

*Lipidi bronhoalveolarnog lavata za vrijeme razvoja bleomicinom izazvane fibroze kod štakora* (Bronchoalveolar Lavage Lipids during Development of Bleomycin-induced Fibrosis in Rats) Low R B, Adler K B, Woodcock-Mitchell J, Giancola M S, Vacek P M. Am Rev Respir Dis 1988;138:709 – 713.

Promjene u strukturi i funkciji alveolarnih epitelnih stanica mogu doprinosti razvoju intersticijske fibroze koja nastaje nakon oštećenja pluća. Sadašnje proučavanje je bilo poduzeto da se odredi da li se alteracije koje se opažaju u morfologiji i citoskeletnom sastavu epitelijalne stanične morfologije, odrazuju u profilu lipida bronhoalveolarnog lavata koji se dobije iz oštećenih pluća. Analize proteina i lipida su izvršene u lavatu dobivenom od kontrolnih štakora i štakora kojima se intratrahealno instilirao bleomicin prije 7, 14 i 28 dana. Bleomicin upotrebljen u ovom modelu je antineoplastički agens poznat po tome što uzrokuje plućnu intersticijsku fibrozu. U lavatu je nađeno povećanje sveukupnih proteina, nepolarnih lipida, polarnih lipida i fosfolipida nakon tretiranja bleomicinom. Nalaz zasićenog fosfatidilkolina bio je povećan, ali nalaz drugog fosfolipidnog surfaktanta, fosfatidilglicerola, bio je nepromijenjen, što je dovelo do znatne promjene u njihovom odnosu. Nalazi kolesterola, kolesterol estera i triglicerida također su bili povišeni. Promjene u proporcionalnim nalazima neutralnih lipida kao što su kolesterol i zasićeni fosfolipidi mogle bi se djelomično protumačiti već opisanom istovremenom redukcijom u komplajensu pluća. Promjene u lipidima lavata bile su paralelne i procesu alveolarne reepitalizacije i promjeni izraženoj u citoskeletnim proteinima alveolarnih epitelnih stanica. Promjene u metabolizmu lipida sa strane alveolarnih epitelijalnih stanica nakon bleomicinom izazvanog oštećenja pluća mogu biti odgovorne za promjene nalaza lipida u lavatu. One mogu biti u direktnom odnosu prema procesima koji nastaju za vrijeme hiperplazije alveolarnih stanica tipa II nakon prelaza u tip I. Analize lipida u bronhoalveolarnom lavatu mogu na taj način poslužiti kao relativno neinvazivni način ocjene tih zbivanja.

T. Beritić

*Učinci elektrostatskog naboja na patogenost krizotil azbesta* (Effects of Electrostatic Charge on the Pathogenicity of Chrysotile Asbestos) Davis J N G, Belton R E, Douglas A N, Jones A D, Smith T. Br J Ind Med 1988;45:292 – 299.

Opća inhalacijska proučavanja ukazuju da se čestice s visokim električnim nabojem bolje talože u plućnom tkivu i da je taj elektrostatski podražaj za odlaganje u plućima veći za vlaknate nego nevlaknate prašine. Taj eksperimentalni dokaz je ustvari povezan s teorijom odlaganja koja se temelji na učincima električnih sila što ujedno i upućuje na to da bi veličina tog učinka bila proporcionalna dužini vlakna. Autori su dvije grupe štakora eksponirali tijekom godine dana respirabilnoj prašini krizotil azbesta u dozi od 10 mg na m<sup>3</sup>. Jedna je grupa bila tretirana prašinom koje je imala normalni elektrostatski naboj proizveden za vrijeme stvaranja prašine, dok je druga bila eksponirana prašini kojoj je naboj oduzet ekspozicijom ionizirajućem zračenju iz talijum – 204 izvora. Nakon izlaganja prašini većina je životinja sačuvana kroz čitav životni vijek. Na kraju periode zapraš-

