

EKPERIMENTALNA TOKSIKOLOGIJA

Akutni učinci dima od cigarete na makrofage štakora (Acute Effects of Cigarette Smoke on Murine Macrophages), HOLTH, P. G., KEAST, D. D., PERTH, Oh. D., Arch. Environ Health, 26 (1973) 303.

Sistem alveolarnog makrofaga predstavlja važni celularni mehanizam obrane u plućima zbog uloge tih stanica u odstranjivanju inhaliranih čestica s površine alveolarnog epitela. Moguće je, osim toga, da te stanice surađuju s migracijskim limfocitima in situ u plućima stvarajući tako tzv. dvostaničnu »imuno-nadglednu« jedinicu. Prema tome svi okolišni faktori koji ometaju funkcioniranje alveolarnih makrofaga mogu se smatrati kao potencijalna opasnost za imuni status individua kao cjeline. Posljednjih godina je ekspozicija alveolarnih makrofaga dimu od duhana ili sastojcima tog dima bila u središtu ispitivanja pa je nađeno da ta ekspozicija izazivlje brojne metaboličke i funkcionalne promjene u tim stanicama. Tako su nađene promjene u brzini oksidacije glukoze u mirovanju, promjene u sintezi proteina, u aktivnosti različitih enzima, promjene ultrastrukture, rasta stanice i sinteze nukleinske kiseline in vitro te fagocitne sposobnosti. Međutim, malo je u literaturi podataka o sintezi nukleinske kiseline u makrofagima eksponiranim dimu od duhana. U ranijim eksperimentima makrofagi su bili prisutni samo kao manja populacija u eksplantatima pa je bilo malo točnih obavještenja o tim stanicama. U eksperimentima koje su poduzeli ovi autori istraživana je i uspoređivana osjetljivost alveolarnih makrofaga na dim od duhana i njihov sintetski sistem RNK, s makrofagima peritonealne šupljine zatim s plućnim fibroblastima i epiteloidnim stanicama eksponiranih dimu. Unutar 30 minuta nakon ekspozicije dimu od cigareta mnogi peritonealni ili alveolarni makrofagi štakora propadaju dok oni koji ostanu na životu pokazuju povećanu sintezu tricirane RNK i in vivo i in vitro. Osjetljivost tih stanica na dim od cigarete je u oštrom kontrastu s osjetljivošću štakorovih fibroblasta i miješanih kultura fibroblasta i epiteloidnih stanica dobivenih od eksplantata fetalnog mišjeg pluća.

D. DIMOV¹

Depresija jetrene glukoneogeneze akutnom primjenom olova (Depression of Hepatic Gluconeogenesis by Acute Lead Administration), CORNELL, R. P., HILKINS, J. P., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 147 (1974) 371.

U starijoj literaturi se tvrdi da je kod masivnog akutnog otrovanja olovom jetra primarno mjesto toksičkog oštećenja. Pa ipak, osim lagane hiperglikemije koja se katkada nakon akutne ingestije olova kod čovjeka opažala, smatralo se do nedavna da olov ne izazivlje značajnih učinaka na jetrenu vitalnu fiziološku funkciju reguliranja krvne glukoze. Međutim, najnovija ispitivanja su otkrila da neletalne parenteralne doze olova davanog eksperimentalnim životinjama snizuju koncentraciju glikogena u jetri zatim inhibiraju gladu izazvana povećanja aktivnosti hepatičkog glukoneogeničkog enzima, inhibiraju hepatocitnu glukoneogenezu te izazivlju značajnu letalnost kod adrenalecto-

miranih štakora. Štaviše, sniženje jetrene glukoregulatorne funkcije može doprinijeti znatno povišenom letalitetu od šoka zbog bakterijskih endotoksina i drugih stresova kod eksperimentalnih životinja koje su prethodno tretirane olovom ili drugim hepatotoksinima. Svrha sadašnjeg rada je bila istražiti učinak akutnog intravenskog davanja olova štakorima na hepatičku glukoneogenezu ocjenjivanu i in vivo i in vitro. S obzirom na činjenicu da se smatra da olovo ima mitohondrijsku lokalizaciju djelovanja unutar jetre posvetila se pažnja mitohondrijskim zbivanjima kao mogućem načinu ponovne inhibicije hepatičke glukoneogeneze. Autori su davali štakorima mužjacima ili 5 mg olovnog acetata ili natrijevog acetata intravenski a tada su ih pustili bez hrane preko noći. Glukoneogeneza se ocjenjivala i in vivo upotrebljavajući radiomarkaciju kao i kemijske konverzije alanina na glukozu te in vitro upotrebljavajući izolirane hepatocite. Štakori tretirani olovom pokazivali su i depresiju inkorporacije ^{14}C -alanina u krvnu glukozu i hiperglikemijsku reakciju na predoziranje alanina. Izolirana hepatocitna glukoneogeneza bilo iz 10 mM alanina, laktata ili piruvata bila je snižena od 40 na 60% za štakore tretirane olovom u usporedbi s kontrolnim; dodatak olovnog acetata normalnim hepatocitima in vitro nije imao učinka na glukoneogenezu. Sinteza glukoze iz tri prethodnika koji nisu trebali mitohondrijsku stepenicu za konverziju u glukozu, tj. fruktoza, glicerol i oksaloacetat i oksaloacetat nije bila značajno snižena u hepatocitima iz štakora koji su bili olovom tretirani. Inkorporacija ^{14}C -alanina u glukozu i u ugljični dioksid također je bila snižena nakon tretiranja olovom. Ti podaci o hepatičkoj glukoneogenezi potvrđuju da olovo ima mitohondrijsko djelovanje pa ukazuje na defekte u hepatičkoj glukoregulaciji koji bi mogli igrati ulogu u toksičnosti kod akutnog otrovanja olovom.

D. DIMOV

Biološka reakcija muških i ženskih dobrovoljaca na anorgansko olovo (Biological Response of Male and Female Volunteers to Inorganic Lead), STRUIK, E. J., Int. Arch. Arbeitsmed., 33 (1974) 83.

Unatoč izvanredno velikog broja članaka u kojima se tretiraju međusobni odnosi različitih bioloških pokazatelja djelovanja olova u ljudskom organizmu ipak je bilo malo tzv. longitudinalnih proučavanja kod osoba eksponiranih nekoj poznatoj dozi olova. U klasičnim eksperimentima koje je 1961. Kehoe provodio kod dobrovoljaca eksponiranih nekoliko sedmica poznatoj količini olova kod ingestije ili inhalacije, proučavana je bila samo ravnoteža olova, ali nije bilo riječi o parametrima reakcije. Kasnije su doduše Clouston i sur., a zatim Schlegel i sur. proučavali više parametara, ali ipak ne sve i ne na dovoljno velikom broju ispitanika. Trećina podataka o biološkoj reakciji dobivena je inače iz proučavanja muških radnika dok se o ženama i njihovim reakcijama malo radova pozabavilo. Tako je ostalo otvoreno pitanje da li odrasli muškarci i žene imaju različite kvalitativne i kvantitativne reakcije na olovo. Zbog toga je autor poduzeo ispitivanja u dvije faze. U prvoj fazi proučavao je ženske i muške dobrovoljce s namjerom da ispita slijed bioloških reakcija kod odraslih. U tom proučavanju je našao neočekivane razlike u reakciji između žena i muškaraca, pa je zbog toga pristupio drugoj fazi koja je imala dvije svrhe: 1) proučavanje slijeda bioloških reakcija, i 2) proučavanje razlika u reakcijama između odraslih žena i muškarca. Ispitanici su bili zdravi studenti muškarci i žene u dobi između 18 i 26 godina života. Oni nisu znali da li pripadaju eksperimentalnoj ili kontrolnoj grupi, a svaki je od njih dobivao svaki dan kroz 21 dan, uključujući i vikende, otopinu olovnog acetata u glicerolu otpipetiranu u celuloidnim kapsulama u egzaktnoj količini i to izračunatoj prema tjelesnoj težini, svaku večer nakon večere; kontrolna grupa je primala samo kapsule s glicerolom. Rezultati su pokazali da prije ekspozicije nije bilo razlika u parametrima, osim u hemoglobinu, između muškaraca i žena. Autor je za podatke kontrolnih grupa izračunao koeficijent varijacije za svakog ispitanika za vrijeme eksperimenta: kod prvog eksperi-

