

## PROFESIONALNA ASTMA UZROKOVANA PAPAINOM

Papain je sulfhidrilna proteaza koja se ekstrahira iz lateksa nezrelog ploda papagaje (*Carica papagaya*). To se proteaza sastoji od jednog polipeptidskog lanca molekularne težine 23 000 daltona. Prema Drenthu i suradnicima koji su 1968. g. proučavali strukturu papaina s pomoću trodimenzionalne rendgenografije, taj se polipeptidni lanac nabire u dva nabora, odijeljena usjeklinom na površini gdje je lokalizirana enzimatska aktivnost papaina. Zbog široke specifičnosti njegovih supstrata papain se vrlo mnogo upotrebljava u industriji hrane i lijekova, za razbistravanje pive, za omekšavanje mesa, zatim u medicini za čišćenje kontaktnih leća, za odvajanje adhezija na ranama, za liječenje uboda himenoptera i nekih riba, kao aditiv u laksansima, prašcima za pranje zuba, digestivnim tabletama i nekim losionima za kožu. Papain se upotrebljava i za znanstvena istraživanja zbog svog neobičnog svojstva da uveden u pluća laboratorijskih životinja (npr. štakora, hrčaka, kunića i pasa) bilo endotrahealnom instilacijom ili inhalacijom aerosola ubrzo izazivlje emfizematozne promjene, što se koristi kao model za proučavanje emfizema kod ljudi. Upotreba papaina je postala vrlo vrijedna i u strukturnoj analizi imunoglobulina.

Već je preko jednog desetljeća poznato da papain ima jaka imunogena svojstva bar na životinjama. Međutim, sve do ove (1979) godine samo se otprilike u 40 ljudi profesionalno izloženih papainu moglo utvrditi alergijske reakcije na taj proteolitički enzim. Od tog je broja već 8 slučajeva zabilježeno u prvoj polovici ove (1979) godine. Od prvih saopćenja i opažanja pa do danas vidi se da je broj ljudi alergičnih na papain iz godine u godinu veći, što je zapravo i razlog da se o toj temi ovdje referira.

Čini se da je Osgood 1945. godine prvi objavio kazuistički prikaz o alergiji na papain. Riječ je o slučaju žene koja je bila izvanredno jako osjetljiva na papain pa je dobila astmu kod ekspozicije prašku za zube što je sadržavao taj enzim. Ona se oporavila istom kad su svi tragovi praška bili uklonjeni iz njenog doma. Staviše, čak se i na intradermalno testiranje kod te bolesnice pojavila anafilaktička reakcija s mentalnom konfuzijom, bljedilom, znojenjem, povraćanjem, teškim disanjem, inpalpabilnim perifernim arterijskim pulsom i gubitkom svijesti. Ta je bolesnica nekoliko dana kasnije dobila i tešku urtikariju, a i površnu nekrozu na mjestima gdje je kasnije bila testirana papainom, što je u obliku supkutanih čvorića perzistiralo kroz daljnja 4 mjeseca. Nekoliko godina kasnije (1951.) je Beecher opisao slučaj apotekara koji je postao osjetljiv na »digestivne fermente« pa je dobio astmatske napadaje i rinopatiju nakon kontakta s tim fermentima. I kod njega je bila jaka kožna reakcija na papain. Taj je autor u svom članku spomenuo i druga tri slučaja za koje je znao da im se pojavila astma u kontaktu s papainom. Osim tih zapažanja o kliničkim pojavama bronhospazma kod ljudi postoje i zapažanja o drugom djelovanju papaina, i to u izazivanju plućnog emfizema kod životinja. Gross i suradnici su 1964. i 1965. godine vršili takva ispitivanja i našli su da i zamorčad i štakori dobiju emfizem nakon intratrahealne instilacije papaina. Upravo



se takva vrsta emfizema često nađe kod ljudi, bez obzira na etiologiju te bolesti. Goldring, Greenburg i Ratner su 1968. g. vršili ispitivanja na sirijskim hrčcima, ali nisu primijenili instilaciju nego inhalaciju aerosola čestica ispod  $5 \mu\text{m}$  promjera da bi mogle doći do alveola. Takvi su eksperimentalni uvjeti, naime, više oponašali situaciju kod profesionalne ekspozicije.

