

Arh. hig. rada, 28 (1977) 43.

AGRANULOCITOZA KAO POSLJEDICA UPOTREBE INSEKTICIDA

M. ZANINOVIĆ

Služba za unutarnje bolesti Medicinskog centra, Šibenik

(Primljeno 17. I 1977.)

Prikazan je bolesnik s agranulocitozom nastalom zbog rada s organskim fosforim i karbamatnim insekticidima, čije je hematotoksičko djelovanje vrlo rijetko, ali ipak poznato. Opisan je karakteristični klinički tok s odgovarajućim hematološkim nalazima. Nakon terapije bolesnik je ozdravio.

U literaturi nema mnogo podataka o hematotoksičnosti različitih insekticida. *Woodliff, Connor* i *Scopa* opisuju slučaj aplastične anemije u 39-godišnje domaćice koja je svog psa kupala u 2% otopini benzen heksaklorida i lindana (1). *Stieglitz* i sur. (2) nedavno su ispitivali hematološke efekte alkilnih fosfata (triklorofena i dimetoata) u pokusu na štakorima. Dokazali su izraženo hematotoksičko djelovanje tih organskih fosfornih pesticida koje se očitovale u jakoj hiperplaziji koštane srži i ekstramedularnoj mijeloidnoj hiperplaziji naročito jetre i slezene. *Sandiford* i sur. (3) su opazili u toku četverogodišnjeg promatranja osoba profesionalno izloženih pesticidima u značajnom broju leukocitozu, i to u skupini radnika pretežno izloženih organskim fosforim spojevima. *Friberg* i *Martenson* (4) opisuju slučaj panmijelofize koji je završio smrću tjedan dana nakon inhalacije lindana u radnika koji je zaprašivao nasuprot vjetru. U poznatim toksikološkim udžbenicima ne navode se podaci o hematotoksičnosti pesticida (5,6).

Zbog rijetkosti takvih slučajeva prikazujem vlastitog bolesnika.

PRIKAZ BOLESNIKA

B.D. (pov. bol. br. 10361/74), 62-godišnji penzioner iz Dubrave kraj Šibenika, primljen je u Interni odjel Bolnice u Šibeniku radi obrade zbog niskog broja leukocita i jakog sniženja granulocita.

Od rane mladosti boluje od kroničnog bronhitisa. Od 49. godine boluje i liječi se zbog bolesti srca. Primao je Intensain tablete, Nitroglicerina lingvete, Lanicor tablete, Moduretic i Aldomet tablete, a zbog kroničnog bronhitisa Randomycin ili Vibramycin kapsule u kurama, Ventolin kapsule i Bisolvon tablete. Na internističkom pregledu obavljenom u travnju 1974. godine laboratorijski nalazi (sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika, željezo u serumu i UIBC) bili su u granicama normale. Nakon pregleda u toku proljeća i ljeta, bolesnik je svakodnevno radio u svom vrtu, a i u vrtovima svojih susjeda. Prskao je bilje različitim insekticidima: Etiolom, Maltom P-1, Sevinom P-5, Rogorom-40, Tuberitom, kalcijevim-amonijevim nitratom i Pužomorom (6%-tnim metaldehidom). Uvijek je radio bez ikakva zaštitnog sredstva (maske, odijela ili rukavica). Posljednjih 3—4 mjeseca osjeća se dosta loše, jako je oslabio i izgubio volju za radom. Ima slab apetit, a nešto je i smršavio. Liječnik opće medicine ga je zbog niskog broja leukocita uputio u bolnicu na detaljnije ispitivanje i liječenje.

