

Arh. hig. rada, 27 (1976) 321.

UČINAK PESTICIDA NA OKO I VID

R. PLEŠTINA i MARCELA PIUKOVIĆ-PLEŠTINA

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu
i Očna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

(Primljeno 28. V 1976.)

Svrha je ovog prikaza sabrati vrlo oskudne i teško dostupne literaturne podatke o djelovanju pesticida na oko i vid u eksponiranih ljudi kao i rezultate onih malobrojnih eksperimentalnih radova na pokusnim životinjama što su bili poduzeti sa svrhom potvrđivanja ili objašnjavanja fenomena zapaženih u eksponiranih ljudi. Prikazani su i oni radovi u kojima su opisana klinička iskustva o djelovanju antikolinesteraznih miotika, lijekova što se već dugo upotrebljavaju u terapiji glaukoma, a po svojoj su strukturi i djelovanju identični nekim insekticidima.

Neki osnovni podaci o rezultatima oftalmoloških ispitivanja na ljudima eksponiranim pesticidima prikazani su u tabličnom obliku. Premda su nedvojbeno utvrđene raznovrsne promjene oka i vida u mnogih od otprilike 2.000 opisanih ispitanika, još uvijek nije jednostavno povezati uzrok i posljedice, posebice u onim slučajevima kada je broj ispitanika bio premalen a ekspozicija pesticidima i slaba i nedovoljno određena.

Ciljana istraživanja na pokusnim životinjama imala su pretežno za svrhu utvrđivanje morfoloških i funkcionalnih promjena oka u životinja trovanih različitim pesticidima, pretežno antikolinesterazama.

Poznato je da su pesticidi raznorodna i brojna skupina kemijskih tvari, kojima je jedina zajednička značajka ta što ih čovjek upotrebljava sa svrhom suzbijanja štetočina kako bi sam imao više hrane, vlakana ili pak time izravno potpomagao u suzbijanju bolesti. Nije potrebno posebice naglašavati da su raznovrsne primjene ovih otrova često bile i još su ponekad neracionalne, nesvršishodne i neumjerene, pa to potiče

opravdane kritičke stavove mnogih stručnjaka zabrinutih za okoliš i zdravlje ljudi. Neki su autori smatrali da su jedina opasnost od pesticida akutna profesionalna i akcidentna otrovanja. U novije se vrijeme, međutim, spominju raznovrsni nespecifični, mahom kronični učinci pesticida, posebice antikolinesteraznih, na različite organe ili sustave u sisavaca (1—11), ali je malo takvih opažanja na ljudima.

Biološki učinci akutne ekspozicije pesticidima razmjerno su dobro proučeni, ali se to ne može reći i za slučajeve kronične ekspozicije. Stoga se u posljednje vrijeme sve više posvećuje pozornost utvrđivanju ili opovrgavanju postojanja učinaka dugotrajnog djelovanja malih doza pesticida, ali i drugih kemijskih tvari.

Japan se nalazi među zemljama s najintenzivnijom primjenom pesticida po jedinici površine i s odgovarajuće velikim brojem akutnih otrovanja. Stoga i ne začuđuje činjenica da su upravo japanski autori najbrojniji, iako ne i jedini, koji su uočili neobičnu pojavu oštećenja vida u ljudi izvrnutih pretjeranim količinama pesticida kroz dulje razdoblje. Čini se da su promjene oka i vida toliko karakteristične da se to stanje u Japanu počelo smatrati posebnim nozološkim entitetom i postalo je poznato kao Saku bolest, prema oblasti gdje je prvi put zapažena.

Antikolinesterazni spojevi, trialkilni esteri fosforne kiseline, ili esteri karbaminske kiseline, ne upotrebljavaju se samo kao pesticidi. Ima među njima i takvih što se već desetljećima upotrebljavaju kao miotici u terapiji glaukoma. Oni oponašaju djelovanje kolinergičkih tvari interferencijom s enzimskim sustavom odgovornim za razgradnju kolinergičkih tvari. Upotreba ovih lijekova, međutim, postepeno se smanjuje upravo zbog malene razlike između terapijske i toksične doze. U ovom ćemo prikazu iznijeti i neka klinička zapažanja na pacijentima koji su niz godina bili liječeni takvim antikolinesteraznim spojevima i koji se ne razlikuju ni po građi ni po učincima od nekih pesticida koji se još upotrebljavaju.

OPAŽANJA NA EKSPONIRANIM LJUDIMA

Premda je do sada objavljeno nekoliko desetaka radova u kojima se spominju promjene oka i vida u eksponiranih osoba, vrlo je malo onih u kojima je istodobno procijenjen i stupanj i trajanje ekspozicije te utvrđena vrsta inkriminiranog pesticida. Tako su neki autori (12) nakon utvrđivanja oštećenja vida pripisivali nađene promjene pesticidima kao uzročniku bez ikakve ograde, premda se radilo o pojedinačnim slučajevima, bez kontrolnih ispitanika i jedini je izvor inkriminirane ekspozicije bila npr. bunarska voda za piće. Mnogi su autori (13, 14) kao dokaz etiološkog agensa uzimali i »popravljanje kliničke slike nakon provedene terapije« koja se sastojala mahom od vitaminoterapije ili druge nespecifične terapije odnosno specifične terapije za otrovanje

antikolinesterazama (atropin, oksimi). Međutim, kako navodi *Ooishi* (15), ako etiologija nije sasvim jasna, oftalmolozi ne bi smjeli postavljati dijagnozu samo na temelju nalaza retrobulbarnog neuritisa ili toksične ambliopije. Tako je i *Campbell* (16) još prije četvrt stoljeća vrlo oprezno ocijenio mogući udio insekticida u nastanku nekoliko slučajeva retrobulbarnog neuritisa.

