analizirani su koristeći Rubinova pravila (190). Budući da model analize ne bi trebao biti općenitiji od modela imputacije, za analizu povezanosti pH podlaktice i kliničkih kožnih promjena korišteni su podaci kod kojih je u imputaciji korišten pH podlaktice, dok su za analize povezanosti profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa s ostalim konstitucijskim i okolišnim čimbenicima korišteni podaci kod kojih je u

imputaciji kliničkih kožnih promjena prediktor bio pH nadlanice s obzirom da je distribucija ovih imputiranih podataka bolje odgovarala distribuciji originalnih podataka. U analizu su uključeni svi učenici koji su bili prisutni u fazi probira osim jedne ispitanice sa psorijazom kako ne bi bili uključeni učenici s kožnim bolestima druge etiologije.

4.4.3. Povezanost čimbenika rizika radnog okoliša s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Promatrani čimbenici rizika radnog okoliša bili su učestalost rizičnih frizerskih radnji (pranje kose, ispiranje boje s kose i bojanje kose) i nošenje rukavica pri ovim radnjama te broj sati provedenih na praksi.

Rizične frizerske radnje kategorizirane su na sljedeći način: 1) učenik obavlja radnju manje od 2 sata dnevno na praksi uz nošenje rukavica (referentna kategorija); 2) učenik obavlja radnju manje od 2 sata dnevno bez rukavica; 3) učenik obavlja radnju barem 2 sata dnevno uz nošenje rukavica; 4) učenik obavlja radnju barem 2 sata dnevno bez rukavica. Zbog malog broja učenika koji su prali kosu manje od 2 sata s rukavicama (N = 14 za prvu, 11 za drugu te 6 za treću godinu), za ovu radnju referentnu kategoriju su činili oni koji su prali kosu manje od 2 sata dnevno, bez obzira na nošenje rukavica. Iz istog su razloga učenici koji su prali kosu barem dva sata dnevno na praksi, bez obzira na upotrebu rukavica, promatrani zajedno u analizama za prvu i treću godinu školovanja (N = 11 učenika koji su prali kosu barem dva sata dnevno s rukavicama za prvu godinu i N = 10 za treću godinu). Također, s obzirom da je na prvoj i trećoj godini bilo samo troje učenika koji su bojali kosu bez rukavica, ovi su učenici izostavljeni iz analiza za navedene godine.

Broj sati provedenih na praksi za svaku je godinu izražen 1) presječno, kao broj sati provedenih na praksi mjesečno u trenutnoj školskoj godini te 2) kumulativno, kao vrijeme provedeno na praksi od početka školovanja. Broj sati mjesečno provedenih na praksi izračunat je iz odgovora učenika na pitanja koliko sati dnevno te koliko dana mjesečno u prosjeku provode na praksi u salonu. Za one koji nisu odgovorili na neko od ovih pitanja, korištena je izjava nastavnika škole o vremenu na praksi koje učenici te godine moraju odraditi. Za učenike kojima je nedostajao i podatak o samoprocjeni vremena na praksi i izjava nastavnika škole, kao procjena mjesečnih sati prakse korišten je prosjek mjesečnih sati prakse učenika iz iste škole. Kumulativno vrijeme na praksi je za analizu izraženo u kvartilima, pri čemu su referentnu kategoriju činili učenici s najmanjim brojem sati provedenih na praksi.

Za mjesečni broj sati prakse u tekućoj godini, ispitana je povezanost s pojavom simptoma PKD-a u toj godini, za svaku godinu zasebno. Za kumulativno vrijeme na praksi, ispitana je povezanost s trenutnim simptomima za svaku godinu zasebno, kao i povezanost s pojavom simptoma u bilo kojem od dotadašnjih pregleda (uključujući i pregled u trenutnoj godini).

U svim modelima kao kovarijante su bili uključeni spol, atopijski dermatitis, prisutnost kliničkih kožnih promjena u fazi probira te učestalost pranja ruku (više od 20 puta dnevno ili manje od 20 puta dnevno). Korišten je mješoviti model logističke regresije u kojem je efekt škole modeliran kao slučajni efekt.

4.4.4. Analiza vremena do pojave simptoma profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Vrijeme do pojave simptoma modelirano je koristeći analizu preživljenja. Korišten je regresijski model preživljenja u kojem su kao nezavisne varijable uključeni spol, pušenje, atopijski dermatitis, obiteljska kožna atopija, prisutnost kliničkih kožnih promjena u fazi probira, učestalost pranja ruku te TEWL i pH kože, dok je škola uključena kao grupirajuća (klaster) varijabla. Zasebno su ispitani modeli u kojima su prediktori bili 1) pH i TEWL podlaktice i 2) pH i TEWL nadlanice. Također, zasebno su ispitani modeli gdje su TEWL i pH bili uključeni samo kao 1) vrijednosti u fazi probira i 2) vrijednosti promjenjive u vremenu, pri čemu su kao prediktor u svakoj vremenskoj točki korištene vrijednosti izmjerene u prethodnoj vremenskoj točki. Učestalost pranja ruku je u svim modelima uključena kao varijabla promjenjiva u vremenu.

U analizu su uključeni samo učenici koji su bili u fazi probira. Za učenike koji su imali simptome PKD-a na barem jednom pregledu, zadnja vremenska točka uključena u model bio je prvi pregled nakon faze probira na kojem su zabilježeni simptomi. Učenici koji nisu imali kožne promjene ni na jednom pregledu nakon faze probira cenzorirani su na zadnjem pregledu prije prvog propuštenog pregleda. Učenici koji su bili samo u fazi probira cenzorirani su prije početka drugog polugodišta jer se smatra da dotad još nisu mogli razviti PKD.

Provedene su dvije analize osjetljivosti, s obzirom na cenzoriranje i na metodu analize. Učenici koji su dobili simptome tokom školovanja, a imali su barem jedan propušteni posjet prije prvog posjeta na kojem su simptomi zabilježeni (N = 16), za analizu osjetljivosti cenzorirani su na zadnjem posjetu prije prvog propuštenog posjeta, pri čemu je pretpostavljeno da u tom trenutku još nisu razvili PKD.

Druga analiza osjetljivosti provedena je s obzirom na model analize. S obzirom da je standardni model analize preživljenja razvijen za situacije kad je vrijeme nastanka događaja mjereno relativno precizno, dok su ovi podaci prikupljeni u valovima te znamo samo interval u kojem je PKD nastao (npr. između kraja prve školske godine i kraja druge školske godine, za učenike kojima su simptomi prvi put zabilježeni na drugom pregledu praćenja), procijenjeni utjecaj prediktora na PKD bi mogao biti podcijenjen (192). Zbog toga je dodatno provedena analiza preživljenja za diskretno vrijeme opažanja događaja (193). Modeli su sadržavali iste prediktore kao i u inicijalnoj analizi, a efekt škole je modeliran kao slučajni efekt. Zbog specifičnog oblika podataka potrebnog za ovakvu analizu, cenzoriranje ispitanika provedeno je na isti način kao u prvoj analizi osjetljivosti, dok su ispitanici koji su bili samo u fazi probira isključeni iz analize. Za procjenu je korišten generalizirani model logističke regresije (193).

5. REZULTATI

5.1. Značajke ispitanika u fazi probira

5.1.1. Opće značajke ispitanika u fazi probira

Ispitanici su većinom bile djevojke, s 18 muških ispitanika u fazi probira (5,11%). Karakteristike frizerskih učenika uključenih u istraživanje u fazi probira prikazane su u Tablici 8. Dob ispitanika bila je unutar uskog raspona (medijan 15 godina, interkvartilni raspon 15 - 15). Prevladavali su ispitanici normalnog indeksa tjelesne mase. Gotovo četvrtina ispitanika navela je naviku pušenja jedne ili više cigareta dnevno.

5.1.2. Značajke ispitanika u fazi probira povezane sa zdravljem kože

Samoprijavljene simptome dermatitisa na koži šaka i/ili zapešća prijavilo je 12,12% učenika, dok je na kliničkom pregledu kože jedna ili više kožnih promjena uočena kod 18,18% učenika. *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index* (OHSI) bio je relativno nizak (medijan 2, interkvartilni raspon 1 - 2; izračunato za učenike s OHSI-jem 1 ili više).

Samoprijavljene simptome suhih ruku, bez postojanja dermatitisa prijavilo je 34,38% učenika, a pranje ruku više od 20 puta dnevno prijavilo je 12,78% učenika. U 20 učenika od 162 (12%) koji nisu prijavili postojanje kožnih promjena, kožne promjene su nađene prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća.

Tablica 8. Značajke frizerskih učenika u fazi probira

N = 352	
Dob, medijan (IQR)	15 (15 - 15)
BMI	21,09 (19,05 - 23,43)
Jedna ili više kožnih promjena prilikom kliničkog pregleda, N(%)	64 (18,18%)
OHSI, medijan (IQR)	2 (1 - 2)
Samoprijavljeni dermatitis na šakama/zapešću, N (%)	43 (12,12%)
Samoprijavljeni simptomi suhih ruku, bez dermatitisa N (%)	121 (34,38%)
Pranje ruku >20 puta dnevno, N (%)	45 (12,78%)
TEWL nadlanica, medijan (IQR) [g/m²/h]	13,1 (10,24 - 16,73)
TEWL podlaktica, medijan (IQR) [g/m²/h]	9,18 (7,72 - 11,3)
pH nadlanica, medijan (IQR)	5,68 (5,36 - 6)
pH podlaktica, medijan (IQR)	5,56 (5,23 - 5,9)
Pušači, N (%)	84 (23,86%)

TEWL – transepidermalni gubitak vode; IQR – interkvartilni raspon; BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

5.1.3. Simptomi atopije u fazi probira

Samoprijavljeni simptomi atopije kod učenika u fazi probira prikazani su u Tablici 9. Tijekom života 45,73% učenika prijavilo je postojanje jedne ili više atopijskih bolesti (alergijska astma i/ili alergijski rinitis i/ili atopijski dermatitis). Tijekom zadnjih 12 mjeseci 36,64% učenika prijavilo je postojanje nekog od simptoma atopije.

Tablica 9. Simptomi atopije u fazi probira (tijekom života i zadnjih 12 mjeseci)

Simptomi atopije*	Tijekom života	Zadnjih 12 mjeseci
Alergijska astma	61 (17,32%)	40 (11,36%)
Alergijski rinitis	127 (36,07%)	109 (30,96%)
Atopijski dermatitis	26 (7,38%)	18 (5,11%)
Simptomi atopije (ukupni)	161 (45,73%)	129 (36,64%)

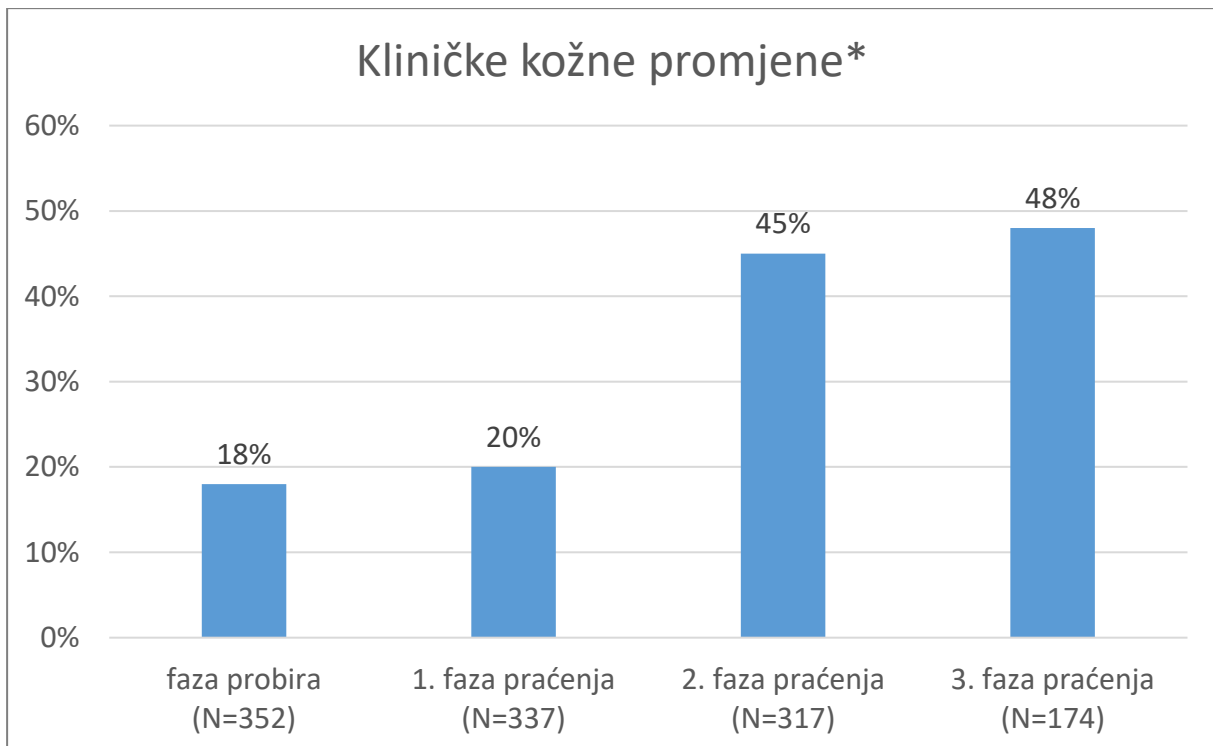
*samoprijavljeni simptomi

5.2. Incidencija i prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

5.2.1. Postotak učenika s kliničkim kožnim promjenama

Broj učenika s jednom ili više kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća (kliničke kožne promjene) prikazan je na Slici 8. U fazi probira 18% učenika imalo jednu ili više kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda šaka i zapešća, dok je do kraja školovanja, odnosno do 3. faze praćenja gotovo polovica učenika imala kliničke kožne promjene.

Slika 8. Presječan prikaz kliničkih kožnih promjena po fazama istraživanja



*jedna ili više kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća

5.2.2. Incidencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Stopa incidencije profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa tijekom istraživanja je 32,3 na 100 osoba u godini dana, odnosno 32,3 novih slučajeva klinički verificiranih kožnih promjena na 100 osoba u godini dana. Stopa incidencije izračunata je uzimajući u obzir samo one učenike koji su bili u fazi probira i nisu imali kliničke kožne promjene u fazi probira (N = 288).

Incidencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa prema fazama praćenja prikazana je u Tablici 10. Broj učenika s novonastalim kožnim simptomima bio je najveći prilikom 2. faze praćenja. Incidenciju alergijskog i iritativnog kontaktnog dermatitisa nije bilo moguće točno procijeniti jer je jedini ispravan način za procjenu postojanja alergijskog ili iritativnog kontaktnog dermatitisa epikutano testiranje, a nažalost nisu svi učenici koji su imali kožne simptome dulje od 3 mjeseca pristali na epikutano testiranje.

Tablica 10. Presječan prikaz incidencije (na 100 osoba u godini dana) profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa (PKD) po fazama praćenja

	Incidencija PKD-a (na 100 osoba u godini dana)
1. Faza praćenja*	21,7
2. Faza praćenja*	38,7
3. Faza praćenja*	34,1

PKD – profesionalni kontaktni dermatitis

*Za svaku godinu incidencija je računata tako da su uzeti u obzir samo učenici koji su imali kožne promjene prvi put u toj fazi praćenja, odnosno nisu imali kliničke kožne promjene niti u jednoj od prethodnih faza praćenja (uključujući fazu probira)

5.2.3. Prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa prema fazama praćenja prikazana je u Tablici 11. Ukupna trogodišnja prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa, odnosno svih učenika tijekom cijelog istraživanja koji su u nekoj fazi praćenja (1., 2., i 3. faza praćenja) imali jednu ili više kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća iznosi 50,29% (173/344). Učenici koji su u fazi probira imali klinički verificirane kožne simptome nisu uključeni u analizu.

Tablica 11. Presječan prikaz prevalencije profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa (PKD) po fazama praćenja

(N = 344)*	Broj učenika s kliničkim kožnim promjenama	Prevalencija PKD-a (%)
1. Faza praćenja (N = 287)*	51	17,7%
2. Faza praćenja (N = 269)*	117	43,49%
3. Faza praćenja (N = 138)*	62	44,92%

PKD – profesionalni kontaktni dermatitis

*nisu uključeni učenici koji su u fazi probira imali kliničke kožne promjene

5.3. Učestalost polimorfizama gena za filagrin

Genotipizacijom polimorfizama gena za filagrin nađena je samo jedna učenica s mutacijom gena za filagrin (R501X). Učenica nije prijavila postojanje dermatitisa na šakama i zapešćima tijekom života, ali blage promjene na koži verificirane su joj kliničkim pregledom kože šaka i zapešća već u fazi probira. U fazi probira imala je samoprijavljene simptome atopije tijekom života te se izjasnila da ruke pere više od 20 puta dnevno. U Tablici 12 prikazane su vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica te OHSI učenice kroz školovanje.

Tablica 12. Vrijednosti TEWL-a, pH kože i OHSI-ja kod učenice s mutacijom gena za filagrin

	Faza probira	1. faza praćenja	2. faza praćenja	3. faza praćenja
TEWL nadlanica [g/m ² /h]	12,17	9,38	9,14	23,09
TEWL podlaktica [g/m ² /h]	6,12	12,56	8,4	12,31
pH nadlanica	6,09	5,1	5,34	5,55
pH podlaktica	5,96	5,63	5,66	5,63
OHSI	1	0	1	0

TEWL – transepidermalni gubitak vode; OHSI – *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index*

5.4. Povezanost TEWL-a i pH kože s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

5.4.1. Vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica presječno po fazama praćenja

Vrijednosti TEWL-a nadlanice prikazane su u Tablici 13, vrijednosti TEWL-a podlaktice u Tablici 14, vrijednosti pH kože nadlanice u Tablici 15 te vrijednosti pH kože podlaktice u Tablici 16, sve presječno po fazama praćenja, s usporedbom onih učenika koji su imali i onih koji nisu imali objektivne kožne simptome (verificirane prilikom kliničkog pregleda kože šaka i podlaktica).

U fazi probira, viši TEWL nadlanice imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama uočenim prilikom kliničkog pregleda kože: medijan (IQR) 15,05 (11,7 - 18,13), u odnosu na učenike koji nisu imali kožne promjene: medijan (IQR) 12,76 (10,07 - 16,23), Mann-Whitney test $p = 0,0038$. U fazi probira medijan TEWL-a nadlanice je bio za 2,29 g/m²/h viši kod učenika s kožnim promjenama (medijan 15,05 g/m²/h, IQR 11,705 – 18,135 g/m²/h) nego kod učenika bez kožnih promjena (medijan 12,77 g/m²/h, IQR 10,07 – 16,23 g/m²/h). U 3. fazi praćenja, viši TEWL nadlanice imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama uočenim prilikom kliničkog pregleda kože: medijan (IQR) 20,13 (14,6 - 24,23), u odnosu na učenike koji nisu imali kožne promjene: medijan (IQR) 15,47 (11,51 - 19,58), Mann-Whitney test $p = 0,0003$.

Što se tiče TEWL-a podlaktice, u 3. fazi praćenja, viši TEWL nadlanice imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama uočenim prilikom kliničkog pregleda kože: medijan (IQR) 11,44 (8,79 - 14,16), u odnosu na učenike koji nisu imali kožne promjene: medijan (IQR) 10,31 (7,16 - 12,11), Mann-Whitney test $p = 0,025$.

Viši pH kože nadlanice u fazi probira imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama uočenim prilikom kliničkog pregleda kože: medijan (IQR) 5,66 (5,34 - 6,1), u odnosu na učenike koji nisu imali kožne promjene: medijan (IQR) 5,53 (5,2 - 5,88), Mann-Whitney test $p = 0,023$. Također, i u 3. fazi praćenja, granično viši pH kože nadlanice imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama uočenim prilikom kliničkog pregleda kože: medijan (IQR) 5,39 (5,23 - 5,65), u odnosu na učenike koji nisu imali kožne promjene: medijan (IQR) 5,32 (5,17 - 5,49), Mann-Whitney test $p = 0,055$.

Kod pH kože podlaktice, učenici s kliničkim kožnim promjenama uočenim prilikom kliničkog pregleda kože imali su viši pH kože podlaktice u odnosu na učenike bez simptoma, i to u fazi probira medijan (IQR) 5,85 (5,44 - 6,23) u odnosu na medijan (IQR) 5,62 (5,32 - 5,95), Mann-

Whitney test $p = 0,004$; u 2. fazi praćenja medijan (IQR) 5,41 (5,07 - 5,64) kod učenika s kliničkim kožnim promjenama u odnosu na medijan (IQR) 5,26 (4,95 - 5,55) kod učenika bez kliničkih kožnih promjena Mann-Whitney test $p = 0,04$; te u 3. fazi praćenja medijan (IQR) 5,42 (5,23 - 5,61) kod učenika s kožnim promjenama u odnosu na medijan (IQR) učenika bez kožnih promjena koji je: 5,26 (5,03 - 5,45), Mann-Whitney test $p = 0,0006$.

Razlike u vrijednostima TEWL-a nadlanice u 3. fazi praćenja te pH podlaktice u fazi probira te 2. i 3. fazi praćenja između učenika kojima su uočene kliničke kožne promjene u navedenoj fazi praćenja u odnosu na učenike bez kožnih promjena u istoj fazi praćenja potvrđene su i u regresijskim modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pranje ruku (svi modeli) te mjesto školovanja (svi modeli osim modela za pH podlaktice u 3. fazi praćenja, gdje ova varijabla nije uključena zbog numeričkih problema u procjeni modela). Analogni modeli s kategoriziranim vrijednostima TEWL-a nadlanice i pH podlaktice kao ishodima za 3. fazu praćenja prikazani su u Tablici 17. Preostale razlike nisu bile statistički značajne u modelima kontroliranim za navedene čimbenike.