Milne i Brandt su prikazali 1975. godine 4 bolesnika koji su bili profesionalno eksponirani visokim koncentracijama prašine papaina u zraku. Od tih su 2 bolesnika razvila neposrednu akutnu astmatičku reakciju, a simptomi opstruktivne respiratorne bolesti su perzistirali nekoliko mjeseci dok je svatko od njih ostao u istoj radnoj okolini, vjerojatno eksponiran malim i postepeno sve manjim količinama rezidualne prašine papaina. Testovi respiratorne funkcije bili su izvršeni kod sva 4 bolesnika godinu i po dana kasnije pa su pokazali kod dvojice »minimalnu abnormalnost bronhalne reaktivnosti i ventilacijske distribucije«. Milne i Brand naglašuju da se mora uzeti u obzir i eventualni razvoj emfizema kod ljudi koji inhaliraju proteolitičke enzime, naročito papain, jer je već davno prije, kako je spomenuto, nađena takva promjena kod životinja unutar 6 sati nakon intratrahealne inspiracije. Štaviše, Gandevia i Mitchell su 1971. g., prema navodima koje daju Milne i Brand, upozorili na tu mogućnost nakon proučavanja 36 ljudi kod kojih su našli znakove gubitka elasticiteta u plućima kod jako eksponirane grupe. Milne i Brand izražavaju čuđenje da je tako aktivna supstancija kao što je papain koja čak jako oštećuje pluća kod eksperimentalnih životinja izazvala tako malo abnormalnosti kod njihovih bolesnika unatoč znatnoj ekspoziciji. Kod tih su, naime, bolesnika, i to samo kod dvojice, Milne i Brand našli samo »minimalne abnormalnosti bronhalne reaktivnosti i ventilacijske distribucije«. Zanimljivo je da Milne i Brand smatraju da astmatička reakcija može biti biološka zaštita od emfizema, tako da su emfizemu skloni upravo oni kod kojih ne dolazi do te astmatičke reakcije. Ta se pretpostavka slaže i s eksperimentalnim iskustvom koje su objavili Gross i suradnici 1968. kad su pokazali da zamorčad postaje senzibilizirana nakon prve intratrahealne instilacije jer ugibaju u anafilaktičkom šoku istom onda kad im se druga doza instilira. Proteolitički učinak papaina izazivlje emfizem destrukcijom tkiva, dok prisustvo antitijela inhibira proteolizu pa tako može spriječiti pojavu emfizema. I iz rada Arnona i Shapira iz 1947. se može zaključiti da bar neka kuničeva antitijela inhibiraju proteolizu. Može se zbog svega toga pretpostaviti da sličan spektar antitijela postoji i u humanom serumu. Zbog toga reakcija antigen-antitijelo na papain kod ljudi, iako izazivlje astmu, može ipak smanjiti opasnost za razvoj emfizema kod neke imunizirane osobe.

Baur i Fruhmann su ove (1979) godine u SR Njemačkoj ispitivali 11 radnika koji su bili eksponirani aerosolu papaina u vremenu između 2 mjeseca i 10 godina. Od njih je 9 radilo u jednoj velikoj industrijskoj kuhinji gdje se upotrebljavao omekšivač za meso što sadrži papain, i to obično 1–2 puta u sedmici kroz nekoliko sati. Preostala dva radnika su radila u različitim farmaceutskim tvornicama kod kojih se izrađuju digestivi što sadrže papaina. Od ispitanih radnika 6 je imalo svrbež u nosu, rinitis, neproduktivni kašalj, stezanje u prsima i »sviranje« kad su bili eksponirani papainu. Uz to se jedan radnik tužio na konjunktivitis i migrenu, a jedna mlada radnica samo na rinitis. Dispneju nekoliko sati nakon jake ekspozicije papainu navodila je samo jedna osoba. Kožni testovi su se vršili modificiranom »prick« metodom tako da su alergeni unášani u epidermis ubodima vrška igle, blagom i kratkom kretanjem. Testiranje je vršeno sa 2 purificirana preparata papaina otopljena tako da se dobiju koncentracije od 0,1, 0,0 i 10 mg/ml. Pozitivne, većinom vrlo jake kašne reakcije na niske koncentracije papaina (0,1 mg/ml) dobivene su kod svih 7 radnika koji su imali simptome. Četiri asimptomatska radnika i 40 neekspo-