S obzirom na to što su se piloti koji primjenjuju pesticide povremeno tužili na nesigurnost pri procjeni udaljenosti i često nedostatnu osvjetljenost objekata, a sve to bez objašnjivih razloga, *Upholt* i suradnici (17) ispitali su vid i posebno vidna polja u 15 pilota i dva mehaničara prije, za vrijeme i nakon rada s organskofosforinim spojem. Primijenjenim testovima nisu utvrdili promjena kojima bi mogli objasniti subjektivne tegobe pilota. Stupanj ekspozicije, međutim, nije bio niti velik, a niti dugotrajan.

Ukupno 776 poljoprivrednih radnika jednog kolhoza u Kijevskoj oblasti bilo je podijeljeno u 6 skupina prema vrsti poslova. Jednu od skupina činilo je 60 radnika kojima je jedini posao bila primjena pesticida. Kliničkim oftalmološkim pregledom svih radnika, *Medvedovskaja* (18) utvrdila je veću incidenciju promjena na očima u skupini radnika eksponiranih pesticidima (44,8%) negoli u ostalim skupinama (25,1 do 41,1%). Učestalost konjunktivitisa bila je 6,6% prema 5% u svih ostalih radnika, pterigija 31,6% prema 17%, glaukoma 5% prema 0,3% te angio-patije 7,1% prema 1,3%.

Oftalmološka ispitivanja 260 poljoprivrednih radnika eksponiranih pesticidima i 120 drugih radnika koji su poslužili kao kontrola (19) pokazala su da je među eksponiranim radnicima bilo 48% onih s kliničkim znakovima oštećenja oka, dok je među kontrolama taj broj iznosio svega 22%. Funkcionalni poremećaji vida utvrđeni su u 65% eksponiranih odnosno u 26% neeksponiranih radnika.

Neki podaci o rezultatima provedenih retrogradnih istraživanja na eksponiranim ljudima prikazani su u tablici 1.

Veliku učestalost pterigija u radnika eksponiranih pesticidima posebno je istaknuo i *Glazko* (19). Čini se da je konjunktivalna hiperemija čest nalaz pri oftalmološkim pregledima eksponiranih osoba, jer su je isticali mnogi autori (26, 28, 32, 35, 36), a neki su zapazili čak i znatnije promjene rožnice u obliku stvaranja krvnih žila (25, 27).

Glaukom je također bio čest nalaz, posebice istican od ruskih autora (18, 24, 27) i njegova je učestalost među eksponiranim radnicima bila između 4,9% i 6,5%, dok je u neeksponiranih taj postotak bio znatno manji. Neki su autori našli i neznatno povećanje očnog tlaka u skupini eksponiranih radnika (35). Nije međutim uvijek precizno opisan način mjerenja očnog tlaka i način potvrde dijagnoze glaukoma.

Veću učestalost anomalija refrakcije u eksponiranih ljudi utvrdilo je nekoliko autora (20, 21, 30). S obzirom na to što je etiologija ovih anomalija još uvijek nepoznata a vrlo su raširena pojava među općim, ne-

Tablica 1.
Podaci o oftalmološkim ispitivanjima na ljudima eksponiranim pesticidima

Broj	Profesija	Kontrola	Vrsta ekspozicije	Ekspozicija		Nalazi	Referenca
				Da	Trajanje		
17	Piloti	Da	TEPP	Akutno		Vidna polja bez osobitosti Refrakcija abnormalna u 88% Vidna polja sužena u 95% Pupilografija abnormalna u 52% EOG: abnormalan pokret u 57% Smanjena aktivnost ChE plazme u 33%	17
71	Školska djeca	Da	Različiti OP spojevi	Više godina			20
164	Poljoprivredni radnici	Ne	Živini, klorirani i OP spojevi	> 20 god.		Vidna polja sužena u 24,8% Smetnje akomodacije u 29,4% Smanjena aktivnost ChE plazme u polovice	21
4	Troje djece i odrasla osoba	Ne	OP i karbamatni spojevi	?		Vidno polje periferno suženo Smanjena aktivnost ChE plazme	22
60	Poljoprivredni radnici	Da	OP spojevi	?		Biokemijske pretrage krvi normalne Kortikalna klinasta zamućenja leće u 25%	23
240	Radnici	Da	Različiti pesticidi	7—20 god.		Nalaz glaukoma u 4,9% Vidno polje suženo u 70,2%	24
200	Poljoprivredni radnici	Ne	Različiti pesticidi	?		Stvaranje kornealnih krvnih žila	25
90	Tvornički radnici	Da	Klorirani, OP i karbamatni spojevi	Više godina		Konjunktivalna hiperemija u 73% Smanjena adaptacija na mrak u 26% Poremećeni kolorni vid u 39%	26
412	Poljoprivredni radnici	Ne	DDT, triklorfon	2—10 god.		Promjene na rožnici u 86% Nalaz glaukoma u 6,5%	27
25	Poljoprivredni radnici	Ne	Pretežno OP spojevi	?		Anomalija očne pozadine u 19 radnika Hiperemija konjunktiva	28

