

PROFESIONALNE BOLESTI

Proučavanje kromosoma kod radnika eksponiranih benzenu ili toluenu ili obim spojevima (Chromosome Studies in Workers Exposed to Benzene or Toluene or Both), FORNI, ALESSANDRA, PACIFICO EMMA, LIMONTA, A., Arch. Environ. Health, 22 (1971) 373.

Citotoksički učinak benzena čini se da nije ograničen na stanice koštane moždine nego pogađa i ostale stanične tipove. U posljednje vrijeme pojavilo se više radova koji ukazuju na aberacije kromosoma izazvane profesionalnom ekspozicijom parama benzena ne samo u stanicama koštane moždine nego i u limfocitima periferne krvi. Povećana stopa promjena kromosoma kod kultura takvih limfocita in vitro pokazana je ne samo kod osoba s benzenskom hemoterapijom nego i kod osoba koje su se oporavile od te hemopatije pa čak i kod osoba koje su samo eksponirane benzenu, a bez ikakvih manifestnih znakova oštećenja krvi. Te aberacije kromosoma nisu specifične nego su slične onima što ih izazivlju X-zrake i mogu persistirati čak i nekoliko godina nakon prestanka ekspozicije. Te aberacije mogu, dakle, predstavljati znak staničnog oštećenja uzrokovanog toksičkim agensom ako se, razumije se, isključi ekspozicija drugim kemijskim ili fizičkim agensima koji su također u stanju izazvati promjene kromosoma. Autori su 1952. i 1953. godine promatrali epidemiju otrovanja benzenom koja se pojavila u jednom pogonu rotografike gdje se benzen mnogo upotrebljavao kao otapalo za grafičku boju i kao razređivač. Mnogi su radnici tada obolili od teške benzenske hemopatije, a više njih pokazivalo je i lagane hematološke promjene uz samo oskudne znakove toksičnosti. Od onda je upotrebljavan umjesto benzena toluen (koji je sadržavao i tragove ksilena). Sadašnje proučavanje koje je dio šireg proučavanja oštećenja kromosoma izazvanih benzenom, poduzeto je da se prouče stope aberacija kromosoma među radnicima s istog radnog mjesta. Te su promjene uspoređivane s onima u kontrolnoj grupi. U svemu je 10 radnika bilo eksponirano benzenu prije 1953., a zatim toluenu, dok su 24 biti eksponirani samo toluenu nakon 1953. godine. Autori su našli da je udio nestabilnih i stabilnih aberacija kromosoma bio statistički značajniji u benzenskoj grupi u usporedbi s kontrolnim te u benzenskoj grupi u usporedbi s toluenskom. Nije bilo značajnih razlika između udjela promjena kromosoma u toluenskoj i kontrolnim grupama.

D. DIMOV

Promjene kromosoma i njihov razvoj kod osoba s nekadašnjom ekspozicijom benzenu (Chromosome Changes and Their Evolution in Subjects with Past Exposure to Benzene), FORNI, A., CAPPELLINI, A., PACIFICO, E., VIGLIANI, E. C., Arch. Environ. Health, 23 (1971) 385.

Autori su smatrali zanimljivim izvršiti ispitivanja o aberacijama kromosoma kod osoba koje su bile nekada izložene benzenu pa usporediti rezultate s onima kod kontrolnih ispitanika koji nisu bili izloženi benzenu. U svemu je

bilo ispitano 34 osoba i to 17 muškaraca i 17 žena s poznatom ekspozicijom benzenom. Iz te grupe bilo je 25 osoba koje su imale u anamnezi kronično trovanje benzenom sa znakovima afekcije koštane srži; 4 bolesnika su imali kronično trovanje benzenom u vrijeme prvog ispitivanja kromosoma, a 3 osobe su imale i akutno trovanje benzenom u anamnezi. Svi su nalazi iznešeni tabelarno. Proučavanja kromosoma izvršena su na limfocitima periferne krvi. Rezultati su pokazali značajno povišenje stope »nestabilnih« i »stabilnih« aberacija kromosoma koje su u većini slučajeva bile još uvijek prisutne i nekoliko godina nakon prestanka ekspozicije toksičnom agensu odnosno nakon ozdravljenja od otrovanja. Daljnja kontrolna citogenetska proučavanja pokazala su tendenciju prema smanjivanju u nestabilnim promjenama kromosoma i općenito rezistenciju ili povišenje stabilnih promjena. U nekim slučajevima bilo je dokaza abnormalnog stvaranja klona u perifernim limfocitima. Kromosomi G grupe čini se da su bili zahvaćeni stabilnim promjenama s frekvencijom višom nego što bi se očekivalo.

D. DIMOV

Akutna leukemija u dvjema generacijama nakon kronične ekspozicije benzenom (Acute Leukaemia in Two Generations Following Chronic Exposure to Benzene), ARSOY, M., ERDEM, S., ERDOGAN, G., DINCOL, G., Human Heredity, 24 (1974) 70.

Individualna preosjetljivost smatra se jednim od glavnih faktora u nastajanju kroničnog otrovanja benzenom. Postoji nekoliko proučavanja koja su potvrdila velike varijacije u individualnoj preosjetljivosti. Uzrok tim varijacijama nije sasvim jasan. Čini se da postoje urođene razlike u mogućnostima individualnih metaboličkih detoksikacija. Zanimljivo je da su dva tala-semička bolesnika s aplastičnom anemijom zbog kronične ekspozicije benzenom, od kojih je jedan umro, bili braća. I druga dva bolesnika s benzenskom pancitopenijom (od kojih je jedan umro), bili su također u srodstvu. Sada su autori proučavali dva bolesnika s akutnom leukemijom u dvjema generacijama, a oba su bila u kroničnoj ekspoziciji benzenom. Prvi bolesnik je bio 24-godišnji student, koji je nekada radio kao radnik u tvornici cipela, gdje je upotrebljavao ljepilo s visokim postotkom benzena. On je obolio od akutne limfoblastičke leukemije od koje je u času ovog prikaza još uvijek u remisiji. Njegov 43 godina stari stric koji je bio postolar s istom ekspozicijom benzenom u trajanju od 6 godina obolio je od akutne mijeloblastičke leukemije 2 godine nakon što se oporavio od aplastične anemije. Taj je bolesnik umro nakon jednogodišnje remisije i to od hepatocelularnog oštećenja uzrokovanog metotreksatom. Prvi bolesnik nije imao numeričkih abnormalnosti kod citogenetskih proučavanja ali njegov stric je pokazivao jedan prekobrojni kromosom u grupi C. U njega su opažene dvije vrste stanica, jedna sa 46, XY (87%) i jedna sa 47, XY C+ (13%). Slične strukturalne abnormalnosti bile su nađene kod oba bolesnika, a to su ahromatske lezije, bicentrički kromosomi i sekundarne konstrikcije.

D. DIMOV

Kronična ekspozicija benzenom kao mogući dodatni etiološki faktor Hodgkinove bolesti (Chronic Exposure to Benzene as a possible Contributory Etiologic Factor in Hodgkin's Disease), ARSOY, M., ERDEM, S., DINCOL, K., HEFYÜKSEL, T., DINCOL, G., Blut 28 (1974) 293.

Već je i do sada katkada u literaturi, doduše vrlo rijetko, upozoreno na mogućnost da se nakon kronične ekspozicije benzenom može pojaviti i maligni limfom, a za nastajanje Hodgkinove bolesti je već opaženo da se pojavila i među preživjelim stanovnicima Hiroshime. Autori tvrde da su se u posljednjim godinama u Poljskoj pojavili brojni slučajevi kroničnog trovanja benzenom zbog upotrebe materijala koji sadrži benzen, a koji se upotrebljava kao otapalo u proizvodnji cipela i papučica, pa je u svemu bilo opisano već do