niranih astmatičara pokazivali su negativne kožne reakcije na 1,0 mg/ml papaina. Kod 6 radnika s pozitivnom simptomatologijom pozitivni kožni testovi su bili zabilježeni i na druge alergene. Serum 6 bolesnika s anamnezom astme kad su bili eksponirani aerosolu papaina, izazivali su jako pozitivne RAST rezultate. Provokativnom testu bilo je izvrgnuto 5 bolesnika; kod svih 5 je inhalacija diluensa bila negativna, ali je inhalacija papaina u koncentraciji od 0,1 i 1,0 mg/ml dovela do pada ventilacije. Dva su bolesnika promijenila zvanje zbog smetnje pa su nakon 1 i 5 godina ponovno pregledani. Kod jedne bolesnice su se smetnje u obliku rinitisa pojavile ponovno kada je kao kućedomaćica dolazila u kontakt s prašinom od brašna. Sveukupni IgE bio je iznad gornje granice kod 5 od 7 bolesnika a i kod preostala dva je bio u blizini gornje granice (normalni raspon 4 do 150 jed/ml). Već je Dolovich sa suradnicima 1977., godine bio u stanju dokazati i IgE i IgE antitijela na papain kod dva radnika s profesionalnom astmom uzrokovanom papainom. Iste godine (1977.) su Marshioli i suradnici našli samo IgG antitijela na papain ali ne i IgG antitijela.

Novey i suradnici su ove (1979.) godine opisali slučaj pregradnika u jednoj tvornici mesnih proizvoda gdje se vršilo i omekšavanje mesa i gdje je taj pregradnik bio izložen inhalaciji papaina. U radnoj prostoriji su se miješali razni sastojci koji se dodaju mesu, između kojih i sirovi papain. U procesu mljevenja se stvaralo nešto malo prašine papaina s veličinom čestica od otprilike 10  $\mu\text{m}$ . Kod toga su radnika kožni testovi na ekstrakte polena i uobičajenih inhalacionih alergena bili negativni kao i RAST test na serumsku IgE antitijela na te alergene. Međutim, taj je bolesnik imao specifična IgE antitijela na papain u visokoj koncentraciji, sudeći i po direktnim i po pasivnim kožnim testovima, kao i po rezultatima RAST. To se moglo dokazati i s pomoću inhalacionih bronhalnih provokacija jer je kod bolesnika promptno izazvan napadaj astme. Težina napadaja jer je bila u korelaciji s dozom papaina. Ta se bronhalna reakcija smjesta kupirala bronhodilatatorima, a nije se izazvala ako se provodilo liječenje Intalom. Ti nalazi govore za klasičnu reakciju posredovanu IgE antitijelom. Ipak kod bolesnika su se našla i precipitirajuća antitijela, što govori za dualnu astmatičnu reakciju. Ni kod ovog bolesnika kao ni kod onih koje su opisali i prikazali Milne i Brand nije bilo nikakvih znakova plućnog emfizema koje je inače tako lako izazvati papainom kod životinja. Novey i suradnici pretpostavljaju da se može raditi i o varijabilnostima s obzirom na specijes, jer ni mačke ne dobiju od papaina emfizem. Budući da su Novey i suradnici našli i precipitine kod svog bolesnika, što bi bio indirektan dokaz da se radi i o trećem tipu astmatičke reakcije, to oni dovode u vezu ne samo s patogenezom astme preko kompleksnog imunog mehanizma nego i sa zaštitom protiv emfizemskog potencijala papaina. Iznenaduje, zapravo, da je bolesnik 20 godina bio eksponiran papainu prije nego što je dobio astmu. Kroz prvih 10 godina on je, doduše, bio eksponiran uglavnom finalnom produktu u pakovanju i distribuciji, ali je kasnije bio izložen sirovom papainu u prostoriji gdje je on melje i miješa. Prosječna veličina čestica papainske prašine od 10  $\mu\text{m}$  znači da su sve čestice mogle biti odložene i u nosnoj i usnoj šupljini, a da je relativno malo moglo proći do pluća. Ta nedostupnost u šok-organ je jedno tumačenje za kasnu pojavu astme, a drugo bi tumačenje moglo biti, prema riječima autora, bolesnikova relativna nereaktivnost IgE sistema. Novey i suradnici zaključuju da je ekspozicija papainu opasnost po zdravlje radnika jer on uzrokuje alergijsku astmu čak i u neatopskih osoba. Preventivne mjere moraju uključivati i naprave za čišćenje zraka pa čak i respiratore na radnim mjestima gdje se melje prah veličine iznad 20  $\mu\text{m}$  u promjeru, zatim probranje kandidata za namještenje s obzirom na atopiju i astmu, te onih koji imaju alfa, antitripsin deficite, jer je poznato da alfa, antitripsin kad se aplicira intratrahealno inhibira emfizem koji papain izazivlje u hrčaka.

Autori nisu mogli ispitati druge radnike koji su u ovom poduzeću bili izloženi papainu jer im je to uprava poduzeća uskratila, bojeći se da bi nalaz oštećenja zdravlja mogao utjecati na prodaju produkata. Zbog toga su autori poduzeli ispitivanje u jednoj drugoj tvornici gdje su gotovo svi eksponirani radnici imali respiratorne simptome i imunološke reakcije na papain. Za sada su ostale neispitane opasnosti koje bi eventualno potrošači mogli doživjeti.