60	Poljoprivredni radnici	Da	Različiti pesticidi	?	Konjunktivitis u 59%; pterigij u 31,6%	18
260	Poljoprivredni radnici	Da	Različiti pesticidi	2—15 god.	Nalaz glaukoma u 5% Blefarokonjunktivitis i pterigij Periferno suženo vidno polje u 40—83% Oštećeni kolorni vid i adaptacija u mraku	19
7	Djeca	Ne	OP spojevi	Kronično trovanje	U većine suženo vidno polje Promjena papile u obliku kongestije Smanjena amplituda a i b-vala na ERG	29
76	Djeca	Da	Pretežno OP spojevi	Više godina	U mnogih suženo vidno polje Učestala miopija potvrđena skijaskopijom	30
Više slučajeva	Pacijenti	Ne	OP spojevi	Kronično trovanje	Abnormalni tok ERG krivulje	31
4	Poljoprivredni radnici	Ne	Parakvat	Incident	Keratokonjunktivitis	32
114	Poljoprivredni radnici	Ne	OP spojevi	Akutno trovanje	U 6 osoba smetnje vida 3 godine nakon incidenta Poremećena oština vida u 4 osobe Suženo vidno polje	33
5	?	Ne	OP spojevi	?	Smanjena osjetljivost za svjetlo pri 656 nm Abnormalan pokret bulbosa	34
12	?	Ne	OP spojevi	?	Poremećena refrakcija Abnormalan nalaz fluorescentnom mikro-angiografijom Abnormalan nalaz elektroretinografijom	13
Mnogo	Poljoprivredni radnici	?	Kloroten	Dugo-trajno	Sužena vidna polja Konjunktivitis, epifora, fotofobija u 24%	35
50	Poljoprivredni radnici	Da	Thiram	Dugo-trajno	Nešto povećani očni tlak Konjunktivitis u 14%	36

eksponiranim stanovništvom, nije preporučljivo donositi zaključke o uzročnoj povezanosti ovih promjena s učincima pesticida, posebice kada je riječ o malom broju ispitanika.

Promjene na leći sasvim su rijetko zapažene (23, 37), ali su zato nedvojbeno utvrđene nakon dugotrajne lokalne primjene antikolinesteraznih miotika u liječenju glaukoma (38—41). Valja ovdje istaknuti da su neki od upotrijebljenih miotika po svojoj strukturi i djelovanju identični nekim antikolinesteraznim pesticidima. Premda se ovi lijekovi upotrebljavaju već odavno, promjene na leći počele su se pripisivati njihovom djelovanju tek prije dva desetljeća (42). Čini se da zamućenja u leći ne nastaju uvijek nakon primjene nekog određenog miotika među organskofosfornim spojevima, ali valja spomenuti da do sada nema objavljenih slučajeva nastanka katarakte nakon primjene antikolinesteraznih miotika iz skupine karbamata (43). Čini se, međutim, da brzina i intenzitet nastanka katarakte ovise o dozi organskofosfornog miotika. Način nastanka ovih promjena u leći nije još poznat. Premda je u leći dokazana prisutnost kolinesteraze (40, 41), njezina funkcija nije poznata. Nakon upotrebe antikolinesteraznih miotika *Laties* (44) utvrdio je značajno smanjenje njezine aktivnosti, ali se čini da nema izravne zavisnosti između inhibicije kolinesteraze i prozirnosti leće (45). Ovaj se problem razrješava i u okviru drugih istraživanja o kataraktogenom djelovanju kemijskih tvari, a o tome je *Gehring* napisao vrlo iscrpan prikaz (46).

Najčešće spominjan nalaz u oftalmološkim ispitivanjima eksponiranih radnika bio je suženje perifernoga vidnog polja (19—22, 24, 29, 30, 35, 47). Pri tome je i postotak broja ispitanika sa suženim vidnim poljem i stupanj suženja varirao od autora do autora. Valja istaknuti da ovaj nalaz, posebice ako je dobiven na Goldmannovu perimetru, može biti dobar putokaz u procjeni oštećenja vida. Valjan je, međutim, samo onda ako se prije pretrage isključe sve refrakcijske anomalije, latentni glaukom i druga oštećenja oka koja bi mogla utjecati na vidno polje ispitanika. O tim detaljima u citiranim radovima nema na žalost mnogo podataka pa stoga i interpretacija tih nalaza mora biti oprezna.