vanja, životinje koje su bile tretirane normalno nabijenom prašinom imale su značajno više krizotil azbesta sadržanog u plućima nego životinje eksponirane prašini bez naboja. Dosljedno tome životinje koje su bile tretirane normalno nabijenom prašinom razvile su više plućne fibroze i više plućnih tumora. Ti nalazi ukazuju da naboj koji imaju zrakom nošena vlakna treba uzeti u obzir kad se ocjenjuje zdravstveni rizik od ekspozicije krizotilu. Visoko nabijena vlakna će vjerojatno više biti disponirana plućnom tkivu i na taj način predstavljati veću opasnost.

T. Beritić

*Pleuralni mezoteliomi i ekspozicija azbestu u industrijama drvnih pulpa i papira: nova rizična grupa identificirana povezanošću službenih registara* (Pleural Mesotheliomas and Asbestos Exposure in the Pulp and Paper Industries: A New Risk Group Identified by Linkage of Official Registers) Jarvholm B, Malker H, Ericsson J, Sallston G. Am J Ind Med 1988;13:561-567.

Maligni pleuralni mezoteliomi su rijetki ali beziznimno fatalni. Dosad je u svijetu gotovo svugdje nađena jaka povezanost s ekspozicijom azbestu makar ima spomena i o mezoteliomima koji su kod životinja a vjerojatno i kod ljudi bez dokazane veze s azbestom. U Švedskoj su povezivanjem Nacionalnim registrom za rak otkriveni mezoteliomi u različitim profesionalnim grupama pa se tako otkrilo i u industriji celuloze i papira kao jednoj od novih ekspozicijskih grupa s rizikom za maligni pleuralni mezoteliom. Relativni rizik je izražen brojkom 3 a temelji se na sveukupnoj kazuistici od 23 slučaja među muškarcima-radnicima, zabilježenim od 1960. godine. Od 25 registriranih slučajeva 22 su radila u spomenutoj industriji bar 10 godina, 1 bolesnik je radio 7 godina a jedan 3 mjeseca. Od ukupnog broja oboljelih 17 je osoba radilo bar 1 godinu u odjelima za održavanje pogona a 2 bar 1 godinu kao skladištari. Među tim bolesnicima bila je jedna žena koje je šivala vreće koje sadrže ili su sadržavale azbest. Šest je osoba bilo eksponirano prašini papira a radile su u blizini strojeva za papir, dok je četvero od njih bilo eksponirano i samom azbestu. Od 25 slučajeva 18 (71%) je imalo sigurnu ili vjerojatnu ekspoziciju azbestu. Neki su bolesnici bili eksponirani azbestu i tokom rada na izolaciji. U ovoj industriji se već 1930. godine upotrebljavao azbest, period latencije iznosio je 15 godina u jednom slučaju, u još jednom 19 godina, a najmanje 20 godina u 7 slučajeva. Bolesnik s latencijom od 19 godina prethodno je radio u brodogradilištu. Kliničkom analizom prikazanih slučajeva autori tvrde da je dijagnoza malignog mezotelioma teška jednako za epitelijalne kao i za fibrosarkomatozne varijante. Mogućnost metastatske lezije mora se uvijek uzeti u obzir, ali je mikroskopska slika u dobro diferenciranim slučajevima ipak dobro definirana, omogućujući u mnogim primjerima da se dijagnoza postavi samo na temelju histopatološkog nalaza. Potpora za dijagnozu se može dobiti već iz kliničkih nalaza po makroskopskom izgledu za vrijeme kirurškog zahvata ili obdukcije. Histološkom analizom autori su sa sigurnošću utvrdili 18 malignih mezotelioma, dok su četiri bila vjerojatna. Kod preostala 3 se ne može isključiti mogućnost slabo diferenciranog ili metastatskog malignog procesa. Ipak u zaključku autori tvrde da su dijagnoze malignog mezotelioma u Švedskom registru za rak pouzdane i vrijedne i da nema višestrukog prijavljivanja pojedinačnih slučajeva («overreporting»).