sada 34 pancitopenička bolesnika, 6 slučajeva s akutnom leukemijom i 1 s mijeloidnom metaplazijom. Među tim eksponiranim ljudima autori su našli i 6 bolesnika s Hodgkinovom bolesti za vrijeme od 5 godina. Autori daju prikaz svih tih 6 bolesnika i kriterije po kojima su ocijenili da se Hodgkinova bolest kod njih pojavila kao posljedica ekspozicije benzenu. Ti kriteriji su ovi: 1) tih 6 bolesnika bilo je eksponirano benzenu kroz različite periode (između 1 i 28 godina, prosječno 11 godina). Na radnim mjestima su koncentracije benzena bile između 150 i 210 ppm za vrijeme upotrebe ljepila koje sadrži benzena. 2) Ti su bolesnici s Hodgkinovom bolesti koji su bili izloženi benzenu pripadali grupi od 38 bolesnika koji su imali druga hematološka poremećenja poznata kao posljedice rada s benzenom. 3) Za vrijeme 5 godina od siječnja 1968. do rujna 1972. godine bilo je 94 bolesnika s Hodgkinovom bolesti od kojih su 25 bili radnici liječeni u istoj ustanovi. Od tih je bilo 6 radnika koji su bili kronično eksponirani benzenu. Za sada se ipak statistički ne može dokazati pretpostavka da bi Hodgkinova bolest i ekspozicija benzenu bili u kauzalnom odnosu, jer nema dovoljno zabilježenih podataka o incidenciji Hodgkinove bolesti u Turskoj općenito, a među turskim radnicima posebno. Međutim, ističu autori, činjenica da 6 do 94 bolesnika imaju u anamnezi kroničnu ekspoziciju benzenu ipak ukazuje na mogućnost tog kauzalnog odnosa. Osim toga, autori podvlače da postoje klinički i eksperimentalni podaci koji ipak ukazuju da bi benzen mogao imati deleterni učinak na limfocitno ili/i retikuloendotelijalno tkivo osim učinaka za koje je poznato da ima na hematopoietsko tkivo. Među tim radovima autori ističu naročito one kod kojih je nađena apsolutna limfopenija kod kronične ekspozicije benzenu.

D. DIMOV

Ekperimentalno izazivanje preosjetljivosti na bagasu i antigen termofilnih aktinomiceta (Experimental production of hypersensitivity pneumonitis with bagasse and thermophilic actinomycete antigen), KAWAI, T., SALVAGGIO, J., LAKE, W., HARRIS, J. O., J. Allergy Clin. Immunol., 50 (1972) 276.

Bagasoza kao pneumonitis uzrokovan preosjetljivošću na prolongiranu inhalaciju ostatka šećerne trske opisana je kod industrijskih radnika. Istoj prašini šećerne trske autori su izložili albino kuniće i posebni soj štakora i to ekstraktu ultrazvučno aerosoliziranog, aktinomicetama nabijenog praha bagase i antigena mikropolisporne feni preko intratrahealnog, intravenskog ili intramuskularnog puta primjene. Reakciju na tu ekspoziciju autori su ocijenili s pomoću plućnih morfoloških promjena, preko razvoja serumskih precipitina, preko reaktivnosti kože i preko inkorporacije triciiranih perifernih limfocita. Rezultati koje autori navode ukazuju da se ekspozicijom termofilnim aktinomicetama kao antigenu može izazvati plućne mononuklearne stanične infiltrate, serumske precipitine i sintezu DNK izazvanu antigenom u perifernim limfocitima. Histopatološke lezije i kasne kožne reakcije na M. faeni u intratrahealno imuniziranim kunićima ukazuju da je riječ o preosjetljivosti četvrtog tipa posredovanoj stanicama.

D. DIMOV

Hipersenzibilizacijski pneumonitis (Hypersensitivity pneumonitis), FINK, J. N., J. Allergy clin. immunol., 52 (1973) 309

Populacije uzgajivača ptica su malene ali su katkada ugrožene organskom prašinom od ptica koja može uzrokovati, kad se inhalira kroz duže vrijeme, karakteristične pneumonitise zbog preosjetljivosti. Autor tako prikazuje jedan karakterističan slučaj, a zatim opširno iznosi kliničke aspekte pneumonitisa uzrokovanog ptičjom prašinom. Najobičniji i najuočljiviji oblik te bolesti nastaje kod osoba koje su intermitentno eksponirane velikim količinama te ptičje prašine. Čovjek koji se npr. bavi uzgojem ili je ljubitelj goluba češće će najednom doći u kontakt sa 50—450 ptica provodeći i po nekoliko

sati na dan u kontaktu s njima. Dužina i stupanj ekspozicije potrebnih da prouzrokuju bolest znatno varira po individualnoj preosjetljivosti: neki će samo nekoliko ptica kroz nekoliko mjeseci hraniti pa će oboliti, dok drugima do oboljenja prođe i više godina jake ekspozicije. Kod akutnog oblika bolesti simptomi se tipično pojave 4–6 sati nakon ekspozicije. Ti su simptomi i respiratorni i sistemni. Sastoje se od kašlja, slabosti, dispneje, zimice i povišene temperature što sve dosiže svoj maksimum oko 12 sati nakon ekspozicije, a zatim postepeno iščezava kroz idućih 12 sati. Kasnije obično zaostaje kroz još nekoliko sati jasna slabost koja se ipak postepeno normalizira, a samo se kod ponovljenih i idućih ekspozicija javlja ciklički. Česti napadaji mogu biti popraćeni anoreksijom i gubitkom na težini, ali obično nema progresivnih respiratornih simptoma. Nakon nekoliko napadaja čovjek u kontaktu s pticama obično postaje svijestan povezanosti između njegovih simptoma i ekspozicije pticama. Tada on pokušava spriječiti napadaje nošenjem maske zatim provođenjem manje vremena u kontaktu s pticama ili se pobrine da netko drugi to čini umjesto njega. Međutim, ako je nastavio, pa i u skraćenoj ekspoziciji biti u kontaktu s pticama, napadaji se ipak javljaju. Međutim, ono što je karakteristično, a i odlučno za dalji razvoj bolesti, jest činjenica što ljubitelji ptica unatoč napadajima ipak produžuju i dalje kontakt s njima. Kod osoba koje su konstantno u situaciji da inhaliraju organske prašine od ptica kroz mnogo godina pa i u malim količinama razvijaju kronični oblik bolesti koji se obično nađe u Engleskoj ili u Kanadi jer se drže u kućama 1–2 ptice. Kod tih osoba simptomi i znakovi bolesti se javljaju podmuklo, ali i progresivno, obično bez akutnih epizoda. Bolesnici razvijaju uglavnom respiratorne simptome kao kronični kašalj i progresivnu dispneju. Simptomi anoreksije, gubitka na težini i slabosti se mogu također pojaviti. Katkada kašalj može postati produktivan a i s purulentnim iskašljajem pa se obično sumnja na respiratornu infekciju. Budući da se kontakt s antigenom nastavlja, kasnije se razvije pulmonalni invaliditet, a bolesnici postaju pravi bolesnici s kroničnom plućnom bolesti. Najtipičniji nalazi za vrijeme akutnog napadaja su povišenje temperature i zimica. Fizikalna pretraga prsnog koša otkriva difuzne bibazilarne hropce na kraju inspirija. »Sviranje« se ne čuje osim ako bolesnik nema i astmu uzrokovanu reaginom posredovanom inhalacijskom senzibilizacijom na ptice. Kod takvih bolesnika astma nastaje neposredno nakon kontakta s pticama, a tipični akutni napadaj se zbiva 4–6 sati kasnije. Kao što je i u slučaju što su ga prikazali ovi autori tako se i kod drugih bolesnika obično smatra da boluju od rekurentnih epizoda influence ili bronhitisa pa se opetovano liječe zbog tih bolesti. Pretraga bolesnika s kroničnim oblikom daju ili nalaze za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest s hiperinflacijom ili mogu imati znakove intersticijalne plućne bolesti s perzistirajućim bazalnim hropcima i smanjenim disanjem. Plućne funkcije otkrivaju različite stupnjeve restrikcije, povećani rezidualni volumen i smanjenu sposobnost difuzije nakon što se izvrši provokacijska ekspozicija antigenima goluba. Kod akutnog oblika su promjene obično reverzibilne, a kod kroničnog i podmuklog nisu. Opstrukcija dišnih putova, perzistentno restriktivno oštećenje s defektom difuzije se obično nađu kod osoba s dugotrajnom i manje intermitentnom ekspozicijom antigenima. Rentgenski su nalazi različiti već prema jačini i trajanju ekspozicije. Kod asimptomatskih slučajeva mogu se naći normalne snimke pluća. Međutim, većina bolesnika pokazuje grube bronhovaskularne crteže ili finu nodularnu infiltraciju i retikulaciju koja ukazuje na intersticijalni proces. Konačno, kod težih slučajeva se mogu naći i fibrotičke promjene s kontrakcijom jednog režnja zatim pomicanjem hilusa i dislokacijom traheje. Patološko-anatomski supstrat je intersticijalni pneumonitis s više ili manje izraženim granulomima. Imunološke reakcije su kod testiranja vidljive i kao rana reakcija i kao kasna reakcija, a mogu se naći precipitini za antigene goluba i konačno mogu se reproducirati sistemni i plućni simptomi provokacijom bilo prirodnom ili kontroliranom. Intrakutani testovi s neiritirajućom otopinom seruma goluba izazivlju promptnu

urtiku kod 80% bolesnika, a kod 20% se nađe samo kasna reakcija. U nekim slučajevima imunološke reakcije s proteinima ptičjeg seruma imaju veću dijagnostičku vrijednost.