Druge objektivne pretrage na ispitanicima kao što je to adaptometrija, elektrookulografija (EOG), elektroretinografija (ERG), pupilografija te kvantifikacija akomodacijske sposobnosti ispitanika i brzine koordiniranih pokreta bulbuse vrlo su rijetko primjenjivane i opisivane. *Ishikawa* (20) našao je abnormalnosti pokreta bulbuse u 57% ispitivane djece koja su živjela u području intenzivne primjene pesticida. Ove je promjene utvrdio elektrookulografskim mjerenjima.

Smanjenje adaptacije u mraku u eksponiranih radnika utvrdili su *Glazko* (19) i *Kalić-Filipović* sa suradnicima (26). Detalji o provedenim postupcima nisu dovoljno iscrpni za kvantitativno vrednovanje. Ima, međutim, podataka iz drugih istraživanja (48—50) da antikolinesterazni spoj, u ovom slučaju sarin, izaziva poremećaje u adaptacijskoj sposobnosti čovjeka u mraku.

Koliko smo to mogli utvrditi, elektroretinografska mjerenja u eksponiranih osoba proveli su samo *Ohto* (13), *Oto* (29) i *Imai* sa suradnicima (31). Promjene su bile vrlo uočljive i sastojale su se od smanjenja amplitude a i b-vala i povećanja vremena latencije između dvaju a-valova.

Mnogi su autori uzgredno spominjali tromost reagiranja zjenica na svjetlosni podražaj, ali je samo *Ishikawa* (20) pomoću videopupilografije objektivno utvrdio značajnu razliku u veličini pupile i brzini reakcije na određeni svjetlosni podražaj između kontrolne i eksponirane skupine ispitanika.

U gotovo 2.000 opisanih ispitanika nedvojbeno su utvrđene raznovrsne promjene oka i vida. Valja međutim, istaknuti da su stupanj i trajanje ekspozicije, vrsta pesticida kao i kriteriji ocjene oštećenja, bili vrlo različiti, od 90%-tne učestalosti oštećenja oka i vida do negativnih nalaza. Stoga u interpretaciji objavljenih rezultata valja biti vrlo oprezan, posebice u povezivanju uzroka i posljedica. No ovi nalazi zaista upućuju na to da je učestalost promjena oka i poremećaja vida veća u osoba koje su izvrngnute djelovanju pesticida. Ta nam tvrdnja, međutim, ne može pomoći u davanju odgovora niti o specifičnosti ovih pojava, a niti o patofiziološkim mehanizmima odgovornim za te pojave. Ta su pitanja predmetom malobrojnih ciljanih istraživanja na pokusnim životinjama i *in vitro*.

ISTRAŽIVANJA NA POKUSNIM ŽIVOTINJAMA

Prednost je ove vrste istraživanja pred kliničkim opažanjima na ljudima u tome što postoji mogućnost odabiranja spoja i doze te objektivnog kvantiziranja izazvanih učinaka, ali im je nenadoknadiv manjak što je ekstrapolacija rezultata sa životinje na čovjeka uvijek sumnjive vrijednosti.

S obzirom na to što je u većini slučajeva inkriminirani pesticid pripadao skupini antikolinesteraza, organskofosforni spojevi čine glavninu istraživanih spojeva na psima, kunićima i štakorima. U ovom ćemo prikazu spomenuti samo one radove u kojima je takav spoj apliciran životinjama parenteralno, a ne lokalno, jer se opravdano smatra da su promjene oka i vida u ljudi vjerojatno izazvane pretežno djelovanjem ovakvih tvari na organske sustave, a ne samo lokalnim učinkom nakon apsorpcije kroz konjunktivu.

Nakon tromjesečne primjene tiometona psima u dozi od 1 mg/kg/dan, *Ishikawa* (51) utvrdio je miopske promjene u tri od pet pasa, ali je našao i atrofiju odnosno upalu vidnog živca u tri od pet pasa. *Homa* (52) davao je isti spoj štenadi, i to u znatno većoj dozi — 2,8 do 5 mg/kg/dan kroz godinu dana i u početku je zapažao crvenilo papile i dilataciju centralne retinalne vene. Kasnije je nastupila dekolracija papile i različite druge promjene na fundusu. Visoke doze organskofosfornih spojeva

davanih štakorima peroralno u toku dugog razdoblja izazvale su vrlo uočljive promjene na očima u obliku keratokonusa (53). U dostupnom sažetku rada nema detalja o izvedenim pokusima. I u kunića eksponiranih organskofosforim spojivima u toku dugog razdoblja utvrđene su promjene u zakrivljenosti rožnice (54) a slične su promjene utvrdili i *Maebashi* sa suradnicima (55) na štakorima, ali ne i na psima. Zna se da kornealni epitel sadržava mnogo acetilkolina i da su acetilkolinesteraza i kolinacetiltransferaza vrlo aktivne (56), ali se ne zna jesu li prije opisani nalazi nalazi na rožnici u pokusnih životinja u ikakvoj vezi s time.