Tablica 13. Usporedba TEWL-a nadlanice kod učenika s kliničkim kožnim promjenama ili bez njih presječno po fazama praćenja

	TEWL nadlanice svi (medijan, IQR) [g/m ² /h]	TEWL nadlanice s kožnim promjenama* (medijan, IQR) [g/m ² /h]	TEWL nadlanice bez kožnih promjena* (medijan, IQR) [g/m ² /h]	p (Mann-Whitney)
Faza probira N = 352	13,1 (10,22 - 16,7)	15,05 (11,7 - 18,13)	12,76 (10,07 - 16,23)	p = 0,0038
1. Faza praćenja N = 337	15,53 (12,04 - 23,69)	15,56 (14 - 26)	15,52 (11,91 - 23,07)	p = 0,23
2. Faza praćenja N = 317	13,4 (10,26 - 17,91)	14,09 (10,54 - 18,52)	12,88 (10,01 - 17)	p = 0,1
3. Faza praćenja N = 174	17,31 (13,19 - 22,56)	20,13 (14,6 - 24,23)	15,47 (11,51 - 19,58)	p = 0,0003

TEWL – transepidermalni gubitak vode; IQR – interkvartilni raspon

*sa simptomima ili bez simptoma za vrijeme određene faze praćenja

Tablica 14. Usporedba TEWL-a podlaktice kod učenika s kliničkim kožnim promjenama ili bez njih presječno po fazama praćenja

	TEWL podlaktice svi (medijan, IQR) [g/m²/h]	TEWL podlaktice s kožnim promjenama* (medijan, IQR) [g/m²/h]	TEWL podlaktice bez kožnih promjena* (medijan, IQR)	p (Mann-Whitney)
Faza probira N = 352	9,18 (7,72 - 11,3)	10,01 (8,05 - 11,2)	9,07 (7,64 - 11,35)	p = 0,21
1. Faza praćenja N = 337	10,68 (8,39 - 13,61)	11,14 (8,82 - 14,02)	10,48 (8,16 - 13,58)	p = 0,15
2. Faza praćenja N = 317	8,11 (5,89 - 9,98)	8,23 (6,17 - 10,22)	7,9 (5,69 - 9,81)	p = 0,19
3. Faza praćenja N = 174	10,82 (8,17 - 13,26)	11,44 (8,79 - 14,16)	10,31 (7,16 - 12,11)	p = 0,025

TEWL – transepidermalni gubitak vode; IQR – interkvartilni raspon

*sa simptomima ili bez simptoma za vrijeme određene faze praćenja

Tablica 15. Usporedba pH kože nadlanice kod učenika s kliničkim kožnim promjenama ili bez njih presječno po fazama praćenja

	pH nadlanice svi (medijan, IQR)	pH nadlanice s kožnim promjenama* (medijan, IQR)	pH nadlanice bez kožnih promjena* (medijan, IQR)	p (Mann-Whitney)
Faza probira N = 352	5,56 (5,23 - 5,9)	5,66 (5,34 - 6,1)	5,53 (5,2 - 5,88)	p = 0,023
1. Faza praćenja N = 337	4,88 (4,53 - 5,23)	4,84 (4,5 - 5,34)	4,88 (4,54 - 5,2)	p = 0,86
2. Faza praćenja N = 317	5,28 (4,98 - 5,6)	5,33 (4,99 - 5,58)	5,26 (4,95 - 5,6)	p = 0,45
3. Faza praćenja N = 174	5,35 (5,21 - 5,57)	5,39 (5,23 - 5,65)	5,32 (5,17 - 5,49)	p = 0,055

IQR – interkvartilni raspon

*sa simptomima ili bez simptoma za vrijeme određene faze praćenja

Tablica 16. Usporedba pH kože podlaktice kod učenika s kliničkim kožnim promjenama ili bez njih presječno po fazama praćenja

	pH podlaktice svi (medijan, IQR)	pH podlaktice s kožnim promjenama* (medijan, IQR)	pH podlaktice bez kožnih promjena* (medijan, IQR)	p (Mann-Whitney)
Faza probira N = 352	5,68 (5,36 - 6,0)	5,85 (5,44 - 6,23)	5,62 (5,32 - 5,95)	p = 0,004
1. Faza praćenja N = 337	5,02 (4,66 - 5,4)	4,93 (4,62 - 5,44)	5,04 (4,66 - 5,39)	p = 0,32
2. Faza praćenja N = 317	5,35 (5 - 5,61)	5,41 (5,07 - 5,64)	5,26 (4,95 - 5,55)	p = 0,04
3. Faza praćenja N = 174	5,37 (5,08 - 5,57)	5,42 (5,23 - 5,61)	5,26 (5,03 - 5,45)	p = 0,0006

IQR – interkvartilni raspon

*sa simptomima ili bez simptoma za vrijeme određene faze praćenja

Tablica 17. Rezultati modela multiple logističke regresije s TEWL-om nadlanice i pH podlaktice kao ishodom, uz kontrolu za mjesto školovanja

3.faza praćenja	TEWL nadlanice (>20 vs. <= 20)		pH podlaktice (>5,5 vs. <= 5,5)*	
	Prediktori:	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
Kliničke kožne promjene (1 ili više)	4,64 (2,23 – 10,22)	< 0,001	3,13 (1,58 – 6,43)	0,001
TEMP	1,64 (0,76 – 2,40)	0,002	0,77 (0,59 – 1,01)	0,063
RH	0,93 (0,83 – 1,01)	0,11	1,02 (0,95 – 1,09)	0,592
Pranje ruke >20x	4,54 (1,16 – 22,25)	0,041	1,65 (0,51 – 5,16)	0,389

N[ispitanika u modelima] = 173

TEMP – temperatura zraka; RH – relativna vlažnost zraka (engl. *relative humidity*); TEWL – transepidermalni gubitak vode; OR – omjer šansi (engl. *odds ratio*); CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

* Model za pH podlaktice nije kontroliran za mjesto školovanja zbog numeričkih problema u procjeni modela

5.4.2. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno po fazama istraživanja (svi učenici)

Usporedba vrijednosti TEWL-a nadlanica između faze probira i 1. faze praćenja (N = 302) srednja vrijednost 14,16 vs. 19,93, pokazala je statistički značajno viši TEWL nadlanice u 1. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$, zatim statistički značajan pad TEWL-a nadlanice između 1. i 2. faze praćenja (N = 272) srednja vrijednost 19,66 vs. 15,73, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$ te ponovni porast između 2. i 3. faze praćenja (N = 154) srednja vrijednost 16,62 vs. 18,47, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. Ako se uspoređi TEWL nadlanice iz faze probira s 3. fazom praćenja (N = 155) srednja vrijednost 13,31 vs. 18,1, može se uočiti da je TEWL nadlanice značajno porastao u 3. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. U regresijskom modelu za ponavljana mjerenja kontroliranom za temperaturu i vlažnost zraka te mjesto školovanja ispitane su razlike u odnosu na fazu probira. U prvoj i trećoj fazi praćenja potvrđene su značajno više vrijednosti TEWL-a u odnosu na fazu probira, pri čemu je nešto veća razlika dobivena za prvu fazu praćenja (procijenjena razlika u logaritmiranim vrijednostima 0,27 s 95%-tnim intervalom pouzdanosti [0,21, 0,33], u usporedbi s 0,24 [0,16, 0,32] za treću fazu praćenja). Nije bilo statistički značajne razlike između faze probira i druge faze praćenja.

Usporedba vrijednosti TEWL-a podlaktice između faze probira i 1. faze praćenja (N = 302) srednja vrijednost 9,64 vs. 13,14, pokazala je statistički značajno viši TEWL podlaktice u 1. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$, zatim statistički značajan pad TEWL-a podlaktice između 1. i 2. faze praćenja (N = 272) srednja vrijednost 12,79 vs. 9,05, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$ te ponovni porast između 2. i 3. faze praćenja (N = 154) srednja vrijednost 9,49 vs. 11,48, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. Ako se uspoređi TEWL podlaktice iz faze probira s 3. fazom praćenja (N = 155) srednja vrijednost 9,02 vs. 11,12, može se uočiti da je TEWL podlaktice značajno porastao u 3. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. Regresijski model za ponavljana mjerenja uz kontrolu za temperaturu i vlažnost te mjesto školovanja potvrdio je značajno više vrijednosti TEWL-a podlaktice u prvoj (procijenjena razlika u logaritmiranim vrijednostima 0,21 [0,15, 0,27]) i trećoj fazi praćenja (0,10 [0,03, 0,18]) u odnosu na fazu probira, dok su vrijednosti u drugoj fazi praćenja bile značajno niže u odnosu na fazu probira (-0,13 [-0,19, -0,07]).

Usporedba vrijednosti pH nadlanica između faze probira i 1. faze praćenja (N = 302) srednja vrijednost 5,57 vs. 4,93, pokazala je statistički značajno viši pH nadlanice u fazi probira, t-test

za zavisne uzorke $p < 0,001$, zatim statistički značajan rast pH nadlanice između 1. i 2. faze praćenja ($N = 272$) srednja vrijednost 4,93 vs. 5,29, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$ te također porast između 2. i 3. faze praćenja ($N = 154$) srednja vrijednost 5,19 vs. 5,37, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. Usporedbom vrijednosti pH nadlanice iz faze probira s 3. fazom praćenja ($N = 155$) srednja vrijednost 5,67 vs. 5,36, može se uočiti da se pH nadlanice značajno smanjio u 3. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. U regresijskom modelu za ponavljana mjerenja kontroliranom za temperaturu i vlažnost zraka te mjesto školovanja sve tri faze praćenja imale su statistički niže vrijednosti pH nadlanice u odnosu na fazu probira, a procijenjene razlike bile su -0,66 [-0,72, -0,60] za prvu fazu praćenja, -0,30 [-0,36, -0,23] za drugu fazu praćenja te -0,23 [-0,31, -0,15] za treću fazu praćenja.

U konačnici, usporedba vrijednosti pH podlaktice između faze probira i 1. faze praćenja ($N = 302$) srednja vrijednost 5,67 vs. 5,03, pokazala je statistički značajno viši pH podlaktice u fazi probira, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$, zatim statistički značajan rast pH podlaktice između 1. i 2. faze praćenja ($N = 272$) srednja vrijednost 5,03 vs. 5,33, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. Usporedbom vrijednosti pH podlaktice iz faze probira s 3. fazom praćenja ($N = 155$) srednja vrijednost 5,76 vs. 5,33, može se uočiti da se pH podlaktice značajno smanjio u 3. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. U regresijskom modelu za ponavljana mjerenja kontroliranom za temperaturu i vlažnost zraka te mjesto školovanja sve tri faze praćenja imale su statistički niže vrijednosti pH podlaktice u odnosu na fazu probira. Procijenjene razlike u odnosu na fazu probira bile su -0,66 [-0,73, -0,60] za prvu fazu praćenja, -0,37 [-0,44, -0,31] za drugu fazu praćenja te -0,38 [-0,46, -0,30] za treću fazu praćenja.

5.4.3. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno po fazama istraživanja (učenici bez kliničkih kožnih promjena)

Vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica kod onih koji nisu nikada imali kliničke kožne promjene (niti u fazi probira niti u ijednoj fazi praćenja), a bili su prisutni u sve 4 faze istraživanja prikazani su u Tablici 18.

TEWL nadlanice iz faze probira kod učenika koji nikada nisu imali kliničke kožne promjene, a bili su u svim fazama istraživanja značajno je manji nego TEWL nadlanice iz prvoga praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,007$. Zatim je TEWL nadlanice iz prvoga praćenja kod istih učenika značajno viši nego TEWL nadlanice iz 2. praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,05$ te je TEWL iz 2. praćenja ponovno značajno niži nego TEWL nadlanice iz 3. praćenja, t-test za

zavisne uzorke $p = 0,04$. Ukoliko se gleda usporedba TEWL-a iz faze probira i TEWL-a nadlanice iz 3. praćenja kod učenika bez kliničkih kožnih promjena u bilo kojoj fazi istraživanja, TEWL nadlanice iz 3. praćenja je značajno viši, t-test za zavisne uzorke $p = 0,005$.

Nadalje, kod učenika bez kliničkih kožnih promjena, TEWL podlaktice iz 2. praćenja je značajno niži od TEWL-a podlaktice iz 1. praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,007$, no zatim je TEWL podlaktice iz 3. praćenja značajno viši od TEWL-a podlaktice iz 2. praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,009$.

pH nadlanice kod učenika bez kliničkih kožnih promjena značajno je viši u fazi probira nego u 1. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$ te je kod istih učenika pH nadlanice značajno rastao od 2. faze praćenja do 3. faze praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,02$. Ukoliko se uspoređi pH nadlanice iz faze probira s pH nadlanice iz 3. faze praćenja kod učenika koji nikada nisu imali kliničke kožne promjene, može se uočiti da je pH nadlanice značajno manji u 3. fazi praćenja, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$.

Vrijednosti pH podlaktice kod učenika bez kliničkih kožnih promjena značajno su niže u 1. fazi praćenja u usporedbi s vrijednostima iz faze probira, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$ te su i vrijednosti pH podlaktice iz 3. faze praćenja značajno niže u odnosu na fazu probira, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$.

S obzirom na mali broj učenika koji nisu imali kliničke kožne promjene ni na jednom pregledu, a bili su prisutni u sve četiri faze praćenja, navedene razlike nisu testirane u statističkim modelima kontroliranim za druge čimbenike.

5.4.4. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica prospektivno po fazama istraživanja (učenici s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza istraživanja)

Vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica kod onih koji su imali kliničke kožne promjene u 2 ili više faza praćenja, a bili su prisutni u sve 4 faze istraživanja prikazani su u Tablici 19.

Vrijednosti TEWL-a nadlanice iz 3. faze praćenja kod učenika s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza praćenja bile su značajno više od vrijednosti TEWL-a nadlanice iz faze probira, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$. Također, vrijednosti TEWL-a nadlanice iz 3. faze praćenja učenika s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza praćenja bile su značajno više od vrijednosti TEWL-a nadlanice iz 2. faze praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,006$.

Kod istih učenika, učenika s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza istraživanja, TEWL podlaktice je bio značajno viši u 1. fazi praćenja u odnosu na fazu probira te u konačnici značajno viši u 3. fazi praćenja u odnosu na fazu probira, t-test za zavisne uzorke $p = 0,002$.

pH nadlanice bio je kod učenika s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza praćenja značajno niži u 1. fazi praćenja u odnosu na fazu probira, paired-t test $p < 0,001$, a zatim je pH nadlanice ponovno bio značajno viši u 2. fazi praćenja u odnosu na 1. fazu praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,005$.

Ukoliko se usporedi pH nadlanice kod istih učenika iz faze probira u odnosu na 3. fazu praćenja, pH nadlanice je u 3. fazi praćenja bio značajno niži, t-test za zavisne uzorke $p = 0,07$ te značajno viši u 3. fazi praćenja u odnosu na 2. fazu praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,01$.

Vrijednosti pH podlaktice kod učenika s kliničkim kožnim promjenama u 2 ili više faza praćenja bio je značajno niži u 1. fazi praćenja u usporedbi s fazom probira, t-test za zavisne uzorke $p < 0,001$, zatim značajno viši u 2. fazi praćenja u odnosu na 1. fazu praćenja, t-test za zavisne uzorke $p = 0,004$ i značajno niži u 3. fazi praćenja u odnosu na fazu probira, t-test za zavisne uzorke $p < 0,01$.

S obzirom na mali broj učenika koji su imali kliničke kožne promjene u 2 ili više faze praćenja, navedene razlike nisu testirane u statističkim modelima kontroliranim za druge čimbenike.

Tablica 18. TEWL i pH ispitanika koji nikada nisu imali kliničke kožne promjene (niti u fazi probira niti u ijednoj fazi praćenja), a bili su u svim fazama istraživanja, N = 41

	faza probira	1. praćenje	2. praćenje	3. praćenje
TEWL nadlanica medijan (IQR) [g/m²/h]	12,14 (9,63 - 15,22)	14,38 (10,40 - 23,42)	13,80 (9,48 - 17,26)	14,87 (11,97 - 18,96)
TEWL podlaktica medijan (IQR) [g/m²/h]	8,34 (7,17 - 11,01)	9,43 (7,24 - 12,75)	8,52 (5,24 - 10,47)	10,82 (7,41 - 12,01)
pH nadlanica medijan (IQR)	5,61 (5,30 - 5,83)	5,01 (4,63 - 5,33)	5,24 (4,74 - 5,44)	5,34 (5,17 - 5,48)
pH podlaktica medijan (IQR)	5,66 (5,43 - 5,93)	5,14 (4,91 - 5,44)	5,17 (4,85 - 5,46)	5,22 (5,03 - 5,42)

TEWL – transepidermalni gubitak vode; IQR – interkvartilni raspon

Tablica 19. TEWL i pH kože nadlanica i podlaktica ispitanika koji su imali kožne kliničke promjene u 2 ili više faza praćenja, a bili su u svim fazama istraživanja, N = 24

	faza probira	1. praćenje	2. praćenje	3. praćenje
TEWL nadlanica medijan (IQR) [g/m²/h]	12,57 (9,31 - 16,32)	14,13 (11,59 - 17,71)	10,97 (10,03 - 15,83)	22,02 (14,86 - 30,39)
TEWL podlaktica medijan (IQR) [g/m²/h]	8,09 (6,21 - 11,26)	9,54 (7,29 - 13,48)	8,29 (6,83 - 9,77)	12,74 (9,94 - 15,92)
pH nadlanica medijan (IQR)	5,53 (5,32 - 5,85)	4,84 (4,67 - 5,11)	5,28 (4,97 - 5,4)	5,44 (5,27 - 5,68)
pH podlaktica medijan (IQR)	5,71 (5,52 - 6,13)	4,92 (4,74 - 5,27)	5,4 (4,99 - 5,64)	5,45 (5,15 - 5,65)

TEWL – transepidermalni gubitak vode; IQR – interkvartilni raspon

5.4.5. Promjene vrijednosti TEWL-a kože nadlanica prospektivno po fazama praćenja (učenici s kliničkim kožnim promjenama u odnosu na učenike bez kožnih promjena)

Na 3. praćenju su ispitanici kojima su uočene kliničke kožne promjene (N = 84) u odnosu na one bez kožnih promjena tijekom te faze praćenja (N = 90) imali viši porast TEWL-a nadlanice gledan između 3. faze praćenja i i faze probira (TEWL nadlanice 3. faze praćenja minus TEWL nadlanice iz faze probira): medijan (IQR) 7,27 (1,89 - 12,44) vs. 2,98 (-0,18 - 7,28) Mann-Whitney test $p = 0,002$.

Također, na 3. praćenju su ispitanici kojima su uočene kliničke kožne promjene (N = 84) u odnosu na one bez kožnih promjena tijekom te faze praćenja (N = 90) imali viši porast TEWL nadlanice gledan između 3. faze praćenja i 2. faze praćenja (TEWL nadlanice 3. faze praćenja minus TEWL nadlanice 2.faze praćenja): medijan (IQR, ukupni raspon) 5,04 (-0,15 - 12,38, -80,66 - 29,08) vs. 1,59 (-3,14 - 5,98, -96,88 - 22,35) Mann-Whitney test $p = 0,003$.

Razlike u porastu TEWL-a nadlanice između 1) 3. faze praćenja i faze probira te 2) 3. faze praćenja i 2. faze praćenja između ispitanika kojima su uočene kliničke kožne promjene na 3. praćenju u odnosu na ispitanike bez kožnih promjena na tom praćenju potvrđene su i u modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pranje ruku, TEWL nadlanice u vremenskoj točki u odnosu na koju je gledan porast te mjesto školovanja. Preostale razlike nisu bile statistički značajne u modelima kontroliranim za navedene čimbenike.

5.4.6. Promjena vrijednosti pH kože nadlanica prospektivno po fazama praćenja (učenici s kliničkim kožnim promjenama u odnosu na učenike bez kliničkih kožnih promjena)

Na 3. praćenju su ispitanici kojima su uočene kliničke kožne promjene, a kliničke kožne promjene nisu imali niti u fazi probira, niti u 2. i 3. fazi praćenja (N = 22) imali viši pH nadlanice u odnosu na one bez ikakvih kožnih promjena ikada (niti u fazi probira, niti u ijednoj fazi praćenja; N = 41): medijan (IQR) 5,558 (5,268 - 5,774) vs. 5,340 (5,175 - 5,480), Mann-Whitney test $p = 0,022$.

Razlike u pH-u nadlanice između 1) učenika kojima su uočene kliničke kožne promjene na 3. praćenju, a nisu ih imali ranije te 2) učenika bez ikakvih kliničkih kožnih promjena ikada potvrđene su i u modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pranje ruku te mjesto školovanja. Preostale razlike nisu bile statistički značajne u modelima kontroliranim za navedene čimbenike.

Razlike u pH-u nadlanice i podlaktice između 1) učenika kojima su uočene kliničke kožne promjene na 3. praćenju, a nisu ih imali ranije te 2) učenika bez ikakvih kliničkih kožnih promjena ikada potvrđene su i u modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pranje ruku te mjesto školovanja. Preostale razlike nisu bile statistički značajne u modelima kontroliranim za navedene čimbenike.

5.4.7. Kategorizacija porasta TEWL-a nadlanica između faza istraživanja

Ispitanici koji su imali porast vrijednosti TEWL-a nadlanice od faze probira do 3. faze praćenja $> 5 \text{ g/m}^2/\text{h}$ češće su imali kliničke kožne promjene u 3. fazi praćenja u odnosu na one s porastom ≤ 5 (42 ispitanika, 58% vs. 27 ispitanika, 33%, hi-kvadrat test $p = 0,002$). Isti je rezultat dobiven u regresijskom modelu koji je dodatno kontroliran za mjesto školovanja.

Također, ukoliko se kategorizira porast TEWL-a nadlanice, može se uočiti da su oni koji su imali porast vrijednosti gledano od 2. do 3. faze praćenja veći od 5 češće imali kliničke kožne promjene u 3. fazi praćenja u odnosu na one s porastom manjim ili jednako 5 (38 ispitanika, 60% vs. 38 ispitanika, 42% su imali simptome, hi-kvadrat test $p = 0,024$). Ovaj rezultat nije potvrđen u modelu kontroliranom za mjesto školovanja.

5.4.8. Kategorizacija pH kože nadlanica između faza praćenja

Ukoliko se kategorizira porast pH nadlanice, uočljivo je da su oni koji su imali porast vrijednosti gledano od 1. do 2. faze praćenja veći od 0,2 češće imali kliničke kožne promjene u 3. fazi praćenja u odnosu na one s porastom manjim ili jednako 0,2 (37 ispitanika, 61% vs. 32 ispitanika, 40% su imali simptome, hi-kvadrat test $p = 0,015$).

Također kod više onih ispitanika koji su imali porast vrijednosti gledano od 1. do 2. faze praćenja veći od 0,2 češće su se pojavile kliničke kožne promjene prvi puta u 3. fazi praćenja u odnosu na one s porastom manjim ili jednako 0,2 (kod 13 ispitanika, 50% s porastom pH nadlanice $>0,2$ vs. 9 ispitanika, 24% s porastom $\leq 0,2$ su se pojavile kliničke kožne promjene u 3. fazi praćenja a nisu ih imali prije, hi-kvadrat test $p = 0,035$).

Navedeni rezultati nisu potvrđeni u analizama kontroliranim za mjesto školovanja.

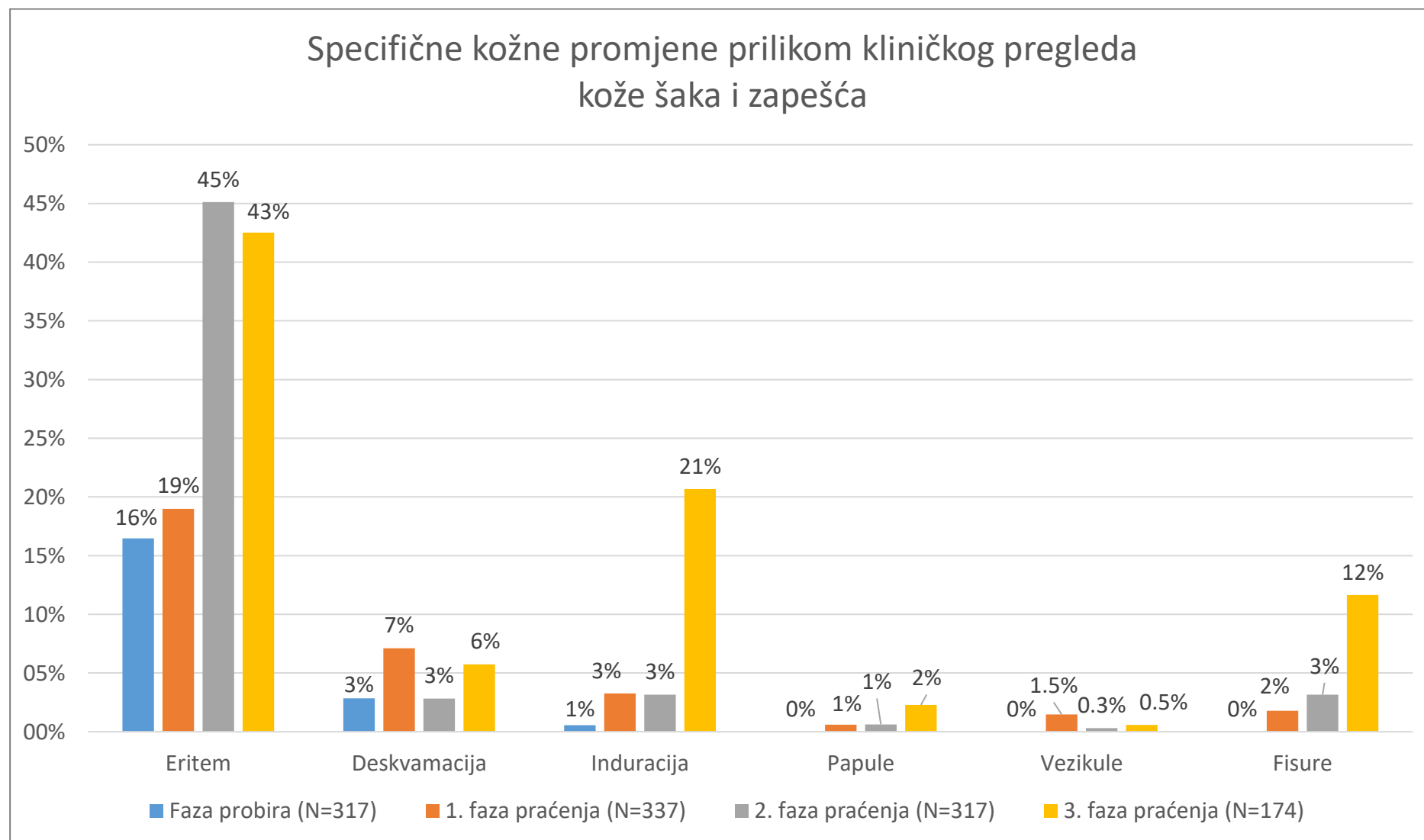
5.5. Kožne promjene uočene prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća

5.5.1. Vrijednosti *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index*-a (OHSI) i specifičnih kožnih promjena presječno po fazama istraživanja

Medijan OHSI-ja u fazi probira bio je 2, interkvartilni raspon (IQR 1 - 2), u drugoj fazi praćenja 2 (IQR 1 - 2), u 3. fazi praćenja 2 (IQR 2 - 2) te u 3. fazi praćenja 2,5 (IQR 2 - 4).