T. Beritić

*Učinak parakvata na plućni transport kalcija* (Effect of Paraquat on Lung Calcium Transport) Arvind K, Coleman A, Coleman J W.: Toxicol Lett 1988;42:317.

U ovom radu proučavan je učinak parakvata na plućni supcelularni transport kalcija muških Sprague-Dawley štakora. Nakon intraperitonealnog davanja visoke doze od 50 mg/kg parakvata primijećeno je nakon 24, 48 i 72 sata znatno manje vezanje kalcija u plućnim mitohondrijima i mikrosomima. Trend oporavka primijećen je kod preživjelih životinja tek nakon 96 sati. Količina vode i ugradnja timidina u plućnu DNA izrazito su porasli nakon 48 i 72 sata nakon davanja parakvata. I u skupini štakora koji su primili malu količinu od 10 mg/kg parakvata također je primi-



jećen kontinuirani pad mitohondrijalnog i mikrosomalnog vezanja kalcija do četvrtog dana nakon aplikacije. Životinje su žrtvovane 1, 2, 3, 4, 6. i 8. dan. Ugradnja timidina u plućnu DNA imala je tendenciju znatnog porasta nakon trećeg dana od dana intraperitonealnog unošenja, ali kod te doze nije primijećen porast vode u plućnom tkivu.

Poznato je da se kalcij taloži u nekrotičnim tkivima. Njegova količina je mnogo veća u izvanstaničnoj tekućini što na staničnoj membrani stvara tisućstruki elektrokemijski gradijent zbog kojeg svako oštećenje stanične membrane dovodi do ulaska biološki vrlo aktivnog kalcija i posljedičnog oštećenja metaboličkih procesa. Za regulaciju i održavanje normalnog nivoa kalcija u stanici služe mitohondriji i endoplazmatska mrežica. Oštećenje tih organela dovodi do neravnoteže kalcijske pumpe, te do metaboličkog nereda. Smatra se da su i pojedini toksički učinci uvjetovani poremećenom homeostazom kalcija, pa budući da takav mehanizam može dovesti do hepatocelularne nekroze, pokušalo se utvrditi nema li istovjetni učinak i u plućima.

Otrovanje parakvatom dovodi do akutnog oštećenja pluća karakteriziranog upalnim promjenama, edemom i krvarenjem. Izvršeno ispitivanje imalo je svrhu da utvrdi da li plućni toksin kao što je taj herbicid ima utjecaj na vezanje kalcija, te da li su nađene promjene prisutne kod svake doze, pa čak i kod one koja je sasvim blagog toksičnog učinka na pluća.

U skupini životinja koje su primile 30 mg/kg parakvata uginulo je 30% štakora, a u skupini od 10 mg/kg nije uginuo niti jedan štakor. Životinjama je jedan sat prije žrtvovanja davano 105  $\mu$ Ci ( $^3$ H) timidina/kg. Unutar 48 sati nije primijećena ugradnja timidina, ali je do 96 sati ugradnja rasla znatno i kontinuirano ukazujući na izrazitu proliferaciju koja je mogla biti posljedica oporavka oštećenog epitela i pratećih fibrotičkih procesa. U skupini koja je primila 10 mg/kg parakvata jasno je uočeno da nema nikakvih akutnih plućnih oštećenja, koja bi se očitovala u povećanom sadržaju vode ni u jednom ispitivanom periodu. Mitohondrijsko pak vezanje kalcija u plućima kontinuirano je i značajno padalo nakon 24 sata od unošenja parakvata i ostalo je smanjeno slijedeća 3 dana sporo se oporavljajući. Mikrosomalno vezanje kalcija opalo je izrazito nakon 48 sati i također se počelo oporavljati nakon trećeg dana. Sadržaj vode u plućnom tkivu nije se mijenjao niti u jednom vremenu promatranja. Do znatnog porasta ugradnje timidina u plućnu DNA došlo je nakon trećeg dana od unošenja parakvata što ukazuje na stanični oporavak ili blagu fibrozu. Smanjenje vezanja kalcija u mitohondrijima i mikrosomima uočeno u ovom radu moglo bi značiti odsustvo bilo kakvog oštećenja pluća ili pak biti znak diskretnih početnih oštećenja prije nego dođe do povećanja sadržaja vode u plućnom tkivu.