Nakon dvogodišnjeg davanja etiltiometona psima u dozi od 10 mg/kg/dan *Araki* i suradnici (57) utvrdili su pomoću elektronske mikroskopije vrlo uočljive promjene na cilijarnom tijelu u obliku unišćujuće degeneracije te zadebljanja bazalne membrane krvnih kapilara. Slične je promjene na majmunima utvrdio i *Matsushima* sa suradnicima (58) iako, kao i u pasa, aplicirani spoj nije izazvao drugih abnormalnosti oka (59). Nakon dugotrajne aplikacije fenitrotona kunićima utvrđene su značajne promjene u sastavu masnih kiselina u vidnom živcu (60).

Elektroretinografske promjene u štakora trovanih organskofosforim spojivima proučavali su *Carricaburu* i *Lacroix* (61) te *Myata* sa suradnicima (62). *Carricaburu* je elektroretinografske promjene registrirao čak i na muhi otrovanoj parationom (63). U anestetiziranih miševa kojima je dana jednokratna velika doza parationa, *Carricaburu* i *Lacroix* su utvrdili da c-val brzo nestaje. U isto se vrijeme latencija b-vala povećava, ali mu se visina smanjuje sve dok potpuno ne nestane. Na kraju iščezava i a-val. Sve se ove promjene mogu objasniti poremećajima u retinalnim sinapsama. *Miyata* sa suradnicima (62) vrlo je temeljito istraživao elektroretinografske promjene na štakorima kojima je aplicirao fention u različitim dozama. Upotrijebio je i kontrolnu skupinu štakora kojima je aplicirao samo otapalo. On je utvrdio da su elektroretinografske promjene vrlo očevodne i mogao ih je stupnjevati prema apliciranim dozama. Čak je i doza od 5 μ g/kg izazvala promjene na ERG, a to je doza što čini 1/60.000 srednje smrtonosne doze fentiona. Za razjašnjenje ovih fenomena *Miyata* i suradnici (64) nastojali su povezati nađene promjene s kolinesteraznom aktivnošću u oku, pa su najprije pokušali lokalizirati kolinesteraze i utvrditi promjene što nastaju nakon aplikacije organskofosfornog spoja. Utvrdili su da je acetilkolinesteraza lokalizirana u štakorskoj mrežnici a pseudokolinesteraza u pigmentnom sloju. Tek su vrlo velike doze fentiona prouzročile potpunu inhibiciju pseudokolinesteraze. Rezultati ovih radova ne pružaju zadovoljavajućih tumačenja odnosa elektroretinografskih promjena i lokalizacije i inhibicije enzima.

Ovi se rezultati elektroretinografskih istraživanja ionako mogu razmatrati samo u usporedbi s nalazima u ljudi nakon jednokratne ali ne i dugotrajne ili ponavljane ekspozicije antikolinesterazama. Nedostaju

eksperimentalni podaci o eventualnim elektroretinografskim promjenama nakon aplikacije ponavljanih malih doza životinjama, čime bi se mogla oponašati dugotrajna profesionalna ekspozicija.

Opažanja na eksponiranim ljudima, a ni dosadašnji pokusi na životinjama ne daju čvrsta uporišta da se za promjene oka i poremećaje vida u eksponiranih osoba okrive jedino pesticidi. Može se govoriti o postojanju čvrstih indicija, ali dosadašnji objektivni nalazi nisu sasvim uvjerljivi. S obzirom na to što se u današnje vrijeme najviše rabe antikolinesterazni pesticidi, razumljivo je da su i istraživanja najviše usmjerena prema njihovu mogućem djelovanju. Do sada se moguće djelovanje antikolinesteraza na druge enzime i sustave osim kolinesteraza nije temeljitije razmatralo, ali neki radovi upućuju na to da nije isključena mogućnost njihove interferencije sa sustavima važnim za normalnu funkciju vida. Pri tome je posebna pažnja usmjerena prema mogućem djelovanju pesticida na razinu vitamina A u krvi, jer se čini da je u ljudi eksponiranih antikolinesteraznim insekticidima razina vitamina A u krvi snižena (65), a u ljudi eksponiranih nekim kloriranim ugljikovodicima povišena (66). Imaju li, međutim, ovi nalazi ikakve izravne povezanosti sa smetnjama vida, valja tek utvrditi. Radovi u tom pravcu su započeti i preliminarni su rezultati već objavljeni (67).

