

## EKSPERIMENTALNA TOKSIKOLOGIJA

*Serumska ornitin karbamil transferaza kao jetreni test odziva na ekspoziciju organskim otapalima* (Serum Ornithine Carbamyl Transferase as a Liver Response Test for Exposure to Organic Solvents), DIVINCENZO, G. D., KRASAVAGE, W. J., Amer. Ind. Hyg. Assoc. J., 35 (1947) 21.

Ornitin karbamil transferaza (OKT) mitohondrijski je enzim, koji katalizira kondenzaciju L-ornitina i karbamil fosfata, pri čemu nastaje L-citrulin i anorganski fosfat. Ta konverzija odvija se u jetri, i to je jedna od faza u kružnom procesu detoksikacije amonijaka. U sisavaca OKT se nalazi samo u jetri, a normalni serum sadržava vrlo malo tog enzima. Oštećenja jetre uzrokuju povišenje OKT u serumu, i to se može vrlo korisno upotrijebiti kod ekspozicije organskim otapalima.

Autori su ispitivali na zamorčadi korelaciju između aktivnosti OKT i histopatoloških promjena u jetri izazvanih nizom organskih otapala. Ispitana su ukupno 33 otapala koja pripadaju ovim organskim skupinama: halogeni derivati metana, halogeni derivati etana, alifatski alkoholi, alifatski esteri i eteri, alifatski ketoni, aromatski ugljikovodici i jedna miješana skupina, koja je sadržavala heksan, bioksan, N, N-dimetil formamid, tetrahidrofuran, metil sulfoksid i ugljični bisulfid. Ovisno o vrsti otapala i dozi, otapala su bila nerazrijeđena ili razrijeđena kukuruznim uljem injicirana intraperitonealno. Nakon 24 sata krv je izvađena pomoću punkcije iz srca i životinja je žrtvovana. Dio jetre fiksiran je u puferiranom 10% -tnom formalinu i pripremljen za rutinska mikroskopska ispitivanja bojenjem hematoksilinom i cozinom. Drugi dio jetre je fiksiran, smrznut i obojen s »Oil Red O« za određivanje depozicije lipida. Aktivnost OKT u serumu određena je spektrofotometrijski, i kao gornja normalna granica za zamorca utvrđena je vrijednost od 5 internacionalnih jedinica (IU). Rezultati pokazuju da su među 33 otapala dva (tetraklorugljik i bromotrikloreten) pokazivala povišenje u serumskoj OKT aktivnosti kod relativno niskih doza (< 50 mg/kg), pet (kloroform, heksan, tetrakloretilen, 1,1,2-trikloreten i vinilacetat) kod umjerenih doza (50—500 mg/kg), a devet otapala (amil-acetat, butil-acetat, butil-alkohol, 1,2-dikloreten, dietil-eter, metilni alkohol, metil-etilen-keton, metil-izobutil-keton i ksilen) kod visokih doza (> 500 mg/kg). Ostala ispitivana otapala nisu pokazala povišenje OKT aktivnosti u serumu, čak ni kod doza koje su bile gotovo letalne. Za većinu otapala utvrđena je dobra korelacija između aktivnosti OKT u serumu i histološkog nalaza oštećenja jetre. U nekih otapala povišenje aktivnosti OKT u serumu pojavljuje se prije histološkog dokaza oštećenja jetre. Ta osjetljivost daje punu važnost određivanju aktivnosti OKT u vrednovanju ekspozicije niskim koncentracijama pojedinih hepatotoksina.

DANICA PRPIĆ-MAJIĆ

*Ispitivanje učinaka inhaliranog dima svarivanja u štakora* (An Investigation of the Effects of Inhaled Welding Fume in the Rat), HEWIT, P. J., HICK, R., Ann. occup. Hyg., 16 (1973) 213.

U štakora koji su bili izloženi kratko (30 minuta i 4 sata) dimu svarivanja čelika, koji je sadržavao krom i stibij, ispitana je u plućima, jetri, bubrezima

i krvi koncentracija željeza, kobalta, kroma, stibija i cinka pomoću membranske aktivacije. Druga skupina životinja bila je izložena istom dimu svarivanja, ali kroz duže vrijeme (dnevno 4 sata tijekom 1, 7, 27 i 75), a nakon prekida ekspozicije određeni su spomenuti metali samo u plućima.