D. DIMOV

KLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

Hepatotoksičnost uzrokovana aspirinom kod bolesnika sa sistemnim lupusom eritematosusom (Aspirin-Induced Hepatotoxicity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus), SEAMAN, E. W., ISHAK, K. G., PLOTZ, P. H., Ann. Int. Med., 80 (1974) 1.

Općenito aspirin ne daje kemijskih dokaza oštećenja jetre čak ni u visokim terapijskim dozama, iako smrtno doze mogu uzrokovati masnu infiltraciju jetre. Nedavno su ipak zabilježene abnormalne jetrene funkcije kod bolesnika koji uzimlju velike doze aspirina u liječenju reumatske groznice ili juvenilnog reumatoidnog artritisa. Nedavno proučavanih 6 bolesnika s tim juvenilnim reumatoidnim artritisom pokazali su abnormalne jetrene testove kad je koncentracija salicilata u serumu dosegla vrijednost od 25 mg na 100 ml. Ti su nalazi bili slični bez obzira da li je salicilat bio primijenjen kao aspirin, kao natrijev salicilat ili kao holin salicilat. U svakom slučaju su abnormalnosti potpuno iščezle po prestanku terapije. Sada autori izvješćuju o tri bolesnice sa sistemnim eritematodesom kod kojih je aspirin doveo do toksičkog oštećenja jetre. Kod dvije bolesnice se u početku postavila dijagnoza kroničnog aktivnog hepatitisa. U jednom od ta dva slučaja čak je i biopsija jetre bila u skladu s dijagnozom kroničnog aktivnog hepatitisa, a u drugom slučaju je pokazivala akutno hepatocelularno oštećenje. Sve su tri bolesnice bile mlade žene i kod svih je postojao artritis, osip i serološke abnormalnosti, sve su imale i povišene transaminaze, a jedna je imala povišenu alkalnu fosfatazu dok je uzimala aspirin u terapijskim dozama. Ni jedna nije, ipak, imala kliničkih znakova oštećenja jetre. Ponovno davanje aspirina kod svake od njih je ponovno izazvalo i poremećenje u jetrenim funkcijama. Kad je ponovno aspirin obustavljen promptno su se testovi normalizirali i to usprkos egzacerbacije drugih manifestacija eritematodesa. Antitijela na glatko mišićje, često prisutna kod kroničnog aktivnog hepatitisa, a rijetko kod eritematodesa, nisu bila nađena ni kod jedne od tri bolesnice. Međutim, ni antitijela ni mitohondrije koja se inače katkada prolazno nađu kod oštećenja jetre uzrokovanih lijekovima kao što je klorpromazin i halotan, također nisu bila nađena u serumu ovih bolesnica. Autori raspravljaju o zamjenjivanju kroničnog aktivnog hepatitisa i hepatotoksičnosti izazvane aspirinom kod eritematodesa pa ističu da su sličnosti često takove da je zamjena potpuno razumljiva. Kronični aktivni hepatitis naročito kad je popraćen pozitivnim testom na LE stanice može biti popraćen znakovima i simptomima koji čine i osnovu za dijagnozu eritematodesa: artritis, osip, pleuritis, povišena temperatura, leukopenija, hemolitička anemija pa čak i glomerulonefritis. Ipak, klasični opisi eritematodesa podvlače odsustvo znatnijeg oštećenja jetre. Abnormalnosti jetrenih testova makar su neobične ipak su minimalne, a proučavanja histopatologije jetre kod eritematodesa bilo biopsijom ili autopsijom upravo isto tako i naglašuju oskudnost nalaza. Međutim, sve u svemu treba ipak podvući da lagana intraportalna upala, masna infiltracija ili minimalna nekroza jetrenih stanica mogu biti prisutni, a kod nekih bolesnika mogu čak biti i izraz značajnog oštećenja jetre. Biopsija jetre kod treće bolesnice koja je kraće vrijeme primala aspirin, pokazivala je akutno hepatocelularno oštećenje. Patološke promjene su bile jasno različite od onih kod virusnog hepatitisa »tipičnog« ili »klasičnog« tipa. Ipak da li ta akutna hepatocelularna oštećenja kod treće bolesnice mogu biti specifična za djelovanje aspirina ostaje nerazjašnjeno. Mehanizam na koji aspirin uzrokuje hepatitis nije poznat. Autori zaključuju

da bi kod bolesnika za koje se čini da boluju od kroničnog aktivnog hepatitisa naročito ako imaju pozitivne LE stanice trebalo uzeti u obzir i toksičnost aspirina.

D. DIMOV

Otrovanje alkilnom živom kod ljudi. Izvještaj o jednoj epidemiji (Alkyl Mercury Poisoning in Humans. Report of an Outbreak), PIERCE, P. E., THOMPSON, J. F., LIKOSKY, W. H., NICKY, L. N., BARTHEL W. F., HINMAN, A. R., J. A. M. A., 220 (1972) 1439.

Nakon uvođenja organskih živinih spojeva kao fungicida u Njemačkoj 1914. godine ti su se spojevi počeli sve više upotrebljavati u čitavom svijetu. Ali tada su se počela pojavljivati i otrovanja, većinom sporadično, katkada i u epidemijama kao što su bile one u Iraku, Pakistanu i Gvatemali koje su nastale nakon jela žita koje je bilo tretirano živinim fungicidima. Poznate su i epidemije u Japanu koje su nastale nakon ingestije riba kontaminiranih metilnom živom. Otrovanje alkilnom živom se razlikuje od otrovanja anorganskom živom po tome što je primarno zahvaćen centralni živčani sistem i to specifično mali mozak i korteks hipokampusa. Ova mala epidemija koju opisuju sada autori zahvatila je jednu obitelj u Novom Meksiku koja se sastojala od oca, majke, jednog sina, četiri kćerke i dva unuka. U toj su se obitelji bavili i uzgojem svinja koje su povremeno, ali u posljednja dva mjeseca stalno, bile hranjene otpacima žita što su ih kupovali u jednoj trgovini. Sredinom i krajem rujna, 4—6 tjedana nakon što se počelo svinje hraniti tim žitom, jedna je od svinja koja je bila tovljena, zaklana. U to vrijeme njezino meso nije imalo nikakav neobičan okus ili miris, pa se tim mesom cijela obitelj, osim dvoje unučadi, hranila kroz iduća tri i pol mjeseca. Svi članovi obitelji koji su jeli to meso uzimali su ga otprilike u jednakim količinama. Preostalih 14 svinja i dalje se hranilo istim žitom, a sredinom listopada je svih 14 životinja obolilo sa sljepilom, inkoordinacijom i slabosti stražnjih nogu. U iduće tri sedmice dvanaest od tih životinja je uginulo dok su dvije ostale slijepo, rast im je bio zaostao, ali im se poremetnja hoda poboljšala. Članovi obitelji su bili zdravi sve do prosinca iste godine kad su kroz tri sedmice 3 člana dobila bolest karakteriziranu ataksijom, inkoordinacijom ili abnormalnostima vida, pa su sva tri člana morala biti smještena u bolnicu. Prvooboljeli član bila je 8-godišnja kćerka kod koje je zbog smetnja hoda bila kod prijema u bolnicu postavljena dijagnoza subduralnog hematoma. I elektroencefalogram je pokazivao difuzne abnormalnosti; bolesnica je bila sve više ekscitirana, ataksija je persistirala, a razvilo se i oštećenje vida. Ipak, bolesnica je bila otpuštena bez dijagnoze kao ambulanti bolesnik, ali se nekoliko dana kasnije ponovno morala zaprimiti u bolnicu, jer je uz ataksiju došlo i do nesposobnosti da sama jede, a sve su izrazitiji bili znakovi mentalne konfuzije. Bolesnica je reagirala samo na bolne podražaje, a imala je i smetnje gutanja. Tetivni refleksi su joj bili hiperaktivni, a Babinskijev znak obostrano pozitivan. Nalazi lumbalne punkcije, pneumoencefalogram, elektroencefalogram bili su unutar normalnih granica. U krvnoj slici, osim lagane leukocitoze, nije bilo patoloških skretanja. U mokraći je bjelančevina bila jako pozitivna, ali su drugi nalazi bili unutar normalnih granica.