Na Slici 9. prikazane su specifične kožne promjene uočene kod učenika prilikom kliničkog pregleda kože šaka i podlaktica. Broj učenika s eritemom kože šaka i/ili podlaktica se povećao s 16% u fazi probira na 45% u 2. fazi praćenja i 43% u 3. fazi praćenja. Također se povećao i broj učenika s induracijom kože na šakama i/ili zapešću, s 1% u fazi probira na 21% u trećoj fazi praćenja, kao i broj učenika s fisurama uočenim na koži šaka i podlaktica, od 0% u fazi probira na 12% u 3. fazi praćenja.

Slika 9. Presječan prikaz specifičnih kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća



5.6. Rezultati epikutanog testiranja učenika

Ukupno je testirano 46 učenika, 32 u 2. fazi praćenja i 14 u 3. fazi praćenja. 8 učenika bilo je pozitivno na 2 ili više alergena iz osnovne i/ili frizerske serije alergena. 7 učenika (50% od učenika s pozitivnom reakcijom) bilo je pozitivno na jedan ili više alergena iz frizerske serije, a ukoliko se pribroji PPD kao profesionalni alergen, radi se o 10 (71,42%) učenika senzibiliziranih na profesionalne alergene.

Najveći postotak reakcija bio je na PPD (15,2% od svih testiranih učenika), s najjačom reakcijom među učenicima, s 4 učenika s reakcijom od 3 plusa. Iz osnovne serije alergena, dosta je bilo reakcija i na mješavinu tekstilnih boja (10,86% od svih testiranih učenika), s 3 učenika s reakcijom od 2 plusa i jednim učenikom s reakcijom od 3 plusa.

Kod učenika koji su imali reakciju na neki od profesionalnih frizerskih alergena, najviše je bilo reakcija na amonijev persulfat (10,86% od svih testiranih učenika), zatim na toluen-2,5-diamin sulfat (4,34% od testiranih učenika) i amonijev tioglikolat (4,34% od testiranih učenika).

Rezultati testiranja osnovnom i frizerskom serijom kontaktnih alergena prikazani su u Tablici 20 i Tablici 21.

Tablica 20. Rezultati epikutanog testiranja osnovnom serijom alergena kod učenika s pozitivnom reakcijom nakon 48sati/72sata (N = 14)

Alergen	1	2	3**	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PPD	-/+	+++/>+++	+++				+++/>+++		+++/>+++				+/+	-/+
Tiuram mješavina		+++/>+++												
Nikal sulfat												+/+		
Kolofonij					-/+									
PTBT											+/+			
MBT											+/+			
Metilizotiazolinon								++/>++						
Mješavina tekstilnih boja	-/+	++/>++	++				++/>+++		+++/>++					

*na alergene kalijev dikromat, neomicin sulfat, kobalt klorid, benzokain, kliokinol, paraben miks, N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin (IPPD), lanolin, merkaptomix, epoksi smole, bisfenol A, peruvijanski balzam, formaldehid, smjesa mirsa I, seskviterpenska smjesa laktona, kvaternium 15, 2-metoksi-6-n-pentil-4-benzokinon i budezonid nije bilo pozitivnih reakcija**učenica nije bila na očitavanju nakon 48sati

Legenda: PPD - p-fenilendiamin; PTBT - 4-tert-butilfenolformaldehid; MBT - 2-merkaptobenzotiazol

Tablica 21. Rezultati epikutanog testiranja frizerskom serijom alergena kod učenika s pozitivnom reakcijom (N = 14)

Alergen	1	2	3**	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PPD***	-/+	+++/>++++	+++				+++/>++++		+++/>++++				+/>+	-/>+
Toluen-2,5-diamin sulfat		+/>+++							++/>++					
Amonij tioglikolat		++/>++++				-/>+								
Amonij persulfat			+++	++/>++					++/>+	+/>+			+/>+	

*na alergene 2-nitro-p-phenilendiamin, rezorcinol, m-aminofenol, gliceril tioglikolate, kokamidopropil betaine i imidazolidinil urea nije bilo pozitivnih reakcija

**učenica nije bila na očitaju nakon 48 sati

***iako je dio osnovne serije, PPD je ponovno dodan radi preglednosti u frizersku seriju alergena jer se smatra profesionalnim alergenom

5.6.1. Usporedbe vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica i OHSI-ja kod učenika s alergijskim i iritativnim kontaktnim dermatitisom

Vrijednosti TEWL-a kože nadlanica i podlaktica prikazane su u Tablici 22. Vidljivo je da je medijan vrijednosti TEWL-a nadlanice viši kod učenika s alergijskim kontaktnim dermatitisom, no bez potvrđene statističke značajnosti. Što se tiče TEWL-a podlaktice, on je također viši kod učenika s alergijskim kontaktnim dermatitisom, sa statističkom značajnošću, Mann-Whitney test $p = 0,04$.

Gledajući vrijednosti Osnabrueck Hand Eczema Severity Index-a (OHSI), učenici s alergijskim kontaktnim dermatitisom imali su viši OHSI (3, IQR 2 - 4) od učenika s iritativnim kontaktnim dermatitisom, OHSI (2, IQR 2 - 4). Papula i vezikula neznatno je bilo više među učenicima s alergijskim kontaktnim dermatitisom, bez potvrđene statističke značajnosti, a induracije je bilo više kod učenika s iritativnim kontaktnim dermatitisom, također bez statističke značajnosti. Fisura je bilo više kod učenika s alergijskim kontaktnim dermatitisom (6,25% IKD u odnosu na 28,57% AKD), s graničnom značajnošću, Fisherov test $p = 0,058$.

Tablica 22. Vrijednosti TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica kod učenika s alergijskim i iritativnim kontaktnim dermatitisom

	IKD N = 32	AKD N = 14	Mann- Whitney p vrijednost
TEWL nadlanica (medijan, IQR) [g/m²/h]	14,5 (11,64 - 18,24)	17,48 (11,42 -24,37)	p = 0,18
TEWL podlaktica (medijan, IQR) [g/m²/h]	8,09 (5,36 - 9,69)	9,58 (7,04 -13,66)	p = 0,04
pH nadlanica (medijan, IQR)	5,37 (5,24 - 5,63)	5,31 (5,13 - 5,39)	p = 0,12
pH podlaktica (medijan, IQR)	5,4 (5,13 - 5,6)	5.43 (4,93 - 5.65)	p = 0,84

TEWL – transepidermalni gubitak vode; IQR – interkvartilni raspon; IKD – iritativni kontaktni dermatitis; AKD – alergijski kontaktni dermatitis

*uzete one vrijednosti TEWL-a/pH kad je rađeno epikutano testiranje

5.7. Povezanost konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

5.7.1. Povezanost vrijednosti pH i TEWL-a kože u fazi probira s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Rezultati analize povezanosti vrijednosti pH i TEWL-a kože u fazi probira s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa tijekom školovanja, uz kontrolu za temperaturu i vlažnost zraka u fazi probira, spol, pušenje, indeks tjelesne mase i kožne simptome u fazi probira, prikazani su u Tablici 23.

Viši pH u fazi probira bio je značajno povezan s pojavom simptoma PKD-a tokom školovanja ($p = 0,016$ za pH nadlanice i $p = 0,043$ za pH podlaktice). Pritom je procijenjeno da oni koji razviju simptome tokom školovanja imaju za 0,16 viši pH nadlanice te za 0,13 viši pH podlaktice na početku školovanja u odnosu na one koji ne razviju simptome tijekom školovanja. Viši pH bio je povezan i s nižim BMI-jem ($p < 0,001$ za pH nadlanice i $p = 0,002$ za pH podlaktice), a viši pH podlaktice bio je povezan i sa ženskim spolom ($p = 0,038$) i prisustvom simptoma u fazi probira ($p = 0,023$). TEWL u fazi probira nije bio povezan s pojavom PKD-a ($p = 0,717$ za TEWL nadlanice i $p = 0,707$ za TEWL podlaktice), već samo s temperaturom i vlažnosti zraka te dodatno s indeksom tjelesne mase u slučaju TEWL-a nadlanice.

Tablica 23. Rezultati analize povezanosti vrijednosti pH i TEWL-a kože u fazi probira s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa tijekom školovanja*

Prediktor	pH nadlanice	pH podlaktice	log(TEWL nadlanice)	log(TEWL podlaktice)
	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
	p-vrijednost	p-vrijednost	p-vrijednost	p-vrijednost
Konstanta	6,47 (0,69) p < 0,001	6,09 (0,63) p < 0,001	1.1 (0,52) p = 0,03	1,26 (0,24) p < 0,001
PKD	0,16 (0,06) p = 0,016	0,13 (0,07) p = 0,04	0,019 (0,05) p = 0,71	0,02 (0,05) p = 0,7
RH	-0,01 (0,01) p = 0,411	-0,00 (0,01) p = 0,59	-0,01 (0,01) p = 0,04	-0,00 (0,00) p < 0,001
Temperatura	0,00 (0,02) p = 0,917	0,0 (0,02) p = 0,86	0,07 (0,02) p < 0,001	0,05 (0,01) p < 0,001
Muški spol	-0,20 (0,11) p = 0,067	-0,22 (0,1) p = 0,04	0,04 (0,09) p = 0,67	0,02 (0,08) p = 0,77
Pušenje	-0,04 (0,06) p = 0,466	-0,8 (0,06) p = 0,19	-0,03 (0,05) p = 0,6	-0,2 (0,04) p = 0,59
BMI	-0,03 (0,01) p < 0,001	-0,02 (0,06) p < 0,01	0,02 (0,00) p < 0,01	0,00 (0,00) p = 0,49
Kožne promjene u fazi probira	0,06 (0,07) p = 0,367	0,15 (0,06) p = 0,02	0,09 (0,05) p = 0,1	0,03 (0,05) p = 0,46

TEWL – transepidermalni gubitak vode; PKD – profesionalni kontaktni dermatitis; RH – relativna vlažnost; BMI – indeks tjelesne mase

*Za svaku zavisnu varijablu (pH i TEWL kože), prikazane su vrijednosti regresijskog koeficijenta (β) i njegove standardne pogreške (engl. *standard error*, SE) te p-vrijednost za svaki prediktor iz multivarijatnog mješovitog modela linearne regresije.

5.7.2. Povezanost ostalih konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Od ostalih ispitivanih konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika (spol, pušenje, indeks tjelesne mase, prisutnost kliničkih kožnih promjena u fazi probira, atopijski dermatitis, obiteljska kožna atopija), jedino su prisutnost kliničkih kožnih promjena u fazi probira i indeks tjelesne mase bili značajno povezani s pojavom simptoma PKD-a tijekom školovanja u univarijantnim analizama, pri čemu je veći rizik primijećen kod ispitanika s kliničkim kožnim promjenama u fazi probira ($p = 0,003$) te kod ispitanika s normalnim indeksom tjelesne mase u odnosu na one s nižim indeksom tjelesne mase ($p = 0,043$). Ove su povezanosti potvrđene i u multivarijantnom modelu (Tablica 24).

Tablica 24. Povezanost konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom PKD-a tijekom školovanja*

Prediktor	β (SE) p-vrijednost
Konstanta	0,59 (0,27) p = 0,027
Spol	0,04 (0,73) p = 0,953
Pušenje	0,06 (0,38) p = 0,876
BMI < 18,5	-0,72 (0,36) p = 0,048
BMI > 25	-0,36 (0,40) p = 0,370
Kožne promjene u fazi probira	1,59 (0,51) p = 0,002
Atopijski dermatitis	1,28 (0,76) p = 0,095
Obiteljska kožna atopija	0,55 (0,68) p = 0,415

BMI – indeks tjelesne mase

*Za svaki čimbenik prikazane su vrijednosti regresijskog koeficijenta (β) i njegove standardne pogreške (engl. *standard error*, SE) te p-vrijednost iz multivarijantnog mješovitog modela logističke regresije.

5.8. Rezultati analize vremena do pojave profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Rezultati analize preživljenja prikazani su u Tablici 25.

U svim modelima, veći rizik za pojavu PKD-a imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama u fazi probira ($p < 0,003$), učenici s atopijskim dermatitisom ($p < 0,022$) te učenici koji su izjavili da su prali ruke više od 20 puta dnevno na prethodnom pregledu ($p < 0,001$). Također, veći rizik su imali i učenici koji su imali viši pH podlaktice u fazi probira ($p = 0,043$). Spol, pušenje, obiteljska kožna atopija i TEWL nisu bili povezani s rizikom pojave PKD-a. Značajnosti su ostale iste i u analizi osjetljivosti s obzirom na cenzoriranje podataka (rezultati nisu pokazani).

U drugoj analizi osjetljivosti, od četiri analogna modela analize preživljenja za diskretno vrijeme opažanja događanja, jedan nije konvergirao, a za preostala tri modela zaključci su bili vrlo slični kao i u modelima iz Tablice 25: kliničke kožne promjene i pranje ruku više od 20 puta dnevno bili su povezani s povećanim rizikom za PKD u svim modelima, dok je atopijski dermatitis bio povezan s rizikom za PKD u dva od tri modela ($p = 0,051$ u trećem modelu). Viši pH podlaktice u fazi probira također je bio povezan s višim rizikom za PKD, dok spol, pušenje, obiteljska kožna atopija i TEWL nisu bili povezani s rizikom za pojavu PKD-a ni u jednom modelu.

Tablica 25. Rezultati analize preživljenja

Prediktor	Omjer hazarda [95% interval pouzdanosti]			
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Muški spol	1,68 [0,69 - 4,09] p = 0,252	1,64 [0,65 - 4,10] p = 0,293	1,71 [0,70 - 4,15] p = 0,237	1,75 [0,75 - 4,10] p = 0,199
Pušenje	1,22 [0,92 - 1,61] p = 0,162	1,18 [0,88 - 1,56] p = 0,266	1,18 [0,89 - 1,57] p = 0,252	1,16 [0,87 - 1,54] p = 0,312
Atopijski dermatitis	1,68 [1,12 - 2,52] p = 0,012	1,67 [1,11 - 2,51] p = 0,014	1,65 [1,08 - 2,54] p = 0,022	1,67 [1,09 - 2,55] p = 0,019
Obiteljska kožna atopija	1,36 [0,93 - 2,01] p = 0,114	1,34 [0,91 - 1,97] p = 0,142	1,41 [0,96 - 2,08] p = 0,078	1,38 [0,95 - 2,01] p = 0,092
Kliničke kožne promjene u fazi probira	1,89 [1,25 - 2,87] p = 0,003	1,91 [1,27 - 2,88] p = 0,002	1,92 [1,27 - 2,88] p = 0,002	1,89 [1,27 - 2,82] p = 0,002
Pranje ruku više od 20 puta dnevno	1,73 [1,28 - 2,33] p < 0,001	1,77 [1,30 - 2,41] p < 0,001	1,68 [1,24 - 2,28] p < 0,001	1,69 [1,26 - 2,28] p < 0,001
pH podlaktice u fazi probira	1,32 [1,01 - 1,72] p = 0,043			
TEWL podlaktice u fazi probira [g/m ² /h]	1,02 [0,95 - 1,08] p = 0,663			
pH nadlanice u fazi probira		1,28 [0,97 - 1,69] p = 0,081		
TEWL nadlanice u fazi probira [g/m ² /h]		1,00 [0,97 - 1,04] p = 0,797		
pH podlaktice			1,30 [0,92 - 1,85] p = 0,142	
TEWL podlaktice [g/m ² /h]			1,01 [0,99 - 1,03] p = 0,343	
pH nadlanice				1,36 [0,98 - 1,88] p = 0,063
TEWL nadlanice [g/m ² /h]				1,00 [0,99 - 1,02] p = 0,575

*Za svaki od četiri prikazana modela, prediktori u modelu su bile one varijable za koje je naveden omjer hazarda s intervalom pouzdanosti, dok je škola bila varijabla grupiranja (klaster varijabla).

5.9. Čimbenici rizika radnoga okoliša

5.9.1. Učestalost dnevnog pranja ruku

Podaci o učestalosti pranja ruku kod frizerskih učenika po fazama istraživanja i povezanost s postojanjem kliničkih kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća prikazani su u Tablici 26. U 1. fazi praćenja značajno veći broj učenika s kliničkim kožnim promjenama prijavio je pranje ruku više od 20 puta dnevno (20,29%) u odnosu na učenike bez kožnih promjena koji su prijavili pranje ruku više od 20 puta dnevno (8,29%), Pearsonov hi-kvadrat test = 0,004. Također, i u 2. fazi praćenja značajno veći broj učenika s kliničkim kožnim promjenama prijavio je pranje ruku više od 20 puta dnevno (15,28%) u odnosu na učenike bez kožnih promjena koji su prijavili pranje ruku više od 20 puta dnevno (7,56%), Pearsonov hi-kvadrat test = 0,029.

Tablica 26. Učestalost pranja ruku dnevno i povezanost s kliničkim kožnim promjenama

		Svi	S kožnim promjenama N, %	Bez kožnih promjena N, %	Značajnost p, chi2
1. faza praćenja N = 335* *2 učenika nisu ispunila pitanje	Pranje ruku dnevno < 20 puta	299 (89,25%)	55 (79,71%)	244 (91,73%)	p = 0,004
	Pranje ruku dnevno > 20 puta	36 (10,75%)	14 (20,29%)	22 (8,27%)	
2. faza praćenja N = 316*	Pranje ruku dnevno < 20 puta	281 (88,92%)	122 (84,72%)	159 (92,44%)	p = 0,029
	Pranje ruku dnevno > 20 puta	35 (11,08%)	22 (15,28%)	13 (7,56%)	
3. faza praćenja N = 174	Pranje ruku dnevno < 20 puta	158 (90,8%)	77 (91,67%)	81 (90%)	p = 0,7
	Pranje ruku dnevno > 20 puta	16 (9,2%)	7 (8,33%)	9 (10%)	

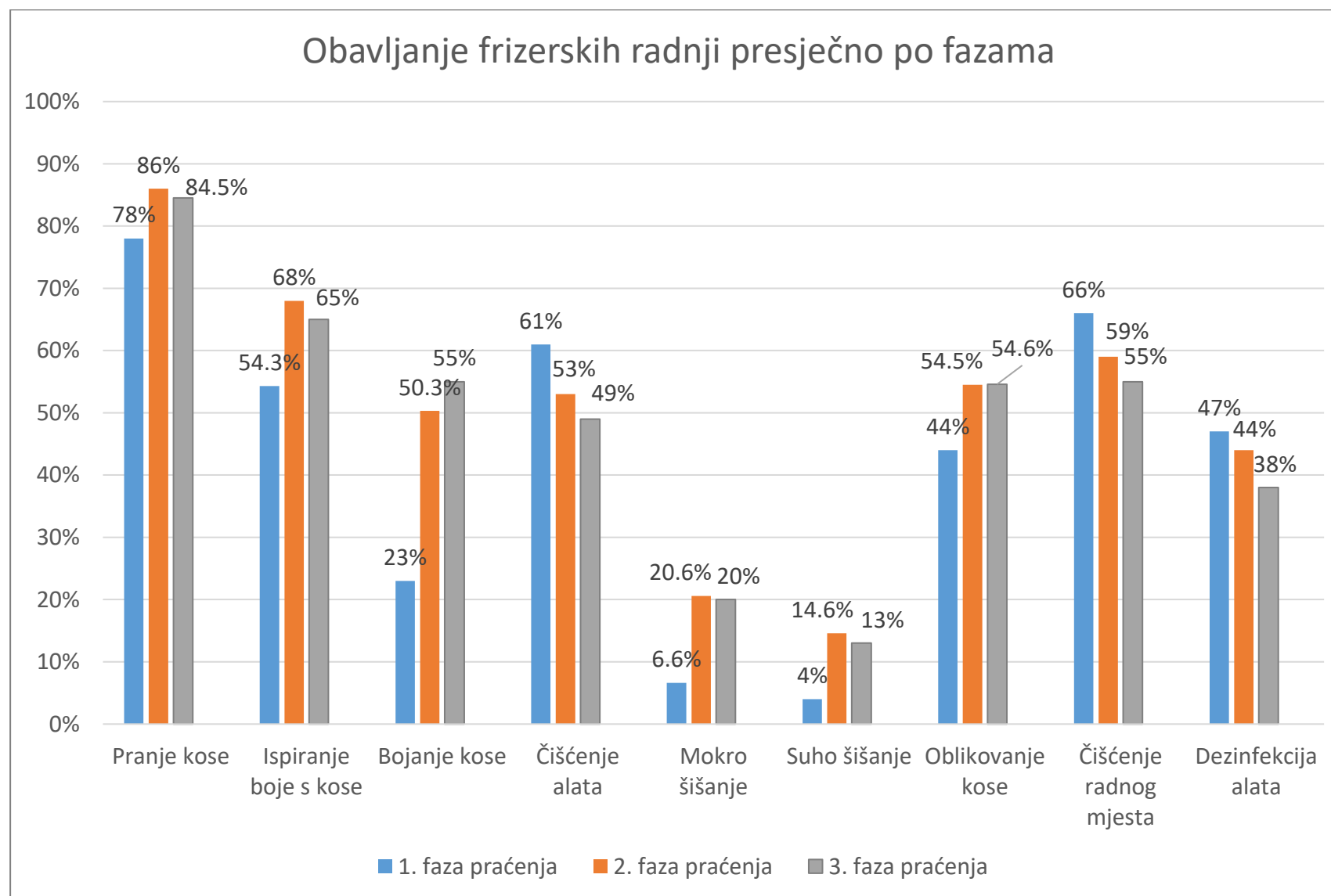
5.9.2. Učestalost frizerskih radnji tijekom praktične nastave

Učestalost frizerskih radnji (pranje kose, ispiranje boje s kose, bojanje kose, čišćenje alata, suho šišanje, mokro šišanje, oblikovanje kose, dezinfekcija alata, čišćenje radnoga mjesta) tijekom praktične nastave za svaku fazu praćenja (učenici koji određenu frizersku radnju obavljaju više od 30 minuta dnevno) opisana je na Slici 10.

Vidljivo je da tijekom vremena neznatno raste broj učenika koji peru kosu, rastao je i postotak učenika koji ispiru boju s kose, s najvećim porastom tijekom 2. faze praćenja (s 54,35% u 1. fazi praćenja na 68,39% u 2. fazi praćenja), znatno je narastao broj učenika koji boje kosu (od 23,35% u 1. fazi praćenja do 54,97% u 3. fazi praćenja), a rastao je i broj učenika koji mokro šišaju (6,63% u 1. fazi praćenja do 20,23% u 3. fazi) i suho šišaju kosu (od 3,39% u 1. fazi praćenja na 12,87% u 3. fazi praćenja). Od 1. faze praćenja do kraja školovanja padao je broj učenika koji čiste radno mjesto, čiste alate i dezinficiraju alate.

Za sve prethodno navedene frizerske radnje presječno je za svaku fazu praćenja uspoređivano postojanje kliničkih kožnih promjena kod učenika koji neku radnju ne obavljaju ili obavljaju manje od 30 minuta dnevno u usporedbi s učenicima koji istu radnju obavljaju 2 - 5 sati ili više dnevno, no bez statističkih značajnosti.