*Drenth, J., Jansonius, J. N., Koekoek, R., Swen, H. M., Wolthers, B. G.:* Structure of papain, *Nature*, 218 (1968) 929. — *Osgood, H.:* Atopic sensitivity to caroid (papain), *J. Allergy*, 16 (1945) 245. — *Beecher, W.:* Hyperesthetic rhinitis and asthma due to digestive ferments, *Illinois Med. J.*, 59 (1951) 343. — *Gross, P., de Treville, R., Babyak, M. A., Kaschak, M., Tolker, E.:* Experimental emphysema, *Arch. Environ. Health*, 16 (1968) 51–58. — *Goldring, I., Greenburg, L., Ratner, J.:* On the production of emphysema in Syrian hamsters by aerosol inhalation of papain, *Arch. Environ. Health*, 16 (1968) 56. — *Amon, R., Shapira, E.:* Antibodies to papain, *Biochemistry*, 6 (1967) 3942. — *Baur, X., Fruhmann, G.:* Papain-induced asthma: diagnosis by skin test, RAST and bronchial provocation test, *Clin. Allergy*, 9 (1979) 75–81. — *Dolovich, J., Shaikh, W., Tarlo, S., Bell, B., Kargreave, F. E.:* Human exposure and sensitization to airborne papain, *Abst. Ann. Allergy*, 38 (1977) 382. — *Marchioli, L. E., Sokol, W. N., Wels, J. D., Novey, H. S.:* Papain-induced asthma, *Am. Allergy*, 38 (1977) 373 (Apstrakt). — *Novey, H. S., Marchioli, L. E., Sokol, W. N., Wells, I. D.:* Papain-induced asthma — physiological and immunological features, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 63 (1979) 98.

T. BERIĆ



## IN MEMORIAM

Prof. dr KARLO WEBER

Dana 1. rujna 1978. preminuo je u Zagrebu u sedamdesetoj godini života prof. dr Karlo Weber, dugogodišnji član Uredničkog odbora Arhiva za higijenu rada i toksikologiju i vanjski suradnik Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu.

Rođen je 1902. god. u Mramorku. Gimnaziju je polazio u Temišvaru i Novom Sadu, gdje je i maturirao 1920. godine. Studirao je kemiju i fiziku u Grazu i Freiburgu. Godine 1926. promoviran je u Grazu za doktora filozofije s fizikalnom kemijom kao glavnom strukom. Godine 1927. postaje asistent na Tehničkom fakultetu u Zagrebu gdje stiče zvanje redovnog profesora i predaje fizikalnu kemiju do 1945. god. Od 1946. god. do odlaska u mirovinu 1972. god. radi u Zavodu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u svojstvu znanstvenog savjetnika. Znanstveni je savjetnik Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu, s kojim je bio posebno vezan. Vodio je Laboratorij za kemiluminiscenciju Instituta i vrlo je aktivno i uspješno surađivao u institutskim istraživačkim temama, projektima i drugim aktivnostima. Odgojio je mnogobrojne kadrove.

Znanstveni rad prof. dr Karla Webera bio je neobično plodan i vrijedan, što potvrđuje 159 publiciranih znanstvenih i preko 70 stručnih radova. Problematika kojom se bavio bila je kemijska kinetika s fotokemijom, znanstvena fotografija, fluoroscencija te kemiluminiscencija. Svoj znanstveni opus završio je ispitivanjem fizikalno-kemijskih svojstava hemoglobina i drugih proteida.

Veći broj njegovih znanstvenih radova iz područja fluoroscencije i inhibicije fluoroscencije, te kemiluminiscencije bio je zapažen u domaćoj i stranoj literaturi. Teško je naći knjigu o fluoroscenciji a da u njoj nisu citirani njegovi radovi.

Prof. dr Karlo Weber nije se bavio isključivo fundamentalnim istraživanjima već i primijenjenim znanstvenim radom. Tako je dugi niz godina bio znanstveni savjetnik tvornice »Fotokemika« u Zagrebu gdje je svoje bogato znanstveno iskustvo primijenio u našoj, u ono vrijeme novoj djelatnosti proizvodnje fotografskih materijala.

Aktivno je sudjelovao na mnogim nacionalnim i međunarodnim skupovima i kongresima. Posebno priznanje za svoj originalan doprinos znanosti iz područja fluoroscencije dobio je 1958. godine kada su na svjetskoj izložbi u Bruselu u Palači nauka izloženi njegovi eksponati »Gašenje fluoroscencije«.