Parakvat je izraziti plućni otrov koji stvara ione superoksida uzrokujući peroksidaciju masti te tako oštećujući staničnu membranu, a opisan je kao inhibitor mitohondrijske potrošnje kisika i uzročnik bubrenja mitohondrija, što možda i dovodi do poremetnje transportnog sistema kalcija. U svakom slučaju ispitivane promjene vezanja kalcija specifičan su učinak parakvata na mitohondrije i zahtijevaju dalje proučavanje.

S. Kovač

*Pogođeni režanj kod karcinoma pluća pripisanog azbestu (Lobe of Origin in the Attribution of Lung Cancer to Asbestos) Weiss W. Br J Ind Med 1988;45:544-547.*

Neki su slučajevi karcinoma pluća, kad su već dijagnosticirani, toliko prošireni da im je nemoguće odrediti mjesto ishodišta. Prema analizi slučajeva kod kojih se ipak može razaznati režanj u kojem je rak započeo došlo se do mišljenja da je karcinom pluća u općoj populaciji najčešće u gornjim režnjevima, znatno rjeđe u donjim, a najrjeđe u srednjim režnjevima. Kod radnika s azbestozom je, naprotiv, najčešće u donjim režnjevima. Kako je karcinom pluća u općoj populaciji česta bolest, a gotovo uvijek uzrokovana pušenjem, pripisati neki posebni slučaj profesionalnom agensu nije lako. Pripisati ga azbestu u prisutnosti azbestoze, kao što je to i zakonski dopušteno u Velikoj Britaniji, lako je, jer je i dosta dokaza koji idu u prilog toj povezanosti. Međutim, u SAD je ta povezanost još uvijek pravno sporna tako da mogu biti korisni i drugi faktori s pomoću kojih se može karcinom pripisati azbestu. Ovo je proučavanje zato u SAD i poduzeto. Autor naglašava načelo prema kojem je u grupi ljudi eksponiranih nekom sumnjivom agensu, čiji je rizik od karcinoma

pluća viši od dvostrukog u usporedbi s neekspozicijom grupom, i vjerojatnost veća da je karcinom uzrokovan upravo tim agensom. Budući da je relativni rizik od karcinoma pluća veći među radnicima koji već imaju azbestozu nego kod onih koji je nemaju, veća je vjerojatnost da je u nekom danom slučaju uzrok azbest. Podaci izneseni u ovom članku pokazuju da je i težanj ishodišta faktor koji može pomoći u etiologiji, a ne samo varijable kao što su stupanj i trajanje ekspozicije, razdoblje od početka ekspozicije i vrsta rada. U većini profesionalnih grupa nalaz karcinoma u gornjem režnju, ako nema azbestoze, znači da je bolest prije uzrokovana pušenjem nego azbestom, jer relativni rizik mora biti visok (što se odražuje i u azbestozu), a da se karcinom u toj lokalizaciji pripise upravo azbestu. Mehanizam koji određuje lobarnu lokalizaciju jednog karcinoma pluća ostaje nesiguran. Neki tvrde da su odlaganja čestica u lobarnom bronhu pokazala da je tijekom distribucije sličan onome kod karcinoma opće populacije. Analogijom se ukazuje da čestice iz duhanskog dima i u njemu sadržani karcinogeni mogu biti različito deponirani s raspodjelom koja ravna lobarnom lokalizacijom karcinoma pluća u općoj populaciji. Naprotiv, azbest se deponira najviše u donjim režnjevima što možda odražuje veću koncentraciju dužih vlakana u tom predjelu. Kakav je kod toga odnos prema većoj frekvenciji karcinoma u donjim režnjevima nije jasno makar se pretpostavlja nekoliko mogućih mehanizama. Azbest, djeluje kao promotor, a ne kao inicijator u plućnom tkivu jer je većina proučavanja pokazala malo ili nikakvih interakcija između azbesta i DNK pa njegova uloga kao inicijatora nije vjerojatna, dok je njegova aktivnost kao promotora dobro utvrđena.