Slični tok bolesti razvio se i kod 13-godišnjeg brata prve bolesnice. Kroz nekoliko dana počeo se tužiti na teškoće hoda, govora i vida, a kod pregleda nekoliko dana kasnije mogao je hodati samo uz pomoć, bio je slijep i teško dizartričan. Reagirao je samo na glasne verbalne stimuluse, bio je uglavnom somnolentan uz povremene epizode agitacije u kojima bi ekstremitetima ne-svršishodno micao i ispuštao nerazgovjetne krikove. Mišićni tonus je bio svugdje povećan, a duboki tetivni refleksi hiperaktivni. Babinskijev znak bio je prisutan bilateralno, a i klonus Ahilove tetive. U krvnoj slici osim leukocitoze nije bilo patoloških skretanja, dok je u mokraći bila bjelančevina jako pozitivna. SGOT bila je 180 jedinica. Svi ostali nalazi bili su u granicama normale, ali se stanje bolesnikovo sve više pogoršavalo tako da je nakon nekoliko dana

bio kompletno komatozan. Treći bolesnik bila je 20-godišnja sestra dvaju prethodnih bolesnika koja je krajem prosinca imala smetnje u hodu i vidu, a kroz idući tjedan je dobila smetnje koordinacije i povremene periode somnolencije. Sredinom siječnja nije više bila sposobna za samostalni hod, dobila je poteškoće kod gutanja i vrlo ometan govor, a zatim je postala nesposobna za stajanje bez podržavanja. Koordinacija je također postala oštećena nesposobnošću da izvrši brze alternativne kretanje, a zatim se pojavio i jaki intencioni grubi tremor na obim gornjim i donjim ekstremitetima. Tetivni refleksi su bili lagano povećani, postojao je bilateralni klonus Ahilove tetive, ali je Babinski bio obostrano odsutan. U bolnici se stanje pogoršavalo iako su sve pretrage bile u granicama normale, pa čak je i u mokraći bilo samo bjelancevine u tragovima.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da je žito kojim su bile hranjene svinje bilo tretirano živinim alkilnim fungicidom i to metil živinim dicijanidom (cijano-metilmerkuri gvanidin). Živa je bila nađena u serumu bolesnika i kod dvojice drugih neboljelih članova obitelji. Vrlo velike količine žive nađene su u vlasima dvaju bolesnika kod kojih je ta pretraga bila izvršena, a nešto manje kod dva ostala, neboljela člana obitelji. Kod jednog bolesnika je nađeno žive i u cerebrospinalnom likvoru. Žive je nađeno u povećanim količinama u žitu koje je bilo pretraženo a kojim su se svinje hranile, a tako isto i u svinjskom mesu kojega je još od prve zaklane svinje bilo preostalo. Čim je bila postavljena dijagnoza otrovanja živom sva tri bolesnika su bila liječena BAL-om, uobičajenom dozom i uobičajenom shemom. Međutim, nije bilo kliničkog poboljšanja kod dva mlađa bolesnika, a samo djelomično poboljšanje BAL-om bilo je postignuto kod najstarije bolesnice. Nešto kasnije liječenje je bilo poduzeto penicilaminom u dozi od 50 mg na kg tjelesne težine kroz 5 dana, a zatim 100 mg na kg tjelesne težine svaki dan kroz idućih 5 dana. Nije bilo nikakvih promjena u kliničkom statusu ni nakon liječenja, ali se u 24-satnim uzorcima mokraće povisilo izlučivanje žive za otprilike 100 $\mu\text{g}/24$ sata prije liječenja na preko 800 $\mu\text{g}/24$ sata kod prvog bolesnika, na preko 1500 $\mu\text{g}/24$ sata kod trećeg bolesnika dok kod drugog bolesnika nije bilo nikakvih promjena u izlučivanju žive.

U veljači 1971. prva bolesnica nije još uvijek mogla sjesti, bila je slijepa i mogla je izgovoriti samo po koji slog, a nije obraćala naročite pažnje prema svojoj okolini. Njezin brat je bio znatno poboljššan, jer je mogao uspostaviti kontakt s okolinom, sam se hranio, a mogao je i hodati uz tuđu pomoć. Nekoliko mjeseci kasnije mogao je hodati i bez tuđe pomoći, a intencioni tremor koji je rano u njegovoj bolesti bio jako izražen, praktički je nestao. Međutim, vid mu ju još uvijek bio ograničen na percepciju svjetla. Najstarija bolesnica je mogla u veljači 1971. hodati uz pomoć, govor joj je postao razumljiviji, ali je još imala znatnu konstrikciju vidnih polja.

Zanimljivo je da je majka tih bolesnika bila za vrijeme dok se to događalo u ranijim stadijima trudnoće. Iako je i ona imala abnormalne nalaze žive u serumu i kosi, sama nije oboljela osim što je možda imala katkada nešto nejasniji govor. Amniocentezom dobivena tekućina u veljači nije sadržavala žive. Nakon trudnoće koja je prošla bez smetnji ta je bolesnica rodila muško dijete koje je nakon poroda imalo jake tremorozne grube intermitentne pokrete u ekstremitetima, a katkada i miokloničke konvulzije. U veljači 1971. kad je to dijete navršilo 1. godinu života bilo je što se tiče fizičkog rasta normalno ali nije moglo sjediti i očito nije vidjelo.

D. DIMOV

Akutno otrovanje izoniazidom (Acute Isoniazide Poisoning), BROWN, C. V., Amer. Rev. Resp. Dis., 105 (1972) 206.

Otrovanje letalnim količinama izoniazida izazivlje opći oblik reakcija koje započinju unutar 30 min. do 2 sata nakon ingestije. Među prvim manifestacijama zabilježene su mučnina, povraćanje, zamagljeni vid, povećana vizuelna senzibilnost (obojena svjetla, točke), vrtoglavica i nejasan govor. Stupor i

koma mogu brzo slijediti, a zatim klonički grčevi tipa grand mal ili lokalizirani grčevi koji mogu započeti unutar jednog do 3 sata nakon ingestije. Nakon toga može tok biti vrlo brz i progresivan sve do intraktabilne kome koja je karakterizirana hiperrefleksijom ili kompletnom arefleksijom, pozitivnim Babinskyjevim znakom, teškom hipotenzijom, cijanozom i letalnim završetkom. Fizikalna pretraga i laboratorijske analize otkrivaju jedan ili više ovih pozitivnih nalaza: teška metabolička acidoza, hiperpireksija, albuminurija, tahikardija, hiperglikemija, lagana hiperkalijemija, hipotenzija, povećano izlučivanje piridoksina u mokraći te oligurija koja progredira do anurije. Kod autopsije nađe se znatna pasivna kongestija mozga, slezene, jetre i pluća kao i demijelinizacija traktusa optikusa i omekšanje sive supstance u meduli spinalis. Neki su autori opisali degeneraciju proksimalnih tubula s odlaganjem granularnog smeđeg pigmenta u kanalicićima bubrega, a ponekad i s akutnom tubularnom nekrozom. »Cerebralno oštećenje«, zatim edem mozga i degenerativne promjene u mnogim organima također su opisane kod autopsije. Primarna aksonalna degeneracija kod neuropatije izazvane izoniazidom opisana je kod štakora iako se nije mogao niti isključiti toksički učinak na metabolizam živčanog vlakna. Autorica je sabrala iz literature velik broj slučajeva pa ih je analizirala i tabelarno iznijela i to kao slučajeve iz američke i britanske literature te posebno kao slučajeve iz francuske literature, a zatim također posebno, u trećoj tablici, vlastite slučajeve kojih je u Aljasci od 1956. do 1971. godine bilo 42. Nekoliko vlastitih slučajeva iznosi i u kazuističkom ilustrativnom prikazu, a zatim u komentaru ističe metaboličku acidozu i eventualni direktni metabolički protučinak piridoksina na izoniazid na razini enzima ističući da su to dva glavna aspekta koje treba uzeti u obzir kod otrovanja izoniazidom. Na temelju vlastitog iskustva i podataka iz francuske literature autorica je postavila ovakovu terapiju: nakon prikladnog osiguranja izmjene plinova uzimlje se krv za određivanje izoniazida. Odmah zatim se provodi forsirana diureza upotrebom Ringerove otopine laktata s manitolom ili furosemidom. Piridoksin se daje intravenski na bazi 1 g piridoksina za svaki gram ingeriranog izoniazida. Ako nije poznata količina ingeriranog izoniazida daje se 5 g piridoksina najedamput, a zatim svakih 30 min. još po 5 g. Natrijev bikarbonat se daje po potrebi da se korigira metabolička acidoza. Katkad se upotrebljava i diazepam za suzbijanje grčeva. Autorica zaključuje da je impresivna brzina kojom većina bolesnika reagira na tu terapiju.