Treba istaći i neobično plodnu pedagošku aktivnost prof. dr Karla Webera. Napisao je četiri knjige i pet skripata koje su se upotrebljavale kao udžbenici na tečajevima i postdiplomskom studiju.

Prof. dr Karlo Weber bio je aktivan i u društvenom radu. Bio je posebno aktivan član Uredničkog odbora našeg časopisa u kojemu je i objavljivao zapažene radove ili pak recenzirao mnoge radove iz svog područja. Bio je član i Uredničkog odbora časopisa »Kemija u industriji«. Djelovao je također kao potpredsjednik Udruženja za sudsku medicinu Jugoslavije, član Spektrokemijske komisije Unije kemijskih društava Jugoslavije i kao pročelnik Spektrokemijske sekcije Hrvatskog kemijskog društva u vrijeme njezine najveće aktivnosti što je u velikoj mjeri upravo njegova zasluga. Uz to je bio i jedan od organizatora I. stručnog sastanka spektrokemičara Jugoslavije u Beogradu.

Prof. dr Karlo Weber okupio je oko sebe vrlo veliki broj suradnika kojima je nesebično prenosio svoje bogato znanje. Trinaest magistarskih radova i 24 doktorske disertacije izrađeno je pod njegovim vodstvom. Odlaskom u mirovinu njegova aktivnost nije prestala, već je i dalje uspješno radio i publicirao. I teško bolestan nije napustio svoje suradnike već im je i dalje pomagao sve do zadnjih dana svog života. Često je znao govoriti da pravi znanstveni radnik ne traži priznanja za svoj rad, jer mu zadovoljstvo pruža znanost kao takva. Njegov miran i srdačan način prilaženja ljudima, njegova spremnost da uvijek pomogne svojim suradnicima, ne ističući pri tome svoju superiornost, učinili su ga nadasve voljenim i poštovanim učiteljem. Bio je skroman i jednostavan, a u znanstvenom radu neobično sistematičan, pedantan i savjestan. Kao plemenit čovjek i istinski znanstveni radnik ostat će nam u trajnoj uspomeni i bit će uzorom generacijama koje dolaze. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju izgubio je smrću prof. Webera vrsnog i aktivnog suradnika, a Uredništvo časopisa poštovanog i voljenog člana. Njegovo ime i znanstvena djela još će se dugo citirati u ovom i u drugim časopisima.

UREDNIŠTVO



*Organotropna mutageniza u tkivima kineskog hrčka izazvana kemijskim karcinogenima* (Organotropic Mutagenesis in Tissues of Chinese Hamsters Induced by Chemical Carcinogens), DEAN, B. J., HODSON-WALKER, G., SENNER, K. R., Arch. Toxicol., Suppl. 2 (1979) 281.

Prošlih se godina potraga za brzim i jeftinim sredstvima identificiranja opasnih kemikalija povećala do te mjere da danas ima veliki broj kratkoročnih testova koji su u stanju otkriti genotoksičke kemikalije s različitim stupnjem preciznosti i reproduktivnosti. Većina današnje generacije testova su *in vitro* pretrage, pa da bi se nadvladala niska aktivnost ili odsustvo aktivnosti metaboličkih enzima sisavaca kod tih jednostavnih testova, uvedeni su mikrosomalni enzimski sistemi u obliku metabolički-kompetentnih intaktnih stanica ili mikrosomalne suspenzije priređene iz jetre glodavaca. Da bi istražili odnos između mutacije i karcinogeneze *in vitro*, autori su uveli metodu kod koje somatska mutacija može biti proučavana u specifičnim organima kineskog hrčka nakon akutne doze kemijskog karcinogena. U preliminarnim eksperimentima se otkrilo povećanje u mutacijama u kulturama dobivenim iz plućnog tkiva hrčka nakon intraperitonealne doze direktno djelujućeg mutagena i slabog karcinogena etilmetansulfonata ili dietilnitrozamina, karcinogena koji zahtjeva metaboličku aktivaciju prije nego što se mutagena aktivnost može pokazati *in vitro*. Daljnji eksperimenti su pokazali indukciju mutacije u stanicama izvedenim iz mokraćnog mjehura životinja koje su dobivale neku dozu dietilnitrozamina ili metilnitrozoureje te u različitim tkivima životinja koje su dobivale metansulfonate, 2-acetilaminofluoren i 3-metilholantren.

T. BERIĆ

*Rani biološki pokazatelji u toku karcinogeneze u jetri* (Early Biological Markers During Liver Carcinogenesis), BANNASCH, P., HACKER, H. Y., MAYER, D., Arch. Toxicol., Suppl. 2 (1979) 145.