menta pet muškaraca a kod drugog pet žena. Koeficijent varijacije za olovo u krvi i za DALK u mokraći bio je isti u oba eksperimenta dok je koeficijent varijacije za protoporfirin u eritrocitima bio niži u drugom eksperimentu. Na tom mjestu autor upozoruje da je izlučivanje DALK kao količina izlučena u jedinici vremena bila konstantniji parametar nego sama koncentracija, a veliki dio varijacije iščezava. To isto nastaje i za kreatinin, ali taj način izražavanja zahtijeva ponovno određivanje. Zbog tog razloga se u čitavom članku diskutira o DALK izraženom kao miligrami na sat. Kod eksponiranih muškaraca se prosječna vrijednost olova u krvi koja je iznosila $20,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ povećala na $40,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; maksimalna vrijednost je dostignuta nakon dvije i pol sedmice ekspozicije. Ženski ispitanici koje su imale početnu vrijednost olova u krvi od $12,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ dostigli su prosječnu vrijednost od $30,4$ kao najvišu, također nakon dvije i pol sedmice ekspozicije. Za vrijeme treće sedmice ekspozicije prosječna vrijednost olova u krvi se nije povećala. Za vrijeme prve sedmice nakon prestanka ekspozicije, olovo u krvi je ostalo gotovo konstantno, a zatim je nastao nagli pad kod muškaraca kao posljedica davanja Ca-EDTA; kod ženskih ispitanika koje nisu primile Ca-EDTA u tom času olovo u krvi je također počelo opadati. Aktivnost D-DALK i kod muškaraca i kod žena pokazala je brzo opadanje unutar dvije sedmice ekspozicije sve do prosjeka od 38% kod muškaraca i 36% kod žena. Ta aktivnost postala je prilično konstantna za vrijeme treće sedmice ekspozicije. Koncentracija protoporfirina u eritrocitima kod kontrolnih ispitanika i kod eksponiranih muškaraca ostala je prilična za vrijeme ekspozicije; postojala je tendencija da se lagano poveća kod eksponiranih muškaraca a koncentracije nisu bile značajno različite od onih kod kontrolnih ispitanika. Žene-ispitanici su, međutim, pokazivale veliko povećanje u protoporfirinu u eritrocitima. U ovom eksperimentu je svih 5 ženskih ispitanika gotovo podvostručilo koncentraciju protoporfirina; to je povećanje počelo nakon dvije sedmice ekspozicije i persistiralo je u post-ekspozicijskom razdoblju čak i kad se olovo u krvi spuštalo. Izlučivanje DALK nije pokazivalo nikakve promjene ni kod muškaraca ni kod žena; prolazno povećanje u prosječnoj vrijednosti kod muških ispitanika nakon dvije sedmice ekspozicije bilo je posljedica neobičnog privremenog porasta DALK samo kod jedne osobe i to kod jednog ispitanika čija je tjelesna težina iznosila 125 kg pa je zbog toga primao $2,5 \text{ mg}$ olova na dan što je bilo daleko više nego kod drugih muškaraca. Vrijednosti hemoglobina nisu pokazivale nikakvih promjena za vrijeme eksperimenta. U drugom eksperimentu muškarci su ingestijom primali $30 \mu\text{g}$ olova na dan pa je kao posljedica poraslo olovo u krvi za veću razinu nego u prvom eksperimentu: $46,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; žene koje su primale μg dostigle su razinu od $41,3 \mu\text{g}$ koja je bila veća nego u prvom eksperimentu ($30,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Razlog za to nije poznat. D-DALK je pokazivao isti stupanj opadanja kao u prvom eksperimentu: kod žena se smanjio sve do 33% pa usprkos veće ekspozicije olovu kod muškaraca sve do oko 35% od preekspozicijske koncentracije. Kod žena je prosječni porast protoporfirina u eritrocitima opet nakon oko dvije sedmice ekspozicije s maksimumom od 1,5 puta od preekspozicijske razine, ipak, kod dvije osobe je bio faktor 2. Kontrolna grupa je ostala konstantno kod razine od oko $19 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ E. Muški ispitanici su pokazali, sada s većom ekspozicijom, mali porast u koncentraciji protoporfirina od $22\text{--}27 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ E što se vidjelo kod svih 5 osoba. Izlučivanje DALK kod žena se nije promijenilo dok su muškarci pokazivali značajni porast nakon jedne sedmice ekspozicije, ali se koncentracija nešto smanjivala u iduće dvije sedmice usprkos daljnje ekspozicije. Vrijednosti hemoglobina se nisu mijenjale. Testirajući porast ili opadanje parametara kod eksperimentalnih ispitanika, u usporedbi s koncentracijama kod kontrola, autor je našao porast olova u krvi koji je već počeo biti značajan u trećem danu ekspozicije a u istom času je i aktivnost D-DALK počela da se značajno snizuje. Povećanje protoporfirina u eritrocitima je bilo značajno posljednjeg dana ekspozicije za ženske ispitanike u obim eksperimentima. Za muške ispitanike doza od $20 \mu\text{g}$ olova na dan nije očito bila dosta visoka da

bi izazvala značajnu reakciju makar je postojala tendencija porasta; ipak 30 μg olova na kg na dan (drugi eksperiment) uzrokovalo je značajni porast ma kako on bio mnogo manji nego kod žena koje su primale 20 μg olova na kg na dan. Dok u obim eksperimentima kod ženskih ispitanika nije došlo do povećanja u izlučivanju DALK, muški su ispitanici pokazivali iznenadno značajni porast u izlučivanju DALK u prvoj sedmici ekspozicije 30 μg na kg na dan; koncentracije u drugoj i trećoj sedmici, ipak, nisu bile značajno različite od kontrolnih. Taj privremeni porast prosječnog izlučivanja DALK je posljedica značajnog porasta kod svih individualnih ispitanika. Naročito je zanimljivo u ovom proučavanju da se protoporfirini u eritrocitima drugačije ponašaju u muškaraca nego u žena makar su svi primali jednaku dozu olova. Kod žena se protoporfirin značajno povećavao nakon prve dvije sedmice ekspozicije kad je olovo u krvi bilo oko 30,0 $\mu\text{g}/100$ ml, dok se kod muškaraca samo beznačajno povećavao nakon prve dvije sedmice ekspozicije kad je olovo u krvi bilo oko 30,0 $\mu\text{g}/100$ ml, dok se kod muškaraca samo beznačajno povisivao. Samo kod muškaraca koji su primali 30 μg olova na kg kroz tri sedmice došlo je do malog značajnog porasta protoporfirina (kad je olovo u krvi bilo oko 45,0 $\mu\text{g}/100$ ml). Kod žena je nastala ranija i jača reakcija kod mnogih nižih razina olova u krvi nego kod muškaraca. Autor nije mogao proučiti koji su mehanizmi za te razlike odgovorni ali spominje autore koji su naglasili učinak deficita željeza na razinu protoporfirina što bi se moglo smatrati da je posljedica nestvarnog gubitka krvi. U eksperimentima na životinjama kod kojih su psi primali 500 ppm olova na dan u hrani samo su ženke pokazivale povišenje izlučivanja DALK nakon 34 sedmice što bi također bio jedan pokazatelj spolnih razlika.