Slika 10. Postotak učenika koji frizersku radnju obavljaju više od 30 minuta dnevno presječno po fazama praćenja



5.9.3. Nošenje rukavica prilikom frizerskih radnji

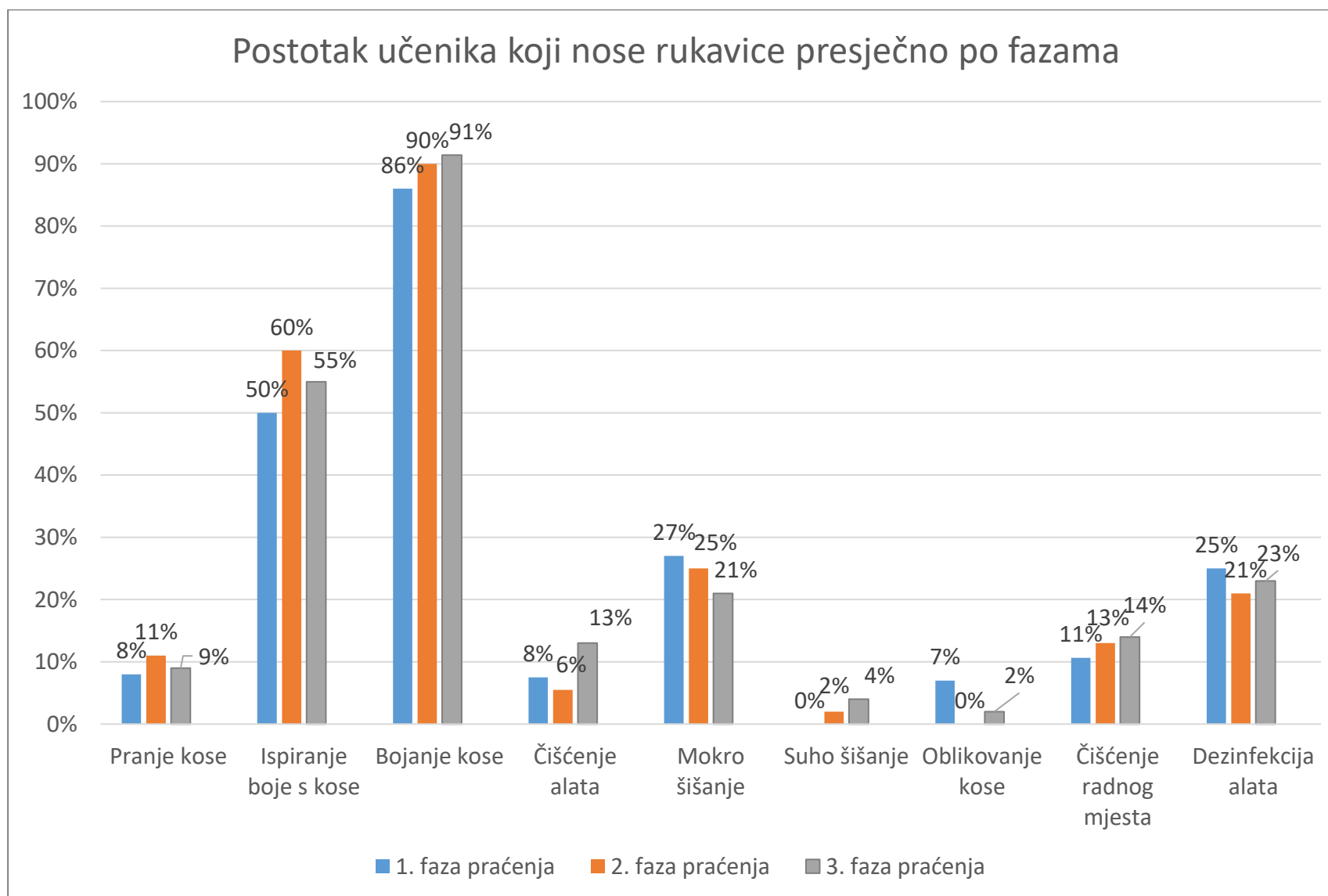
Dinamika nošenja rukavica prilikom određenih frizerskih radnji tijekom vremena prikazana je na Slici 11.

Tijekom vremena raste upotreba rukavica kod bojanja kose (s 85,71% u 1. fazi praćenja na 91,4% u 3. fazi praćenja), ispiranja boje s kose (s 49,72% u 1. fazi praćenja na 60,19% u 2. fazi praćenja i 54,95% u 3. fazi praćenja), kod dezinfekcije alata, čišćenja alata i čišćenja radnoga mjesta. Upotreba rukavica pada kod mokroga šišanja (s 27,27% u 1. fazi praćenja na 20,59% u 3. fazi praćenja) i oblikovanja kose (s 6,99% u 1. fazi praćenja na 2,13% u 3. fazi praćenja).

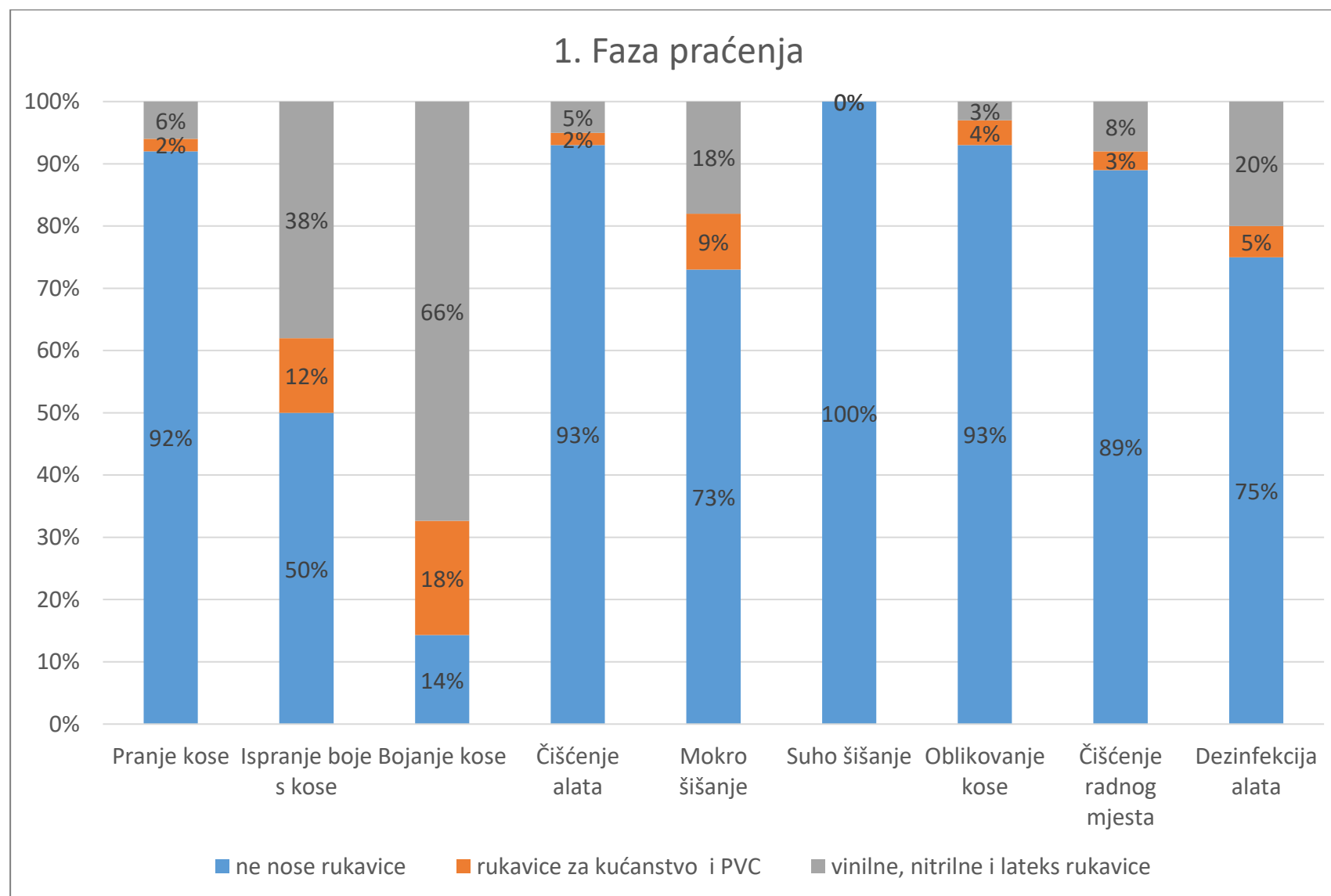
Nošenje rukavica, razvrstano prema fazama praćenja, prema vrstama rukavica i frizerskim radnjama prikazano je na Slikama 12 -14.

Učenici u najvećem broju slučajeva koriste jednokratne rukavice prilikom frizerskih radnji, jedino u 3. fazi praćenja kod bojanja kose u dosta velikom postotku (28%) koriste kućanske ili PVC rukavice.

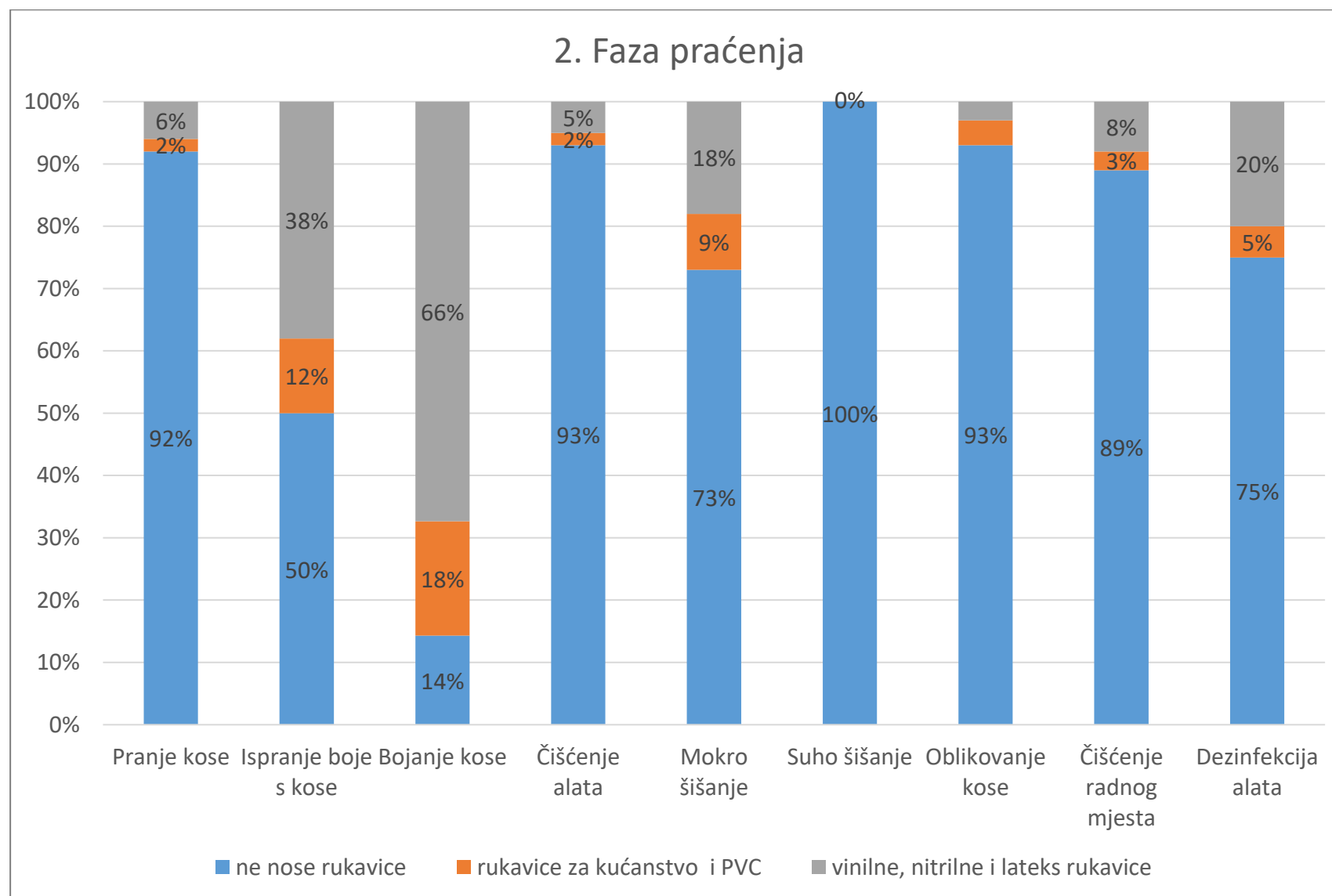
Slika 11. Postotak učenika koji rukavice nosi pri određenoj frizerskoj radnji koju obavljaju više od 30 minuta dnevno (sve rukavice)



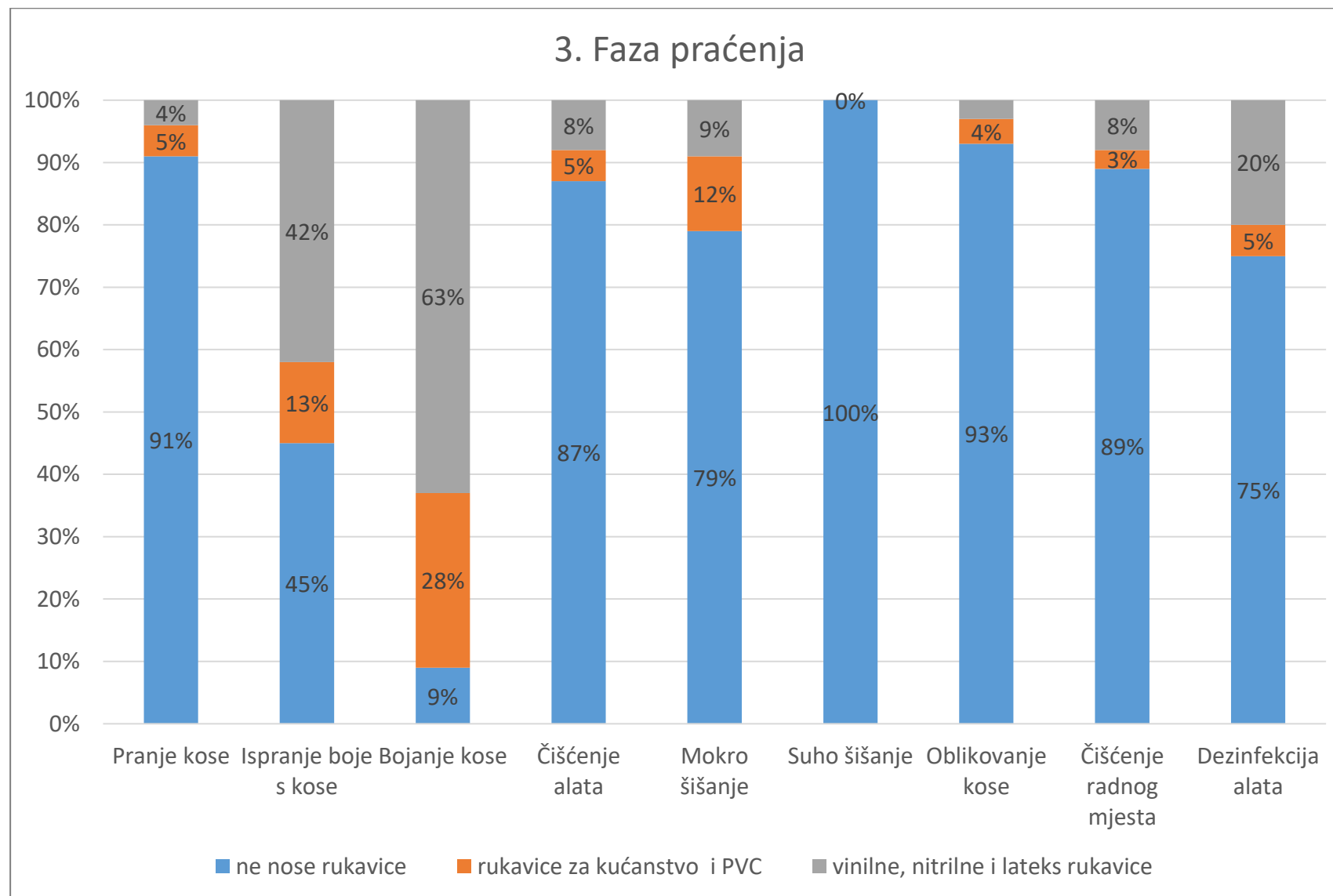
Slika 12. Rukavice 1. faza praćenja



Slika 13. Rukavice 2. faza praćenja



Slika 14. Rukavice 3. faza praćenja



5.9.4. Vrijeme provedeno na praktičnoj nastavi i izostanci

Prosječan broj dana praktične nastave mjesečno i prosječan broj sati praktične nastave dnevno opisan je u Tablici 27. Učenici su tijekom sve 3 faze praćenja u prosjeku provodili 12 dana mjesečno na praktičnoj nastavi i prosječno 7 sati dnevno u dane kada su imali praktičnu nastavu.

U Tablici 28 prikazani su izostanci s praktične nastave i poboljšanje kožnih promjena bez nastave/pogoršanje kožnih promjena tijekom nastave kod učenika s kliničkim kožnim promjenama. Visok postotak učenika s kliničkim kožnim promjenama uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća u svakoj fazi praćenja ima poboljšanje kožnih promjena kada nema nastave (čak 50% učenika u 3. fazi praćenja) te također i visok postotak tih istih učenika prijavljuje pogoršanje kožnih promjena tijekom nastave (45% u 3. fazi praćenja). Što se tiče izostanaka s praktične nastave, u 3. fazi praćenja 8% učenika s kožnim promjenama izostaje s nastave.

Tablica 27. Prosječan broj dana praktične nastave mjesečno i sati praktične nastave dnevno

	1.faza praćenja	2. faza praćenja	3. faza praćenja
Broj dana praktične nastave mjesečno, medijan (IQR)	12 (8,9 - 14)	12 (10 - 14)	12 (10 - 14)
Broj sati praktične nastave dnevno*, medijan (IQR)	7 (6,8 - 7)	7 (7 - 8)	7 (7 - 8)

IQR – interkvartilni raspon

*dani kada imaju praktičnu nastavu

Tablica 28. Izostanci s praktične nastave i poboljšanje kožnih promjena bez nastave/pogoršanje kožnih promjena tijekom nastave

	1. faza praćenja (N = 69)*	2. faza praćenja (N = 144)*	3. faza praćenja (N = 84)*
Izostanak s praktične nastave**	3 (4,34%)	12 (8,33%)	7 (8,33%)
Poboljšanje kožnih promjena kad nema nastave	24 (34,78%)	59 (40,97%)	42 (50%)
Pogoršanje kožnih promjena tijekom nastave	26 (37,68%)	63 (43,75%)	38 (45,23%)

*učenici s klinički verificiranim kožnim promjenama u određenoj fazi praćenja odgovorili su na svako od navedena 3 pitanja

**ili prestanak obavljanja frizerskih radnji na praksi

5.9.5. Povezanost čimbenika rizika radnoga okoliša s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Nije bilo statistički značajne povezanosti učestalosti rizičnih frizerskih radnji i nošenja rukavica sa simptomima PKD-a u tekućoj godini. Također, nije bilo statistički značajne povezanosti mjesečnog broja sati provedenog na praksi u tekućoj godini sa simptomima PKD-a na pregledu u toj godini, kao ni povezanosti između vremena provedenog na praksi od početka školovanja sa znakovima PKD-a na pregledima u tekućoj i prethodnim godinama.

6. RASPRAVA

U ovome istraživanju cilj je bio utvrditi utjecaj čimbenika rizika radnoga okoliša (učestalost nošenja rukavica, rad u mokrom, rizične frizerske radnje uz korištenje profesionalnih kožnih alergena i iritansa) i konstitucijskih značajki pojedinca (polimorfizmi gena za filagrin, TEWL i pH kože nadlanica i podlaktica na početku školovanja, postojanje atopijskog dermatitisa) na pojavu i tijek profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa. Za tu svrhu u istraživanje je uključeno 25 frizerskih škola u Republici Hrvatskoj te je ukupno regrutirano 408 frizerskih učenika koji su praćeni od početka do kraja školovanja, u 4 faze istraživanja (faza probira, 1., 2. i 3. faza praćenja).

6.1. Značajke ispitanika u fazi probira

6.1.1. Kožne promjene

Na početku školovanja zabilježena je umjerena prevalencija kožnih promjena: samoprijavljene simptome dermatitisa na koži šaka i/ili zapešća prijavilo je 12,12% učenika, dok je na kliničkom pregledu kože jedna ili više kožnih promjena uočena kod 18,18% učenika. Intenzitet i rasprostranjenost kožnih promjena nisu bili veliki (*Osnabrueck Hand Eczema Severity Index*, OHSI, medijan 2, interkvartilni raspon 1 - 2), što je i bilo za očekivati jer učenici još nisu bili izloženi profesionalnim kožnim alergenima i iritansima. Kliničke kožne promjene kod učenika iz našeg istraživanja bile su rjeđe prisutne nego kod njemačkih frizerskih učenika gdje je 38,2% učenika imalo klinički verificirane kožne promjene na početku školovanja za frizere (150). Samoprijavljene simptome suhih ruku bez postojanja dermatitisa prijavilo je 34,38% učenika, no moguće je da je ovaj postotak viši nego inače jer je faza probira ovog istraživanja provedena tijekom zimskih mjeseci, a okolišni čimbenici kao što su niska temperatura te apsolutna vlažnost zraka potencijalni su čimbenici koji mogu doprinijeti suhoći kože (194).

U našoj studiji inicijalni medijan TEWL-a nadlanice bio je 13,1 (IQR 10,24 - 16,73), a TEWL podlaktice 9,18 (IQR 7,72 - 11,3), tj. bio je urednih vrijednosti. U studiji na nizozemskim frizerskim učenicima inicijalna srednja vrijednost TEWL-a nadlanice pri upisu u frizersku školu bila je 8,5 (SD 3,3) te TEWL-a podlaktice 6,1 (SD 1,9) (96). Moguće je da je takva razlika odraz već spomenutog visokog postotka suhoće ruku naših učenika (34,38%) jer u nizozemskoj studiji samo 6,8% učenika navodi simptome suhih ruku.

Medijan pH kože nadlanica bio je 5,68 (IQR 5,36 - 6) te za pH kože nadlanica 5,56 (IQR 5,23 - 5,9), što su blago povišene vrijednosti pH kože.

Nađeno je da je TEWL nadlanica bio značajno povezan s postojanjem jedne ili više kožnih promjena prilikom kliničkog pregleda te je bio za 2,29 g/m²/h viši kod učenika s kožnim promjenama (Tablica 13). Jednako tako, pH kože nadlanica bio je značajno povezan s postojanjem jedne ili više kožnih promjena prilikom kliničkog pregleda kože, odnosno pH kože nadlanica bio je viši kod učenika s kožnim promjenama nego kod učenika bez kliničkih kožnih promjena (Tablica 15). Spomenuti rezultati govore u prilog tome da je već u fazi probira dokazana povezanost vrijednosti TEWL-a nadlanica i pH kože nadlanica.

Zanimljivo je da je u 12% učenika koji nisu prijavili postojanje kožnih promjena nađeno da imaju kožne promjene na kliničkom pregledu kože šaka i podlaktica. Ovaj podatak upućuje na to da učenici ne procjenjuju stanje svoje kože uvijek adekvatno te potvrđuje da je klinički pregled kože šaka i zapešća daleko objektivnija metoda za procjenu postojanja kožnih promjena, na što ukazuju neke studije, koje su unatoč tome što su našle dobru korelaciju samoprijavljenih i klinički verificiranih kožnih promjena, ipak naglasile vjerojatnu podcijenjenju prevalenciju kod samoprijavljenih promjena (195).

6.1.2. Atopija

Pregledom literature nađeno je tek nekoliko studija koje su istraživale simptome atopije kod frizerskih učenika na samom početku školovanja (96, 150, 159, 196), no sve ove studije nemaju usporedive metodologije, a u nekim od navedenih studija (159, 196) naglasak je bio na respiratornim atopijskim poremećajima. U našem istraživanju, na početku školovanja učenici su se izjasnili da ih je tijekom života 45,73% imalo jednu ili više atopijskih bolesti (alergijska astma i/ili alergijski rinitis i/ili atopijski dermatitis), tijekom zadnjih 12 mjeseci 36,64% učenika prijavilo je postojanje nekog od simptoma atopije, a postojanje atopijskog dermatitisa tijekom života navelo je 8% učenika.