D. DIMOV

Određivanje acetilkolina, nitrostigmina i aktivnosti acetilkolinesteraze u četiriju bolesnika sa žestokim otrovanjem nitrostigminom (E 605 forte^R) (Determination of Acetylcholine, Nitrostigmine and Acetylcholinesterase Activity in Four Patients with Severe Nitrostigmine (E 605 forte^R) intoxication), OKONEK, S., KILBINGER, H., Arch. Toxicol., 32 (1974) 97.

Antikolinesterazni insekticidi sve su češći uzrok slučajnih trovanja i sredstvo u samoubilačkim trovanjima. Autori opisuju četiri slučaja samoubilačkog trovanja vrlo otrovnim insekticidom parationom.

Tri muškarca i jedna žena popili su insekticida u količini što odgovara 20, 30 odnosno 40 g aktivne tvari. Pacijenti su liječeni na odjelu za intenzivnu njeegu Kliničke bolnice u Mainzu i nakon više tjedana intenzivnog liječenja trojica su muškaraca ozdravila, dok je pacijentica podlegla 23. dana zbog kardijalne tahiaritmije.

Pored standardnog terapijskog postupka za očuvanje vitalnih funkcija, kao što je kontrola i korekcija acido-bazične ravnoteže, elektrolitskog balansa i arterijskog kisika, pacijentima je izdašno intravenski apliciran atropin, i to u dozama od 1 do 2 mg/sat kroz više dana a ponekad čak i po 5 mg/sat. Oksimi, reaktivatori kolinesteraze, nisu davani.

Poznato je da antikolinesteraze inhibiraju kolinesterazu na nervnim sinapsama i da se acetilkolin ne može hidrolizirati onom brzinom kao što je to u

fiziološkim uvjetima. Nije međutim poznato da li se acetilkolin, stoga što nije bio hidroliziran na nervnoj sinapsi, može naći u perifernoj krvi ili u cerebrospinalnom likvoru otrovanog čovjeka.

Autori su u otrovanih ljudi ponavljano mjerili aktivnost kolinesteraze plazme i eritrocita pa su utvrdili da u prvom tjednu nakon incidenta aktivnost kolinesteraze plazme i eritrocita nije bila mjerljiva, da bi zatim počela postepeno rasti.

Od posebnog je značenja uspjeh što su ga autori postigli izmjerivši količinu acetilkolina u venskoj krvi i cerebrospinalnom likvoru spomenutih pacijenata. Koristili su se izravnom metodom pomoću plinske kromatografije i našli da je krajem prvog tjedna nakon incidenta u plazmi još bila mjerljiva količina acetilkolina. Maksimalna količina acetilkolina izmjerena u plazmi pacijentice četvrtog dana nakon otrovanja iznosila je 36,3 ng/ml. U ostalih pacijenata autori su izmjerili od 5 do 20 ng acetilkolina u mililitru plazme. Šestog dana nakon otrovanja u cerebrospinalnom likvoru jednog pacijenta nađeno je 54,5 ng/ml acetilkolina. Istodobno, pacijent je imao u plazmi samo 10 ng/ml.

U svrhu kontrole, autori su istom metodom mjerili acetilkolin u petorice zdravih ljudi i nisu uspjeli utvrditi acetilkolin ni u tragovima.

Autori su plinskom kromatografijom mjerili i paration u krvi otrovanih pacijenata. Maksimalno izmjerena količina bila je 409 ng/ml drugog dana nakon otrovanja. U svih pacijenata paration se u krvi mogao utvrditi do kraja trećeg tjedna. U urinu međutim nije bilo parationa, čak ni prvih dana.

Izneseni podaci od velikog su značenja jer do sada nije bilo izvještaja o mjerljivim količinama acetilkolina u perifernoj krvi pacijenata otrovanih antikolinesterazama, a dosadašnja znanja temeljila su se mahom na rezultatima pokusa na životinjama.

U ovom radu autori dokumentirano raspravljaju i o zavisnosti aktivnosti kolinesteraze krvi, količine acetilkolina i kliničke slike otrovanja, što još više povećava vrijednost članka.

R. PLEŠTINA

Određivanje metala u tragovima u polimerima s pomoću besplamene atomske apsorpcije tehnikom čvrstog uzorka (Determination of metals in polymers by flameless atomic absorption with a solid sampling technique), HENN, E. L., Anal. Chim. Acta 73 (1974) 265.

Među prednostima besplamene atomskoapsorpcijske spektrofotometrije, pored povećane osjetljivosti, posebno treba istaći mogućnost direktne analize čvrstih uzoraka. Autor je ispitao paralelno u otopini i u čvrstom uzorku tragove metala željeza, bakra i kroma u više vrsta polimera topivih u vodi, kao što su alginati, poliakrilamidi (PAM), polietilenoksid, Na-2-akrilamid-metil-propan-sulfonska kiselina (AMPSK), kopolimeri AMPSK i PAM i tetrapolimeri akrilamida, te dimetildialilamonijev klorid i dietildialilamonijev klorid. Pri tom je korištena Perkin-Elmer besplamena peć s grafitnom kivetom (HGA-2000) i deuterij korektor za poništavanje nespecifične atomizacije. Čvrsti se uzorak unosi u grafitnu kivetu pomoću tantalove žlice, a uzorak u otopini uštrcava se pomoću Eppendorfove mikropipete. Utvrđeno je da količina čvrstog uzorka u otopini za sva tri metala iznosi 50 μ l. Za čvrsti uzorak obavezno je izvršiti tri paralelna mjerenja. Rezultati su pokazali vrlo dobro slaganje između obje tehnike. Ipak, u pravilu, rezultati polimera analiziranih direktno u prosjeku su za 10% niži od rezultata istih polimera analiziranih u otopini. Detekcijska granica za sva tri metala u otopini bila je 0,1 ppm, a za krute uzorke 0,01 ppm. Uz dodatak poznatih količina svakog metala, opaženo je da krom daje najbolji »recovery« test (95—105%) dok bakar i željezo pokazuju prilično neujednačene rezultate. Zato se u direktnoj analizi čvrstog uzorka, radi dobivanja vrlo točnih rezultata preporučuje metoda adicije s poznatim standardima, kojom se poništava utjecaj matriksa na konačan rezultat analize.

DANIČA PRPIĆ-MAJIĆ

Potencijalni izvori analitičke greške u određivanju delta-aminolevulinske dehidrataze u eritrocitima kao testu za ekspoziciju olovu (Potential sources of analytical error in the erythrocytic delta-aminolevulinic acid test for lead exposure), KNEIP, T. J., COHEN, N., RULON VIRGINIA, Anal. Chem., 46 (1974) 1863.

Autori su u svojim ispitivanjima djelovanja olova u babunu opazili značajne nepravilnosti u vrijednostima aktivnosti dehidrataze delta-aminolevulinske kiseline (D-DALK) prema koncentraciji olova u krvi. U tu svrhu potanko su ispitali način uzimanja uzorka krvi za određivanje aktivnosti D-DALK. Usporedo je ispitana polistirenska epruveta i staklena epruveta s gumenim čepom ili bez njega. Staklene epruvete bile su tzv. »Vacutainer tubes« (Becton-Dickinson & Co., Rutherford, N. J., USA), a u ispitivanje su bile uključene epruvete od 5 ml sa žutim čepom i epruvete od 10 ml sa žutim ili zelenim čepom. Prema izjavi proizvođača, žuti čep je oznaka za epruvete koje ne sadržavaju više od 1 μg olova, dok epruveta sa zelenim čepom nema točno specificiran sadržaj olova. Rezultati su pokazali da krv skupljena u polistirensku epruvetu pokazuje nižu aktivnost D-DALK nego krv skupljena u staklenu epruvetu. Staklene epruvete od 5 i 10 ml, ali bez čepa također pokazuju različite rezultate. Ako se na staklenu epruvetu stavi žuti, odnosno zeleni čep i uzorak dobro promiješa tokom tri minute, aktivnost D-DALK se značajno povisuje. Ta je razlika izrazito visoka uz upotrebu zelenog čepa. Pogreška uzrokovana upotrebom staklenih epruveta jest funkcija stvarne aktivnosti D-DALK, koja je dobivena iz uzorka krvi skupljene u polistirenskoj epruveti. Ove razlike autori tumače i mogućnošću reaktivacije enzima u kontaktu sa staklenom površinom, odnosno s gumenim čepom. Naime, pretpostavka je da se pranjem staklene epruvete s kiselinom stvara aktivna površina i dalje reakcijom adsorpcije, odnosno ionske izmjene, uklanja se olovo iz inhibirane D-DALK. U odnosu na gumeni čep, autori pretpostavljaju da takav materijal sadržava kelatogene funkcionalne skupine, koje uklanjaju olovo iz enzim-metal kompleksa.