D. DIMOV

KLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

Proučavanje toksičnosti olovnog naftenata (Toxicity Study of Lead Naphthenate), van DETHEGHEM, Th., De Vos, Kh., Brit. J. industr. Med., 31 (1974) 233.

Olovni naftenat je olovna sol naftenske kiseline. Komercijalna naftenska kiselina je mješavina vrlo malih količina dugo-lančastih monobazičkih karboksilnih kiselina i velikih količina pentacikličkih karboksilnih kiselina. Komercijalni olovni naftenat se obično dobiva otopljen u white-spiritu, a otopina sadrži oko 24% olova. Nakon dodatka olovnog naftenata mastima i uljima njihov je sadržaj olova od 2—7% što ovisi o svojstvima koja se traže. Ulja se obično upotrebljavaju u mjenjačkim kutijama odnosno u kugličkim ležajima. Za vrijeme rada povećava se mehanički pritisak što stvara toplinu trenja, pa taj fizički proces prouzrokuje da se olovo disocira, iz naftenata se stvaraju željezni naftenat, metalno olovo i olovni sulfid. Ta posljednja tri spoja se mogu otkriti u upotrebljenom i već istrošenom ulju odnosno mazivima. Na taj način metalno olovo preuzima ulogu podmazivača. Prijašnja proučavanja su pokazala da je akutna peroralna toksičnost olovnog naftenata prilično slaba (LD_{50} g na kg 5,1) dok je akutna peritonealna toksičnost oko deset puta veća. Međutim, olovni naftenat je peroralno za čovjeka vrlo toksičan zbog toga što želučana kiselina pretvara olovo u olovni klorid koji se lako resorbira. Resorpcija kroz kožu je također proučavana kako kod životinja tako i kod ljudi preko tzv. kožnog opterećenja olovom. Pred nekoliko godina je napravljen jedan takav eksperiment s dobrovoljcima kojima je koža bila podvrgnuta djelovanju strojnog ulja koje je sadržavalo 1,35% olovnog naftenata, pa su oni kroz 20 dana primili 60 ml ulja ili u sveukupnoj dozi 0,81 g olova. Simptomi kod tih ispitanika nisu bili karakteristični za trovanje olovom ni u kojem pogledu. Koproporfirin u urinu je bio normalan. Do sada je bilo u dva izvještaja spomena o slučajevima profesionalnih otrovanja olovnim naftenatom,

obadva iz Italije. U prvom se otrovalo 4 radnika koji su popravljali dizala i koji su radili s uljem što sadrži olovo. Od tih su dva radnika imala gastrointestinalne simptome, a svi su imali povišeni koproporfirin i olovo u urinu. U drugom izvještaju je bilo otrovano 11 ljudi od kojih su dvoje imali anemiju, a kod tri je bilo nađeno olovo u mokraći. Autori su sada poduzeli ispitivanje na tehničarima koji su redovito bili zaposleni s mazivima koja su sadržavala olovni naftenat, da bi ispitali u kojoj mjeri oni resorbiraju taj olovni spoj. Stupanj apsorpcije se određivao mjerenjem razine olova u krvi i koncentracije DALK u urinu. U svemu je bilo ispitano 104 osoba izabranih nasumce u tri ispitivanja. Svi su imali profesionalni kontakt s uljima i mazivima koja sadrže olovo. Od tih 104 radnika samo 12 je pokazivalo olovo u krvi iznad ili ravno $40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Međutim, od 102 namještenika koji su imali profesionalni kontakt s tim mazivima a čije je izlučivanje DALK bilo određivano, 13 je pokazivalo izlučivanje DALK iznad normale i to iznad vrijednosti od 5.4 mg na litru urina. Ipak, svi nalazi olova u krvi kao i DALK u mokraći su bili unutar maksimalno dopuštenih koncentracija. Prema tomu se može zaključiti da određivanje DALK u urinu i olova u krvi nema koristi za rano otkrivanje i evaluaciju individualnog stupnja ekspozicije olova kod osoba koje rade s mazivima i uljima što sadrže olovo. Osim toga iz ovog proučavanja se može zaključiti da pod uvjetima rada kakvi su opisani, ulja i maziva što sadrže olovni naftenat doduše izazivlju biološke reakcije u ciklusu hema, ali te reakcije su dopuštene i ispod razine toksičnosti olova.

D. DIMOV

Selektivno podsticanje izlučivanja organske žive u mokraći s pomoću D-penicilamina (Selective Enhancement of Urinary Organic Mercury Excretion by D-Penicillamine), ISHIHARA, M., SHIHOIMA, S., SUZUKI, T., Brit. J. industr. Med., 31 (1974) 245.

Poznato je da je peroralno davanje D-penicilamina djelotvorno za podsticanje izlučivanja žive u mokraći ne samo kod trovanja anorganskom živom nego i kod trovanja metil-živom. Međutim, ipak je opisan jedan slučaj otrovanja metil-živom kod kojega nije bilo tog efektivnog podsticanja pa se pretpostavljalo da je to bilo zbog dugog vremenskog razmaka koji je prošao između kraja ekspozicije metil-živi i primjene D-penicilamina. Nedavno je uspješno provoditi selektivno mjerenje anorganske i organske žive na malim količinama žive u mokraći ali nije bilo zabilježeno da li je nađen selektivni ili diferencijalni učinak D-penicilamina na izlučivanje anorganske i organske žive. Zbog toga su autori pristupili selektivnom mjerenju anorganske i organske žive u vlasima i u urinu kod jednog bolesnika koji je radio oko 8 godina na električnim uređajima, a bio je sumnjiv da je onda prebolio otrovanje živom zbog udisanja živinih para. On je dvaput bio liječen D-penicilaminom. Selektivno mjerenje žive u urinu bilo je provedeno metodom koju je opisao Magos. Kod prvog mjerenja D-penicilamin je potaknuo izlučivanje sveukupne i organske žive ali kod drugog određivanja samo se organska živa izlučivala. Razina žive u urinu na dane bez davanja D-penicilamina opala je za vrijeme između dva mjerenja. Iz grube procjene razine anorganske, organske i sveukupne žive kod drugog pokušaja bile su za četvrtinu od onih kod prvog pokušaja. Iz tih rezultata bilo je očito da je učinak D-penicilamina bio selektivan za organsku živu kod tog bolesnika ali je opći zaključak da se selektivni učinak D-penicilamina mora »držati u rezervi« dok se ne vidi jasno da li je isti učinak na izlučivanje živom moguće izazvati i kod drugih radnika eksponiranih parama žive ili drugim živinim spojevima. Bez obzira na učinak D-penicilamina na izlučivanje žive u mokraći bilo je neobično zabilježiti da je razina organske žive u mokraći na dane bez D-penicilamina bila mnogo viša nego što je opaženo u osoba bez ikakve naročite zaštite od ekspozicije živi, a to je bilo u prosjeku oko $1 \mu\text{g}$ na litru. Bolesnik je bio profesionalno eksponiran parama žive, a u njegovoj anamnezi nije bilo podataka za ekspoziciju organskim živinim spojevima. Zbog toga je bilo potrebno pretpostaviti da je bolesnikova