Ovi podaci se mogu usporediti s inozemnim istraživanjima gdje su učenici promatrani s obzirom na postojanje atopije u različitim fazama školovanja. U presječnoj studiji na australskim frizerskim učenicima 59% učenika je prijavilo povijest jedne ili više atopijskih bolesti (152), što je više nego u našoj studiji. Vrlo je bitan podatak da je u navedenoj australskoj studiji nađeno da frizerski učenici s atopijskim dermatitisom imaju čak 4 puta veći rizik za nastanak PKD-a u odnosu na učenike bez atopijskog dermatitisa. U Ujedinjenom Kraljevstvu je jednak udio frizerskih učenika kao u ovoj studiji (8% učenika) prijavio kožnu atopiju (151),

u njemačkoj studiji je 6,5% učenika prijavilo postojanje atopijskog dermatitisa na početku školovanja (150), dok je u istraživanju na danskim frizerskim učenicima atopijski dermatitis imalo 36,3% učenika (155). Švedski znanstvenici procjenjuju da bi se 10% slučajeva profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa moglo prevenirati kada se u frizerske škole ne bi upisivali učenici s kožnom atopijom (197). Usporedbom s prevalencijom samoprijavljenih simptoma atopijskog dermatitisa u općoj populaciji djece između 10 i 14 godina u Hrvatskoj, dobivenih ispunjavanjem ISAAC upitnika, nađeno je da 5 - 10% djece ima atopijski dermatitis (198 – 201), što je sukladno rezultatu ove studije (8%). Dolazi se do zaključka da u skupini učenika koji upisuju frizersku školu postoji jednak udio onih s atopijskim dermatitisom kao u općoj populaciji, što bi značilo da se učenici s atopijskim dermatitisom ne uočavaju kao osjetljiva skupina pri preventivnim pregledima prije upisa u strukovne škole te posljedično nisu niti savjetovani ili spriječeni prilikom upisivanja rizičnog školovanja za frizersko zanimanje. Pokazalo se da velik dio frizerskih učenika u Ujedinjenom Kraljevstvu, njih 63%, ne prepoznaje postojanje atopijskog dermatitisa kao mogućeg rizičnog čimbenika za nastanak PKD-a (151), što je vrlo vjerojatno slučaj i kod hrvatskih frizerskih učenika. Iz navedenih razloga, u svakom slučaju potrebno je poboljšati preventivne preglede učenika prije upisa u frizerske škole kako se ne bi upisivali učenici s atopijskim dermatitisom te se kod takvih pregleda poseban naglasak treba dati na uočavanje takvih rizičnih pojedinaca i na njihovo pravilno i pravodobno savjetovanje u sklopu profesionalne orijentacije i selekcije.

6.2. Incidencija i prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

6.2.1. Incidencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

U našem istraživanju stopa incidencije profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa tijekom istraživanja bila je 32,3 na 100 osoba u godini dana, odnosno 32,3 novih slučajeva klinički verificiranih kožnih promjena na 100 osoba u godini dana. To je usporedivo s incidencijom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa kod nizozemskih učenika gdje je incidencija tijekom istraživanja bila 32,8 na 100 osoba u godini dana (96) te također sa studijom na njemačkim učenicima gdje je incidencija bila 34,3 na 100 osoba u godini dana (128). U nekim državama značajno su manje incidencije te je u Danskoj incidencija PKD-a kod frizerskih učenika 9,8 slučajeva na 100 osoba u godini dana, što je potencijalno rezultat toga da je u frizerskim školama u Danskoj uvedena posebna edukacija iz kemije i zaštitnih sredstava u prvih 20 tjedana školovanja frizerskih učenika (154). Najniža incidencija je kod švedskih frizerskih učenika gdje

je 3,7 osoba s PKD-om na 100 osoba u godini dana kod frizera mlađih od 25 godina (197). Vrijedi napomenuti da se metode kod navedenih studija razlikuju te nije u potpunosti moguće usporediti rezultate incidencije PKD-a.

6.2.2. Prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Ukupna trogodišnja prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa, odnosno svih učenika tijekom cijelog našeg istraživanja koji su u nekoj fazi praćenja (1., 2., i 3. faza praćenja) imali jednu ili više kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća iznosi 50,29%. Budući da je na epikutano testiranje pristalo 46 učenika od svih učenika koji su imali izražene kožne promjene koji su trajali dulje od 3 mjeseca i koji su pozvani na testiranje u 2. i 3. fazi praćenja, ne može se odrediti točna prevalencija alergijskog i iritativnog kontaktnog dermatitisa.

Ukupna prevalencija PKD-a tijekom školovanja bila je niža kod danskih frizerskih učenika (35,5%) (154), s time da je navedeno istraživanje bilo presječno. Prevalencije PKD-a su u usporedbi naših i danskih učenika po godinama školovanja bile usporedive na prvoj godini (17,7% i 18,7%), dok su na drugoj i trećoj godini prevalencije bile više u naših učenika u odnosu na danske (2. godina 43,5% i 29,7%; 3. godina 44,9% i 33,3%). Danski učenici imaju i četvrtu godinu školovanja (prevalencija PKB 36,7%), tj. razlikuju se i programi školovanja u odnosu na one u Hrvatskoj. U njemačkoj POSH studiji prevalencija kožnih promjena bila je veća nego u našoj studiji te je na kraju 1. godine školovanja bila 47,5% te 55,1% na kraju treće godine (128). Prevalencija objektivnih kožnih promjena od 44,9% kolika je bila u našem istraživanju na trećoj godini, slična je kao prevalencija u prethodnom istraživanju na hrvatskim frizerskim učenicima iz 2016. godine gdje je prevalencija bila 40% (148). Ovi podaci pokazuju da u nekoliko godina nije uočen pozitivan pomak što se tiče smanjivanja učestalosti kožnih promjena kod hrvatskih frizerskih učenika. Budući da je istraživanje iz 2016. godine provedeno na učenicima u Zagrebu, a ovo istraživanje na razini cijele Hrvatske, podaci ukazuju da je učestalost PKD-a slična kod frizerskih učenika 3. razreda na razini cijele Hrvatske.

Medijan OHSI-ja kod učenika koji su imali kožne promjene na kliničkom pregledu kože nije se značajnije mijenjao kroz istraživanje. No zato se povećao broj učenika s izraženim (ili teškim oblikom) kožnim promjenama (Slika 4). Na primjer, broj učenika s fisurama uočenima na koži šaka povećao se od 0% u fazi probira na 12% u 3. fazi praćenja. Ovakvi rezultati su očekivani jer su učenici kontinuirano na praktičnoj nastavi izloženi profesionalnim iritansima i alergenima.

6.3. Učestalost polimorfizama gena za filagrin

Genotipizacijom polimorfizama gena za filagrin nađena je samo jedna učenica s mutacijom gena za filagrin (R501X). Učenica nije prijavila postojanje simptoma dermatitisa na šakama i zapešćima tijekom života, ali je prijavila druge simptome atopije. Blage promjene na koži verificirane su joj kliničkim pregledom kože šaka i zapešća već u fazi probira. Dalje kroz školovanje imala je blage kožne promjene u 2. fazi praćenja te je u 3. fazi praćenja imala povišen TEWL nadlanica ($23 \text{ g/m}^2/\text{h}$), no bez verificiranih kliničkih kožnih promjena u toj fazi praćenja. Ovaj rezultat je u skladu s ranijim studijama na hrvatskoj populaciji koje su pokazale nisku učestalost mutacija gena za filagrin (samo 2,6% hrvatskih studenata imalo je R501X ili 2282del4 mutaciju gena za filagrin) (83).

Moguće je da je niži postotak učenika s mutacijom gena za filagrin u našoj studiji nego što je to u općoj populaciji Republike Hrvatske rezultat toga da su nosioci takve mutacije već ranije razvili određene kožne promjene te ih je to odvratilo od upisa u frizersku školu.

Nedavno istraživanje kod hrvatskih odraslih pacijenata s atopijskim dermatitisom također potvrđuje ove postotke u hrvatskoj populaciji, u tom istraživanju je nađena učestalost polimorfizama gena za filagrin kod 4,4% pacijenata s atopijskim dermatitisom te niti kod jedne osobe koja je bila kontrola (202).

Budući da se radi samo o jednoj učenici s polimorfizmom gena za filagrin u uzorku učenika s visokom prevalencijom kožnih promjena na šakama i zapešćima tijekom školovanja (50,3%), može se zaključiti da analizirani polimorfizmi gena za filagrin u hrvatskoj populaciji ne predstavljaju značajan rizični čimbenik nastanka PKD-a tijekom školovanja za rizična zanimanja poput frizerskog.

6.4. Rezultati epikutanog testiranja učenika

Koliko nam je poznato, naše istraživanje je prvo prospektivno kohortno istraživanje na frizerskim učenicima gdje se ujedno provelo i epikutano testiranje učenika s kožnim promjenama. Naime, pregledom literature nismo naišli niti na jedno istraživanje gdje se epikutano testiranje provelo u sklopu terenskog istraživanja na frizerskim učenicima te je to i jedna od glavnih prednosti i doprinosa ovoga istraživanja.

Ukupno je testirano 46 učenika koji su imali kožne promjene na šakama i podlakticama u trajanju od najmanje tri mjeseca. Od toga je 14 učenika bilo pozitivno na jedan ili više alergena iz osnovne i/ili frizerske serije kontaktnih alergena (8 učenika je bilo pozitivno na dva ili više alergena iz osnovne i/ili frizerske serije alergena). Zabrinjava podatak da je oko tri četvrtine učenika senzibilizirano na profesionalne kontaktne alergene, s time da je više od dvije trećine učenika testirano na kraju drugoga razreda, što bi značilo da senzibilizacija na profesionalne alergene nastupa vrlo rano tijekom školovanja za frizersko zanimanje.

Iz osnovne serije alergena, dosta je bilo pozitivnih reakcija na mješavinu tekstilnih boja (10,86% od svih testiranih učenika), što se može objasniti unakrsnom reakcijom između PPD-a i disperzne narančaste 3 koja je dio mješavine tekstilnih boja. Naime, u ranijim studijama pokazalo se da će 85% osoba alergičnih na PPD biti pozitivno i na disperznu narančastu 3 (203). U našoj studiji je 71% (5/7) učenika pozitivnih na PPD bilo pozitivno i na mješavinu tekstilnih boja, s time da je dvoje učenika koji nisu pokazali reakciju na mješavinu tekstilnih boja imalo tek blagu reakciju na PPD (+/+).

Podaci dobiveni u našem istraživanju mogu se usporediti s istraživanjima u koja su bili uključeni frizerski učenici i frizeri koji su na pregled i testiranje došli u dermatovenerološke klinike zbog sumnje na postojanje alergijskog kontaktnoga dermatitisa.

U našoj studiji kod učenika koji su imali reakciju na neki od profesionalnih frizerskih alergena, najveći postotak reakcija bio je na PPD (15,2% od svih testiranih učenika), s najjačom reakcijom među učenicima, tj. s 4 učenika s najjačom reakcijom (+++/+++). Takav rezultat u skladu je s podatkom iz multicentričnog istraživanja iz 9 europskih centara gdje se pokazalo da je 15% frizera koji su došli s kožnim promjenama senzibilizirano na PPD (204). Nadalje, u našoj studiji slijede reakcije na amonijev persulfat (10,86% od svih testiranih učenika), zatim na toluen-2,5-diamin sulfat i amonijev tioglikolat (svaki 4,34% od testiranih učenika), što je također u skladu s ranije spomenutim istraživanjem *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group* gdje je bilo 8% frizera senzibiliziranih na amonijev persulfat i 5%

senzibiliziranih na amonijev tioglikolat (204). U studiji talijanske grupe za kontaktni dermatitis nađene su nešto više brojke za senzibilizaciju frizera s kožnim promjenama na PPD, gdje je bilo 24,2% reakcija na PPD, no također i sličan postotak senzibilizacije na amonijev persulfat (11,3%) te 5% na amonijev tioglikolat (205), dok je u danskoj studiji nađen niži postotak senzibilizacije na PPD (9%), sličan postotak na amonijev persulfat (10,8%) i na toluen-2,5-diamin (4,5%) te niži postotak na amonijev tioglikolat (0,3%) (206), u odnosu na našu studiju. Ove razlike treba vjerojatno promatrati u odnosu na različite fenotipove stanovništva Europe koji su svjetlije kose i puti u sjevernijim područjima. Kako je sadržaj PPD-a najveći u tamnim bojama za kosu, za pretpostaviti je da je i izloženost PPD-u nešto veća u južnijim područjima Europe u kojima se više koriste tamne boje za kosu (207).

Jedina usporedba s frizerskim učenicima koji su testirani na terenskom istraživanju je usporedba s poljskim frizerskim učenicima (učenici 1., 2. i 3. godine školovanja) gdje je najčešći alergen bio nikal (28,1%), zatim amonijev persulfat (7,9%), kobalt klorid (5,8%) te PPD (4,3%) (153), s time da su u poljskoj studiji testirani svi učenici, bez obzira na postojanje kožnih simptoma, i to učenici svih razreda školovanja za frizere, dok su u našoj studiji testirani samo učenici s kožnim simptomima koji su trajali 3 mjeseca ili više.

Postoji i studija gdje je provedeno epikutano testiranje na nizozemskim frizerskim učenicima koji su tek upisali frizersko obrazovanje koja je pokazala da vrlo malo učenika ima pozitivne reakcije na većinu kontaktnih alergena (1,1% pozitivnih na mješavinu mirisa, 1,1% na PPD i 2,3% na tioglikolnu kiselinu) s izuzetkom nikla (25,6% pozitivnih) (158). Iz navedenog se može zaključiti da je kod velikog broja nizozemskih frizerskih učenika postojala već ranija senzibilizacija na nikal, što nije slučaj s našim učenicima (samo jedna učenica s pozitivnom reakcijom na nikal – 1,6%). Zasiurno je da je ova razlika posljedica značajnog smanjenja sadržaja nikla u proizvodima široke uporabe (na primjer u nakitu) u EU u zadnjim desetljećima (208) te posljedično smanjene izloženosti opće populacije. Što se tiče ostalih alergena, usporedbom podataka iz nizozemske studije gdje je bio nizak postotak senzibilizacije učenika na početku školovanja i podataka iz naše studije, jasno je da učenici na ostale alergene postaju senzibilizirani tijekom školovanja za frizera. Zanimljivi su i rezultati epikutanog testiranja frizera i frizerskih učenika u australskoj klinici za profesionalne kožne bolesti gdje je nađeno da je 47,5% pacijenata bilo pozitivno na PPD, 41,4% na amonijev persulfat, 20,7% na toluen-2,5-diamin, s time da je alergija na nikal nađena kod 31% ispitanika, no profesionalno se smatrala relevantnom u 3% slučajeva (209). Potrebno je naglasiti da je u istoj studiji nađena

statistički značajno veća učestalost alergijskog kontaktnoga dermatitisa kod frizerskih učenika u usporedbi s frizerima.

Uspoređujući učenike s pozitivnim i negativnim epikutanim testom, tj. dokazanim alergijskim ili iritativnim kontaktnim dermatitisom iz uzorka 46 učenika koji su imali kožne promjene dulje od 3 mjeseca i koje smo epikutano testirali, utvrđeno je da su učenici s alergijskim kontaktnim dermatitisom imali više vrijednosti TEWL-a nadlanica i podlaktica, viši OHSI te više težih kožnih promjena u vidu fisura od učenika s iritativnim kontaktnim dermatitisom. Ovakvi rezultati su očekivani jer je teža klinička slika očekivana kod dokazanih slučajeva alergijskog kontaktnog dermatitisa u usporedbi s iritativnim kontaktnim dermatitisom, iako naravno i IKD može imati tešku kliničku sliku.

6.5. Povezanost parametara zaštitne kožne barijere (TEWL-a i pH kože) s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Budući da mjerenje TEWL-a nije rutinska metoda za procjenu stanja kože, a pogotovo ne kod pregleda kože učenika i radnika izloženih kožnim iritansima, ne postoji veliki broj istraživanja u kojima se mjerio TEWL nadlanice i podlaktice, a posebice ne prospektivno tijekom cijelog školovanja frizerskih učenika. Prethodna istraživanja koja su dizajnom slična našem, s praćenjem vrijednosti TEWL-a kroz školovanje frizera opisane su u radovima Smit i sur. (1994.) (96) i John i sur. (2000.) (88) gdje nije nađeno da postoji prediktivna vrijednost TEWL-a za razvoj PKB. Svakako je postojala potreba za daljnjim analizama svrhovitosti mjerenja TEWL-a kože nadlanica i podlaktica stoga što mjerenje TEWL-a ima veliku prednost jer je neinvazivna metoda te samo laganim pritiskom sonde za mjerenje nad kožom šaka i podlaktica potencijalno može pružiti značajan uvid u funkciju kožne barijere. Također, postoji mali broj istraživanja koja su istraživala pH kože kod radnika u terenskom istraživanju, primjerice u kineskoj studiji pokazalo se da tekstilni radnici s aktivnim dermatitisom šaka imaju granično viši pH kože nego radnici bez dermatitisa i bez postojanja dermatitisa u anamnezi (210). Koliko nam je poznato iz dostupne literature, slično istraživanje s praćenjem pH kože nadlanica i podlaktica tijekom školovanja frizerskih učenika u frizerskim školama provedeno je jedino u studiji John i sur. (2000.) (88).

Povezanost TEWL-a i pH kože nadlanica i podlaktica s PKD-om analizirana je na 6 načina (presječno po fazama praćenja, prospektivno praćenje cijelog uzorka učenika, prospektivno praćenje učenika bez kožnih promjena, učenika koji su na dva ili više praćenja imali kožne

promjene, promjena vrijednosti prospektivno po fazama praćenja kod učenika s kliničkim kožnim promjenama u odnosu na učenike bez kožnih promjena i kategorizacijom vrijednosti TEWL-a i pH kože) kako bi se mogli donijeti valjani zaključci o potencijalnoj vrijednosti mjerenja TEWL-a i pH kože šaka i podlaktica kod frizerskih učenika u smislu eventualnog otkrivanja osoba s rizikom za nastanak PKD-a te praćenja osoba s PKD-om.

6.5.1. Parametri zaštitne kožne barijere u učenika s kožnim promjenama u odnosu na one bez njih

Iz usporedbe po fazama praćenja učenika s objektivnim kožnim promjenama i onih bez njih, glavni zaključak je da su učenici koji su imali kliničke kožne promjene imali više vrijednosti TEWL-a nadlanice i podlaktice kao i viši pH nadlanice i podlaktice u usporedbi s učenicima bez kožnih promjena, što je i potvrđeno u regresijskim modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka te pranje ruku za TEWL nadlanice kod 3. praćenja. Multiplom logističkom regresijom pokazalo se da učenici koji imaju vrijednosti TEWL-a nadlanice veće od 20 jedinica imaju četiri puta veće šanse za postojanje kliničkih kožnih promjena (Tablica 17). Takvi rezultati su u skladu sa saznanjima iz rada Effendy i sur. (1995.) gdje je pokazano da je TEWL podlaktica kod osoba s akutnim iritativnim kontaktnim dermatitisom značajno viši nego kod zdravih kontrola. Autori smatraju da je TEWL individualna, „intrinzična“ funkcija kožne barijere (211). Također, u studiji gdje se 2% natrijev lauril sulfat stavljao na kožu ispitanika, primijetio se porast u TEWL-u na mjestima iritacije, u usporedbi s kožom gdje nije bilo primjene iritansa, a takav porast perzistirao je i dan nakon primjene iritansa (212).

6.5.2. Praćenje parametara zaštitne kožne barijere tijekom školovanja

Praćenjem vrijednosti TEWL-a nadlanice i podlaktice svih učenika, bez obzira na kožne simptome, uočeno je da su vrijednosti TEWL-a nadlanice i podlaktice značajno porasle u 3. fazi praćenja u odnosu na fazu probira. U regresijskim modelima za ponavljana mjerenja kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka te mjesto školovanja potvrđene su značajno više vrijednosti TEWL-a nadlanice i podlaktice u 1. i 3. fazi praćenja u odnosu na fazu probira, tj. utvrđen je porast TEWL-a nadlanice i podlaktice od početka do kraja školovanja u cijelom uzorku učenika. Vrijednosti TEWL-a rasle su tijekom školovanja i kod učenika bez prisutnosti kožnih promjena na šakama i podlakticama tijekom cijelog školovanja. Kada se gledala usporedba TEWL-a nadlanice iz faze probira i iz 3. praćenja kod učenika bez kliničkih kožnih promjena, TEWL nadlanice iz 3. praćenja je značajno viši (Tablica 18), s time da je medijan

TEWL-a nadlanice kod učenika bez kožnih promjena u 3. praćenju bio niži (14,87 g/m²/h) od medijana TEWL-a ukupnog uzorka učenika u 3. praćenju (18,47 g/m²/h). Vrijednosti TEWL-a nadlanice kod učenika s kliničkim kožnim promjenama u dvije ili više faza praćenja također su značajno rasle od faze probira do 3. faze praćenja (Tablica 19), s time da su kod učenika s kožnim promjenama verificiranim u dvije ili više faza praćenja vrijednosti TEWL-a nadlanice u 3. fazi praćenja bile više nego kod učenika bez kožnih promjena (medijan 22,02 vs. 14,87 g/m²/h). Rezultati dodatno upućuju da TEWL nadlanice više raste kroz školovanje kod učenika koji do kraja školovanja razviju kožne promjene u odnosu na učenike bez simptoma na kraju školovanja. Naime, na 3. praćenju su ispitanici kojima su uočene kliničke kožne promjene u odnosu na one bez kožnih promjena imali viši porast TEWL-a nadlanice između 3. faze praćenja i faze probira (Tablica 13) te viši porast TEWL-a nadlanice između 3. i 2. faze praćenja (Tablica 13). Navedene razlike u porastu TEWL-a nadlanice između 3. faze praćenja i faze probira te 3. i 2. faze praćenja potvrđene su i u modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pranje ruku, TEWL nadlanice u vremenskoj točki u odnosu na koju je gledan porast te mjesto školovanja. Daljnjom analizom TEWL-a nadlanice uočeno je da je porast vrijednosti TEWL-a nadlanice od faze probira do 3. faze praćenja veći od 5 jedinica češće povezan s pojavom kliničkih kožnih promjena u 3. fazi praćenja u odnosu na one s porastom do 5 jedinica, što je potvrđeno u regresijskom modelu koji je dodatno kontroliran za mjesto školovanja. Ovaj rezultat je značajan jer smo na taj način dobili svojevrsnu graničnu vrijednost TEWL-a nadlanice koja nam može pomoći u detektiranju osoba koje imaju povećan rizik za nastanak PKD-a u daljnjem školovanju i frizerskom radu.

Što se tiče pH kože nadlanice i podlaktice u regresijskim modelima za ponavljana mjerenja kontroliranom za temperaturu i vlažnost zraka te mjesto školovanja, sve tri faze praćenja imale su statistički niže vrijednosti pH nadlanice i podlaktice u odnosu na fazu probira, a istu dinamiku pokazuju i rezultati praćenja učenika koji nisu imali kliničke kožne promjene tijekom istraživanja i učenika s kožnim promjenama verificiranim u dvije ili više faza praćenja. Ovakve rezultate pada vrijednosti pH kože nadlaktice i podlaktice u uzorku učenika ne možemo objasniti. Potencijalno se radi o utjecaju godišnjih doba, gdje su mjerenja u fazi probira provedena u jesenskom i zimskom razdoblju, na početku školske godine gdje je koža pojačano izložena utjecaju hladnoće te su posljedično i vrijednosti pH kože bile više nego u proljetnim i ljetnim mjesecima (213). Na 3. praćenju su ispitanici kojima su tada uočene kliničke kožne promjene, a kliničke kožne promjene nisu imali ranije tijekom školovanja, imali viši pH nadlanice u odnosu na one koji nikada nisu imali kožne promjene ($p = 0,022$), a ova razlika je

potvrđena u modelima kontroliranim za temperaturu i vlažnost zraka, pranje ruku te mjesto školovanja. Dodatno je uočeno da su učenici koji su imali porast vrijednosti pH nadlanice od 1. do 2. faze praćenja veći od 0,2 češće imali kliničke kožne promjene u 3. fazi praćenja u odnosu na one s porastom manjim ili jednako 0,2 ($p = 0,015$), što međutim nije potvrđeno u analizama kontroliranim za mjesto školovanja.

U fazi probira vrijednosti TEWL-a i pH nadlanice bile su značajno pozitivno povezane s kliničkim kožnim promjenama i OHSI-jem, upućujući na ove parametre kao rane pokazatelje upale kože i oštećenja kožne barijere, što je u ranijim radovima sugerirano za TEWL (106, 157, 194). Analizom povezanosti vrijednosti pH i TEWL-a kože u fazi probira s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa tijekom školovanja, uz kontrolu za temperaturu i vlažnost zraka u fazi probira, spol, pušenje, indeks tjelesne mase i kožne simptome u fazi probira, nađeno je da je viši pH u fazi probira bio značajno povezan s pojavom simptoma PKD-a tijekom školovanja. Pritom je procijenjeno da su oni učenici koji su razvili simptome tijekom školovanja imali za 0,16 viši pH nadlanice te za 0,13 viši pH podlaktice na početku školovanja u odnosu na one koji nisu razvili simptome tijekom školovanja. Iz toga se može zaključiti da učenici koji imaju viši pH kože na neki način imaju i osjetljiviju kožu, što je primjerice u skladu sa studijama gdje je dokazano da osobe s atopijskim dermatitisom imaju pH kože 0,1 - 0,9 jedinica viši nego zdrave kontrole (214). Što se tiče prediktivne vrijednosti bazalnog TEWL-a, postoje eksperimentalne studije gdje se pokazalo da je mjerenje TEWL-a koristan indikator funkcije kožne barijere: Murahata i sur. (1986.) (215) mjerili su TEWL prije i nakon iritacije kože sapunom te dokazali da visok inicijalni TEWL može biti pokazatelj sklonosti iritacije kože; u studijama Tupker i sur. (1989.) (102) i Agner. i sur. (1991.) (216) dobiveni su jednaki rezultati, a u obje studije je viši TEWL prije iritacije kože natrijevim lauril sulfatom bio dobar pokazatelj osjetljivosti kože na slabe iritanse. U našoj studiji, TEWL u fazi probira nije bio povezan s pojavom PKD-a, sukladno studiji na nizozemskim frizerskim učenicima gdje također nije bilo potvrđeno da je viši TEWL pri upisu u frizerske škole indikator rizika za razvoj PKD-a (96). Iz ovoga bi se moglo zaključiti da je u strogo kontroliranim uvjetima u eksperimentalnim studijama viši TEWL dobar pokazatelj sklonosti iritacije kože, no da u terenskim uvjetima gdje su ispitanici istovremeno izloženi raznim okolišnim uvjetima i štetnostima inicijalni TEWL nema takvu vrijednost.