Na temelju iznesenih rezultata konačna preporuka autora je da krv za analizu D-DALK treba izvaditi s pomoću plastične štrcaljke koja je isprana natrijevim heparinom. Iz štrcaljke krv se prenese u polistirensku epruvetu koju treba zatvoriti parafilmom. Krv se može pohraniti na $+4^{\circ}\text{C}$., ali najduže 2 sata, jer se aktivnost D-DALK postepeno smanjuje stajanjem uzorka.

DANICA PRPIĆ-MAJLIĆ

Studija o toksičnosti olovnog naftenata (Toxicity study of lead naphthenate), VAN PETEGHEM, TH., DE VOS, H., Brit. J. industr. Med., 31 (1974) 233.

Olovni naftenat dodaje se uljima i mastima za podmazivanje radi povećanja njihove otpornosti na visoki tlak. Koncentracija olova u takvim derivatima iznosi 2 do 7%. Za vrijeme rada stroja, a pod utjecajem temperature trenja, stvaraju se ovi spojevi: metalno olovo, olovni sulfid i željezni naftenat. Razmjerno mekano i savitljivo olovo ima funkciju maziva. Eksperimentalno je utvrđeno na životinjama i ljudima da se olovni naftenat unosi u organizam preko usta, pluća i kože. Za razliku od tetrametil-olova, olovni je ion organskog naftenata u organizmu slobodan, pa se djelovanje olovnog naftenata poistovjećuje s anorganskim olovom.

Autori su ispitali tri skupine tehničara (ukupno 104 ispitanika) iz jednog odjeljenja valjaonice. Ispitanici u dvije grupe ($N_1 = 9$; $N_2 = 69$) bili su tehničari koji su radili na čišćenju i odmašćivanju strojeva na električni pogon, dok su treću grupu ($N_3 = 26$) tvorili tehničari koji su radili na montaži cilindra. U svakog ispitanika određena je koncentracija olova u krvi i delta-aminolevulinske kiseline (DALK) u mokraći. Rezultati su uspoređeni s kontrolnom skupinom ($N = 10$), u kojoj ispitanici nisu bili profesionalno eksponirani olovu. Prosječna koncentracija olova u grupi I bila je $28,11 \pm 11,15$, u grupi III $26,84 \pm 6,48$, dok je u kontrolnoj skupini njezina vrijednost iznosila $16,00 \pm 5,51$ $\mu\text{g}/100$ ml. Razlike između eksponiranih i kontrolne skupine su značajne

($P < 0,05$). Ipak važno je istaći da su svi nalazi olova osim u jednog ispitanika bili ispod $70 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, a to je vrijednost koju autori navode kao maksimalno dopuštenu koncentraciju. Prosječna vrijednost DALK za sve tri eksponirane skupine skupa bila je $3,50 \pm 1,62 \text{ mg}/1000 \text{ ml}$, što je značajno više ($P < 2,5$) od prosječne vrijednosti kontrolne skupine ($2,60 \pm 1,24 \mu\text{g}/1000 \text{ ml}$). U ukupno 13 ispitanika izlučivanje DALK bilo je više od $5,4 \text{ mg}/1000 \text{ ml}$, vrijednost koja se smatra gornjom granicom normale. To su bili ispitanici s vrijednosti olova u krvi iznad $40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, što je već i prije dokazano kao vrijednost olova iznad koje se povećava izlučivanje DALK.

Na temelju dobivenih rezultata autori zaključuju da maziva koja sadržavaju olovni naftenat izazivaju biološke reakcije u sintezi hema, ali s obzirom na toksičnost olova, te reakcije nisu značajne.

DANICA PRPIĆ-MAJIĆ

Osjetljiva tehnika za otkrivanje subkliničke olovne neuropatije (Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy), SEPPÄLÄINEN, A., HERNBERG, S., Brit J. industr. Med., 29 (1972) 443.

Autori su proučavali subkliničku neuropatiju kod 39 radnika izloženih olovu. Iako je kod 31 bila postavljena dijagnoza otrovanja, ni jedan nije imao kliničke znakove neuroloških oštećenja. Standardni elektromiogram otkrio je abnormalnosti (fibrilacije sa ili bez smanjenog broja motornih jedinica) kod 24 ispitanika. Srednje brzine maksimalnog provođenja (MCV) ulnarnog i medijalnog živca bile su značajno niže u grupi radnika izloženih olovu u usporedbi s kontrolnom grupom koja je bila potpuno usporediva. Mjerenje brzine provodljivosti »sporijih« vlakana (CVSF) nervusa ulnarisa, pokazalo se kao osjetljivi indikator oštećenja olovom. To mjerenje bilo je provedeno kao modifikacija Hopfove tehnike s upotrebom parcijalnog antidromskog bloka. Kombinacija te varijable i distalne latencije nervusa medijanusa, pokazala je razliku između radnika izloženih olovu i kontrolne skupine i to bolje nego bilo koja druga kombinacija. Nalazi su u skladu s dijagnozom lagane neuropatije. Oni osim toga pokazuju da olovo također pogađa stanovite dijelove vlakana u proksimalnom dijelu živca.

D. DIMOV

EKSPERIMENTALNA TOKSIKOLOGIJA

Imunogenost fenacetina i nekih njegovih metabolita kod zamoraca (The Immunogenicity of Phenacetin and Some of its Metabolites in Guinea Pigs), FREY, J. R., GELEICK, H., GETZY, A., DE WECK, A. L., Int. Arch. Allergy, 46 (1974) 571.

Alergija na fenacetin sa stvaranjem antifenacetinskih antitijela i aglutinacijom eritrocita in vitro te hemolizom u prisustvu tog lijeka, već je nekoliko puta opažena. S druge strane opisan je i profesionalni kontaktni dermatitis kod radnika koji su dolazili u dodir s para-fenetidinom, jednim metabolitom fenacetina. Nedavno je zabilježen i pozitivan kožni test, a i pozitivan test transformacije limfocita s para-fenetidinom kod 2 zdrava dobrovoljca tretirana kao kontrole na fenacetinsku zloupotrebu. Kod tih posljednjih je začudo kožni test bio negativan. Budući da imunogenost fenacetina nije bila opsežnije proučavana kod eksperimentalnih životinja, autori su odlučili poduzeti proučavanja tog spoja kod zamoraca kao što su to ranije činili i u proučavanju sistema dinitrofenila. Uspjelo im je pokazati da kontaktna preosjetljivost može biti izazvana para-fenetidinom i 2-hidroksi-para-fenetidinom kad se injiciraju intradermalno, ali imunološka tolerancija se izazove fenacetinom kao i para-fenetidinom kad se daju peroralno. Dugotrajno smanjenje kontaktne preosjetljivosti kod životinja senzibiliziranih para-fenetidinom po-

stiglo se davanjem fenacetina peroralno, dok se intravenskom injekcijom tih haptena nije moglo izazvati desenzibilizaciju i sistemnu anafilaksiju, ali se moglo izazvati jasne fenomene crvenjenja («flare up phenomena»). Testom transformacije limfocita autori su mogli pokazati da para-fenetidin stimulira periferne krvne limfocite senzibiliziranih životinja in vitro. Ovdje opisani eksperimenti, dakle, pokazuju da dva manja metabolita fenacetina i to fenetidina i 2-hidroksifenetidina izazivaju kontaktnu preosjetljivost i kasnu preosjetljivost tuberkulinskog tipa kod zamoraca kad se daju parenteralno, dok su fenacetin sam i njegov veći metabolit, a to je N-acetil-p-aminofenol, inaktivni.

D. DIMOV

Indukcija mikrosomalnih enzima u jetri štakora nakon inhalacije ugljikovodikovih otapala (Induction of Microsomal Enzymes in the Rat Liver by Inhalation of Hydrocarbon Solvents), NORPOTH, K., WITTING, U., SPRINGORUM, M., WITTING, CH, Int. Arch. Arbeitsmed., 33 (1974) 315.