dnevna potrošnja ribe kao glavnog izvora organske žive morala biti obilna. Nije bila određivana dijeta ali je on ustvrdio da je volio jesti vrlo mnogo ribe. Općenito se vjeruje da je mehanizam putem kojeg D-penicilamin dovodi do izlučivanja metala vezan na SH-skupine koje reagiraju s metalima i stvaraju penicilaminsko-metalni kompleks. Clakson i Magos su pokazali da samo jedna valencija merkuri iona reagira sa veznim mjestima u jetri i bubrezima. Po njima je preostala valencija merkuri iona u stanju da stvara spoj s penicilaminom. U slučaju otrovanja organskom živom samo je jedna valencija slobodnog kapaciteta vezanja s kojom organska živa bude vezana na vezna mjesta u tkivima. Molekula D-penicilamina bi trebala da se natječe za onu jednu valenciju organske žive s veznim mjestima tkiva pa bi mogla stvarati penicilaminsko-organski živin kompleks. Razlog zbog čega D-penicilamin podstiče izlučivanje organske žive u urinu selektivno, ne može se objasniti različitom prirodom kompleksa žive i penicilamina. Isti autori (Clarkson i Magos) su razlikovali dvije klase veznih mjesta za živu: prva je bila sto puta veća nego druga u kemijskom afinitetu za živu. Kod relativno niske doze može se smatrati da se najveći dio anorganske žive veže na mjesta s visokim afinitetom i pod tim uvjetom D-penicilamin nije djelotvoran. Kod te hipoteze može se rastumačiti i nedjelotvornost D-penicilamina u sadašnjim rezultatima. Međutim, ne zna se kako se organska živa veže na veznim mjestima u tkivima. Sadašnji rezultati ukazuju da bi vezanje bilo slabije nego ono anorganske žive. Tu su još potrebni daljnji eksperimenti kod kojih bi organska živa bila supstituirana anorganskom, a anorganska organskom u veznim mjestima u tkivima.

D. DIMOV

Olovo u krvi kod djece u jednom kontaminiranom industrijskom području (Der Blutblei-Spiegel bei Kindern in einen kontaminierten Industriegebiet), EINBROT, H. J., ROSMANITH, J., PRIMAS, U., THOMS, H., Naturwissenschaften, 61 (1974) 39.

Pred neko vrijeme je bilo u Kansas Cityu pregledano 385 djece ispod 5 godina života na koncentraciju olova u krvi i to one djece koja su u jednoj bolnici bila primljena zbog drugih oboljenja, a imala su vrijednosti hemoglobina od 8 μg ili ispod toga. Podioba na normalne vrijednosti (do 39,9 μg Pb/100 ml), povišene (40–49,9 μg Pb/100 ml) i opasne (preko 50 μg Pb/100 ml) bile su određene s obzirom na preporuke američke Akademije pedijatarata. Prema tomu je imalo 58,4% djece normalne, 14,3% povišene, a 105 djece (27,3%) opasne koncentracije olova u krvi s preko 50 μg /100 ml čitave krvi. Autori su od ožujka do svibnja 1973. g. u jednom industrijskom području koje je bilo jako opterećeno olovom (područje Aachena) pregledali 395 djece iz jedne grupe od 5000 djece u dobi između 2–14 godina i to svu djecu koja su bila rođena 11. ili 21. svakog mjeseca, pa su im određivali olovo u krvi s pomoću atomske apsorpcije. Iz tablice se vidi da je ispod 10 μg /100 ml bilo 59 djece (14,9%), od 10–19,9% je imalo 222 (56,2%) djece, od 20–29,9% je imalo 90 (22,8%) djece od 30–39,9 je imalo 18 (4,6%) djece, od 40–49,9% je imalo 5 (1,3%) djece, a od 50–49,9 1 (0,2%) djece. Prema tome autori su mogli samo kod 1,5% ispitivane djece naći olovo u krvi koje bi prelazilo kritičnu vrijednost od 40 μg /100 ml koju bi se moglo smatrati povišenom prema standardu koji je označen kao »opasan« u izvještaju američke Akademije za pedijatriju. Nalaz u krvi mora biti čini se ovisan o sadržaju olova u zraku tog kontaminiranog područja kojeg je u prosjeku 100% više nego što je dopušteno jednim internacionalnim standardom od 2 μg / na m^3 . Ovisnost o dobi kao što je to bilo opisano nije se mogla u ovom radu ustanoviti.

D. DIMOV

Značenje razine olova u plazmi kod zdrave i olovom otrovane djece (Significance of Plasma Lead Levels in Normal and Lead-Intoxicated Children), ROSEN, J. H., TRINIDAD, EMMA, E., Environ. Health Persp., 7 (1974) 139.

Autori se bave proučavanjem metabolizma olova u kosti i plazmi u nadi da će im to pomoći da definiraju jasnije dinamiku transporta olova kod djece. Prijašnjim izvještajima su zaključili da koncentracija olova u plazmi varira između 0, do manje od 5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ kod djece otrovane olovom iako su specifični podaci koji bi išli u prilog tom nalazu rijetko negdje publicirani. Neki su drugi autori na temelju teoretskih krivulja odredili da bi koncentracija olova u serumu ili plazmi bila u redu veličine nekoliko puta veća nego što se to prije smatralo. Osim toga se u istim radovima ukazivalo da je olovo u serumu niže kod djece koja su anemična, a imaju deficit G-6PD u usporedbi sa zdravom djecom. Da bi ispitali korist od određivanja olova u plazmi kao indikatora metabolizma olova i da bi ocijenili moguće razlike u udjelu olova u niskim i visokim vrijednostima hematokrita, autori su sada mjerili direktno olovo u plazmi kod 165 djece. Ta su djeca bila raspoređena u tri grupe i to kao zdrava, djeca otrovana olovom, novorođenčad i djeca s drepanocitnom bolešću. Rezultati su u svim grupama bili konstantni u širokom rasponu koncentracije olova u eritrocitima. Ti rezultati potkrepljuju mišljenje da je eritrocit najveće skladište za olovo i da podržava koncentraciju olova u plazmi unutar usko definiranih granica te da će biti potrebne druge metode a ne samo mjerenje olova u plazmi da bi se otkrio pretpostavljeni dinamični sistem transporta između eritrocita i plazme. Autori su pokazali in vitro da ionizirani kalcij smanjuje sadržaj olova u eritrocitima prema linearnoj krivulji doze i učinka. Ionizirani kalcij može stoga kontrolirati transport olova iz eritrocita u plazmu, a fluktuacije u koncentraciji kalcija u serumu i ekstracelularnoj tekućini mogu imati utjecaja na toksičnu aktivnost olova. U kulturi kosti promjene u koncentraciji kalcija i fosfata u medijumu mijenjaju i otpuštanje prethodno inkorporiranog ^{210}Pb iz fetalnih štakorovih kosti kao reakcija na hormon paratiroideje. Zbog toga i hormon paratiroideje i ionski milje medija vjerojatno reguliraju metabolizam olova u kostima. Autori na kraju izražavaju nadu da će razumijevanje daljuje dinamike transporta olova u plazmi i kosti moći dovesti do egzaktnije definicije pravih opasnosti od niskih koncentracija olova kod djece.

D. DIMOV

Toksično stvaranje Heinzovih tjelešaca dezinfekcijskim sredstvima kod novorođenčadi (Toxische Heinzkörperbildung durch Desinfektionsmittel bei Frühgeborenen), SCHUCHMANN, L., STEINITZ, H., Klin. Pädiat., 186 (1974) 436.