Zaključno, oba mjerena parametra zaštitne kožne barijere pokazuju povezanost s upalom kože šaka i podlaktica, tj. vrijednosti oba parametra značajno su više kod ispitanika koji imaju kliničke kožne promjene u odnosu na one koji nemaju kožne promjene. TEWL nadlanica se

pokazao pouzdanijim parametrom za praćenje oštećenja zaštitne kožne barijere tijekom školovanja frizera, s obzirom da njegove vrijednosti bez obzira na prisutnost kožnih promjena rastu tijekom praćenja, kao odraz izloženosti kožnim iritansima i alergenima na praktičnoj nastavi. Porast vrijednosti TEWL-a nadlanice tijekom školovanja očekivano je značajno veći kod učenika koji do kraja školovanja razviju simptome PKD-a, a naši rezultati ukazuju da bi porast veći od 5 jedinica tijekom faza praćenja mogao imati prediktivnu vrijednost za pojavu kožnih promjena, što bi moglo biti korisno u sekundarnoj prevenciji PKD-a kod frizerskih učenika i drugih učenika rizičnih zanimanja. pH kože nadlanice i podlaktice daje manje konzistentne podatke za praćenje kožnih promjena kod frizerskih učenika, ali za razliku od TEWL-a, više vrijednosti pH kože nadlanice i podlaktice na početku školovanja pokazale su se prediktivnima za pojavu PKD-a tijekom školovanja. Možemo spekulirati da bi u prevenciji PKD-a mjerenje pH kože na početku školovanja frizera moglo biti korisno kao svojevrsan probir kako bi se detektirali učenici s višim pH kože prije kontakta s profesionalnim alergenima i iritansima te da bi takvi učenici mogli biti pod posebnom pažnjom učitelja i liječnika te kandidati za opsežniju edukaciju o zaštiti kože pri radu i prevenciji PKD-a. Nažalost, iz naših rezultata se ne može razlučiti granična prediktivna vrijednost pH kože koja označava povećan rizik za razvoj PKD-a.

6.6. Čimbenici rizika radnoga okoliša

Učenici su tijekom sve 3 faze praćenja u prosjeku provodili 12 dana mjesečno na praktičnoj nastavi i prosječno 7 sati dnevno u dane kada su imali praktičnu nastavu. Visok postotak učenika s kliničkim kožnim promjenama šaka i zapešća u svakoj fazi praćenja navodi poboljšanje kožnih promjena kada nema nastave (čak 50% učenika u 3. fazi praćenja) te također i visok postotak učenika prijavljuje pogoršanje kožnih promjena tijekom praktične nastave (45% u 3. fazi praćenja), što je u skladu s dijagnozom profesionalnih kožnih bolesti koje se tipično pogoršavaju kod rada, odnosno kod izloženosti profesionalnim štetnim tvarima, a poboljšavaju kada nema izloženosti. Što se tiče izostanaka s praktične nastave, u 3. fazi praćenja 8% učenika s kožnim promjenama izostalo je s nastave, što nije pozitivan trend te bi se na takve slučajeve svakako trebala obratiti pažnja u smislu što ranije dijagnostike profesionalne bolesti i dodatne edukacije o zaštiti kože na radu te eventualnoj potrebi promjene obrazovnog programa. U našoj studiji 11% učenika ispisalo se iz frizerske škole tijekom trogodišnjeg obrazovanja, što se može usporediti s danskim frizerskim učenicima kojih se ispisalo 21,8% nakon trogodišnjeg obrazovanja, s time da je u danskoj studiji 12,9% učenika odlučilo napustiti

frizerski posao nakon što su završili frizersko obrazovanje (155), za što mi trenutačno nemamo podatke. Prema drugoj danskoj studiji u kojoj su godinama nakon završetka škole kontaktirani frizeri, 44,3% je izjavilo da više ne radi u frizerskoj profesiji te da je kronični dermatitis šaka najviše doprinio odluci o napuštanju te profesije (217).

Rezultati pokazuju povezanost pojave kliničkih kožnih simptoma s pranjem ruku više od 20 puta na dan, što potvrđuje od ranije poznatu činjenicu da je pranje ruku više od 20 puta na dan rizični čimbenik za iritaciju kože (169). Također, i u njemačkoj POSH studiji gdje su se frizerski učenici pratili tijekom cijelog školovanja, rad u mokrom je bio glavni rizični čimbenik za razvoj iritativnog kontaktnog dermatitisa (128). U studiji na australskim frizerskim učenicima manje od 15% učenika prepoznalo je utjecaj rada u mokrom kao potencijalni rizik za nastanak PKD-a (218) te je evidentno potrebna edukacija učenika o rizicima rada u mokrom, uz sva ostala područja gdje je edukacija manjkava.

Vidljivo je da tijekom školovanja prilikom obavljanja glavnih frizerskih radnji raste broj učenika koji ispiru boju s kose, boje kosu i šišaju kosu, dok broj učenika koji čiste radno mjesto i alate te dezinficiraju alate pada (Slika 10). Ovakav slijed je logičan jer kako stječu sve više znanja, učenici više vremena provode obavljajući zahtjevnije i kompliciranije frizerske radnje, a sve manje čiste radno mjesto i frizerske alate što je uglavnom zaduženje početnika u frizerskom poslu. Niti za jednu frizersku radnju (pranje kose, ispiranje boje s kose, bojanje kose, čišćenje alata, suho šišanje, mokro šišanje, oblikovanje kose, dezinfekcija alata, čišćenje radnoga mjesta) nije nađena češća pojava kožnih promjena uz češće obavljanje neke radnje.

Iako tijekom školovanja raste upotreba zaštitnih rukavica kod bojanja kose, ispiranja boje s kose, dezinfekcije alata, čišćenja alata i čišćenja radnoga mjesta, udio učenika koji su nosili rukavice prilikom obavljanja najrizičnijih frizerskih radnji u 1., 2., i 3. fazi praćenja bio je relativno visok za bojanje kose (86%; 91%; 91%), nizak za pranje kose (8%; 11%; 9%) te polovičan za ispiranje boje s kose (50%; 40%; 45%). Ovakvi rezultati u skladu su s rezultatima ranije studije na hrvatskim frizerskim učenicima trećeg razreda školovanja gdje je većina učenika (91%) izjavila da nose rukavice prilikom bojanja kose, no manje od polovice njih (45%) prijavilo je da nosi rukavice tijekom ispiranja boje s kose, a najmanje njih tijekom pranja kose (4%) (148). Zasigurno i navike odraslih frizera o nošenju rukavica koje se prenose na mlađe naraštaje ne pridonose nošenju rukavica. U studiji na hrvatskim frizerima pokazalo se da se rukavice najviše koriste prilikom tretiranja kose kemikalijama (88%), a najmanje prilikom pranja kose (13%) (149). Jedan od razloga nenošenja rukavica svakako je i negativan stav da rukavice ometaju u frizerskom poslu te je primjerice u Ujedinjenom Kraljevstvu 44% učenika

izjavilo da smatraju da ih nošenje rukavica ometa u poslu (151). U navedenoj studiji razlozi za nenošenje rukavica bili su čupanje klijentove kose pri pranju i ispiranju kose, nemogućnost provjere temperature vode, neodgovarajuća veličina i sklizavost rukavica. Sličan stav imaju i hrvatski frizeri jer je 31,9% ispitanika korištenje rukavica navelo kao problem, a njih 62,9% je reklo da rukavice ograničavaju osjet opipa (149). Učenici navode da najviše koriste jednokratne rukavice (vinilne, nitrilne i lateks rukavice) prilikom frizerskih radnji, a jedino u 3. fazi praćenja kod bojanja kose u dosta velikom postotku (28%) koriste kućanske ili PVC rukavice. I druge studije upućuju na problem nepravilne upotrebe frizerskih rukavica, što je i utvrđeno u danskoj studiji gdje je 100% učenika neadekvatno primijenilo rukavice (219). Još jedan problem koji je primijećen je taj da frizeri i frizerski učenici često više puta koriste jednokratne rukavice (218).

U studiji švedskih znanstvenika gdje se mjerilo prodiranje frizerskih kemikalija (PPD-a, toluen-2,5-diaminsulfata i rezorcinola) kroz lateks rukavice, PVC rukavice i nitrilne rukavice, nađeno je da su PVC rukavice pružale najmanju zaštitu od PPD-a i rezorcinola (145). Uzimajući u obzir jaki senzibilizirajući potencijal lateksa i činjenicu da rukavice od lateksa prijanjaju uz kosu i čupaju je te su klijentima neugodne, nitrilne rukavice smatraju se najboljim izborom za zaštitu pri izvođenju frizerskih radnji (177, 220). Stoga bi učenike i nastavnike trebalo educirati o vrstama rukavica te razini zaštite koju one pružaju, posebice prilikom najrizičnijih radnji, kao što je bojanje kose. Pri tome je poželjno imati na umu da je dokazano da sve radnje koje se koriste kod bojanja kose (ne samo nanošenje boje, nego i ispiranje boje s kose te šišanje obojane kose) doprinose ukupnoj izloženosti kože štetnim kemikalijama (221).

Dodatni potencijalni prijedlog za prevenciju upale kože je korištenje proizvoda za kožu koji imaju niži pH, koji je sličniji pH zdrave kože te se tako ne bi oštećivala kožna barijera (222). Ako već nije moguće koristiti frizerske preparate odgovarajućeg pH, onda je barem moguće pokušati koristiti kreme za njegu kože s nižim pH. Postoje studije koje potvrđuju ovakav pristup, gdje je snižavanjem pH kože koristeći emolijente s nižim pH postignuta smanjena osjetljivost na iritaciju kože (213, 214).

6.7. Povezanost ostalih konstitucijskih značajki i okolišnih čimbenika s pojavom profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa

Od ostalih konstitucijskih značajki i općih okolišnih čimbenika koji su ispitani (spol, pušenje, indeks tjelesne mase, prisutnost kliničkih kožnih promjena u fazi probira, atopijski dermatitis, obiteljska kožna atopija), jedino su prisutnost kliničkih kožnih promjena u fazi probira i indeks tjelesne mase bili značajno povezani s pojavom simptoma PKD-a tijekom školovanja u univarijantnim analizama i multivarijantnom modelu, pri čemu je veći rizik primijećen kod ispitanika s kliničkim kožnim promjenama u fazi probira te kod ispitanika s normalnim indeksom tjelesne mase u odnosu na one s nižim indeksom tjelesne mase. Pitanje povezanosti indeksa tjelesne mase s pojavom kožnih bolesti nije jasno. U radu Loffler i sur. nije nađena korelacija između indeksa tjelesne mase i narušene funkcije kožne barijere nakon nanošenja natrijevog lauril sulfata (225). I za druge kožne bolesti pitanje povezanosti indeksa tjelesne mase je kontroverzno. Postoje istraživanja gdje je dokazana povezanost višeg indeksa tjelesne mase i postojanja celulitisa i karbunkula (226) te keratosis pilaris (227), dok za povezanost atopijskog dermatitisa i indeksa tjelesne mase nije nađena statistička značajnost (228).

U fazi probira vidljiv je relativno visok postotak učenika (23,86%) koji su izjavili da puše jednu ili više cigareta na dan, no analizom nije nađeno da je pušenje značajno povezano s pojavom simptoma PKD-a tijekom školovanja u našem uzorku frizerskih učenika. Podaci o povezanosti pušenja i nastanka PKD-a su nejasni, primjerice, u studiji s njemačkim frizerskim učenicima utvrđeno je da pušenje 5 cigareta na dan predstavlja rizik za nastanak iritacije kože s graničnom značajnošću (129), dok u nekim novijim studijama nije nađena povezanost jednogodišnje prevalencije dermatitisa šaka i pušenja cigareta (229).

U svim modelima analize preživljenja, veći rizik za pojavu PKD-a imali su učenici s kliničkim kožnim promjenama u fazi probira, zatim učenici s atopijskim dermatitisom te učenici koji su u fazi probira izjavili da su prali ruke više od 20 puta dnevno. Od ranije je poznato da rad u mokrom uvelike povećava prevalenciju dermatitisa ruku kod frizera (126, 230). U ranije navedenim studijama na danskim frizerskim učenicima (197) te na australskim frizerskim učenicima (152), također je utvrđeno da osobe s atopijskim dermatitisom imaju značajno viši rizik za nastanak PKD-a, no u australskoj studiji je utvrđen viši rizik za razvoj PKD-a i kod osoba s astmom i alergijskim rinitisom, što u našoj studiji nije utvrđeno. Spol, pušenje i obiteljska kožna atopija nisu bili povezani s rizikom pojave PKD-a, što je u skladu sa studijom na danskim frizerskim učenicima gdje također nije dokazana povezanost pušenja i spola na

nastanak PKD-a (197). Ovi rezultati samo potvrđuju potrebu za time da se pokuša smanjiti broj učenika s atopijskim dermatitisom koji upisuju program obrazovanja za frizera, kao što je već ranije iznijeto, što je moguće detaljnijim pregledima učenika prije upisa i pravovremenim upozoravanjem djece s atopijskim dermatitisom i njihovih roditelja o rizicima za nastanak kožnih bolesti.

Što se tiče povezanosti čimbenika rizika radnoga okoliša i pojave PKD-a, u ovome istraživanju nisu nađene značajne povezanosti učestalosti rizičnih frizerskih radnji i nošenja rukavica sa simptomima PKD-a. Također, nije bilo značajne povezanosti mjesečnog broja sati provedenog na praksi sa simptomima PKD-a, kao ni povezanosti između vremena provedenog na praksi od početka školovanja s pojavom PKD-a. Budući da za frizerske učenike nismo pronašli slične analize u dostupnoj literaturi, ovi rezultati se mogu usporediti s rezultatima studije na danskim frizerima gdje je nađeno da frizeri s dermatitisom više nose rukavice i koriste ih češće za pranje kose od kolega koji nemaju dermatitis, u studiji se pretpostavlja da frizeri češće počnu nositi rukavice nakon što razviju dermatitis (147). Slično potvrđuju i rezultati studije na hrvatskim frizerima (149) u kojoj frizeri navode češće nošenje rukavica u starijoj dobi s dužim radnim stažem.

Ovakvi rezultati govore u prilog tome da je teško izdvojiti samo jednu frizersku radnju kao najrizičniju za nastanak PKD-a, jer na nastanak PKD-a utječu mnogi čimbenici te je etiologija te bolesti splet međudjelovanja više konstitucijskih i okolišnih čimbenika.

6.8. Ograničenja istraživanja

Glavno ograničenje ovoga istraživanja je budući da se radilo o terenskom epidemiološkom istraživanju, uvjeti pri mjerenjima parametara kožne barijere nisu uvijek mogli biti isti te su postojale razlike pri temperaturi i vlažnosti zraka kod mjerenja u pojedinim školama i gradovima. Nadalje, u fazama praćenja istraživanja nisu svi učenici bili dostupni za ponovni pregled i mjerenja, zbog opravdanih izostanaka iz škole, ispisivanja iz škole ili pada razreda tako da je postojalo osipanje učenika po pojedinim fazama praćenja, što je kao i vremenske prilike kod mjerenja, bilo očekivano za ovakvu vrstu epidemiološkog istraživanja. Zatim, iz razloga što nisu svi učenici koji su imali kožne simptome pristali na epikutano testiranje, a može se pretpostaviti da određen broj učenika s težim oblikom kožnih promjena nije bio prisutan tijekom naših faza praćenja, nije moguće procijeniti točnu incidenciju i prevalenciju profesionalnog alergijskog kontaktnog dermatitisa kod frizerskih učenika, jednako kao niti incidenciju i prevalenciju profesionalnog iritativnog kontaktnog dermatitisa koji se definira

prisutnošću kožnih promjena s negativnim epikutanim testom. Također, imali smo nažalost i jednu nepredviđenu okolnost, a ta je da je tijekom zadnje, 3. faze praćenja u proljeće 2020. godine započela pandemija SARS-CoV-2 virusa te nas je to omelo u prikupljanju podataka za sve učenike u svim frizerskim školama uključenima u istraživanje u 3. fazi praćenja.

6.9. Prednosti i značaj istraživanja

Glavna prednost ovoga istraživanja je u tome što je, koliko nam je poznato pregledom dostupne literature, ovo prvo istraživanje gdje je provedeno epikutano testiranje frizerskih učenika profesionalnim kontaktnim alergenima u prospektivnoj studiji na terenu gdje su testirani učenici nakon razvoja kožnih promjena te jedno od rijetkih istraživanja gdje je uopće provedeno epikutano testiranje frizerskih učenika po školama. Istraživanja gdje se spominje epikutano testiranje na frizerskim učenicima u školama su: presječna studija na poljskim učenicima svih razreda školovanja koji su testirani bez obzira na postojanje kožnih simptoma (153), studija iz rada Smit i sur. (1994.) (96), gdje je testirana većina frizerskih učenika bez obzira na kožne promjene, no bez rezultata za pojedinačne kontaktne alergene te istraživanje iz rada Van Der Burg (1986.) (158) gdje su epikutano testirani svi učenici na početku školovanja. Našim rezultatima je dokazana senzibilizacija frizerskih učenika na profesionalne kontaktne alergene već od rane faze školovanja za zanimanje frizera. Druga prednost se sastoji u prospektivnom terenskom dizajnu studije gdje su učenici praćeni od upisa u strukovnu školu do završetka školovanja, s praćenjem na kraju svake školske godine, budući da je nađeno da je sličan oblik prospektivnog praćenja frizerskih učenika za vrijeme njihovog školovanja, pregledom dostupne literature na engleskom jeziku, proveden samo u nekolicini inozemnih studija (88, 96, 128). Treba napomenuti i da je uzorak kontroliran za postojanje polimorfizama gena za filagrin kod učenika te da je genetskom analizom povezanost između PKD-a i polimorfizama gena za filagrin isključena u ovom uzorku frizerskih učenika. Zaključno, analizom svih parametara prikupljenih iz 4 faze ovoga istraživanja i njihovim međusobnim odnosima su potvrđeni i dokazani čimbenici rizika za razvoj PKD-a tijekom školovanja kod frizerskih učenika: postojanje atopijskog dermatitisa, pranje ruku više od 20 puta dnevno na prethodnom pregledu te viši pH nadlanice na početku školovanja. Nadalje, porast vrijednosti TEWL-a nadlanica > 5 g/m²/h kod frizerskih učenika od upisa do kraja frizerskog obrazovanja mogao bi se smatrati graničnom vrijednošću porasta TEWL-a nadlanice koji upućuje na osobu s povećanom vjerojatnošću nastanka PKD-a.

Spomenuti čimbenici rizika koji su se pokazali najznačajnijima, mogli bi pomoći kod primarne i sekundarne prevencije PKD-a kod frizerskih učenika, odnosno obraćanjem pažnje na ove parametre prilikom pregleda učenika prije upisa u školovanje i mjerenjem TEWL-a nadlanica tijekom školovanja mogli bi se izdvojiti oni pojedinci s povećanim rizikom za nastanak PKD-a te bi se takve učenike moglo preusmjeriti u druga zanimanja s manjim rizikom za nastanak PKD-a ili mogu biti kandidati za detaljnije praćenje stanja kože i za opsežniju edukaciju što se tiče zaštite kože.

7. ZAKLJUČAK

1. Dokazani čimbenici rizika za nastanak PKD-a na početku školovanja su: atopijski dermatitis, postojanje kožnih promjena i viši pH kože nadlanica. Porast TEWL-a nadlanica veći od 5 g/m²/h mogao bi imati prediktivnu vrijednost za pojavu PKD-a tijekom školovanja. Teško je izdvojiti samo jednu frizersku radnju kao najrizičniju za nastanak PKD-a, jer na nastanak PKD-a utječu mnogi čimbenici i etiologija PKD-a rezultat je međudjelovanja više konstitucijskih i okolišnih čimbenika.

2. Ukupna trogodišnja prevalencija profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa, odnosno svih učenika tijekom cijelog istraživanja koji su u nekoj fazi praćenja (1., 2., i 3. faza praćenja) imali jednu ili više kožnih promjena uočenih prilikom kliničkog pregleda kože šaka i zapešća iznosi 50,3%. Stopa incidencije profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa tijekom istraživanja iznosi 32,3/100 osoba po godini.

3. Polimorfizmi gena za filagrin u hrvatskoj populaciji ne predstavljaju značajan rizični čimbenik nastanka PKD-a tijekom školovanja za rizična zanimanja poput frizerskog budući da je u cijelom uzorku učenika s visokom prevalencijom kožnih promjena na šakama i zapešćima tijekom školovanja (50,3%) potvrđena samo jedna učenica s mutacijom gena za filagrin.

4. Parametri zaštitne kožne barijere, TEWL i pH kože, pokazuju povezanost s upalom kože nadlanica i podlaktica, tj. vrijednosti oba parametra značajno su više kod ispitanika koji imaju kliničke kožne simptome u odnosu na one koji nemaju kožnih simptoma. TEWL nadlanica se pokazao pouzdanijim parametrom za praćenje oštećenja zaštitne kožne barijere tijekom školovanja frizera, s obzirom da njegove vrijednosti bez obzira na prisutnost kožnih simptoma rastu tijekom praćenja kao odraz izloženosti kožnim iritansima i alergenima na praktičnoj nastavi.

5. Na početku školovanja vrlo visok postotak učenika prijavio je postojanje jedne ili više atopijskih bolesti (alergijska astma i/ili alergijski rinitis i/ili atopijski dermatitis), s time da su u program školovanja za frizera upisani učenici s prijavljenim atopijskim dermatitisom koji se smatra rizičnim čimbenikom za razvoj PKD-a, što je dokazano i u ovom istraživanju.
6. Utvrđena je dinamika sukladna profesionalnim bolestima kod značajnog udjela učenika s kliničkim kožnim promjenama, tj. poboljšanje kožnih promjena kada nije bilo nastave i pogoršanje kožnih promjena tijekom nastave. Gotovo tri četvrtine učenika od ukupnog broja učenika s pozitivnom reakcijom na epikutanom testiranju bilo je senzibilizirano na profesionalne kontaktne alergene, najčešće PPD i amonijev persulfat, što ukazuje da senzibilizacija na profesionalne alergene nastupa vrlo rano tijekom školovanja za frizersko zanimanje.
7. Frizerski učenici tijekom nastave nedostatno koriste zaštitne rukavice prilikom obavljanja rizičnih radnji, a često su korištene rukavice neprikladne vrste (rukavice za kućanstvo, PVC rukavice, lateks rukavice).
8. Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da se trebaju poboljšati preventivni pregledi učenika prije upisa u frizerske škole kako bi se smanjio broj učenika s rizičnim čimbenicima koji upisuju ovaj obrazovni program. Također, postoji potreba i za pojačanom edukacijom svih učenika o pravilnoj zaštiti kože tijekom obavljanja frizerskog posla, a posebice učenika koji razvijaju kožne promjene na šakama i zapešćima tijekom školovanja.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost konstitucijskih značajki pojedinca i čimbenika rizika radnoga okoliša koji utječu na pojavu i tijek profesionalnoga kontaktnoga dermatitisa (PKD) u frizerskih učenika.

U istraživanje je uključeno 408 frizerskih učenika iz 25 gradova u Republici Hrvatskoj koji su ispitani na početku školovanja i praćeni u 3 faze na kraju svake školske godine. Protokol istraživanja uključivao je upitnike s pitanjima o samoprijavljenim simptomima dermatitisa šaka i atopije te radnim uvjetima, kliničku evaluaciju kožnih promjena pomoću *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index*-a (OHSI), genotipizaciju polimorfizama gena za filagrin (FLG), mjerenje transepidermalnog gubitka vode (TEWL) i pH kože te epikutano testiranje učenika s kožnim promjenama koje su trajale 3 mjeseca ili dulje.