Klinički nalaz pokazuje da se radi o srednje visokom, dobro uhranjenom muškarcu, čvrste osteomuskularne građe. Subfebrilan je, mobilan i pri svijesti. Koža i vidljive sluznice su slabije prokrvljene. Glava je normalno konfigurirana, nije bolno osjetljiva na pritisak. Sklere su subikterične. Slabije čuje. Zubalo je defektno i kariozno. Gingiva gornje i donje čeljusti otečena, crvena i bolna na dodir. Jezik je bijelo obložen. Tonzile i ždrijelo b. o. Obostrano submandibularno pipaju se limfni čvorovi veličine manjeg oraha, bolni na pritisak, a na lijevoj strani mandibule pipa se limfni čvor veličine graška, dosta tvrd, srednje bolan, pomičan. Prsni koš je srednje dug, širok i respiratorno nešto slabije pomičan. Perkusijom se dobiva dublji plućni zvuk, disanje je oslabljeno vezikularno, a difuzno se čuju, naročito bazalno, bronhitički šumovi i hropčići. Srce je prošireno u cijelosti. Akcija srca je remećena sporadičnim ekstrasistolama, a tonovi su tiši. RR 150/90 mm Hg, puls 68/min. Stijenka trbuha je u razini prsnog koša. Jetra se pipa za 2,5 prsta u medioklavikularnoj liniji, srednje tvrda, lagano bolno osjetljiva na pritisak. Slezina se pipa za 1 poprečni prst, srednje je tvrda, također lagano bolno osjetljiva na pritisak. Rendgenski su pluća b. o., a srce u cijelosti povećano i oslabljena tonusa. U elektrokardiogramu se vidi patološki levogram, hipertrofija lijeve klijetke i prednji lijevi blok.

Laboratorijski nalazi u odnosu na stanje krvotvornog sistema prikazani su u tablici 1. Urin je b. o., kao i efektoforeza bjelančevina i hepatogram. Kolesterol 190 mg^{0/0}, alkalna fosfataza 5,5 B. j., SGPT 20, SGOT 31 jed/ml, protrombinsko vrijeme 12 s. Željezo 65 μg/100 ml, UIBC 312 μg/100 ml, šećer u krvi 100 mg^{0/0}, ureja 17 mg^{0/0}, mokraćna kiselina 6,0 mg^{0/0}. Elektroliti su b. o.

Sternalni punktati: dobiven je vrlo oskudan materijal s jedva vidljivim djelićima koštane srži. Eritropoeza je održana. Trombociti su prisutni, ali su megakariociti manjkavi. Leukopoeza je vrlo oskudna. Prisutno je samo malo mladih stanica bijele loze. Od retikulum-stanica vidljiva je

Tablica 1
Laboratorijski nalazi koji upućuju na stanje krvotvornog sustava

	Pri dolasku	Prvi kontrolni (5. dan nakon dolaska)	Drugi kontrolni (10. dan nakon dolaska)
Sedimentacija eritrocita	24/51	—	—
Eritrociti	3,800.000	3,640.000	3,800.000
Hemoglobin	69%	65%	65%
Indeks boje	8,88	0,90	0,85
Leukociti	1.950	2,800	3.500
Diferencijalna krvna slika:			
segmentirani	8%	8%	4%
nesegmentirani	0%	13%	16%
limfociti	87%	62%	64%
eozinofilni	3%	1%	1%
monociti	2%	16%	15%
Trombociti	190.000	259.000	250.000
Vrijeme krvarenja	—	15''	—
Vrijeme zgrušavanja	—	18'	—

po koja stanica strome, po koja plazma-stanica i mala limfoidna retikulum-stanica. Mišljenje (dr T. Rašković-Stipišić): agranulocitoza u oporavljanju.

Na terapiju penicilinom (1,600.000 j. na dan) stanje se popravlja, bolesnik postaje afebrilan, broj leukocita i granulocita postepeno raste pa se bolesnik nakon 19 dana liječenja otpušta kući sa zadovoljavajućim nalazom (leukocita 4.880, od toga segmentiranih 30%, nesegmentiranih 8%, eozinofilnih 10%, limfocita 51% i monocita 10%). Preporučena mu je kontrola krvne slike i zabranjen rad u vrtu s insekticidima.

DISKUSIJA

Budući da je opisani bolesnik bio neposredno prije početka svojih tegoba internistički i laboratorijski pregledan pri čemu su i nalazi bijele krvne slike bili u granicama normale, smatram da se kao eventualni uzročnik agranulocitoze može isključiti medikamentna terapija koju je primao kao kronični srčani bolesnik i kronični bronhitičar s egzacerbacijama. Njegovim smetnjama prethodio je intenzivan svakodnevni rad u vrtovima u kojem je upotrebljavao različite kemijske tvari, većinom