Morfološki i biokemijski pokazatelji ranih zbivanja za vrijeme karcinogeneze u jetri otkriveni su mikrometodama kao što su elektronska mikroskopija i citokemija. Morfološki pokazatelji čine četiri različita tipa promijenjenih hepatocita koji se mogu razlikovati u običnim rutinskim sekcijama tkiva bojadisanjem hematoksilin-eozinom: 1. svijetle stanice, 2. acidofilne stanice, 3. vakuolarizirane stanice, 4. bazofilne (tumorske) stanice. Pod elektronskim mikroskopom svijetle stanice mogu biti karakterizirane velikim glikogenskim zonama i dislokacijom te relativnom redukcijom granularnog endoplazmičkog retikuluma. Acidofilne stanice pokazuju izrazitu proliferaciju agranularnog endoplazmičkog retikuluma. Vakuolizirane stanice sadrže mnogo masnih kapljica. Bazofilne stanice su bogate ribosomima ali imaju čestica glikogena. Dok se svijetle i acidofilne stanice

pojavljaju vrlo rano nakon početka djelovanja karcinogena, vakuolizirane stanice, a naročito bazofilne pojavljuju se istom kasnije kad se razviju neoplastički čvorići i hepatocelularni karcinom. Prelazni tipovi stanice s neobičnom mješavinom svijetlih, acidofilnih, vakuoliziranih i bazofilnih citoplazmatskih komponenta često se nađu u neoplastičkim čvorićima, a katkad i u karcinomima. Morfološki rezultati ukazuju da svijetli i acidofilni hepatociti obuhvaćaju preneoplastičku populaciju stanica koja uzrokuje hepatocelularne tumore. Slijed celularnih promjena koji dovodi do holangiocelularnih tumora započinje proliferacijom duktularnih (ovalnih) stanica koje mogu progredirati do cističkih holangioma, holangiofibroma i holangiokarcinoma. Prvi znak razvoja malignih mezenhimalnih stanica javlja se uzduž tračaka jetrenih stanica ili unutar sinusoda.

Od biokemijskih pokazatelja najranija promjena koja se može utvrditi citokemijskim metodama u hepatocitima za vrijeme karcinogeneze je ekscesivno nakupljanje glikogena (hepatocelularna glikogenoza). Hepatička glikogenoza je u novije vrijeme nađena i kemijskim metodama. To nakupljanje glikogena je odgovorno za svijetlu citoplazmu gore spomenutih stanica. Acidofilne stanice mogu također sadržavati znatne količine glikogena. I svijetle i acidofilne stanice stvaraju žarišta nakupljanja glikogena za vrijeme preneoplastičke faze. Ispitivanja enzima u tim žarištima pokazuju da im aktivnost nekoliko sedmica nakon početka djelovanja karcinogena ostaje nepromijenjena. Eventualna iznimka je glikogen fosforilaza, aktivnost koje čini se da se povećava za vrijeme vrlo ranih stadija. Kasnije, međutim, nastaju karakteristične promjene u mnogim žarištima nakupljanja glikogena: aktivnosti fosforilaze i glukoza-6-fosfataze se smanjuju, dok se aktivnost glukoza-6-fosfat dehidrogenaze povećava. Daljnji koraci prema malignitetu povezani su s dodatnim čisto kemijskim promjenama enzima i smanjenjem glikogena. Autori zaključuju da postepeni pomak celularnog metabolizma ugljikohidrata nastaje za vrijeme hepatokarcinogeneze. Fenomen vrlo sličan hepatocelularnoj glikogenozi može se opaziti u preneoplastičkim duktularnim stanicama koje nakupljaju i secerniraju mnogo kiselih i neutralnih mukopolisaharida (holangiocelularna mukopolisaharidoza). Stvaranje mukopolisaharida perzistira u jednom tipu holangiocelularnih tumora (holangiofibrom) ali u cističkim holangiomima i u holangiokarcinomima mukopolisaharidoza postepeno nestaje. Do sada se nisu mogle naći komparabilne promjene u metabolizmu ugljikohidrata za vrijeme razvoja mezenhimalnih jetrenih tumora. Hepatocelularna glikogenoza i holangiocelularna mukopolisaharidoza se mogu smatrati korisnim pokazateljima za prepoznavanje, a možda i za izolaciju preneoplastičnih stanica za daljnje biokemijsko ispitivanje.

T. BERIĆ

*Proučavanje uloge acetilhidrazina na hepatotoksičnost izoniazida* (Studies on the Role of Acetylhydrazine in Isoniazid Hepatotoxicity), TIMBRELL, J. A., Arch. Toxicol., Suppl. 2 (1979) 1.