Stopa incidencije PKD-a iznosila je 32,3/100 osoba po godini, dok je ukupna trogodišnja prevalencija PKD-a bila 50,3%. Samo jedna učenica imala je mutaciju gena za FLG te ove mutacije nisu utvrđene rizičnim čimbenikom nastanka PKD-a. Na početku školovanja 45,73% učenika prijavilo je postojanje atopijskih bolesti, a njih 7,38% atopijski dermatitis (AD). Kod 71,4% učenika s pozitivnom reakcijom na epikutanom testiranju utvrđena je kontaktna senzibilizacija na profesionalne alergene već tijekom školovanja za frizersko zanimanje. Dokazani čimbenici rizika za nastanak PKD-a na početku školovanja su: AD, postojanje kožnih promjena i viši pH kože nadlanica. Porast TEWL-a nadlanica veći od 5 g/m²/h mogao bi imati prediktivnu vrijednost za pojavu PKD-a tijekom školovanja. Uočeno je da učenici nedostatno koriste zaštitne rukavice prilikom obavljanja rizičnih frizerskih radnji. Sve navedeno ukazuje na potrebu za poboljšanjem preventivnih pregleda učenika te pojačanom edukacijom o pravilnoj zaštiti kože na radu.

Ključne riječi: profesionalni kontaktni dermatitis; frizerski učenici; polimorfizmi gena za filagrin; pH kože; transepidermalni gubitak vode; epikutano testiranje

9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV NA ENGLESKOM JEZIKU (SUMMARY)

Interaction of constitutional and occupational risk factors on the incidence of occupational contact dermatitis in hairdressing apprentices during vocational training

Zrinka Franić, 2021

The aim of this study was to determine the relationship between the constitutional characteristics of the individual and occupational risk factors that affect the occurrence and course of occupational contact dermatitis (OCD) in hairdressing apprentices.

The research included 408 hairdressing apprentices from 25 towns in the Republic of Croatia who were examined at the beginning of education and monitored in 3 phases at the end of each school year. The study protocol included questionnaires with questions on self-reported symptoms of hand dermatitis, atopy and working conditions, clinical evaluation of skin changes using the *Osnabrueck Hand Eczema Severity Index* (OHSI), genotyping of filaggrin (FLG) gene polymorphisms, transepidermal water loss (TEWL) and skin pH measurement and patch testing of students with skin changes lasting 3 months or longer.

The OCD incidence rate was 32.3/100 persons per year, while the total three-year prevalence of OCD was 50.3%. Only one student had a mutation of the FLG gene, therefore these mutations were not identified as a risk factor for OCD. At the beginning of education, 45.73% of apprentices reported the existence of atopic diseases, and 7.38% of them atopic dermatitis (AD). In 71.4% of apprentices with a positive reaction to patch testing, contact allergy to occupational allergens was established already during training for the hairdressing profession. Proven risk factors for the development of OCD at the beginning of education were: AD, presence of skin changes and higher hand skin pH. An increase in hand TEWL greater than 5 g/m²/h could have a predictive value for the occurrence of OCD during schooling. It was noticed that students did not use protective gloves often enough when performing risky hairdressing activities. All of the above indicates the need to improve preventive examinations of apprentices and education on proper skin protection at work.

Keywords: occupational contact dermatitis; hairdressing apprentices; filaggrin gene polymorphisms; skin pH; transepidermal water loss; patch testing

10. POPIS LITERATURE

1. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kränke B, Jung K, i sur. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int.* 2014;23(4):126-138.
2. Lipozenčić J. Dermatitisi. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
3. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(1):99-109.
4. Bernstein DI. Contact Dermatitis for the Practicing Allergist. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):652-8.
5. Kasemsarn P, Bosco J, Nixon RL. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin Diseases. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:135-43.
6. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Marušić M, Taradi M i sur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
7. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):300-13.
8. Lipozenčić J, Lugović L, Ljubojević S. Kontaktni alergijski dermatitis. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
9. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Žužul K, Švigir A. Contact allergy: an update. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(3):419-28.
10. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019;80(2):77-85.

11. Gosnell AL, Schmotzer B, Nedorost ST. Polysensitization and individual susceptibility to allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2015;26(3):133-5.
12. Pesonen M, Jolanki R, Laresse Filon F, et al. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe-analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002-2010. *Contact Dermatitis*. 2015;72(3):154-63.
13. Turčić P, Marinović Kulišić S. Kontaktni alergijski dermatitis. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
14. European Commission. Scientific Committee on Consumer Safety. OPINION ON Methylisothiazolinone (MI) (P94) Submission II (Sensitisation only). Adopted 4th plenary meeting on December 12, 2013. [pristupljeno 05.05.2021.] Dostupno na: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf.
15. Ljubojević Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić Samoščanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermatitis*. 2018;79(3):162-7.
16. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):61-76.
17. Macan J, Kujundžić Brkulj M, Herman M, Samardžić T. Profesionalne bolesti kože u frizerskom zanimanju - Medicinski referentni dokument. Hrvatski prijevod dokumenta: Sonsmann F, Beaumann A, Wilke A, John S M, Sulphorst B. Occupational skin diseases in the hairdressing trade - Medical reference document. EU Project SafeHair 2.0, University of Osnabruck, 2011. [pristupljeno 05.05.2021.] Dostupno na: https://www.imi.hr/wp-content/uploads/2016/08/SafeHair_dokument-5.pdf
18. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
19. Usatine RP, Riojas M. Diagnosis and management of contact dermatitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(3):249-55.

20. Schwensen JF, Menné T, Johansen JD. The combined diagnosis of allergic and irritant contact dermatitis in a retrospective cohort of 1000 consecutive patients with occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2014;71(6):356-63.
21. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. *Australas J Dermatol*. 2008;49(1):1-9.
22. Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):909-14.
23. Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD. Epidermal damage induced by irritants in man: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol*. 1989;93(5):695-9.
24. Coenraads PJ, Bleumink E, Nater JP. Susceptibility to primary irritants: age dependence and relation to contact allergic reactions. *Contact Dermatitis*. 1975;1(6):377-81.
25. Grove GL, Duncan S, Kligman AM. Effect of ageing on the blistering of human skin with ammonium hydroxide. *Br J Dermatol*. 1982;107(4):393-400.
26. Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI. Cutaneous sodium lauryl sulphate irritation potential: age and regional variability. *Br J Dermatol*. 1990;123(5):607-13.
27. Meding B. Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis*. 2000;43(2):65-71.
28. Lodén M. Effect of moisturizers on epidermal barrier function. *Clin Dermatol*. 2012;30(3):286-96.
29. Serup J. A double-blind comparison of two creams containing urea as the active ingredient. Assessment of efficacy and side-effects by non-invasive techniques and a clinical scoring scheme. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;177:34-43.
30. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J i sur. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(1):1-22.
31. Rashid RS, Shim TN. Contact dermatitis. *BMJ*. 2016;30:353:i3299.
32. Bogadi Šare A, Bubaš M, Kerner I, Macan J, Pejnović N, Skroza D. Pristup profesionalnim bolestima kože u medicini rada. Zagreb: Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i

sigurnost na radu, Hrvatsko društvo za medicinu rada Hrvatskog liječničkog zbora, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada; 2014.

33. Belsito DV. Occupational contact dermatitis: etiology, prevalence, and resultant impairment/disability. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):303-13.
34. Chu C, Marks JG Jr, Flamm A. Occupational Contact Dermatitis: Common Occupational Allergens. *Dermatol Clin.* 2020;38(3):339-49.
35. Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Recent Trends in Occupational Contact Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):43.
36. Soltanipoor M, Kezic S, Sluiter JK, Rustemeyer T. The effectiveness of a skin care program for the prevention of contact dermatitis in health care workers (the Healthy Hands Project): study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):92.
37. Kiely LF, Moloney E, O'Sullivan G, Eustace JA, Gallagher J, Bourke JF. Irritant contact dermatitis in healthcare workers as a result of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):142-4.
38. Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JP, Johansen JD. Occupational allergic contact dermatitis diagnosed by a systematic stepwise exposure assessment of allergens in the work environment. *Contact Dermatitis.* 2013;69(3):153-63.
39. Friis UF, Menné T, Schwensen JF, Flyvholm M, Bonde JPE, Johansen JD. Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritants and allergens in the work environment. *Contact Dermatitis.* 2014;110(2):364-70.
40. Diepgen TL. Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(5):297-313.
41. Alfonso JH, Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constandt L, I sur. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe - position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(4):31-43.
42. Wang MZ, Farmer SA, Richardson DM, Davis MD. Patch-testing with hairdressing chemicals. *Dermatitis.* 2011;22(1):16-26.

43. Diepgen TL, Weisshaar E. Contact dermatitis: epidemiology and frequent sensitizers to cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21 Suppl 2:9-13.
44. Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(5):331-8.
45. Macan J, Varnai VM, Maloca I, Kanceljak-Macan B. Increasing trend in atopy markers prevalence in a Croatian adult population between 1985 and 1999. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(12):1756-63.
46. Profesionalne bolesti u Republici Hrvatskoj. [pristupljeno 05.05.2021.] Dostupno na: Profesionalne bolesti u Republici Hrvatskoj – HZJZ (hzzsr.hr)
47. European Agency of Safety and Health at Work. European Risk Observatory Report. Occupational skin diseases and dermal exposure in the European Union (EU-25): policy and practice overview, 2008. [pristupljeno 05.05.2021.] Dostupno na: https://osha.europa.eu/en/node/6875/file_view
48. Lipozenčić J. Uloga kože, razvitak kože, pregled građe i funkcija kože. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
49. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Osnove histologije*. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
50. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008;17(12):1063-72.
51. Jensen JM, Proksch E. The skin's barrier. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(6):689-700.
52. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:8-26.
53. Fluhr JW, Dickel H, Kuss O, Weyher I, Diepgen TL, Berardesca E. Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. *Br J Dermatol*. 2002;146(5):770-6.

54. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, Menné T, Linneberg A. Xerosis is associated with atopic dermatitis, hand eczema and contact sensitization independent of filaggrin gene mutations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):406-10.
55. Kezic S, Visser MJ, Verberk MM. Individual susceptibility to occupational contact dermatitis. *Ind Health.* 2009;47(5):469-78.
56. Fartasch M. Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc Res Tech.* 1997;37(3):193-9.
57. de Jongh CM, Jakasa I, Verberk MM, Kezic S. Variation in barrier impairment and inflammation of human skin as determined by sodium lauryl sulphate penetration rate. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):651-7.
58. Crawford DC, Nickerson DA. Definition and clinical importance of haplotypes. *Annu Rev Med.* 2005;56:303-20.
59. Kwok PY. Methods for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:235-58.
60. Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Kränke B, Hallier E, Ziegler A, Reich K. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2003;48(2):93-8.
61. de Jongh CM, John SM, Bruynzeel DP, Calkoen F, van Dijk FJ, Khrenova L, i sur. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2008;58(5):269-77.
62. Allen MH, Wakelin SH, Holloway D, Lisby S, Baadsgaard O, Barker JN, i sur. Association of TNFA gene polymorphism at position -308 with susceptibility to irritant contact dermatitis. *Immunogenetics.* 2000;51(3):201-5.
63. de Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM, Calkoen F, van Dijk FJ, Voss H, i sur. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):621-7.
64. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009;122(9):1285-94.

65. Steinert PM, Cantieri JS, Teller DC, Lonsdale-Eccles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(7):4097-101.
66. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6.
67. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:1-8.
68. Winge MC, Suneson J, Lysell J, Nikamo P, Liedén A, Nordenskjöld M, et al. Lack of association between filaggrin gene mutations and onset of psoriasis in childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):124-7.
69. Skaaby T, Husemoen LL, Thyssen JP, Meldgaard M, Thuesen BH, Pisinger C, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and incident cancer: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1407-14.
70. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H, Holloway JW, Steck SE, Ewart S, et al. Association of filaggrin variants with asthma and rhinitis: is eczema or allergic sensitization status an effect modifier? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(4):308-18.
71. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;9;339:b2433.
72. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 2):751-62.
73. Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K, Carlsen BC, Meldgaard M, Szecsi PB, et al. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2013;68(5):273-6.
74. Kaae J, Menne T, Carlsen BC, Zachariae C, Thyssen JP. The hands in health and disease of individuals with filaggrin loss-of-function mutations: clinical reflections on the hand eczema phenotype. *Contact Dermatitis*. 2012;67(3):119-24.

75. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, McLean WH, Weidinger S, Calkoen F i sur. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):326-32.
76. Schnuch A, Westphal G, Mossner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy-review and future goals. *Contact Dermatitis.* 2011;64(1):2-23.
77. Ross-Hansen K, Menne T, Johansen JD, Carlsen BC, Linneberg A, Nielsen NH i sur. Nickel reactivity and filaggrin null mutations--evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population. *Contact Dermatitis.* 2011;64(1):24-31.
78. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T, Nielsen NH, Meldgaard M i sur. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1278-85.
79. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, i sur. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol.* 2008;128(6):1430-5.
80. Carlsen BC, Meldgaard M, Hamann D, Hamann Q, Hamann C, Thyssen JP, i sur. Latex allergy and filaggrin null mutations. *J Dent.* 2011;39(2):128-32.
81. Carlsen BC, Thyssen JP, Menné T, Meldgaard M, Linneberg A, Nielsen NH, i sur. Association between filaggrin null mutations and concomitant atopic dermatitis and contact allergy. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(5):467-72.
82. Čepelak I, Dodig S, Filipović Grčić J. Fillagrin - multifunctional protein. *Acta Medica Croat.* 2016;70(2):125-30.
83. Sabolić Pipinić I, Varnai VM, Turk R, Breljak D, Kezić S, Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet.* 2013;40(3):192-8.
84. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, i sur. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1203-9.

85. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, i sur. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet.* 2007;39(5):650-4.
86. van der Oord, Samolin B, Tomaszewska A, Raciborski F, i sur. Filaggrin Gene Defects Are Independent Risk Factors for Atopic Asthma in a Polish Population : A Study in ECAP Cohort. 2011;6(2):2-6.
87. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, Novelli G. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients. *Dermatology.* 2008;216(1):83-4.
88. John SM, Uter W, Schwanitz HJ. Relevance of multiparametric skin bioengineering in a prospectively-followed cohort of junior hairdressers. *Contact Dermatitis.* 2000;43(3):161-8.
89. Milković-Kraus S, Žarković-Muselinović N. Pre-employment screening for contact dermatitis among the pupils of a metal industry school. *Contact Dermatitis.* 1991;24(5):342-4.
90. Milkovic-Kraus S, Macan J. Can pre-employment patch testing help to prevent occupational contact allergy? *Contact Dermatitis.* 1996;35(4):226-8.
91. Alexander H, Brown S, Danby S, Flohr C. Research Techniques Made Simple: Transepidermal Water Loss Measurement as a Research Tool. *J Invest Dermatol.* 2018;138(11):2295-300.
92. Rogiers V; EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14(2):117-28.
93. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):1417-22.
94. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, i sur. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):198-208.
95. Montero-Vilchez T, Segura-Fernández-Nogueras MV, Pérez-Rodríguez I, Soler-Gongora M, Martinez-Lopez A, Fernández-González A, i sur. Skin Barrier Function in

Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity. *J Clin Med.* 2021;10(2):359.

96. Smit HA, van Rijssen A, Vandenbroucke JP, Coenraads PJ. Susceptibility to and incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. *Scand J Work Environ Health.* 1994;20(2):113-21.

97. Schmid K, Broding HC, Uter W, Drexler H. Transepidermal water loss and incidence of hand dermatitis in a prospectively followed cohort of apprentice nurses. *Contact Dermatitis.* 2005;52(5):247-53.

98. Smith HR, Armstrong DK, Holloway D, Whittam L, Basketter DA, McFadden JP. Skin irritation thresholds in hairdressers: implications for the development of hand dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):849-52.

99. Tupker RA: Prediction of irritancy in the human skin irritancy model and occupational setting. *Contact Dermatitis* 2003;49:61–69.

100. Marrakchi S, Maibach HI: Sodium lauryl sulfate-induced irritation in the human face: regional and age-related differences. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:177–80.

101. Freeman S, Maibach H: Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch test with sodium lauryl sulfate and assessed by visual methods, transepidermal water loss, and laser Doppler velocimetry. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:496–502.

102. Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP: The influence of repeated exposure to surfactants on the human skin as determined by transepidermal water loss and visual scoring. *Contact Dermatitis* 1989;20: 108–14.

103. Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N, Basketter D. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(3):124-35.

104. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1990;22(3):164-78.

105. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):261-7.

106. Darlenski R, Sassning S, Tsankov N, Fluhr JW. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(2):295-303.
107. Parra JL, Paye M. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16(3):188-202.
108. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RHH. Lipids in the Skin and pH. *Curr Probl Dermatol.* 2018;54:64-70.
109. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(6):296-302.
110. Vahlquist A: Variations in skin pH during normal and pathological keratinisation. *Retinoids* 1999;139:855-7.
111. Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol.* 2001;117(1):44-51.
112. Elias PM. Stratum corneum architecture, metabolic activity and interactivity with subjacent cell layers. *Exp Dermatol.* 1996;5(4):191-201.
113. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(6):429-33.
114. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):689-93.
115. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Hogh JK i sur. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010;65(7):911-8.
116. O'Regan GM, Kemperman PM, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, Kroboth K i sur. Raman profiles of the stratum corneum define 3 filaggrin genotype-determined atopic dermatitis endophenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):574-80.

117. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;113(5):832-6.
118. Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S. Atopijski dermatitis u odraslih. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
119. Kalogjera L, Baudoin T, Grgić MV. Alergijske bolesti gornjega respiracijskog sustava. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
120. Pavičić F, Butorac-Petanjek B, Popović Grle S, Pavičić D. Astma u odraslih. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
121. Lilja G, Wickman M. Allergy--atopy--hypersensitivity--a matter of definition. *Allergy.* 1998;53(11):1011-2.
122. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):357-61.
123. Milam EC, Jacob SE, Cohen DE. Contact Dermatitis in the Patient with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):18-26.
124. Admani S, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: review of the past decade. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(4):421.
125. Cahill J, Keegel T, Nixon R. The prognosis of occupational contact dermatitis in 2004. *Contact Dermatitis.* 2004;51(5-6):219-26.
126. Lee A, Nixon R. Occupational skin disease in hairdressers. *Australas J Dermatol.* 2001;42(1):1-6.
127. Leino T, Tammilehto L, Hytönen M, Sala E, Paakkulainen H, Kanerva L. Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24(5):398-406.
128. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanzitz HJ. Hand dermatitis in a prospectively-followed cohort of hairdressing apprentices: final results of the POSH study. Prevention of occupational skin disease in hairdressers. *Contact Dermatitis.* 1999;41(5):280-6.

129. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanitz HJ. Prevalence and incidence of hand dermatitis in hairdressing apprentices: results of the POSH study. *Prevention of occupational skin disease in hairdressers. Int Arch Occup Environ Health.* 1998;71(7):487-92.
130. Li LF, Liu G, Wang J. Prevalence and 1-year outcome of facial allergic contact dermatitis in patients patch tested in a university hospital. *Contact Dermatitis.* 2007; 57(3):187-90.
131. Cahill J, Keegel T, Dharmage S, Nugriaty D, Nixon R. Prognosis of contact dermatitis in epoxy resin workers. *Contact Dermatitis.* 2005;52(3):147-53.
132. Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM, Bos JD, Kezić S. Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):104-9.
133. Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S. Altered Penetration of Polyethylene Glycols into Uninvolved Skin of Atopic Dermatitis Patients. *J Invest Dermatol.* 2007;127(1):129-34.
134. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T, Engkilde K. The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy.* 2012;67(9):1157-64.
135. Uehara M, Sawai T. A longitudinal study of contact sensitivity in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989;125(3):366-8.
136. Skudlik C, Dulon M, Wendeler D, John SM, Nienhaus A. Hand eczema in geriatric nurses in Germany--prevalence and risk factors. *Contact Dermatitis.* 2009;60(3):136-43.
137. Bauer A, Bartsch R, Hersmann C, Stadeler M, Kelterer D, Schneider W, I sur. Occupational hand dermatitis in food industry apprentices: results of a 3-year follow-up cohort study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74(6):437-42.
138. Coenraads PJ. Hand eczema is common and multifactorial. *J Invest Dermatol.* 2007;127(7):1568-70.
139. Berndt U, Hinnen U, Iliev D, Elsner P. Hand eczema in metalworker trainees--an analysis of risk factors. *Contact Dermatitis.* 2000;43(6):327-32.

140. Bregnhøj A, Søsted H, Menné T, Johansen JD. Healthy worker effect in hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis*. 2011;64(2):80-4.
141. Bradshaw L, Harris-Roberts J, Bowen J, Rahman S, Fishwick D. Self-reported work-related symptoms in hairdressers. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(5):328-34.
142. Khumalo NP, Jessop S, Ehrlich R. Prevalence of cutaneous adverse effects of hairdressing: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2006;142(3):377-83.
143. Kralj N, Oerte C, Doench NM, Nuebling M, Pohrt U, Hofmann F. Duration of wet work in hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011;84(1):29-34.
144. Cavallo D, Ursini CL, Setini A, Chianese C, Cristaudo A, Iavicoli S. DNA damage and TNFalpha cytokine production in hairdressers with contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2005;53(3):125-9.
145. Lind M, Johnsson S, Meding B, Boman A. Permeability of Hair Dye Compounds Resorcinol through Protective Gloves in Hairdressing. *Ann Occup Hyg*. 2007;51(5):479-85.
146. Jung PK, Lee JH, Baek JH, Hwang J, Won JU, Kim I, i sur. The effect of work characteristics on dermatologic symptoms in hairdressers. *Ann Occup Environ Med*. 2014;26:13.
147. Lysdal SH, Johansen JD, Flyvholm M, Søsted H. A quantification of occupational skin exposures and the use of protective gloves among hairdressers in Denmark. *Contact Dermatitis*. 2012;(11):323-34.
148. Samardžić T, Varnai VM, Bakotic M, i sur. Skin health and safety at work in Croatian hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis*. 2016;75(1):25-31.
149. Kujundžić Brkulj M, Macan J. Skin Protection at Work in Croatian Hairdressers (Results of the Evahair Questionnaire Developed Within the Eu Project „Safehair“). *Arch Ind Hyg Toxicol*. 2013;64(2):295-303.
150. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ. Occupational dermatitis in hairdressing apprentices. Early-onset irritant skin damage. *Curr Probl Dermatol*. 1995;23:49-55.
151. Ling TC, Coulson IH. What do trainee hairdressers know about hand dermatitis? *Contact Dermatitis*. 2002;47(4):227-31.

152. Roberts H, Frowen K, Sim M, Nixon R. Prevalence of atopy in a population of hairdressing students and practising hairdressers in Melbourne, Australia. *Australas J Dermatol.* 2006;47(3):172-7.
153. Krecisz B, Kiec-swierczynska M, Chomiczewska D. Dermatological screening and results of patch testing among Polish apprentice hairdressers. *Contact Dermatitis.* 2011;(10):90-95.
154. Hougaard MG, Winther L, Søsted H, Zachariae C, Johansen JD. Occupational skin diseases in hairdressing apprentices - has anything changed? *Contact Dermatitis.* 2015;72(1):40-6.
155. Foss-Skiftesvik MH, Winther L, Johnsen CR, Zachariae C, Johansen JD. Incidence of skin and respiratory diseases among Danish hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis.* 2017;76(3):160-6.
156. Foss-Skiftesvik MH, Winther L, Johnsen CR, Søsted H, Mosbech HF, Zachariae C, i sur. High occurrence of rhinitis symptoms in hairdressing apprentices. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 ;7(1):43-9.
157. Franić Z, Babić Ž, Bjelajac A, Macan J. Factors related to skin health in hairdressing apprentices from two Croatian regions. *Contact Dermatitis.* 2019;81(4):266-73.
158. van der Burg CK, Bruynzeel DP, Vreeburg KJ, von Blomberg BM, Scheper RJ. Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. I. Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship. *Contact Dermatitis.* 1986;14(5):275-9.
159. Golińska-Zach A, Krawczyk-Szulc P, Wiszniewska M, i sur. Sensitization to occupational allergens in hairdressing apprentices diagnosed already before entering vocational training. *Med Pr.* 2016;67(5):567-75.
160. Bregnhøj A, Søsted H, Menné T, Johansen JD. Exposures and reactions to allergens among hairdressing apprentices and matched controls. *Contact Dermatitis.* 2011;64(2):85-9.
161. Bregnhøj A, Menné T, Johansen JD, Søsted H. Prevention of hand eczema among Danish hairdressing apprentices: an intervention study. *Occup Environ Med.* 2012;69(5):310-6.