Zica za svarivanje bila je standardna od željeza s jezgrom od bakra, a elektroda je u svojoj oblozi sadržavala manganov dioksid, kaolin, vapnenac, celulozu u prahu, natrijev i kalijev silikat. Prema elementarnoj analizi dim svarivanja sadržavao je značajne količine željeza ( $500 \text{ mg/m}^3$ ) i silicija ( $380 \text{ mg/m}^3$  izražene kao  $\text{SiO}_2$ ), a zatim dosta mangana ( $95 \text{ mg/m}^3$ ), pa olova ( $7,0 \text{ mg/m}^3$ ), a relativno malo bakra i stibija ( $1,0 \text{ mg/m}^3$ ) i još manje kobalta ( $0,4 \text{ mg/m}^3$ ) i kroma ( $0,1 \text{ mg/m}^3$ ), dok je koncentracija cinka bila zanemariva ( $< 0,1 \text{ mg/m}^3$ ). Srednja veličina čestica, određena elektronskim mikroskopom iznosa je  $0,15 \mu\text{m}$ .

S obzirom na kontrolnu skupinu životinja, pri kratkotrajnoj ekspoziciji dimu svarivanja, u plućima su nađene značajno više koncentracije željeza, kobalta, kroma i stibija, dok je cink bio praktički bez promjene, što se moglo i očekivati s obzirom na vrlo nisku koncentraciju u dimu svarivanja. Odnos elemenata kobalt, krom i stibij prema koncentraciji željeza u plućima bio je relativno nizak, što upućuje na zaključak da se ti elementi, u toku 24 sata, brže eliminiraju iz pluća nego željezo. Od ostalih organa važno je spomenuti da su među ispitivanim metalima samo u jetri i krvi nađene značajno više koncentracije kobalta nego u kontrolnoj skupini. Pluća eksponiranih životinja bila su smeđe, a želudac žuto obojen. Smeđa tvar su zapravo bile istaložene čestice dima svarivanja. Histopatološkom analizom pluća utvrđeno je u alveolama i alveolarnim kanalima mnoštvo makrofaga, koji su bili gusto složeni i sadržavali u obliku čestica fino granulirani materijal, intenzivne reakcije na željezo. Svi ostali organi bili su bez promjena, a isto tako nisu opažene hematološke promjene i nije bilo patoloških nalaza u mokraći.

Kod dugotrajne ekspozicije koncentracija željeza, kobalta, kroma i stibija u plućima progresivno se smanjivala s dužinom ekspozicije, dok je cink i ovom prilikom praktički bio bez promjene. U prvih nekoliko dana željezo se brže uklanja iz pluća, da bi poslije to uklanjanje bilo znatno sporije. Kobalt i stibij uklanjaju se prilično brzo, a krom nešto sporije. Međutim, s obzirom na željezo sva tri metala se brže uklanjaju, dok se željezo najduže zadržava u plućima. Histološko ispitivanje ove skupine životinja nije pokazalo značajnog odstupanja u odnosu na kontrolnu grupu. Materijal u obliku čestica nije bio više vidljiv u bronhiolama, ali je ostao u makrofagima plućnog parenhima.

Dobiveni rezultati upućuju da respiratorne poteškoće u ljudi, uzrokovane dugotrajnom ekspozicijom dimu svarivanja, treba ispitati ne samo s obzirom na željezo, već i na druge metale odnosno spojeve. Tako dušikovi oksidi i silicij, kao i metalni oksidi u dimu svarivanja mogu biti od znatne toksikološke važnosti. Pri tome treba imati u vidu da su pored željeza i koncentracije silicija i mangana u dimu svarivanja značajno više od MDK. Drugi metali doduše ne prelaze značajno MDK, ali neki od njih, npr. kobalt i krom, jaki su alergeni i u vrlo malim koncentracijama. Iako ispitivanja na ljudima nisu bila predmet ovog istraživanja, autori spominju da se u plućima ljudi svarivača, prema njihovim preliminarnim istraživanjima, pored željeza nalaze značajno povišene koncentracije kroma, kobalta i stibija.

DANICA PRPIĆ-MAJIC

#### KLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

*Polineuritički sindromi kod nekih profesionalnih otrovanja (Zespoły wicłonerwowe w przebiegu niektórych zatruc zawodowych), LANGAUER LEWOWICKA, H., DOBRGOWSKA KUNICKA, J.: Neurol. Neurochir. Pol., 23 (1973) 387.*

Autori su ispitali grupu od 4551 radnika od kojih su 3210 bili izloženi olovu, 600 parama metalne žive, 189 manganu, a 552 su radili s organskim otapalima.