Poznato je i očito je da novorođenčad, a osobito prematurusi naročito lako obole od anemije sa stvaranjem Heinzovih tjelešaca što je većinom popraćeno i methemoglobinemijama. Autori su u radu na pedijatrijskoj klinici opazili i dokazali toksično stvaranje Heinzovih tjelešaca nakon kontakta s najčešće upotrebljivanim dezinfekcijskim sredstvima i to jednim s tvorničkim imenom Ivison, što je jedan djelomično klorirani fenolski derivat u kombinaciji s jednim puferskim sistemom. To je tekuće virucidno, baktericidno i tuberkulocidno sredstvo za dezinfekciju i čišćenje instrumenata. Drugo sredstvo je Milton, a to je pufirani natrijev hipoklorit koji nerazrijeđen ima pH 11, a nakon razrjeđenja pH 7. Klinička opažanja autora se svode na kazuistiku od prematurusa kod kojih je neposredno nakon uvođenja dezinfekcijskog sredstva Ivisola i dezinfekcije katetera opaženo da u toku stacionarnog liječenja dovode do stvaranja Heinzovih tjelešaca u eritrocitima. Kod jednog djeteta se razvila i anemija. Djeca su oboljela sa simptomima »idiopatskog sindroma dispneje« pa su morala biti više dana često intubirana i tretirana pomoću endotrahealne sukcije. Kateter za sukciju je bio prethodno pohranjen u 1% -tnoj otopini Ivisola. Četvrti prematurus obolio je u trećem tjednu života na hemolizi i masivnom stvaranju Heinzovih tjelešaca. Određivanje aktivnosti G-6-PD pokazalo je deficit tog eritrocitnog enzima. Taj prematurus nije imao nikakvog drugog kontakta s kemikalijama ili medikamentima osim s dezinfekcijskim sredstvom Milton, u kojemu su se dezinficirali različiti instrumenti, naročito sonda za hranjenje. Autori su proveli in vitro ispitivanja obih de-

zinfekcijskih sredstava dodajući ih pupčanoj krvi pa su našli u stanovitim procentima, već prema koncentraciji dotičnog sredstva, prisustvo Heinzovih tjelešaca u toj inkubiranoj krvi.

D. DIMOV

ANALIZA BIOLOŠKOG MATERIJALA

Razina olova u krvi i hematokrit: implikacije za evaluaciju kod novorođenčeta i bolesnika s anemijom (Levels of Lead in Blood and Hematocrit: Implications for the Evaluation of the Newborn and Anemic Patient, KOCHEN, J. A., GREENER, Y., Pediat. Res 7 (1973) 937.

Već se duže vremena pretpostavlja da klinička evaluacija neke razine olova u krvi zahtijeva korekciju zbog anemije. To se temeljilo na pretpostavci da je kaptacija olova sa strane krvi ograničena smanjenom masom eritrocita u cirkulaciji. Kaptacija je bila procijenjena in vitro kod hematokrita između 10% i 65% i kod koncentracija olova u krvi sve do 1000 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Sveukupni volumen eritrocita nije bio značajno ograničavajući faktor kod kaptacije olova sa strane eritrocita kod razina olova u krvi ispod 250 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, a kod hematokrita 25%, ispod 375 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ kod hematokrita 41%, i ispod 500 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ kod hematokrita 65%. Kod razine olova u krvi od 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ volumen eritrocita nije bio ograničavajući faktor kod hematokrita iznad 10%. Bila je proučavana i difuzija olova iz odjeljka koji je sadržavao plazmu ili krv u neki drugi odjeljak koji je sadržavao krv kod hematokrita između 26% i 68%. Kod ravnoteže kaptacija olova u krvi nije bila smanjena kod nižih hematokrita. Olovo su autori injicirali štakorima s hematokritom između 31% i 68% što su postigli ili uklanjanjem ili transfuzijom eritrocita. Kaptacija olova u krvi nije bila u korelaciji s hematokritom (značajnost koeficijenta korelacije $>0,05$). Štakori su bili eksponirani olovu za vrijeme gestacije, laktacije i kroz daljnji period od 4 mjeseca. To je dovelo do četverostrukog povišenja razine olova u krvi ($38,9 \pm 9,9\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ u usporedbi s kontrolnim vrijednostima od $9,6 \pm 3,8\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$). Nije bilo korelacije između hematokrita i razine olova u krvi (koeficijent korelacije 0,20, $P > 0,05$). Olovni acetat u dozama od 50 μg i 75 μg bio je injiciran u žumanjčastu vreću 4 dana starog embriona pilića, a olovo u krvi i razina hematokrita su bili određeni 14 dana kasnije. Povećane količine injiciranog olova dovodile su do povećanja razine olova u krvi ($9,0 \pm 2,7\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ kod kontrola; $19,2 \pm 7,4\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ kod 50 μg i $32,5 \pm 11,7\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ kod 75 μg). Unatoč razlika u razinama olova u krvi nije bilo odnosa između hematokrita i olova u krvi (koeficijenti korelacije od 0,25, $P > 0,05$ i 0,11, $P > 0,05$). Bilo je određivano i olovo u krvi te vrijednosti hematokrita u krvi majke i novorođenčeta. Unatoč razlike u hematokritu između novorođenčeta ($64,3 \pm 9,8\%$) i majka ($37,5 \pm 3,6\%$), nije bilo značajne razlike između razina olova u krvi novorođenčeta ($191 \pm 7,6\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$) i majčinske krvi ($17,0 \pm 5,6\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$). Bila je nađena pozitivna korelacija između razina olova u krvi novorođenčeta i majke (koeficijent korelacije od 0,58, $P < 0,01$). Nije se mogla pokazati korelacija između hematokrita i razina olova u krvi među novorođenčadi (koeficijent korelacije 0,22, $P > 0,05$) ili između majka (koeficijent korelacije 0,24, $P > 0,05$).

D. DIMOV

Komparativno proučavanje učinka anorganskog olova i kadmija na D-DALK u krvi čovjeka (Comparative Study of Effect of Inorganic Lead and Cadmium on Blood δ -Aminolevulinat Dehydratase in Man), LAUWERYS, R. R., BUCHET, I.-P., ROELS, H., A., Brit. J. industr. Med., 30 (1973) 359.