Literatura

1. Barzu, T., Cuparencu, B., Hantz, A.: Action of organophosphorus compounds on cell organelles. I. Effect of tetraethyl dithio pyrophosphate on lysosomal hydrolases, *Biochem. Pharmacol.*, 22 (1973) 185.
2. Brezenhoff, H. E.: The role of brain acetylcholine in the pressor response to centrally injected neostigmine, *Br. J. Pharmacol.*, 49 (1973) 557.
3. Brown, D. R., Murphy, S. D.: Factors influencing dimethoate and triethyl phosphate — induced narcosis in rats and mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 18 (1971) 895.
4. Wadia, R. S., Sadagopan, C.: Organophosphates and pulmonary edema, *N. Engl. J. Med.*, 289 (1973) 104.
5. Civen, M., Brown, C. B.: The effect of organophosphate insecticides on adrenal corticosterone formation, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 4 (1974) 254.
6. Dayton, H. E., Garrett, R. L.: Production of analgesia by cholinergic drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 142 (1973) 10 II.
7. Edery, H., Guertzenstein, P. G.: A central vasodepressor effect of dyflos, *Br. J. Pharmacol.*, 50 (1974) 481.
8. Giberman, E., Silman, J., Edery, H.: Effect of cholinesterase inhibitor on active potassium influx in monkey erythrocytes, *Biochem. Pharmacol.*, 22 (1973) 271.
9. Guthrie, F. E., Shah, P. V., Moreland, D. E.: Effects of pesticides on active transport through the isolated intestine of the mouse, *J. Agr. Food Chem.*, 22 (1974) 713.
10. Santolucito, J. A., Whitcomb, E.: Effect of paraoxon on erythrocyte metabolism as measured by oxygen uptake *in vitro*, *Br. J. Pharmacol.*, 42 (1971) 298.
11. Johnson, M. K.: The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: Mechanism and challenge, *Crit. Rev. Toxicol.*, 3 (1975) 289.

12. Ozawa, T., Takase, M., Manabe, Y.: Three cases of ophthalmological disorders possibly induced by organic phosphorus insecticides. *Teishin Igaku*, 24 (1972) 27. (Sažetak u: *Hlth. Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 5 (1972) No. 72. 1212).
13. Ohto, K.: Long term follow up study of chronic organophosphate pesticides intoxication (Saku Disease) with special reference to retinal pigmentary degeneration, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 78 (1974) 37. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.* 8 (1975) No. 75—2138).
14. Ichii, S., Kimata, K.: Results of treatment of ocular disease due to organophosphorus pesticides for agriculture and the prognosis. *Rinsho Ganka*, 27 (1973) 1166. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1612).
15. Ooishi, S.: Industrial intoxication and workers eyes, *Rodo Eisci*, 15 (1974) 50. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.* 7 (1974) No. 74—1616).
16. Campbell, A. M. G.: Neurological complications associated with insecticides and fungicides, *Brit. Med. J.*, 2 (1952) 415.
17. Upholt, W. M., Quinby, G. E., Batchelor, G. S., Thompson, J. P.: Visual effects accompanying induced miosis, *AMA Arch. Ophthalmol.*, 56 (1956) 128.
18. Medvedovskaja, I. P.: K voprosu o sostojanii organa zrenija u kolhoznikov različnogo proizvodstvenog profilja, *Gig. Truda Prof. Zab. No II* (4) (1967) 37.
19. Glazko, I. V.: Dinamičeskije nabljudenija za sastojanjem organa zrenija u lic s hroničeskoj intoksikacijej jadohimikatami, rabotajuščih v seljskom hozjajstvje, *Ophthalmol. Zh.*, 25 (1970) 283.
20. Ishikawa, S.: Eye injury by organic phosphorous insectides (preliminary report), *Jap. J. Ophthalmol.*, 15 (1971) 60.
21. Imaizumi, K., Atsumi, K., Mita, K., Miyashita, H.: Ophthalmologic and systemic syndromes observed in farmers with long exposure to agricultural chemicals, *Nippon Ganka Kiyo*, 22 (1971) 259. (Sažetak u: *Hlth Asp. Pestic. Abstr. Bull.* 5 (1972) No. 72—1693).
22. Ohto, K.: Diagnosis and treatment of eye disease caused by organophosphorus pesticides, *Ganka*, 14 (1972) 17. (Sažetak u: *Hlth Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 5 (1972) No. 72—0773).
23. Pietsch, R. L., Bobo, C. B., Finklea, J. F., Vallotton, W. W.: Lens opacities and organophosphate cholinesterase-inhibiting agents, *Amer. J. Ophthalmol.*, 73 (1972) 236.
24. Nuritdinova, F. N.: The hydrodynamics of the eyes in chronic pesticide poisonings, *Med. Zh. Uzb.*, 4 (1973) 27. (Sažetak u: *Hlth Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 7 (1974) No. 74—0328).
25. Ito, S.: Chronic external ocular disturbances due to contact with pesticides, *Nippon Noson Igakkai Zasshi*, 22 (1973) 290. (Sažetak u: *Hlth Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 7 (1974) No. 74—0338).
26. Kalić-Filipović, D., Dodić, S., Savić, S., Prodanović, M., Arsenijević, M., Guconić, M., Vidaković, A.: Occupational health hazards in the production and application of pesticides, *Arh. hig. rada*, 24 (1973) 333.
27. Zarya, I. I.: Izmjenjenija organa zrenija u kolhoznikov, rabotajuščih s pesticidami, *Vestn. Oftal.*, 3 (1973) 80.
28. Hanyu, I., Tsuji, T.: Results of investigation on the effects of agricultural chemicals, especially organophosphorus pesticides, on farmers health, *Koshu Eisei Joho*, 4 (1974) 20. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1883).
29. Oto, K.: Long-term follow up study of chronic pesticide intoxications in Saku region with special reference to retinal pigmentary degeneration, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 78 (1974) 237. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1887).