Kliničkim i biokemijskim pregledima otkrili su postojanje profesionalnog otrovanja u 711 ispitanih (15,6%). Dijagnosticirano je 26 slučajeva manganizma, 82 otrovanja organskim otapalima, 126 otrovanja živom, a 477 otrovanja olovom. Organske promjene nervnog sistema tipa kronične encefalopatije ili encefalopolineuropatije nađene su u 147 bolesnika uključujući 16 bolesnika s manganizmom, 44 slučaja otrovanja organskim otapalima, 39 živom i 48 olovom. Polineuritičke promjene imalo je 1,1% svih ispitanih, 7% ispitanih s nekim od otrovanja i 33,3% ispitanih koji su imali oštećenje nervnog sistema. Najviša proporcija polineuritičkih promjena u odnosu na broj otrovanih opažena je u otrovanih živom (14,2%), a najniža u otrovanih olovom (6%). U 34 bolesnika s polineuritičkim lezijama mjerena je brzina provođenja motornih niti na n. medijanusu, ulnarnom živcu i peronealnim živcima. Snižena brzina provođenja opažena je u 11 bolesnika na barem jednom od ispitanih živaca (32,4%). Usporedba srednje brzine provodljivosti tih živaca u toksičkoj polineuropatiji i u kontrolnoj skupini pokazala je značajne razlike između srednjih vrijednosti dobivenih ispitivanjem nervusa medijanusa i ulnarisa.

DUNJA BERIĆ

*Kronično toksičko oštećenje jetre u radnika u produkciji polivinil klorida* (Chronisch-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion), MARSTELLER, H. J. et al., Dtsch. med. Wschr., 98 (1973) 2311.

Najpoznatije posljedice prekomjerne ekspozicije polivinil klorida su akroosteoliza, skleroderma i Raynaudov fenomen. Pomnim ispitivanjem 20 radnika u autoklavu u produkciji polivinil klorida autori su opazili da ni oštećenja jetre nisu rijetka posljedica djelovanja vinil klorida. Dob ispitivanih radnika kretala se od 30 do 56 godina, a bili su izloženi vinil kloridu od 1,5 do 21 godinu. Od 20 ispitanika 19 je imalo povišenu retenciju bromsulfalcina, 16 trombocitopeniju, 7 splenomegaliju, 6 hepatomegaliju, 4 akroosteolizu i 3 varikozitete jednjaka. U 19 ispitanih radnika biopsija jetre pokazala je blaga do umjereno teška oštećenja tog organa. Najčešće opažene histološke promjene bile su fibroza portalnih područja, kolagenizacija sinusoida, diseminirana masna degeneracija i fokalna aktivacija Kupfferovih stanica. Laparoskopski je u 14 slučajeva opažena kapsularna fibroza. Histološke promjene bile su najslabije oštećenju jetre uzrokovanom kloriranim ugljikovodicima. Autori smatraju da osim direktnog toksičkog djelovanja vinil klorida na jetru treba uzeti u obzir i povišenje portalnog tlaka kao kontribuirajući faktor.

DUNJA BERIĆ

*Profesionalno otrovanje dimetilnom živom* (Profesionalni otrava dimethylrtuti), PAZDREVA, J. et al., Prac. Lek., 25 (1973) 373.

Opisan je slučaj kemičara od 28 godina koji je radio u laboratoriju u kojem je u toku 3 mjeseca iz živinog diklorida i metil-magnezijeva jodida nastalo 6000 g dimetilne žive. Otrovanje je počelo smetnjama senzibiliteta na nogama, koncentričnim suženjem vidnog polja, simptomima oštećenja malog mozga i sve većim smetnjama sa strane kortikalnih područja, vegetativnim kortikobulbarnim i apaličkim sindromom. Bolesnik je umro šest tjedana nakon pojave simptoma, a neposredni uzrok smrti bila je bronhopneumonija. Od objektivnih nalaza opažene su nepravilnosti u elektroencefalogramu koje su prethodile izraženim kliničkim simptomima. Ni klinički i elektromiografski pregled nije mogao dokazati lezije perifernog neurona. Nakon primjene penicilamina u dnevnoj dozi od 750 mg, izlučivanje ukupne žive u urinu povišilo se za četiri puta (535  $\mu\text{g/g/24}$  sata). Primijenjena je peritonealna dijaliza, ali nije mnogo pomogla u smislu ubrzanja uklanjanja žive iz organizma. Histološke pretrage pokazale su regresivne procese ganglijskih stanica s konzekutivnom



*Ventilacijski kapacitet i plućni volumen rudara ugljena u SAD* (Ventilatory Capacity and Lung Volumes of US Coal Miners), MORGAN, W. K. C., HANDELSMAN, L., KIBELSTIS, J., LAPP, N. L., REGER, R., Arch. Environ. Hlth., 28 (1974) 182.