Acetilhidrazin je izvanredno hepatotoksičan za laboratorijske životinje, a najnovija istraživanja su otkrila da je to rezultat metabolizma preko mikrosomalne miješane funkcije sistema oksidaza do jednog toksičnog reaktivnog intermedijata. Taj intermedijat, za koji se smatra da je acetilradikal ili acetilkarbonijum, kovalentno se veže na jetrene makromolekule što rezultira u nekrozi jetre koja se može potencirati ili smanjiti pretretiranjem životinja s mikrosomnim induktorima ili inhibitorima enzima. Acetilhidrazin se smatra metabolitom koji je odgovoran za oštećenje jetre za vrijeme upotrebe izoniazida kao lijeka u čovjeka. Smatra se da je fenotip



brzog acetilatora osjetljiviji na hepatotoksičnost izoniazida nego fenotip sporog acetilatora, jer onaj prvi producira više acetilhidrazina. Acetilhidrazin je bio definitivno identificiran kao mokraćni metabolit izoniazida kod čovjeka, ali se on malo izlučuje nepromijenjen već većinom kao diacetilhidrazin. Količine diacetilhidrazina i odnos diacetilhidrazina prema acetilhidrazinu znatno se razlikuju između brzih i sporih fenotipova acetilatora. Međutim, razlike u količinama izlučenog samog acetilhidrazina nisu odlučne za razlikovanje tih dviju vrsta fenotipova acetilatora. Čini se po svemu ipak vjerojatnijim da viša koncentracija izoniazida u plazmi kod sporih acetilatora inhibira mikrosomalni put produkcije toksičnog metabolita. Zbog toga je autor ispitivao učinak izoniazida na metabolizam acetilhidrazina *in vivo* i *in vitro* pa je našao da sveukupni učinak izoniazida *in vivo* povećava metabolizam acetilhidrazina preko mikrosomalnog puta što dovodi do povećanog kovalentnog vezanja toksičnog reaktivnog intermedijata na jetrenu bjelančevinu. Rezultati ukazuju da je metabolizam acetilhidrazina proizvedenog kao metabolit izoniazida možda kvantitativno različit od metabolita samog spoja. Preliminarna proučavanja kod bolesnika koji imaju oštećenje jetre izazvano izoniazidom ukazala su da acetilacija acetilhidrazina može biti jedan od faktora koji je u igri kod hepatotoksičnosti izoniazida kod čovjeka.

T. BERIĆ

*O značaju i učestalosti poremećenja sna u osoba izloženih vinil-kloridu* (Ovo karaktere i častote rastrojstva sna u lic podvrgajušćijsja vozdeistviju vinilklorida v procese rabiti), GNESINA, E. A., ANTONJUŽENKO, V. A., MAŠIHIN, E. N., ROSTOCEVA, G. G., Gig. truda prof. zabol., 11 (1978) 16.

Autori su ispitivali neurološki status i podatke prema ciljanim anketnim listovima u 150 radnika profesionalno izloženih učinku vinil-klorida. Takvi su se podaci dobivali iz subjektivnih ocjena o snu. Ustanovilo se da je 70% osoba podvrgnutih djelovanju vinil-klorida na radnom mjestu izražavalo opažene pojave sindroma disomnije, uglavnom u obliku nesanice. U 9 praktički zdravih radnika i 19 bolesnika mogla su se trajnom poligrafskom registracijom noćnog sna i snimanjem elektroencefalograma u stanju budnosti pratiti eksperimentalnopsihološka ispitivanja pretežno potpomognuta proučavanjem osobina ličnosti. Rezultati su dali podatke koji upućuju na porijeklo sindroma disomnije u limbično-retikularnim strukturama i prevalenciju na razini retikularne supstancije u obliku aktivacijskih tipova reakcije u funkcionalnom aspektu. Nađeno je da u praktički zdravih osoba izlaganih učinku vinil-klorida dolazi do sindroma površnog sna, koji je često opažan, dok su u bolesnika s profesionalnim toksikozama u ranom stadiju otrovanja vinil-kloridom ustanovili sindrom prekidanja sna, a kod kasnijih stadija kratkoću sna. Stvaranje različitih sindroma disomnije svodi se na prevalenciju fizičkih aktivacijskih pomaka u ranom stadiju otrovanja vinil-kloridom i kroničnih aktivacijskih pomaka u kasnijem stadiju. Autori smatraju da je vjerojatno da male koncentracije vinil-klorida iritiraju aktivirajuće dijelove retikularne formacije.

T. BERIĆ

*Rak pluća radnika u rafinerijama niklja* (Lung cancer in workers in a nickel refinery), KREYBERG, L., Br. J. Ind. Med., 35 (1978) 109.