Danas kad se vrijednost određivanja aktivnosti delta-aminolevulinske dehidrataze pokazala neospornom i vrlo korisnom za određivanja pa i najmanje ekspozicije olovu, postavlja se sve više pitanje specifičnosti toga biološkog testa djelovanja olova. Tu i tamo se ipak pojave u literaturi opažanja o inhibiciji tog enzima i pod djelovanjem drugih toksičkih noksata. Tako je nađeno da uzimanje etilnog alkohola pa čak i pušenje cigareta može inhibirati dehidratazu delta-aminolevulinske kiseline u krvi čovjeka. To opažanje je bilo još i potkrijepljeno in vitro nalazima da na eritrocite čovjeka i na neka životinjska tkiva može nekoliko teških metala inhibitorno djelovati kao npr. bakar, živa kojoj se može naći eksponirana opća populacija, ne inhibira D-DALK, nego D-DALK biti inhibirana živom i kadmijem koji se mogu, kao i olovo naći kao važni kontaminansi naše okoline. Isti su autori već prije objavili opažanja da živa kojoj se može naći eksponirana opća populacija, ne inhibira D-DALK, nego čak da radnici koji su nešto malo eksponirani živinim parama pa izlučuju manje od 35 μg žive na g kreatinina imaju čak i povišenu aktivnost D-DALK. To nije u suprotnosti s nalazom koji je pred nekoliko dana objavljen da živa ako se izlučuje u mokraći u količini višoj od 200 μg na g kreatinina inhibira D-DALK. U sadašnjem proučavanju autori su uspoređivali djelovanje olova i kadmija na D-DALK a to se proučavanje temelji na nalazima učinjenim za vrijeme pregleda radnika eksponiranih kadmiju. Ispitanici su bili 150 radnika (90 muškaraca i 60 žena) koji su pripadali trima različitim belgijskim tvornicama: jednoj elektronskoj radionici, jednoj tvornici nikal-kadmijevih akumulatora i jednoj tvornici koja je proizvodila kadmij. Polovica namještenika u svakoj tvornici bila je eksponirana prašini kadmija, a ostala polovica je sačinjavala kontrolnu grupu. Određivana je bila aktivnost D-DALK u eritrocitima, D-DALK u urinu, olovo i kadmij u urinu te olovo i kadmij u krvi. Bila je nađena vrlo dobra negativna korelacija između log D-DALK i olova u krvi te olova u urinu, ali nije bilo značajne korelacije između kadmija u krvi i log D-DALK. Prema tomu ovo proučavanje potvrđuje postojanje dobre negativne korelacije između aktivnosti D-DALK u eritrocitima i olova u krvi čak i unutar »normalnog« raspona olova u krvi (10 $\mu\text{g}/\%$). Nije čudo da je postojala dobra korelacija između D-DALK i olova u mokraći, jer postoji dobra korelacija između D-DALK i olova u krvi te između olova u krvi i olova u mokraći. Aktivnost D-DALK nije bila u korelaciji s razinom kadmija u krvi. Potencijalni učinak kadmija na D-DALK u općoj populaciji se zbog toga ima smatrati neznatnim u usporedbi s učinkom olova kod kojega je koncentracija u krvi normalno 10—40 puta one koncentracije kadmija u krvi. Nadalje na bazi usporedbe između pušača i nepušača, a to praktički znači kadmiju eksponiranih i kadmiju neeksponiranih, autori su jako skloni zaključku da je smanjenje aktivnosti D-DALK, opisano za dvije kadmiju eksponirane podgrupe, samo slučajno pa ne odražuje stvarni i specifični učinak ekspozicije kadmiju. Ti rezultati navode na pomisao da smanjenje aktivnosti D-DALK kod pušenja cigareta, o čemu je prije bila riječ, može biti uzrokovano olovom, jer pušači imaju više vrijednosti olova u krvi nego nepušači. Ta se hipoteza mora ipak provjeriti uspoređivanjem aktivnosti D-DALK i olova u krvi kod pušača i nepušača istih dobnih skupina. Rezultati koje su isti autori objavili u prethodnim radovima, a koji se tiču učinka olova na aktivnost D-DALK te rezultati koji su prikazani u ovom radu ukazuju da između tri teška metala (Hg, Pb i Cd) koji se obično poznaju kao kontaminansi naše okoline samo olovo ima značajnog utjecaja na aktivnost D-DALK u eritrocitima. Vrijedno je spomenuti ovdje da nije bilo nađeno smanjenje te aktivnosti u eritrocitima dobivenih od bolesnika s različitim vrstama neuroloških i hematoloških bolesti. Zbog toga sve ono što je moguće upotrijebiti kao dokaz govori da je smanjenje aktivnosti D-DALK u eritrocitima izraz ne samo vrlo osjetljivog nego i vrlo specifičnog znaka ekspozicije olovu. Pa ipak potrebna su daljnja ispitivanja različitih parametara (npr. dobi, trudnoće, lijekova) koji bi mogli imati utjecaja na aktivnost D-DALK kao i na biološko značenje inhibicije toga enzima.

D. DIMOV

Frekvencija i značenje bazofilno punktiranih eritrocita u normalnim i patološkim stanjima (Frequenza e significato delle granulazioni basofile degli eritrociti in condizioni normali e patologiche), D'ERAMO, N., Haematologica, 57 (1972) 565.

Kod normalnih ljudi eritrociti koji imaju bazofilne punktacije ili punktirani eritrociti imaju srednju vrijednost od 0,55%. Njihova pojava se povećava kod bolesti koje su karakterizirane hiperaktivnošću koštane srži s povećanjem broja retikulocita u perifernoj krvi kao posljedicom te hiperaktivnosti srži. Ako nisu ti uvjeti ispunjeni, tj. ako nema hiperaktivnosti srži, bazofilno punktirani eritrociti su unutar normalnih granica čak i kad postoji jača anemija. Povećani broj bazofilno punktiranih eritrocita u cirkulirajućoj krvi se može tako tumačiti kao konstantna indikacija podstaknute regeneracije krvi u koštanoj srži. U slučajevima otrovanja kad nema znakova anemije, odgovornim se može smatrati stimulacija koju izvodi otrovna supstancija. U nizu patoloških stanja najveće vrijednosti bazofilno punktiranih eritrocita su bile kod hemoraških dijeteza (srednja vrijednost 7,5‰), u jednom slučaju profesionalnog trovanja olovom (7‰) i u jednom slučaju intoksikacije Mefedinom (5‰). Povećanja su se također opazila i kod bolesti s anemijom (srednja vrijednost 2,96‰) kod neoplastičkih bolesti (2,7‰), bolesti jetre i bilijarnog trakta (2‰), kod subakutnog bakterijalnog endokarditisa (1,5‰), kod ekstrapulmonalne tuberkuloze (1,29‰) itd. Opažena je uska procentualna povezanost između broja retikulocita i broja bazofilno punktiranih eritrocita. Zbroj bazofilno punktiranih eritrocita i onih koji nisu punktirani a bazofilni su (to su tzv. polikromatske stanice) bio je gotovo uvijek jednak zbroju ili nešto manji od broja retikulocita što ukazuje na identitet između tih dvaju morfoloških fenomena. Autor ukazuje na svrsishodnije brojenje broja retikulocita što je rezultat veće sigurnosti u prikazivanju s pomoću vitalnog bojadisanja.

D. DIMOV

Značenje sastava olovnih izotopa u krvi (Significance of Lead Isotope Composition in Blood), MANTON, W., I., Nature, 244 (1973) 165.

Postoji nekoliko pokušaja da se identificiraju izvori olova u zraku odnosno u biljnom i životinjskom tkivu s pomoću analize stabilnih izotopa. Krvni uzorci čini se da predstavljaju najprikkladnije sredstvo da se na velikom materijalu ispita olovo u ljudskom tijelu. Autor iznosi nekoliko mjerenja kao dio jednog većeg takvog programa. Mjerenja su vršena na krvi stanovnika u jednom predjelu Texasa i to u blizini dvije topionice olova gdje se obrađivalo staro olovo iz odbačenih akumulatora. Odnos izotopa olova u uzorcima benzina koji su također bili iz tog kraja bio je uspoređivan s onim uzorcima izotopnog sastava koji su bili nađeni u zraku u stanovitom periodu pa se našlo da prosječni uzorak benzina ima slični ali ne potpuno jednaki sastav kao ono olovo u česticama. Mjerenja su vršena na uzorcima sabiranim u mjesečnim intervalima od srpnja 1971. do studenog 1972. Odnos $^{206}\text{Pb}/^{204}\text{Pb}$ je nanesen naprama vremenu. Od studenog 1971. odnos je bio konstantno veći od 19. Uzorci krvi od muških namještenika i studenata iz Dallasa uzimani su za vrijeme kolovoza 1972. pa su bili analizirani na koncentraciju olova i odnos izotopa. Ni jedan od ispitanika se nije tužio ni na kakvu abnormalnu ekspoziciju olovu za vrijeme njihovog života i svi su živjeli u sjevernom dijelu grada najmanje 16 km od topionica. Odnos izotopa u krvi 7 ispitanika činio je široku grupu koja se razlikovala od onih od ispitivanih materijala. Dva druga ispitanika, jedan Australijanac a drugi iz Južne Afrike imali su različiti odnos. Oba su živjela trajno u Texasu više od 8 godina. Od ostalih 7 jedan je bio Mađar. Različiti odnos izotopa koji je nađen kod dva ispitanika koji su bili rođeni u inozemstvu ukazuje da odnos izotopa olova u krvi izrazuje prošlu a ne sadašnju ekspoziciju i da oni odgovaraju polagano na promjene u sastavu izotopa ingeriranog olova. Krv uzeta od ispitanika rođenog u Južnoj Africi je bila ponovo uzeta 21. prosinca 1972. a njegove žene, rođene Amerikanke, 27. prosinca 1972. Odnos izotopa olova u njegovoj krvi nije se mijenjao značajno u 4