U prethodnim proučavanjima stanja respiratornog sistema rudara ugljena u SAD koje obavlja Nacionalni institut za sigurnost pri radu i zdravlje pokazano je su česta simptoma bronhitisa kao i prevalencije opstrukcije dišnih puteva ovisile o geografskom smještaju pa su radiološka klasifikacija, geografski smještaj i duljina rudarenja također uzimani u obzir u ocjenjivanju plućne funkcije. U rudara antracita opažena je znatna razlika između izmjerenih i normalnih vrijednosti plućnih testova. Prosječna vrijednost FEV u rudara antracita bila je niska i to se sigurno može djelomično pripisati progresivnoj masivnoj fibrozi. Utjecaj pušenja tu nije došao do izražaja, budući da su rudari antracita pušili manje nego ispitanici bilo koje druge skupine. Povećani broj pneumokonioza nije bio u vezi s značajnom redukcijom FEV. S druge strane komplicirane pneumokonioze bile su praćene znatnom redukcijom. Mala je povezanost nađena između ventilacijskog kapaciteta i radiološke kategorije, a ako je i postojala mogla se pripisati i različitim stupnju opstrukcije ili pušenju. Međutim, broj nepušača s opstrukcijom bio je malen i polovica takvih ispitanika imala je u anamnezi astmu. Povećana ekspozicija prašini koja je procjenjivana dužinom ekspozicije bila je praćena redukcijom vrijednosti FEV i FVK. Ti nalazi se ne slažu s nekim izvještajima prethodnih ispitivača od kojih su neki opazili veću prevalenciju kroničnih respiratornih bolesti u rudara nego u općoj populaciji. Međutim, rudarsko zanimanje u nekim slučajevima može dovesti do manjih redukcija ventilacijskog kapaciteta, ali one su minimalne, ako ne postoji komplicirana pneumokonioza i ne dovode do respiratornih subjektivnih poteškoća.

DUNJA BERIĆ

*Oštećenje mukocilijarne sposobnosti čišćenja nosa u radnika izloženih drvenoj prašini u industriji pokućstva* (Impairment of Nasal Mucociliary Clearance in Woodworkers in the Furniture Industry), BLACK, A., EVANS, J. C., HADFIELD, E. H., MACBETH, R. G., MORGAN, A., WALSH, M., Brit. J. industr. Med., 31 (1974) 10.

Autori su mjerili mukocilijarni klirens u prednjem i srednjem dijelu nosne školjke 9 radnika u industriji pokućstva i 12 kontrolnih osoba uz pomoć čestica obilježenih tehnecijem 99. Klirens kontrolnih ispitanika varirao je od 1,9 do 18,5 mm/min sa srednjom vrijednosti od 6,8. Te vrijednosti se slažu s mjerjenjima provedenima na normalnim ispitanicima, objavljenima u literaturi. Samo jedan od radnika izloženih udisanju prašine drveta imao je klirens unutar normalnih granica, a bio je najkraće izložen udisanju prašine drveta (6 godina). Četiri radnika imali su vrlo polagan klirens (1 mm/min), a trojica su imali potpunu stazu. Oni su bili eksponirani 10 i više godina prašini drveta. Autori zaključuju da ovo preliminarno ispitivanje ukazuje da je nosna mukocilijarna funkcija značajno oštećena u radnika koji su dulje vremena profesionalno izloženi udisanju prašine drveta, a ispitivanje je od posebne važnosti s obzirom na etiologiju nosnog adenokarcinoma radnika industrije pokućstva.

DUNJA BERIĆ

*Mortalitet i morbiditet rudara antofilitnog azbesta u Finskoj* (Mortality and Morbidity among the Working Population of Anthophyllite Asbestos Miners in Finland), MEURMAN L. O., KIVILUOTO, R., HAKAMA, M., Brit. J. industr. Med., 31 (1974) 105.