Članak je posvećen proučavanju učestalosti plućnog karcinoma u radnika eksponiranih niklju. Autori su najviše pažnje obratili na vrijeme do raz-

voja karcinoma, histološki tip karcinoma i pušačku anamnezu, te na specifičnu ekspoziciju nikalnim prašinama i dimovima. Serija se sastojala od 44 ispitanika s plućnim karcinomom koji su radili u rafineriji niklja. U ovom istraživanju ispitanici su svrstani u dvije skupine, i to skupinu radnika koji su počeli raditi između 1927. i 1939. godine u rafineriji niklja i skupinu u koju su uključeni radnici koji su započeli radom u 1946. godini ili kasnije; oni koji su pušili barem 6 godina, i oni koji su s obzirom na broj popušanih cigareta i dužinu pušačkog staža nazvani »teški pušači«. Stupanj ekspozicije niklju mogao se vrlo dobro procijeniti s obzirom na produkciju niklja i vrstu procesa u kojem je radnik sudjelovao. Prvim vremenom latencije smatralo se ono od trenutka zapošljavanja pa do vremena kad je otkriven rak. U ovom se istraživanju smatralo da su svi otkriveni slučajevi karcinoma u rafineriji niklja bili uzrokovani baš tim metalom. Tek kasnije su još neki drugi faktori uzeti u obzir i bila je ispravljena prvobitna odluka. Radi lakšeg praćenja stvorene su dvije grupe ispitanika. U prvu su grupu razvrstani bolesnici s epidermoidnim ili anaplastičkim karcinomom malih stanica, a u drugu grupu svi s adenokarcinomom ili drugim histološkim tipovima karcinoma. U radnika koji su se zaposlili između 1927. i 1939. godine u rafineriji niklja prošlo je između 35 i 47 godina do otkrića karcinoma na plućima. Prvih 5 slučajeva imalo je najkraće vrijeme i to je bilo 17 godina nakon početka ekspozicije, slijedeća 4 slučaja otkrivena su 20 odnosno 22 godine nakon početka ekspozicije niklju. Nakon toga bilo je 13 slučajeva kod kojih je najkraće vrijeme iznosilo 20 godina i 12 slučajeva između 31 i 40 godina od početka ekspozicije. U prvoj grupi oboljelih od karcinoma nađeno je da je rizik obolijevanja od karcinoma kod pušača bio 23,8 puta veći nego kod nepušača. Frekvencija plućnog karcinoma u rafineriji rasla je u odnosu prema frekvenciji u općoj populaciji tako da su od 25 novih slučajeva 24 bila uzrokovana ambijentalnim faktorima vjerojatno uz pušenje, a ni jedan nije bio uzrokovan samim nikljom. To znači da se zdravstveni rizik za osobe koje rade s nikljom može proučavati samo kod nepušača.

SILVIJA KOVAČ-STOJKOVSKI

*Određivanje tiodiglikolne kiseline u mokraći radnika izloženih udisanju vinil klorida (Determination of thyodiglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers), MÜLLER, G., NORPOTH, K., KUSTERS, E., HERWEG, K., VERSIN, E., Int. Arch. Occup. Environ. Hlth., 41 (1978) 199.*

U 18 radnika izloženih udisanju vinil klorida (VC-a) nađena je velika podudarnost između koncentracija vinil klorida na radnim mjestima i povećanog izlučivanja tiodiglikogene kiseline. Vrijednosti koncentracija vinil klorida u zraku mjerene na radnim mjestima pomoću individualnih aparata za sakupljanje uzoraka atmosfere iznosile su između 0,14 do 7,0 ppm. Izlučivanje tiodiglikolne (TDGA) kiseline u tih radnika kretalo se između 0,3 do 4,0 mg/l. Dokazan je značajan porast izlučivanja metabolita vinil klorida čak i kod koncentracija VC-a u radnoj atmosferi manjih od 5 ppm. Danas su koncentracije VC-a u radnoj atmosferi strogo reducirane uglavnom zbog karcinogenih i mutagenih svojstava. Kontrola ekspozicije na temelju analiza zraka uglavnom je visoko osjetljiva, ali nije uvijek i jako specifična analitička metoda. U eksperimentima na životinjama demonstrirana je mogućnost određivanja tiodiglikolne kiseline i S-karboksi-metilcisteina, dvaju metabolita VC-a u mokraći. Pokazalo se da je moguće odrediti dovoljno precizno i malene količine tiodiglikolne kiseline u uzorcima mokraće radnika eksponiranih VC-u i kod kontrolne skupine neeksponiranih. Vrijednosti tiodiglikolne kiseline kretale su se između 0,4 do 4,0