30. Nakamura, R., Kusuki, T., Mori, S., Kanemitsu, J., Kakimoto, S., Takano, T., Tsuda, T., Kishikawa, J.: Myopic tendency induced by agricultural chemicals and its treatment, *Nippon Ganka Kyo, 22* (1971) 584. (Sažetak u: *Health Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 5 (1972) No. 72—1444).
31. Imai, H., Ono, S., Suzuki, H., Terakado, R., Ishikawa, T.: On the electroretinogram and the electrooculogram of patients intoxicated by organophosphorus pesticides. *Rinsho Ganka, 27* (1973) 1165. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1609).
32. Fujita, K.: Cases of chemical burn of cornea by herbicide, 11-dimethyl-4,4-bipyridinium dichloride (paraquat dichloride), *Nippon Noson Igakkai Zasshi, 22* (1973) 194. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—0335).
33. Tabershaw, I. R., Cooper, W. C.: Sequelae of acute organic phosphate poisoning, *J. Occup. Med.*, 8 (1966) 5.
34. Fuji, T., Ishikawa, S., Tokumasu, K., Kawano, R., Ozawa, H.: Results of examination of equilibrating function in patients with chronic organophosphorus intoxication, *Ganka Rinsho Iho, 69* (1975) 1055. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 8 (1975) No. 75—2633).
35. Sivitskaya, I. I., Alekseičuk, M. S.: Klinika i sastojanje funkciji glaza pri vozdejtstviji polihlorpinena, *Vestn. Oftalmol.*, 2 (1973) 74.
36. Sivitskaya, I. I.: Sastojanje organa zrenija u lic, rabotajuščih s tetrametiluramidisulfidom (TMTD), *Oftalmol. Zh.*, 28 (1974) 286.
37. Komoto, M., Kikuchi, N., Fukami, Y.: Cases of apparent pesticide poisoning accompanied by myopathy, *Rinsho Ganka, 27* (1973) 751. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—0093).
38. Axelsson, U.: Glaucoma miotic therapy and cataract. Studies on echothiophate (Phospholine Iodide) and Para-Oxon (Mintacol) with regard to cataractogenic effect, *Acta Ophthal.*, 47 Suppl. 102, (1969).
39. Abraham, S. V., Teller, J. J.: Influence of various miotics on cataract formation, *Brit. J. Ophthal.*, 53 (1969) 833.
40. DeRoethth, A. Jr.: Lens opacities in glaucoma patients on phospholine iodide therapy, *Amer. J. Ophthal.*, 62 (1966) 619.
41. DeRoethth, A. Jr.: Lenticular opacities in glaucoma patients receiving echothiophate iodide therapy, *J. A. M. A.*, 195 (1966) 152.
42. Axelsson, U., Holmberg, A.: The frequency of cataract after miotic therapy, *Acta Ophthal.*, 44 (1966) 421.
43. Axelsson, U.: Glaucoma, miotic therapy, and cataract. III. Visual loss due to lens changes in glaucoma eyes treated with Para-Oxon (Mintacol), echothiophate (Phospholine Iodide) or pilocarpine, *Acta Ophthal.*, 46 (1968) 831.
44. Laties, A. M.: Localization in cornea and lens of topically applied irreversible cholinesterase inhibitors, *Amer. J. Ophthal.*, 68 (1969) 848.
45. Michon, J. Jr., Konoshita, J. H.: Experimental miotic cataract. II. Permeability cation transport and intermediary metabolism, *Arch. Ophthal. (Chicago)*, 79 (1968) 611.
46. Gehring, P. J.: The Cataractogenic Activity of Chemical Agents, *Crit. Rev. Toxicol.*, 1 (1971) 93.
47. Imazumi, K., Atsumi, K.: Eye lesions due to agricultural chemicals, *Ganka, 13* (1971) 717. (Sažetak u: *Health Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 5 (1972) No. 72—1439).
48. Rubin, L. S., Goldberg, M. N.: Effect of tertiary and quaternary atropine salts on absolute scotopic threshold changes produced by an anticholinesterase (Sarin), *J. Appl. Physiol.*, 12 (1958) 305.
49. Rubin, L. S., Goldberg, M. N.: Effect of Sarin on dark adaptation in man: threshold changes, *J. Appl. Physiol.*, 11 (1957) 439.
50. Rubin, L. S., Krop, S., Goldberg, M. N.: Effect of Sarin on dark adaptation in man: mechanism of action, *J. Appl. Physiol.*, 11, (1957) 445.