Proučavano je 1092 radnika izloženih azbestu u rudnicima u razdoblju od 1936. i 1969. godine. U tom razdoblju umrlo je 248 rudara. Kao kontrolna sku-



pina izabran je niz ispitanika iste dobi i spola, stanovnika grada udaljenog 60 km od rudnika. Uzroci smrti bili su u velikom broju slučajeva rak pluća i azbestoza, ali rak probavnog sistema se pojavljivao u jednakoj frekvenciji, a ni u jednom slučaju ni među rudarima ni među ispitanicima kontrolne skupine nije dokazan mezoteliom. Uzevši u obzir kombinirano djelovanje azbesta i pušenja, relativni rizik za nastanak raka pluća bio je 17 za rudara u azbestnom rudniku koji i puši, u odnosu na neizloženog nepušača. Odgovarajući odnos za pušača bez ekspozicije azbestu bio je 12, a samo 1,4 za rudara nepušača. Među rudarima je nađeno više težih pušača nego među ispitanicima kontrolne skupine. U rudara je dispneja nađena trostruko češće, a kašalj dvostruko češće u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Autori zaključuju da s obzirom na relativno kratku ekspoziciju njihovi rezultati možda podcjenjuju dugotrajno djelovanje azbesta na morbiditet izložene populacije.

DUNJA BERIĆ

*Značajnost nepravilnih zasjenjenja u radiologiji pneumokonioze kopača ugljena* (Significance of Irregular Opacities in the Radiology of Coalworkers' Pneumoconiosis), LYONS, J. P., RYDER, R. C., CAMPBELL H., CLARKE, W. G., GOUGH, J., Brit. J. industr. Med. 31 (1974) 36.

Nova Međunarodna rendgenska klasifikacija pneumokonioza (ILO U/C International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis) proširena je u cilju opisivanja promjena koje se mogu naći kod različitih pneumokonioza, naročito onih koje dovode do intersticijalnih promjena na plućima, kao što je npr. azbestoza, u toku koje se pojavljuju nepravilna zasjenjenja. Autori su proveli ovo ispitivanje da utvrde frekvenciju pojavljivanja i značajnost nepravilnih zasjenjenja u oboljelih od pneumokonioze kopača ugljena. Pregledali su dvije rendgenske slike svakog ispitanika, koje su bile snimljene u razmaku od 11 godina. Rezultati su pokazali da su nepravilna zasjenjenja kategorije 1 i više bila prisutna u 20% snimki napravljenih prvi puta, a u 48% snimki napravljenih nakon 11 godina. U izuzetnim slučajevima nepravilna zasjenjenja su bila jedini nalaz, obično su bila kombinirana klasičnim okruglastim zasjenjenjima. Nepravilna zasjenjenja bila su u pozitivnoj korelaciji s pojavom emfizema i sniženjem vrijednosti FEV<sub>1</sub>, što nije bio slučaj s okruglastim zasjenjenjima. Autori smatraju da sama nepravilna zasjenjenja, naročito ako se ne radi tomografija, mogu praviti dijagnostičke poteškoće.

DUNJA BERIĆ

#### ANALIZA RADNE OKOLINE

*Zaprašenosť u tvornicama pokućstva u području High Wycombe* (Levels of Airborne Dust in Furniture Making Factories in the High Wycombe Area) HOUNAM, R. F., WILLIAMS, J., Brit. J. industr. Med., 31 (1974) 1.

Svrha ovog članka bila je ustanoviti koncentracije i karakteristike prašine u zraku kojoj su izloženi radnici u industriji pokućstva u High Wycombu. Koncentracija prašine je vrlo raznolika i varira od dana do dana za svakog pojednog radnika. Ispitivanja su vršena u pet tvornica i rezultati su pokazali da se zaprašenosť kretala od 1 do 25 mg/m<sup>3</sup> (srednja vrijednost 5,9 mg/m<sup>3</sup>). Te su vrijednosti odgovaraju MDK za prašinu drveta postavljenim na Američkoj konferenciji industrijskih higijeničara. Većina čestica prašine ima promjer veći od 5 μm pa se najviše zadržavaju u nosnim putevima. Vrlo malen dio prašine drveta je respirabilan. Pile proizvode najgrublju prašinu, a brušenje najsitniju.

Posljednjih godina je u radnika izloženih prašini drveta u industriji pokućstva ustanovljen povišen broj oboljevanja od adenokarcinoma paranazalnih

sinusa, a neki autori smatraju da profesionalna ekspozicija prašini drveta može dovesti i do oštećenja pluća. Poznate su i alergijske reakcije na udisanje prašine nekih vrsta »tvrdog« drveta.

D. DIMOV