insekticide. Prema vlastitim navodima radio je Etiolom, Maltom P-1, Sevinom P-5, Rogorom-40, Tuberitom, kalcijevim-amonijevim nitratom i Pužomorom. Od tih preparata Etiol i Maltom P-1 su preparati malationa, za čovjeka među najmanje toksičnim pripadnicima skupine organskih fosforinih insekticida. Iako vrlo otrovan za insekte, na čovjeka i druge sisavce djeluje slabije zbog prisutnosti enzima karboksijesteraze koja razara malation (7). Sevin P-5 je karbamat koji po svojem antikolinestraznom djelovanju naliči organskim fosforinih spojevima s pretežnim mjestom djelovanja u živčanom sustavu. Pužomor je 60%-tni metaldehid, toksično djelovanje kojeg se u čovjeka očituje hemoragičnim gastritisom i konvulzijama. Tuberit i kalcijev-amonijev nitrat su umjetna gnovjiva, bez opisanih toksičnih svojstava. Na osnovi tih podataka vidi se da je bolesnik pretežno radio s organskim fosforinih spojevima. U meni dostupnoj literaturi nisam uspio pronaći ni jedan opisani slučaj agranulocitoze kao posljedice izloženosti takvim spojevima. *Stieglitz* i sur. su u eksperimentima na štakorima izloženim organskim fosforinih spojevima dokazali upravo obrnuto — hiperplaziju koštane srži (2). Moj je nalaz naoko i u suprotnosti s nalazom *Sandifiera* i sur. koji su u radnika profesionalno izloženih organskim fosforinih spojevima dokazali povećanje broja leukocita (3). Međutim, kako je dobro poznato, većina leukotoksičnih kemijskih supstancija, pa i onih za bijelu krvnu lozu najtoksičnijih kao što su npr. benzen ili radiotoksični produkti izazivaju u prvoj fazi svog hematotoksičnog djelovanja leukocitozu, a istom kasnije leukopeniju. Razumljivo je stoga da će upravo u eksperimentu na životinji, pa i u perspektivnom promatranju radnika, glavna pažnja biti obraćena toj prvoj fazi djelovanja u kojoj će biti naglašena leukocitoza (hiperreaktivnost koštane srži). U kliničkim slučajevima, pa tako vjerojatno i u mojem, prva faza obično promakne pa čak — što je još i najvažnije — u toj fazi oboljeli nastavljaju ekspozicijom sve do kasnije faze koja onda dovodi do iscrpljenja bijele loze, dakle do agranulocitoze. Leukocitoza je, prema tome, samo prividna suprotnost u mijelotoksičkim zbivanjima, jer svaka kemijska noksa u ranoj fazi izazove leukocitozu, a neke zatim i leukopeniju.

LITERATURA

1. *Woodliff, A. J., Connor, P. N., Scopa, F.*, cit. u: *Waldbott, G. L.: Health Effects of Environmental Pollutants*, C. V. Mosby Comp., St. Louis, 1973. str. 23.
2. *Stieglitz, R., Gibel, W., Werner, W., Stobbe, H.*: *Acta Haemat.*, 52, (1974)70.
3. *Sandifier, S. H., Keil, J. E., Finklea, J. F., Gadsden, R. H.*: *Industr. Med. Surg.*, 41 (1972)9.
4. *Friberg, L., Martenson, J.*, cit. u: *Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen*, G. Thieme, Stuttgart, 1965, str. 492.
5. *Patty, F. A.* (ur.): *Industrial Hygiene and Toxicology*, II vol., Interscience Publishers, New York-London-Sydney, 1963.

6. *Kuhr, R. J., Dorough, H. W.:* Carbamate Insecticides: Chemistry, Biochemistry and Toxicology, CRS Press, Cleveland, 1976.
7. *Waldbott, G. L.:* Health Effects of Environmental Pollutants, C. V. Mosby Comp., St. Louis, 1973, str. 225.

Summary

AGRANULOCYTOSIS CAUSED BY EXPOSURE TO INSECTICIDES

A case of agranulocytosis caused by exposure to organophosphorous and carbamate insecticides is reported. Hematotoxic action of these pesticides, though recorded, is very rare. A characteristic clinical course is described and hematological findings are presented. The patient fully recovered after the treatment.

*Service of Internal Medicine,
Medical Centre, Sibenik*

*Received for publication
January 17, 1977*