*T. Beritić*



# V I J E S T I

## IV JUGOSLOVENSKI SIMPOZIJUM O PNEUMOKONIOZAMA I OSTALIM PROFESIONALNIM BRONHOPNEUMOPATIJAMA – SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

Oktobra 1989. godine u organizaciji Instituta za medicinu rada i radiološku zaštitu »Dr Dragomir Karajović«, Zavoda za rehabilitaciju Sokobanja i Udruženja za medicinu rada Saveza lekarskih društava Jugoslavije održaće se u Sokobanji IV jugoslovenski simpozijum o pneumokoniozama i ostalim profesionalnim bronhopneumopatijama.

Stručni smer simpozijuma: novine iz domena ekologije, higijensko-tehničke zaštite, epidemiologije, kliničke slike, dijagnostike, terapije i rehabilitacije, ocene radne sposobnosti i drugih legislativnih aspekata, uključujući i eksperimentalne pneumokonioze.

Preliminarni – okvirni program:

I sekcija: Oboljenja izazvana azbestom i drugim jedinjenjima silicijuma

II sekcija: Oboljenja izazvana prašinom metala

III sekcija: Oboljenja izazvana sintetskim, mineralnim vlaknima i drugim agresivnim materijama iz novih tehnologija.

IV sekcija: Profesija i maligna oboljenja disajnih organa

V sekcija: Imuno-alergijska oboljenja respiratornog trakta

VI sekcija: Iritativno-toksična oboljenja respiratornog trakta

VII sekcija: Slobodne teme iz prakse

Okrugli sto: Medikolegalni aspekti pneumokonioza i profesionalnih bronhopneumopatija (zakonski propisi, lista profesionalnih bolesti i telesnih oštećenja, povreda na radu, bolesti u vezi sa radom, MDK)

Diskusiona tribina: Analiza aktuelne radiografske ILO klasifikacije pneumokonioza, predlozi za reviziju klasifikacije u 1990. godini, nove radiološke tehnike.

Vreme predviđeno za iznošenje:

Uvodno izlaganje do 30 minuta

Uvodni referati po sekcijama do 20 minuta

Saopštenja do 10 minuta

Diskusija do 3 minute

Radovi će se primati »in extenso« do 30.4.1989. godine priređeni prema poznatim propozicijama časopisa »Arhiv za higijenu rada i toksikologiju«.

Korespondenca: »IV jugoslovenski simpozijum o pneumokoniozama i ostalim profesionalnim bronhopneumopatijama«, Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu »Dr Dragomir Karajović«, Deligradska br. 29, tel. (011)684-155, sekretar organizacionog odbora dr Mihailo Filipović.

*Organizacioni odbor Simpozijuma*

18. OSTEOARTROLOŠKI SIMPOZIJ, DUBROVNIK  
12-14. rujna 1990.

Znanstvenim programom simpozija obuhvaćene su ove teme:  
Animalni model u osteoartrologiji: njegova primjenjivost na humanu osteoartrologiju, Lokomotorni sustav u imobilizaciji i bestežinskom stanju, Genetika bolesti lokomotornog sustava, Medikamentna terapija i Slobodna priopćenja  
Detaljne informacije o simpoziju mogu se dobiti od: prof. Ive Jajića, Lovćenska 100, 41000 Zagreb.