162. Valks R, Conde-Salazar L, Malfeito J, Ledo S. Contact dermatitis in hairdressers, 10 years later: patch-test results in 300 hairdressers (1994 to 2003) and comparison with previous study. *Dermatitis*. 2005;16(1):28-31.
163. Gube M, Heinrich K, Dewes P, Brand P, Kraus T, Schettgen T. Internal exposure of hairdressers to permanent hair dyes: a biomonitoring study using urinary aromatic diamines as biomarkers of exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011;84(3):287-92.
164. Pang S, Fiume MZ. Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium Persulfate. *Int J Toxicol*. 2001;20 Suppl 3:7-21.
165. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC, i sur. Final amended report on the safety assessment of Ammonium Thioglycolate, Butyl Thioglycolate, Calcium Thioglycolate, Ethanolamine Thioglycolate, Ethyl Thioglycolate, Glyceryl Thioglycolate, Isooctyl Thioglycolate, Isopropyl Thioglycolate, Magnesium Thioglycolate, Methyl Thioglycolate, Potassium Thioglycolate, Sodium Thioglycolate, and Thioglycolic Acid. *Int J Toxicol*. 2009;28(4 Suppl):68-133.
166. Lind ML. Dermatitis in hairdressers as a problem in chemical control. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(6):457-9.
167. Meisser SS, Altunbulakli C, Bandier J, Opstrup MS, Castro-Giner F, Akdis M, i sur. Skin barrier damage after exposure to paraphenylenediamine. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):619-31.
168. Babić Ž, Kežić S, Macan J. Individual susceptibility to contact sensitization: the role of TNF α 308G>A polymorphism and atopy. *Eur J Dermatol*. 2019;29(1):75-80.
169. Behroozy A, Keegel TG. Wet-work exposure: A main risk factor for occupational hand dermatitis. *Saf Health Work*. 2014;5(4):175-80.
170. Tsai TF, Maibach HI. How irritant is water? An overview. *Contact Dermatitis*. 1999;41(6):311-4.
171. Smith HR, Armstrong DK, Holloway D, Whittam L, Basketter DA, McFadden JP. Skin irritation thresholds in hairdressers: implications for the development of hand dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002;146(5):849-52.

172. Tiedemann D, Clausen ML, John SM, Angelova-Fischer I, Kezic S, Agner T. Effect of glove occlusion on the skin barrier. *Contact Dermatitis*. 2016;74(1):2-10.
173. Kartono F, Maibach HI. Irritants in combination with a synergistic or additive effect on the skin response: an overview of tandem irritation studies. *Contact Dermatitis*. 2006;54(6):303-12.
174. Fartasch M. Wet Work and Barrier Function. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:144-51.
175. Fartasch M, Taeger D, Broding HC, Schöneweis S, Gellert B, Pohrt U, Brüning T. Evidence of increased skin irritation after wet work: impact of water exposure and occlusion. *Contact Dermatitis*. 2012;67(4):217-28.
176. Kujundžić Brkulj M, Macan J. Brinite o sebi! Prevencija kožnih bolesti i ergonomija za frizere. Hrvatski prijevod brošure: Transnational ESF Project "A Close Shave. Take care of yourself!" Skin prevention and ergonomics for hairdressers. Laminated sheets. Coiffure.org by UBK/UCB vzw-asbl, Belgium, 2015. [pristupljeno 05.05.2021.] Dostupno na: <https://www.imi.hr/wp-content/uploads/2016/08/brosura-zaIMI2017-1.pdf>
177. Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Use of protective gloves by hairdressers: A review of efficacy and potential adverse effects. *Contact Dermatitis*. 2020;83(2):75-82.
178. van der Walle HB, Brunsveld VM. Latex allergy among hairdressers. *Contact Dermatitis*. 1995;32(3):177-8.
179. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(8):496-506.
180. Bauer A, Rönsch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar MLA, i sur. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):4414.
181. Papadatou Z, Williams H, Cooper K. Effectiveness of interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis: a quantitative systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(6):1398-417.
182. Uter W, Geier J, Lessmann H, Schnuch A. Is contact allergy to glyceryl monothioglycolate still a problem in Germany? *Contact Dermatitis*. 2006;55(1):54-6.

183. Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):347-51.
184. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):318-23.
185. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Ruëff F. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(31-32):519-24.
186. Susitaival P, Flyvholm MA, Meding B, i sur. Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002): A new tool for surveying occupational skin diseases and exposure. *Contact Dermatitis.* 2003;49(2):70-6.
187. Skudlik C, Dulon M, Pohrt U, Appl KC, John SM, Nienhaus A. Osnabrueck hand eczema severity index - A study of the interobserver reliability of a scoring system assessing skin diseases of the hands. *Contact Dermatitis.* 2006;55(1):42-7.
188. Dulon M, Skudlik C, Nübling M, John SM, Nienhaus A. Validity and responsiveness of the Osnabrück Hand Eczema Severity Index (OHSI): A methodological study. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):137-42.
189. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, i sur. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483-91.
190. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* John Wiley & Sons: New York; 1987.
191. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software.* 2011;45(3):1-67.
192. Kim S, Chang M, Park J. Survival analysis for Hispanic ELL students' access to postsecondary schools: discrete model or Cox regression? *International Journal of Research & Method in Education.* 2018;41(5):514-35.
193. Austin PC. A tutorial on multilevel survival analysis: Methods, models and applications. *International Statistical Review.* 2017;85(2):185–203.

194. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ. An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):266-72.
195. Bregnhøj A, Søsted H, Menné T, Johansen JD. Validation of self-reporting of hand eczema among Danish hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis*. 2011;65(3):146-50.
196. Lipińska-Ojrzanowska A, Walusiak-Skorupa J, Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M. Predicting occupational allergy in culinary and hairdressing apprentices. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(1):68-71.
197. Lind ML, Albin M, Brisman J, i sur. Incidence of hand eczema in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med*. 2007;64(3):191-95.
198. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit*. 2007;13(11):505-9.
199. Stipić-Marković A, Pevec B, Pevec MR, Custović A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica*. 2003;57(4):281-5.
200. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj-Rožmanić Z, Lah-Tomulić K, Vidović I, i sur. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among schoolchildren in the north-west coastal part of Croatia. *J Asthma*. 2013;50(8):810-4.
201. Aberle N, Kljaić Bukvić B, Blekić M, Vučković M, Bardak D, Gudelj A, i sur. Allergic Diseases and Atopy Among Schoolchildren in Eastern Croatia. *Acta Clin Croat*. 2018;57(1):82-90.
202. Jurakic Tonic R, Kezic S, Jakasa I, Ljubojevic Hadzavdic S, Balic A, Petkovic M, i sur. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1789-94.
203. Stenton J, Dahlin J, Antelmi A, Bruze M, Svedman C, Zimerson E, i sur. Patch testing with a textile dye mix with and without Disperse Orange 3. *Contact Dermatitis*. 2020;83(5):387-90.

204. Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG, Doooms-Goossens A, Ducombs G, Lahti A, i sur. Allergic reactions to a hairdressers' series: results from 9 European centres. The European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). *Contact Dermatitis*. 1993;28(3):180-3.
205. Guerra L, Tosti A, Bardazzi F, Pigatto P, Lisi P, Santucci B, i sur. Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali. *Contact Dermatitis*. 1992;26(2):101-7.
206. Schwensen Jakob F. Occupational contact dermatitis in hairdressers: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group, 2002-2011. *Contact Dermatitis*. 2013;67(5):293-7.
207. Thyssen JP, Andersen KE, Bruze M, Diepgen T, Giménez-Arnau AM, Gonçalo M, i sur. p-Phenylenediamine sensitization is more prevalent in central and southern European patch test centres than in Scandinavian: results from a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2009;60(6):314-9.
208. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019 Oct;81(4):227-41.
209. Lyons G, Roberts H, Palmer A, Matheson M, Nixon R. Hairdressers presenting to an occupational dermatology clinic in Melbourne, Australia. *Contact Dermatitis*. 2013;68(5):300-6.
210. Wang X, Ye L, Lai Q, i sur. Altered Epidermal Permeability Barrier Function in the Uninvolved Skin Supports a Role of Epidermal Dysfunction in the Pathogenesis of Occupational Hand Eczema. *Ski Pharmacol Physiol*. 2020;94121(190):94-101.
211. Effendy I, Loeffler H, Maibach HI. Baseline transepidermal water loss in patients with acute and healed irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1995;33(6):371-4.
212. Freeman S, Maibach H. Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch test with sodium lauryl sulfate and assessed by visual methods, transepidermal water loss, and laser Doppler velocimetry. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(3):496-502.

213. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):223-49.
214. Danby SG, Cork MJ. pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2018;54:95-107.
215. Murahata RI, Crowe DM, Roheim JR. The use of transepidermal water loss to measure and predict the irritation response to surfactants. *Int J Cosmet Sci*. 1986;8(5):225-31.
216. Agner T. Basal transepidermal water loss, skin thickness, skin blood flow and skin colour in relation to sodium-lauryl-sulphate-induced irritation in normal skin. *Contact Dermatitis*. 1991;25(2):108-14.
217. Lysdal SH, Søsted H, Andersen KE, Johansen JD. Hand eczema in hairdressers: A Danish register-based study of the prevalence of hand eczema and its career consequences. *Contact Dermatitis*. 2011;65(3):151-8.
218. Nixon R, Roberts H, Frowen K, Sim M. Knowledge of skin hazards and the use of gloves by Australian hairdressing students and practising hairdressers. *Contact Dermatitis*. 2006;54(2):112-16.
219. Oreskov KW, Søsted H, Johansen JD. Glove use among hairdressers: Difficulties in the correct use of gloves among hairdressers and the effect of education. *Contact Dermatitis*. 2015;72(6):362-6.
220. Antelmi A, Young E, Svedman C, Zimerson E, Engfeldt M, Foti C, Bruze M. Are gloves sufficiently protective when hairdressers are exposed to permanent hair dyes? An in vivo study. *Contact Dermatitis*. 2015;72(4):229-36.
221. Lind M-L, Johnsson S, Lidén C, Meding B, Boman A. Hairdressers' skin exposure to hair dyes during different hair dyeing tasks. *Contact Dermatitis*. 2017;77(5):303-10.
222. Kim E, Kim S, Nam GW, Lee H, Moon S, Chang I. The alkaline pH-adapted skin barrier is disrupted severely by SLS-induced irritation. *Int J Cosmet Sci*. 2009;31(4):263-9.
223. Blaak J, Kaup O, Hoppe W, Baron-Ruppert G, Langheim H, Staib P, i sur. A Long-Term Study to Evaluate Acidic Skin Care Treatment in Nursing Home Residents: Impact on Epidermal Barrier Function and Microflora in Aged Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(5):269-79.

224. Berardesca E, Distanto F, Vignoli GP, Oresajo C, Green B. Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *Br J Dermatol.* 1997;137(6):934-8.
225. Löffler H, Aramaki JU, Effendy I. The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Skin Res Technol.* 2002;8(1):19-22.
226. Vessey MP, Painter R, Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study. *Br J Dermatol.* 2000;143(4):815-20.
227. Yosipovitch G, Mevorah B, Mashiach J, Chan YH, David M. High body mass index, dry scaly leg skin and atopic conditions are highly associated with keratosis pilaris. *Dermatology.* 2000;201(1):34-6.
228. Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1997;76(6):505-8.
229. Meding B, Alderling M, Albin M, Brisman J, Wrangsjö K. Does tobacco smoking influence the occurrence of hand eczema? *Br J Dermatol.* 2009;160(3):514-8.
230. Perkins JB, Farrow A. Prevalence of occupational hand dermatitis in U.K. hairdressers. *Int J Occup Environ Health.* 2005;11(3):289-93.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Zrinka Franić, dr.med., rođena je 1985. godine u Zagrebu, gdje je završila osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2010. godine. Tijekom studija bila je demonstratorica na Katedri za internu medicinu i Katedri za pedijatriju. Godine 2011. završila je pripravnički liječnički staž u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Od 2012. do 2016. godine zaposlena je na Klinici za plućne bolesti i zatim Odjelu za klinička ispitivanja Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Od 2016. zaposlena je kao znanstvena novakinja u Jedinici za medicinu rada i okoliša Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu. Od 2017. godine redovito sudjeluje u radu i dežurstvima Centra za kontrolu otrovanja.

Dobitnica je Godišnje nagrade mladim znanstvenicima i umjetnicima Društva sveučilišnih nastavnika i drugih znanstvenika u Zagrebu za najbolji znanstveni rad u području medicine za 2019. godinu.

Godine 2019. bila je na studijskom boravku u Academic Medical Centre Sveučilišta u Amsterdamu, u Nizozemskoj.

Zamjenica je člana Upravnog odbora COST akcije 16216 (OMEGA-NET).

Autorica je i koautorica više znanstvenih i stručnih radova te je predavala na brojnim znanstvenim i stručnim skupovima u Republici Hrvatskoj i inozemstvu.

**PRILOG 1. ZDRAVSTVENI UPITNIK IZ FAZE PROBIRA
ISTRAŽIVANJA**

Datum _____

ZDRAVSTVENI UPITNIK

faza probira

1. Spol: Ženski Muški

2. Datum rođenja: _____

3. Koje si godine upisala/o ovu školu? _____

4. Jesi li za upis u frizersku školu trebala/o priložiti potvrdu

liječnika obiteljske medicine Ne Da ne znam

liječnika školske medicine Ne Da ne znam

specijaliste medicine rada Ne Da ne znam

5. Jesi li za dobivanje ove potvrde pregledana/o od strane liječnika? Ne Da

Ako da,

znaš li koje specijalnosti:

liječnika obiteljske medicine

liječnika školske medicine

specijaliste medicine rada

ne znam

Je li pregled uključio

pregled kože ruku Ne Da

upit o alergijama Ne Da

pregled pluća (spirometrija) Ne Da

ne sjećam se

6. Tvoja visina: _____ cm

7. Tvoja težina: _____ kg

8. Pušiš li? Ne Da

Ako da,

koliko dugo? _____ godina ili _____ mjeseci

koliko cigareta dnevno u prosjeku? _____

9. Baviš li se nekim hobijem? Ne Da

Ako da, kojim? _____

10. Koliko puta dnevno pereš ruke (u prosjeku)?

1 – 10 puta

11 – 20 puta

više od 20 puta

11. Jesi li ikad imala/o suhu kožu? Ne Da

Jesi li imala/o suhu kožu tijekom proteklih 12 mjeseci?

Ako da, da li je to bilo

na šakama Ne Da

po cijelom tijelu Ne Da

12. Jesi li ikad imala/o sviranje ili zviždanje u prsima? Ne Da

Ako da, jesi li tijekom proteklih 12 mjeseci imala/o sviranje ili zviždanje u prsima? Ne Da

13. Jesi li ikad imala/o problema s kihanjem, curenjem iz nosa ili začepljenim nosom, a da nisi bila/o prehladena/an ili imala/o gripu? Ne Da

Ako da,

Jesi li tijekom proteklih 12 mjeseci imala/o problema s kihanjem, curenjem iz nosa ili začepljenim nosom, a da nisi bila/o prehladen/a ili imala/o gripu? Ne Da

Jesu li problemi s nosom tijekom proteklih 12 mjeseci bili povezani sa svrbežom i suzenjem očiju? Ne Da

Tijekom proteklih 12 mjeseci, u kojim mjesecima si imala/o navedene tegobe s nosom?
(označite sve mjesece u kojima si imala/o tegobe)

siječanj veljača ožujak travanj

svibanj lipanj srpanj kolovoz

rujan listopad studeni prosinac

14. Jesi li ikad imala/o osip sa svrbežom (ekcem) koji se pojavljivao i nestajao? Ne Da

Ako da,

Jesi li tijekom proteklih 12 mjeseci imala/o osip sa svrbežom? Ne Da

Je li ikad osip sa svrbežom bio prisutan u pregibima tijela (npr. pregib lakta, stražnja strana koljena, prednja stražnja gležnja, na vratu, oko ušiju ili očiju)? Ne Da

Ako da, u kojoj se dobi svrbež s osipom prvi put pojavio?

prije 2. godine života

između 2. i 4. godine života

u dobi od 5 godina života ili kasnije

15. Je li tvoja majka ikad imala neku od ovih bolesti?

astmu Ne Da

peludnu hunjavicu Ne Da

ekcem Ne Da

16. Je li tvoj otac ikad imao neku od ovih bolesti?

astmu Ne Da

peludnu hunjavicu Ne Da

ekcem Ne Da

17. Jesi li ikad imala/o ekcem na šakama? Ne Da

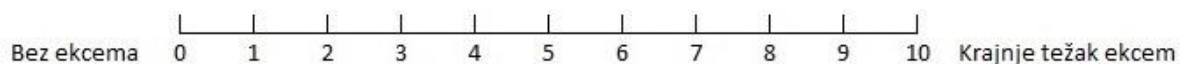
Jesi li tijekom proteklih 12 mjeseci imala/o ekcem na šakama? Ne Da

18. Jesi li ikad imala/o ekcem na zapešću ili podlaktici? Ne Da

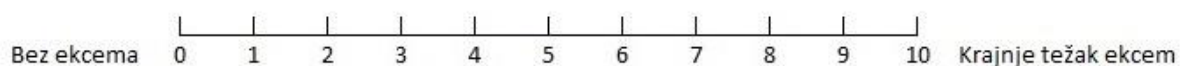
Jesi li tijekom proteklih 12 mjeseci imala/o ekcem na zapešću ili podlaktici? Ne Da

19. Kako bi na skali od 0 do 10 ocijenila/o težinu svog ekcema?

U sadašnjem trenutku:



Kad je bio najteži:



20. Jesi li primijetila/o da ti se u kontaktu s određenim materijalima, kemikalijama ili nečim drugim ekcem pogoršava? (jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
Ne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako da, s kojim?	_____	_____
	_____	_____
Ne znam što mi pogoršava ekcem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**PRILOG 2. ZDRAVSTVENI UPITNIK IZ FAZA PRAĆENJA
ISTRAŽIVANJA**

ZDRAVSTVENI UPITNIK

1., 2. i 3. faza praćenja

1. Koliko puta dnevno pereš ruke (u prosjeku)?

- 1 – 10 puta
- 11 – 20 puta
- više od 20 puta

2. a) Da li imaš ekcem* i kada si zadnji put imala/o ekcem na šakama, zapešću i podlakticama?
(jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
Upravo ga imam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nemam sada, ali u zadnja 3 mjeseca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prije između 3-12 mjeseci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prije više od 12 mjeseci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nemam ekcem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Koje godine si zadnji put imala/o ekcem _____ (godina)
(procijeni najbolje što možeš)

b) Ako imaš ekcem, koliko puta si ga imala/o na šakama, zapešću i podlakticama i koliko je trajao?

(jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
Jedanput i trajao je manje od 2 tjedna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jedanput i trajao je 2 tjedna ili više	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Više od jednog puta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imam ekcem skoro svo vrijeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Kada si prvi put imala/o ekcem na šakama, zapešću ili podlaktici?

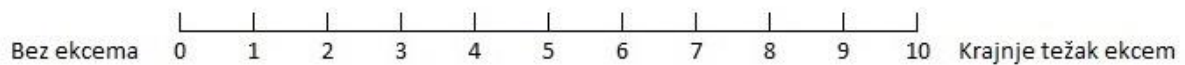
(jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
<u>Prije upisa</u> u frizersku školu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Nakon upisa</u> u frizersku školu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nemam ekcem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

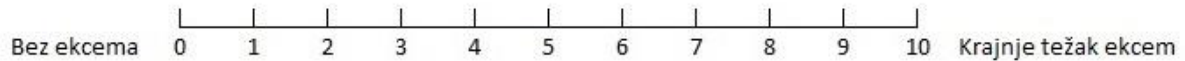
*Ekcem je upala kože koju karakterizira upaljena, suha i ljuskava koža te svrbež

4. Kako bi na skali od 0 do 10 ocijenila/o težinu svog ekcema?

U sadašnjem trenutku:



Kad je bio najteži:



5. Jesi li primijetila/o da ti se u kontaktu s vodom, kemikalijama (*sapuni, šamponi, regeneratori, boje za kosu, sredstva za izbjeljivanje kose, sredstva za kovrčanje, ravnanje i oblikovanje kose, sredstva za čišćenje*) ili nečim drugim na praksi ekcem pogoršava? (jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
Ne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako da, s kojim?	_____ _____	_____ _____
Ne znam s kojim kemikalijama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Jesi li primijetila/o da ti se u kontaktu s određenim materijalima, kemikalijama ili nečim drugim (*sapuni, tekući sapun, šamponi, deterdženti, kućne kemikalije i ostala sredstva za čišćenje i pranje rublja, boje, ulja, otapala..*) izvan prakse ekcem pogoršava? (jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
Ne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako da, s kojim?	_____ _____	_____ _____
Ne znam što mi pogoršava ekcem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Povlači li se ekcem kada nisi na praksi (npr. tijekom vikenda ili praznika)? (jedan odgovor u svakoj koloni)

	Ekcem na šakama	Ekcem na zapešću/ podlaktici
Ne povlači se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da, ponekad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Da, uglavnom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne znam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nemam ekcem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Jesi li zbog ekcema prestala/o obavljati neke poslove na praksi? Ne Da

9. Jesi li zbog ekcema ikad izostala/o s prakse? Ne Da

10. Koliko si dana mjesečno na praksi u salonu? _____

11. Koliko si prosječno sati dnevno na praksi u salonu? _____

12. Kada si na praksi...

	Koliko sati <u>dnevno</u> obavljaš ovu aktivnost?						Nosiš li pri toj aktivnosti rukavice, i ako da, koju vrstu?			
	ne obavljam	manje od ½ sata	½ - 2 sata	2 – 5 sati	više od 5 sati		Ne nosim	Rukavice za kućanstvo (debele, višekratne)	PVC rukavice (tanke, neelastične)	Elastične, jednokratne rukavice (vinil, nitril, lateks)
Pranje kose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ispiranje (boja, nijansiranje, trajna)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Šišanje (mokro, tretirane kemikalijama i/ili bojane kose, trimanje ili rezanje)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Šišanje (suhe kose, trimanje ili rezanje)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosa: bojanje, nijansiranje, izbjeljivanje ekstenzije, pramenovi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oblikovanje kose (stiliziranje, uvijanje, feniranje i/ili peglanje kose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Čišćenje alata (četke, češljevi i dr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Čišćenje radnog mjesta (stolice, stolovi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dezinfekcija alata i opreme (stolice, stolovi, četke, češljevi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Koliko sati dnevno si izvan škole u kontaktu s:

	Izvan škole:			
	Uopće ne	Manje od ½ sata	2 -5 sati	5 sati
Kontakt samo s vodom bez deterdženta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontakt sa sapunom i tekućim sapunom kod pranja ruku	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontakt s deterdžentom i ostalim kućnim sredstvima za čišćenje i pranje rublja (kod čišćenja, osim pranja ruku)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontakt s ostalim tekućim kemikalijama (bojama, otapalima, uljima i sl.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nosiš li rukavice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





















14. Kada i koliko često koristiš proizvode za zaštitu/njegu kože (npr. kreme, losione, sprej, pjenu)?

Korištenje proizvoda za zaštitu/njegu kože	DA	NE
1. Tijekom prakse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako da, koliko često mažeš ruke tijekom prakse (upiši broj koliko puta dnevno)		
2. Izvan škole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako da, koliko često mažeš ruke nakon prakse (upiši broj koliko puta dnevno)		

**PRILOG 3. OBRAZAC ZA KLINIČKI PREGLED I REZULTATE
MJERENJA**

OHSI, pH i TEWL (faza probira, 1., 2. i 3. praćenje)

ID: _____
 DATUM: _____

	DESNA	LIJEVA	DESNA	LIJEVA
ERITEM				
DESKVAMACIJA				
PAPULE				
VEZIKULE				
INDURACIJA				

- FISURE**
- 0 **nema** fisura
 - 1 **mala** (≤ 5 mm) **plitka** (nije hemoragična) fisura
 - 2 **više plitkih malih** (≤ 5 mm) ili **velikih** (> 5 mm) fisura
 - 3 **duboka** (hemoragična) fisura

TEWL podlaktica _____ TEWL nadlanica _____ Pranje ruku (<2h)

pH podlaktica _____ pH nadlanica _____ Kava (<1h)

TEMP _____ RH _____