51. *Ishikawa, T.*: Pictorial presentation on organophosphate pesticide intoxication, *Shinryo To Hoken*, 14 (1972) 8. (Sažetak u: *Hlth Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 5 (1972) No. 72—2154).
52. *Homma, S.*: Clinical symptoms and fundus findings in dogs intoxicated by organophosphorus pesticides, *Rinsho Ganka*, 27 (1973) 1163. (Sažetak u *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1715).
53. *Naito, M., Kawai, M., Ueda, K.*: Ocular disturbances due to organophosphorus pesticides for agriculture, Part. 1. Quantitative and qualitative sub-chronic experiments on rats orally administered a high dose rate, *LD₅₀*, *Rinsho Ganka*, 27 (1973) 1164., (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1716).
54. *Naito M., Kawai, M. Ueda, K.*: Ocular disturbances due to organophorus pesticides for agriculture, Part 2. Chronic experiments on rabbits sprayed with low concentrations for a long time, *Rinsho Ganka*, 27 (1973) 1164. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1717).
55. *Maebashi, H., Nishimura, M., Ueda, K., Ogata, S., Kawamura, A.*: Experimental chronic intoxication by organophosphorus insecticides on beagles, *Songyo Igaky*, 14 (1972) 411. (Sažetak u: *Hlth Asp. Pestic. Abstr. Bull.*, 5 (1972) No. 72—2466).
56. *Howard, R. O., Wilson, W. S.*: Development of acetylcholine, acetyltransferase, choline acetylholinesterase in rabbit corneal epithelium, *Br. J. Pharmacol.*, 46 (1972) 567 P.
57. *Araki, M., Otsuka, J., Mizuhira, V.*: Investigation of ciliary muscle of a chronically organo-phosphorus intoxicated beagle by means of the electron microscope and analytical electron microscope, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 77 (1963) 1923. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1209).
58. *Matshusima, S., Abe, E., Shimazaki, K.*: Experimental studies on subacute toxicity of dichlorvos to monkey and rabbit, *Nippon Noson Igakkai Zasshi*, 22 (1973) 296. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—0405).
59. *Mukuno, K.*: A study on extraocular muscles of beagles intoxicated chronically by an organophosphorus compound — histochemical and electron microscopic observation, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 77 (1973) 1246. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—0930).
60. *Imauzumi, K., Atsumi, K., Hatano, M., Ohara, Y., Miyashita, H.*: Biochemical examination of eyes of rabbits intoxicated by organophosphorus pesticides, *Rinsho Ganka*, 27 (1973) 1163. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1714).
61. *Carricaburu, P., Lacroix, R.*: Effect de parathion sur l'electroretinogramme de la souris blanche, *Vision Res.*, 13 (1973) 793.
62. *Miyata, M., Imai, H., Ishikawa, S.*: Electroretinographic study of the rat after fenthion intoxication, *Jap. J. Ophthalm.* 17 (1973) 335.
63. *Carricaburu, P.*: Action du parathion sur l'electroretinogramme de la mouche *Musca domestica*, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 273 (1971) 2576.
64. *Miyata, M., Imai, H., Ishikawa, S.*: Cholinesterase in rat retina, and the effects of an organophosphorus compound, fenthion, on it, *Nippon Ganka Kyo*, 25 (1974) 89. (Sažetak u: *Pestic. Abstr.*, 7 (1974) No. 74—1980).
65. *Ember, M., Mindszenty, L., Rengei, B., Csaszar, L., Czina, M.*: Secondary vitamine A deficiency in organophosphate formulators and spray workers, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 3 (1972) 145.
66. *Keil, J. E., Sandifer, S. H., Finklea, J. H., Priester, L. E.*: Serum vitamin A elevation in DDT exposed volunteers, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 8 (1972) 317.
67. *Pleština, R., Piuković-Pleština, M., Horvat, S.*: Ophthalmological examination of workers exposed to pesticides, XVIII International Congress on Occupational Health, Brighton, 1975, Abstracts str. 472.

Summary

EFFECT OF PESTICIDES ON EYE AND VISION

The aim of this article is to review the present knowledge on the effect of pesticides on eye and vision in exposed humans and experimental animals. The number of papers dealing with this topic is limited and the published material is not easily available.

While the knowledge about the acute specific biological effects of different pesticides is wide, possible delayed effects caused by prolonged exposure have received surprisingly little attention. Recently, a number of Japanese authors have published retrospective studies on the effect of pesticides on eye and vision in exposed humans. A few reports have appeared from other countries too. Some of the obvious visual impairments found in selected populations indicated the existence of a special nosologic entity, which has become known as Saku Disease.

The information from 21 papers is tabulated in the chapter dealing with the observations on exposed humans. The number of examined subjects, their occupations, type and duration of exposure are plotted against ophthalmological findings. Actual exposure was only seldom assessed. The most striking finding was the constriction of peripheral visual fields. However in most cases the methodology and conditions of the examination were insufficiently described.

Some clinical observations on the effects of anticholinesterase miotics used in therapy of the glaucoma are also described.

The experiments carried out in dogs, rats and rabbits were generally designed to enable the discovery of the possible effect of a given compound, but only seldom for studying the mechanism through which the eye impairment is generated. The morphological findings or electrophysiological changes were rather nonspecific. Limited efforts to explain these findings have not been very successful.

Morphological changes and functional eye impairment in humans exposed to pesticides and in experimental animals treated with these chemicals, although very indicative, are still not fully confirmative of the unequivocal effect of pesticides on eye and vision in exposed humans.

*Institute for Medical Research
and Occupational Health, Zagreb,
and Department of Ophthalmology,
University of Zagreb, Zagreb*

*Received for publication
May 28, 1976*