mjeseca ali dva uzorka na izotope su se široko razlikovala. Odnos izotopa olova u krvi drugog jednog ispitanika rođenog u Južnoj Africi koji je živio u Sjevernoj Americi kroz posljednjih 5 i pol godina također je bio različit od onog sastava u krvi njegove žene Amerikanke unatoč već trogodišnjeg braka. Budući da su oba muža i žene imali i zanimanje i navike za jelo takove da su bili uglavnom eksponirani istim izvorima olova za vrijeme njihovog braka razlika u odnosu izotopa u njihovoj krvi se može pripisati različitim ekspozicijama olovu prije braka. Prema tomu se čini da se olovo u krvi stalno miješa sa velikim rezervoarom olova negdje drugdje u tijelu, vjerojatno u skeletu. Autor pretpostavlja da stanoviti broj atoma olova ulazi u krv svaki dan, miješa se s olovom koje je već prisutno u tijelu a zatim isti broj koji je ušao u krv se uklanja mokraćom tako da podržava sveukupni broj atoma olova u tijelu konstantnim. Izotopni odnos olova u krvi odraslih odgovara polagano na promjene u odnosima olova koje je ingerirano. Proučavanja izotopnih tresera kojima se mjeri uzimanje olova iz kontaminacije se zato najbolje pokušavaju na djeci, jer kako dijete raste tako se njegove kosti kalcificiraju a olovo se pomiče iz krvi u skelet. Izotopni odnos olova u krvi tog djeteta će zbog toga biti prilično reprezentativan za olovo kojemu je dijete bilo eksponirano bez obzira na bilo koju izmjenu izotopa sa skeletom.

D. DIMOV

Vrijednost olova u krvi kod trudnica i djece (Blood Lead Values in Pregnant Women and their Offspring), GERSHANIC, J. J., BROOKS, G. G., LITTLE, J. A. Amer. J. Obstet. Gynecol., 119 (1974) 508.

Nema sumnje da u današnjoj civilizaciji postoji mogućnost da se majka toliko optereti olovom da bi to moglo imati posljedice za plod. O tome je malo podataka u literaturi, a spomenuti su slučajevi pokušaja prekida trudnoće olovom odnosno slučajeve kada su trudnice ingerirale pića kontaminirana olovom. Postoji i mogućnost da povišene koncentracije olova u atmosferi mogu nepovoljno djelovati na plod, jer je dokazano da olovo prolazi kroz placentu te da se može naći u različitim ali mjerljivim količinama kod novorođenčeta. Krvni uzorci su uzeti od 381 majke za vrijeme trudnova i od 218 novorođenčadi iz krvi pupkovine. Kod tih je bilo 98 parova to znači i majke i novorođenčeta. Osim toga, bilo je uzeto 138 uzoraka od trudnica u I. II. i III. trimestru trudnoće. Iz nalaza prikazanih na tablicama vidi se da nije bilo značajne razlike po spolu ili rasi, ali je bilo značajnih razlika prema mjestu stanovanja. Srednja vrijednost olova u krvi za urbanu populaciju trudnica bila je za 2,1 $\mu\text{g}/100$ ml viša nego za grupu ruralnih stanovnika. Ta je razlika bila statistički značajna. U krvi pupkovine nije bilo značajnih razlika što se tiče težine kod poroda spola ili rase. Sveukupna srednja vrijednost olova u krvi pupkovine iznosila je 9,4 $\mu\text{g}/100$ ml; S.D. \pm 3,7. Vrijednosti olova u krvi se nisu razlikovale po trimestrima trudnoće. Mjerenje u krvi u parovima majčine krvi i pupkovine pokazalo je visoku korelaciju olova kod novorođenčadi i odgovarajućih majka (10,1 $\mu\text{g}/100$ ml u novorođenčadi i 10,3 $\mu\text{g}/100$ ml kod majki). Ta sličnost olova u krvi majka i novorođenčadi ukazuje da je olovo u krvi novorođenčeta odraz olova u krvi majke.

D. DIMOV

PROFESIONALNE BOLESTI

HL-A sistem kod radnika s azbestom (The HL-a System in Asbestos Workers), MERCHANT, J. A., KLOUDA, P. T., SOUTAR, C. A., RAYMOND PARKES, W., LAWLER, SYLVIA, D., TURNER-WARWICK, MARGARET, Brit. med. J., 1 (1975) 189.

Incidencija i težina azbestoze su donekle ovisni o koncentraciji prašine i o vremenu prve ekspozicije. Taj odnos ipak nije tako visok kao kod pneumokonioze ugljeno-kopača. Znatne razlike u težini plućne bolesti nastaju kod osoba s naoko sličnoj ekspoziciji azbestnoj prašini što dovodi do mogućnosti

da još nepoznati faktori sa strane pogođenog ili eksponiranog radnika mogu mijenjati individualnu reakciju na inhalaciju azbestne prašine. Da jedan ili više tih faktora sa strane eksponiranog mogu ovisiti o imunološkim reakcijama u plućima bilo je pretpostavljeno na temelju nalaza povećane frekvencije anti-nuklearnog antitijela i reumatoidnog faktora kod bolesnika s azbestozom i kod bolesnika s pneumokoniozom ugljenokopača. Neki imunoreaktivni geni vjeruje se da su usko povezani s HL-A sistemom koji je jedan od najvažnijih sistema histokompatibilnosti kod čovjeka; HL-A antigeni su bili, naime, nađeni da su u vezi s nekim bolestima koje su popraćene imunološkim abnormalitetima. Zbog toga su autori sada proveli pilotska ispitivanja tog sistema kod radnika s azbestom da bi pronašli dokaze urođenih razlika u osjetljivosti na azbestozu. Ispitanici su bili grupa od 56 radnika izloženih azbestu koji su bili selekcionirani iz jednog ispitivanja zbog sumnje na azbestozu. Kontrolna populacija se sastojala od 153 normalnih davaoca krvi koji su bili već prije tipizirani na HL-A antigene. Određivanje tih antigena vršilo se jednofaznim mikrolimfocitotoksičnim testom. Frekvencija HL-A antigena prikazana je na tablici. Iz tog se prikaza vidi da je W 27 tripud češći među radnicima s azbestom nego među normalnim kontrolnim ispitanicima što je i statistički bila značajna razlika. Kad je W 27 bio ispitivan u odnosu prema radiografskim kategorijama učinilo se da je povezanost između W 27 i težine azbestoze, iako nije dostizala statističku značajnost u ovoj maloj grupi, ipak postojala. Od 10 bolesnika s W 27 imalo je 6 umjerenu do tešku azbestozu u usporedbi sa 13 od 46 bolesnika bez W 27. Oni koji su bili pozitivni na W 27 imali su ekspoziciju azbestu kroz kraće vrijeme, a njihova prva ekspozicija je bila iz novijeg vremena. Nije bilo očigledne povezanosti W 27 antigena i pleuralnih sjena. Ni jedan od 10 bolesnika s W 27 nije imao kliničkih ili radiografskih znakova za ankilozantni spondilitis. Bila je nađena i smanjena frekvencija HL-A 9 ali to nije bilo statistički značajno. Kako je poznato neki antigeni HL-A sistema su povezani s nekim bolestima, najupadljivija povezanost je W 27 antigena s ankilozantnim spondilitisom. Ovo preliminarno ispitivanje je pokazalo i veću frekvenciju W 27 antigena u maloj selekcioniranoj grupi radnika izloženih azbestu u usporedbi s kontrolnom populacijom. Izneseni podaci su ujedno pokazali i povezanost između W 27 i teške azbestoze što se ne može pripisati dužoj ekspoziciji azbestu onih koji imaju W 27 antigen.