Ispitana je koncentracija citokroma P_{450} i aktivnost mikrosomalnog enzima aminopirin demetilaze u jetri štakora nakon inhalacije ovih otapala: diklormetan, kloroform, tetraklorugljik, trikloretilen, benzen i tetrakloretilen. Vrijeme ekspozicije različitim koncentracijama pojedinih otapala bilo je 5 sati u jednom danu, kroz ukupno 10, odnosno 28 dana. Rezultati su pokazali da pri ekspoziciji od 10 dana diklormetan, tetraklorugljik, trikloretilen i benzen u koncentracijama 450–500 ppm uzrokuju laganu indukciju citokroma P_{450} i porast aktivnosti aminopirin demetilaze. Kloroform za razliku od ostalih otapala u koncentracijama od 450 ppm pokazuje sniženje P_{450} i pad aktivnosti aminopirin demetilaze. U eksperimentu koji je trajao 28 dana, tetraklorugljik u koncentraciji od samo 50 ppm izaziva značajan porast P_{450} . Trikloretilen u koncentraciji od 50 ppm pokazuje isti trend, ali ta razlika nije značajna ($P < 0,05$). Oba otapala pod danim eksperimentalnim uvjetima (50 ppm i 28 dana ekspozicije) nisu utjecala na promjenu aktivnosti aminopirin demetilaze. Diklormetan je u koncentraciji od 250 ppm bez učinka nakon inhalacije tokom 28 dana, a kloroform u istoj koncentraciji pokazuje trend porasta za oba enzima, ali taj porast nije značajan ($P > 0,05$). Tetrakloretilen, koji se smatra vrlo toksičnim otapalom, ispitan je samo u nizu pokusa koji su trajali 28 dana. Rezultati su pokazali da koncentracija od 500 ppm djeluje inhibitory na oba enzima, što je u slučaju P_{450} značajno ($P < 0,02$), a nije značajno za aktivnost aminopirin demetilaze ($P > 0,05$). Rezultati ovih pokusa su važni jer pokazuju alteraciju mikrosomalnih enzima jetre u subtoksičnim koncentracijama otapala, za koje je poznato da se svakodnevno upotrebljavaju u nekim granama industrije i u obrtničkim djelatnostima.

DANICA PRPIĆ-MAJIĆ

Promjene epitela sjemenih kanalića i Leydigovih stanica u testisu štakora nakon aplikacije diklorvosa (DDVP) [Alterations of the seminiferous epithelium and the Leydig cells of the rat testis after the application of dichlorvos (DDVP)], KRAUSE, W., HOMOLA, S., Bull. Environ. Contam. Toxicol., 11 (1974) 429.

Nespecifični učinci antikolinesteraza sve više zaokupljaju pozornost istraživača. Uzgredna opažanja nekih autora da pesticidi uzrokuju poremećaje u fertilitetu autori su pokušali utvrditi u pokusu na životinjama.

Istraživali su djelovanje dimetil fosfatnog estera diklorvosa (DDVP) na spermatogenezu. DDVP je mnogo upotrebljavani insekticid, posebice u javnom zdravlju, pa je stoga njegov mogući učinak na spolne stanice od posebnog značenja.

Autori su DDVP davali dvjema skupinama muških štakora; jednoj skupini dali su peroralno jednokratno 40 mg/kg DDVP, a drugoj skupini tijekom 18 uzastopnih dana po 10 mg/kg. Kontrolnoj skupini davali su na jednak način

jednaku količinu otapala. U unaprijed zadanim vremenima životinje su usmrtili i histološki pretražili testise. Utvrdili su značajna oštećenja spermatogeneze, i to više izraženu što je vrijeme od aplikacije bilo duže. Ti poremećaji očitovali su se posebice u deskvamaciji i u smanjenju broja stanica epitela sjemenih kanalića. S druge pak strane autori su utvrdili da su veličina i broj Leydigovih stanica bili povećani.

U raspravi autori ne daju tumačenje ovoj pojavi, ali navode mogućnost da je došlo do sindroma hipoandrogenizma zbog poremećaja metabolizma steroida.

Premda autori ne daju zadovoljavajuće tumačenje zapaženih pojava, ovaj je rad nužan jer upućuje na još jednu sferu mogućih učinaka pesticida.

R. PLEŠTINA

Proučavanje toksičnosti heksaklorofena u štakora (Studies on the Toxicity of Hexachlorophene in the Rat), NATHAUE, H. S., DOST, H. N., BUHLER, D. R., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 24 (1973) 239.

Antibakterijski i antifungalni spoj heksaklorofen [HCP; 2'-metilenebis (3,4,6-triklorofenol)] se mnogo upotrebljava u proizvodnji sapuna i kozmetičkih sredstava kroz posljednja dva decenija. Unatoč te vrlo duge upotrebe istom se u novije vrijeme uočio toksični potencijal tog spoja uglavnom zbog oštećenja na mozgu. Podaci o letalitetu za heksaklorofen, koji su bili ranije objavljeni, bili su vrlo različiti i unutar jedne specijes i između specijesa. Akutna peroralna toksičnost za miševe zabilježena je čak kao 215 mg/kg, ali su već i vrijednosti od 80 i 67 mg/kg bile utvrđene. Slično tomu je i LD₅₀ kod zamoraca bio 60—70 mg/kg, što se donekle slagalo i s drugim podacima. Akutna peroralna toksičnost za psa bila je također vrlo različita prema laboratorijima, pa su npr. neki našli da peroralne doze od 100 do 160 mg/kg ne uzrokuju mortaliteta, a već uz 140 mg/kg nema preživljavanja. Drugi su opet našli da peroralnu dozu od 40 do 50 mg vrlo rijetko može netko preživjeti. Letalni učinci su bili izazvani kod pasa i intravenskim dozama od manje od 7 mg/kg. Na te razlike vjerojatno utječu različiti vehikuli, fizičko stanje heksaklorofena i period opservacije. Štakori kojima je davano 500 ppm u dijeti kroz 97 dana dobili su stražnju paralizu; mozak tih životinja bio je značajno teži nego od kontrola, a mikroskopska pretraga je pokazala opsežni cerebralni edem i spužvastu degeneraciju bijele supstancije. Degenerativne promjene su nađene i kod 8 do 10 štakora hranjenih sa 100 ppm heksaklorofena iako prethodno nisu imali nikakve manifestne simptome intoksikacije. U ranijim proučavanjima bili su zabilježeni gubitak težine i patološke promjene u jetri i bubrezima nakon 30 dana davanja štakorima dijete koje su sadržavale 200—400 ppm heksaklorofena. Tadašnji autori su ispitivali akutne i subakutne toksične učinke kod wistar štakora; intraperitonealna LD₅₀ kretala se između 21,8 mg/kg kod odraslih štakora i 40 mg/kg kod mladih; peroralna LD₅₀ je također bila različita već prema dobi između 57,6 do 87,0 mg/kg. Heksaklorofen je bio nešto manje toksičan mužjacima nego ženjkama. Simptomi intoksikacije su bili opća letargija, paraliza stražnjih ekstremiteta, povećana brzina respiracije, hipertenzija i dijareja. Maksimalne tjelesne temperature bile su postignute otprilike 1,5 sati nakon injekcije. Kod subakutnih proučavanja heksaklorofen je davan mladim štakorima u dijetalnoj koncentraciji između 12,5 i 400 ppm kroz 16-tjedni period. Životinje na dijeti sa 400 ppm ingerirale su prosječno 28,9 mg heksaklorofena na kilogram na dan, a dobile su tešku stražnju paralizu kroz prvih nekoliko dana proučavanja i uginule unutar deset dana. Kod drugih grupa nije opažen odnos mortaliteta i doze. Paraliza je opažena u početku i kod štakora koji su dobijali 200 ppm heksaklorofena u dijeti (prosječno uzimanje 23,6 mg/kg/dan), ali samo od drugog tjedna, pa su se te životinje očito oporavile. Štakori kojima je u dijeti bilo 100 i 200 ppm (prosječno uzimanje 7,73 i 14,9 mg/kg/dan) razvile su značajne histopatološke promjene u mozgu karakterizirane obilnom vakuolizacijom i ede-

mom mijeliniziranih područja. Značajna depresija u rastu i smanjena aktivnost alkalne fosfataze u plazmi bili su također nađeni kod 8-og i 16-tog tjedna u štakora koji su primali 200 ppm heksaklorofena u dijeti. Minimalno uzimanje heksaklorofena koje nije izazvalo nikakav učinak pod uvjetima ovog proučavanja bilo je između 3,7 mg/kg/dan i nešto manje od 7,7 mg/kg/dan.