D. DIMOV

Otrovanje nitritom: zaštita pomoću metilenskog modrila i kisika (Nitrite Intoxication: Protection with Methylene Blue and Oxygen) SHEENY, M. H., WAY, J. L., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 30 (1974) 221.

Ispitan je učinak različitih kombinacija koncentracije metilenskog modrila s kisikom pod različitim tlakom na smanjenje smrtnosti eksperimentalnih životinja (miševi) uzrokovane methemoglobinemijom induciranom natrijevim nitritom.

Tri minute nakon aplikacije natrij nitrita (250—552 mg/kg, p. o.) aplicirano je metilensko modrilo (2 ili 20 mg/kg, i. v.), a zatim su životinje smještene u žičane kaveze i u komori za povišeni tlak podvrgnute djelovanju zraka ili kisika (1 ili 2 atm). U pokusima sa 2 atm kisika tlak je podešen na 2 atm tokom razdoblja od 6 sati, a zatim na 1 atm kroz daljnjih 18 sati. Vrijednosti LD₅₀ za natrij nitrit izračunate su prema metodi Lichtfielda i Wilcoxa (1949). Nagibi krivulja log doze-smrtnosti nisu bili značajno različiti za pojedine vrste pokusa, pa su vrijednosti LD₅₀ natrij nitrita s primjenom pojedinih kombinacija antagonista ili bez nje uspoređivani pomoću eksponencijalnih omjera. Eksponencijalni omjeri uspoređivani su zatim Studentovim t-testom, a razina pouzdanosti odabrana je sa 0=0,05. Eksponencijalni omjer 1,17 (raspon 1,08—1,26) pokazuju minimalni ako ikakvi zaštitni učinak kisika (1 atm) u odnosu na zrak. Kisik pod povišenim tlakom (2 atm) ima značajan zaštitni učinak pri otrovanju natrij nitritom, što je vidljivo iz eksponencijalnog omjera 1,88 (1,75—2,02) u odnosu na zrak, odnosno 1,61 (1,48—1,76) u odnosu na kisik (1 atm).

Primjena 2 mg/kg metilenskog modrila uz zrak bila je jednako slabo djelotvorna kao i primjena kisika (1 atm), dok je kombinirana primjena 2 mg/kg metilenskog modrila uz kisik (1 atm), a naročito uz kisik pod povišenim tlakom (2 atm), značajno poboljšala antagonističko djelovanje što je vidljivo iz eksponencijalnih omjera 1,38 (1,21—1,58) i 1,82 (1,64—2,02). Primjena 20 mg/kg metilenskog modrila uz zrak rezultirala je približno jednakim učinkom kao i kombinirana primjena 2 mg metilenskog modrila uz kisik (1 atm), a zaštitno djelovanje od letalnog učinka natrij nitrita povećalo je LD₅₀ za približno 100 mg/kg u odnosu na manju dozu od 2 mg/kg metilenskog modrila. Kombinirana primjena 20 mg/kg metilenskog modrila uz kisik (1 atm) povećala je LD₅₀ za 250 mg/kg u odnosu na istu dozu uz zrak, dok povećani tlak kisika (2 atm) nije imao djelotvorniji učinak u odnosu na istu dozu metilenskog modrila uz kisik (1 atm).

Na temelju dobivenih rezultata predložena je mogućnost primjene veće doze metilenskog modrila od uobičajenih (više od 3 mg/kg), naročito kad se daje u kombinaciji s kisikom (1 atm), dok se primjena kisika pod povišenim tlakom ne preporučuje.

SPOMENKA TELIŠMAN

Promjena koncentracije karboksihemoglobina u pušača (Variations in Carboxyhaemoglobin Levels in Smokers), CASTLEDEN, C. M., COLE, P. V., Brit. Med. J., 4 (1974) 736.

Ispitane su promjene koncentracije karboksihemoglobina (COHb) u pušača tokom razdoblja od 24 sata da bi se utvrdilo da li uzorak uzet nasumce daje vjerodostojnu predodžbu prosječne dnevne vrijednosti COHb.

U prvoj seriji pokusa ispitana su 4 pušača (2 muškarca i 2 žene) tokom razdoblja od 12 sati. Koncentracija COHb određivana je neposredno prije i nakon pušenja svake cigarete. U drugoj seriji pokusa ispitano je 6 pušača tokom jednog dana. Koncentracija COHb određivana je više od jednog sata nakon prethodnog uzimanja uzorka, a više od pola sata nakon pušenja posljednje cigarete. U trećoj seriji pokusa ispitano je 9 pušača (4 muškarca i 5 žena) tokom 24 sata. Pušači su pušili svoj uobičajeni broj cigareta u intervalu između jutarnjeg buđenja i 11 sati, zatim nisu pušili slijedeća 4 sata, a nakon toga uzorci su uzimani svakih pola sata, neposredno prije spavanja, te neposredno nakon buđenja slijedećeg jutra. Rezultati ovih ispitivanja pokazali su da je koncentracija COHb u pojedinog pušača približno konstantna u razdoblju od 24 sata, te da obično ne doseže maksimum na kraju dana. Ova opažanja vrijede uz uvjet da je uzorak krvi uzet više od pola sata nakon pušenja posljednje cigarete (koje vrijeme je potrebno da bi se uspostavila ravnotežna koncentracija ugljik-monoksida u ekstravaskularnim predjelima tijela), kao i nakon jutarnjeg perioda (u koje vrijeme vrijednost COHb raste, da bi oko 11 sati dosegla prosječnu dnevnu vrijednost). Početne jutarnje vrijednosti COHb u pušača značajno su više od odgovarajućih vrijednosti u nepušača, porast koncentracije nakon svake popušene cigarete je prosječno 1,3% COHb, a srednje odstupanje od prosječne dnevne koncentracije je približno 1% COHb. Vrijeme polueliminacije ugljik-monoksida (CO) ovisi o fizičkoj aktivnosti osobe, a značajno je kraće u toku dana (3.1 sat) nego u toku noći (6.9 sati), $P < 0,001$. Brzina polueliminacije CO u žena značajno je veća od one u muškaraca ($P < 0,025$). Sniženje koncentracije COHb u ovisnosti o vremenu je eksponencijalno.

Dobiveni rezultati potvrđuju pretpostavku da vlastitom navikom pušenja pušači nastoje regulirati konstantan nivo koncentracije neke komponente prisutne u dimu cigarete, najvjerojatnije nikotina. Uzorak krvi uzet nasumce, uz pridržavanje navedenih uvjeta, daje vjerodostojnu predodžbu o srednjoj vrijednosti koncentracije COHb u pušača, te na taj način omogućuje dobru identifikaciju osobnog rizika pušača od bilo kojeg poremećaja ovisnog o inhalaciji dima duhana.

SPOMENKA TELIŠMAN