D. DIMOV

ŽARKA KERIN: *Ekološki parametri kontaminacije biosfere z industrijskimi ekshalacijami aerosolov svinca v Mežiški dolini*, doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, 1974.

Mežiški rudnici olova i cinka aktivni su već preko 300 godina. Nekoliko primitivnih topionica počelo je zagađivati dolinu reke Meže olovom još u 18. i 19. veku. Međutim, 1894. podignuta je savremena topionica olova i cinka, koja značajno zagađuje olovom dolinu. Uviđajući da je ovo veoma interesantan problem i da je dolina Meže redak model dugotrajnog i intenzivnog zagađenja biosfere olovom, Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu u Beogradu je od 1968. do 1973. g. proveo široka ekološka i epidemiološka ispitivanja zagađenja doline. Inž. Žarka Kerin je u laboratoriji Instituta, lociranoj u Mariboru, obavila detaljna ekološka istraživanja, koja prezentira u ovoj opsežnoj disertaciji. Veoma zanimljivi rezultati epidemioloških ispitivanja objavljeni su u mnogobrojnim radovima publikovanim u našim i stranim časopisima.

Na 181 strani teksta, uz mnogobrojne karte, tabele i grafikone autor dokumentovano ilustruje intenzitet zagađenja biosfere olovom.

Prvih 37 stranica posvećeno je uvodu, kratkom pregledu podataka u literaturi o ekologiji olova, obrazloženju programa istraživanja, pregledu toksikologije olova, tehnologiji topionice, lokaciji mesta za sistematsko uzimanje uzoraka. Ukratko se iznose podaci o metodama uzimanja uzoraka snega, mleka, vode, zemljišta, biljaka i hrane, te obrada i određivanje olova ditizonskim metodom. Navodi se metod za određivanje celokupnog olova u zemljištu i olova ekstrahovanog smešom acetat-laktat. Takođe se navode statistički metodi, korišteni za obradu rezultata. Sva ispitivanja u dolini Meže obavljena su i na kontrolnom području koje nije kontaminovano olovom usled industrije ili saobraćaja.

Rezultate svojih istraživanja autor je izlagao po logičnom redosledu u ekološkom lancu: olovo u snegu, vodovodnoj vodi, tekućim vodama, zemljištu, povrću (podzemni i nadzemni deo), voću i jabučnom soku, stočnoj hrani, uzorcima sirove hrane i gotovim obedima. Autor je podelio dolinu u 4 oblasti po stepenu zagađenja: »A« 1 km od topionice, »B« od 1 do 2 km, »C« od 2 do 7,5 km te »D« od 7,5 do 17 km. Autor izlaže rezultate vrlo spretno i pregledno s obzirom na oblast zagađenja i godine uzimanja uzoraka, od 1968. do 1971. g. Naime, značajna je činjenica da su rezultati od 1968. g. najviši jer je u januaru 1969. montiran »Lurgi« filter, koji je znatno smanjio kontaminaciju sledećih godina. Autor je izračunao i faktor kontaminacije za niz uzoraka s obzirom na iste uzorke iz kontrolne oblasti.

Naročito su značajna istraživanja o sadržaju celokupnog i »fiziološki aktivnog« olova u zemljištu (ekstrakcija sa acetat-laktatnom smešom). Autor je utvrdio procenat »fiziološki aktivnog« olova u uzorcima zemljišta sa 34 punkta te odredio pH i sadržaj karbonata koji na taj odnos utiču.

S tim u vezi autor je testirao zavisnost koncentracije olova u zemlji sa sadržajem u uzorcima povrća. Statistička obrada je minuciozno obavljena i nađena korelacija, kako za celokupno olovo tako i AL-rastvorljivo olovo sa sadržajem olova u uzorcima bilja i hrane. Za svaki slučaj obrađena je linearna, a za neke i multipla linearna regresija. Autor je utvrdio visoko signifikantnu korelaciju između celokupnog i A-rastvorljivog olova u zemljištu. S

druge strane, postoji korelacija između Al-rastvorljivog olova i olova u podzemnim delovima povrća i biljaka. To znači da celokupno olovo u zemljištu ne može da posluži kao indikator za evaluaciju olova u biljkama.

Da proveriti ove zanimljive zaključke, autorica je provela ispitivanja translokacije olova u salati koju je negovala u Mariboru u zemljištu iz kontaminiranog područja. I ovog puta nađena je visoka korelacija olova u biljci sa Al-rastvorljivim olovom, dok sa totalnim olovom nije nađena korelacija.

Ova ispitivanja zaokružena su određivanjem olova u svim uzorcima sirove i kuvane hrane seljaka, koju uzimaju tokom dana i određen bilans apsorpcije olova usled ingestije.

U disertaciji je sakupljen ogroman broj podataka o sadržaju olova u raznim članovima ekološkog lanca od 1968. do 1971. g., utvrđen stepen zagađenosti u raznim delovima doline, ukazano na faktore koji utiču na to zagađenje, nađena korelacija AL-rastvorljivog olova sa sadržajem olova u biljkama.

Disertacija nije samo dragocen zbornik podataka o zagađenju Mežiške doline olovom, već i originalni metodološki pristup odabiranju uzoraka, prikazivanju rezultata, statističkoj obradi. Ovo je uzorna ekološka studija koja zadire u probleme fiziologije bilja.

Sem toga, ovi podaci ekološke prirode predstavljaju izvanrednu bazu za epidemiološku studiju na stanovništvu, koju su obavili suradnici Instituta za medicinu rada i radiološku zaštitu u Beogradu.

Iz ovih podataka je vidljivo da sadržaj olova u biosferi Mežiške doline nadmašuje i do nekoliko stotina puta sadržaj olova u kontrolnoj oblasti.

D. DJURIĆ

З. И. Израельсон, О. Я. Могилевская и С. В. Суворов: Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии при работе с редкими металлами (Pitanja higijene rada i profesionalne patologije pri radu s rijetkim metalima, Izd. Medicina, Moskva, 1973, str. 302.

U toku 1973. godine izašlo je u SSSR-u nekoliko veoma interesantnih knjiga koje tretiraju problematiku medicine rada («Profesionalne bolesti» u redakciji Letaveta, «Priručnik o praktičnim pitanjima higijene rada» u redakciji Izraelsona, «Opšta toksikologija metala» Levina i dr.). Našu pažnju privukla je knjiga koja tretira veoma retku ali sve interesantniju i savremeniju problematiku — toksikologiju retkih metala. Knjiga-monografija delo je više autora i namenjena je lekarima, ali i ostalim stručnjacima koje ova problematika interesuje. Stilom i jezikom je potpuno prilagođena toj nameni.

Materija monografije izložena je u osam poglavlja.

Prvo poglavlje tretira primenu retkih metala u tehnici i industriji. Ukazuje na činjenicu da se ova grupa metala naziva «retki metali» ne zbog toga što ih je malo na zemlji, jer nekih (vanadij i dr) ima više nego žive ili zlata, već zato što su najčešće predstavljeni u veoma malim koncentracijama u raznim vrstama rude. Primena ovih metala je sve veća naročito zbog njihovih osobina: nepodložnost koroziji, otpornost na visoku temperaturu i radioaktivnost.

U drugoj glavi je data tehnologija dobijanja retkih metala u svetlu higijene rada. Tehnološki proces dobijanja je višekomponentan (razlaganje rudnih koncentrata, dobijanje hemijskih čistih jedinjenja metala, dobijanje tehnički čistih metala) i sa aspekta higijene rada, toksikologije i zaštite na radu veoma interesantan.

Treća glava nosi naslov «Retki metali kao biološki elementi» i razmatra prisustvo i ulogu retkih metala u čovječjem organizmu kao i povezanost biološke aktivnosti metala i njihove toksičnosti.

Zavisnost toksičnosti metala (i retkih metala) od fizičkih i hemijskih karakteristika tretira se u četvrtom poglavlju. Materija je data koncizno i pristupačno.

U glavama V, VI, VII i VIII izvršena je podela retkih metala po grupama i pojedinačno prikazan svaki od retkih metala po jedinstvenom principu: fizičke i hemijske karakteristike metala i njegovih jedinjenja, tehnologija dobijanja i uslovi na radnom mestu, biološka uloga metala, toksičnost, profesionalna oboljenja, mere profilakse i higijenski normativi (MDK).

Izlažuci aktualnu materiju dokumentovano, koncizno i interesantno autori su pružili delo koje zaslužuje punu pažnju.

LJ. LABAN