

REZULTATI CILJANIH PREGLEDA RADNIKA  
EKSPONIRANIH DINITROORTOKREZOLU  
(DNOC)ANA MARKIĆEVIĆ, DANICA PRPIĆ-MAJIĆ,  
NADA BOSNAR-TURK*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU  
i Dom narodnog zdravlja »Trnje«, Zagreb  
(Prilježeno 15. II 1972)*

Nakon uvođenja metode određivanja dinitroortokrezola (DNOC) u serumu i urinu po *Parkeru* izvršili smo ciljane preglede radnika izloženih DNOC-u zbog ispitivanja korelacije između koncentracije DNOC-a u serumu i urinu i pojave kliničkih manifestacija otrovanja.

Od 27 pregledanih radnika ni u jednog nisu nađeni znaci otrovanja. U svih je nađen DNOC u biološkom materijalu u dopuštenim koncentracijama za izložene radnike, a u šesnaestorice bile su prisutne profesionalne stigme (žuti nokti, koža, kosa) kao znak izloženosti dinitroortokrezolu.

Nakon uvođenja metode određivanja dinitroortokrezola u serumu i urinu po *Parkeru* (1), izvršili smo ciljane preglede radnika zaposlenih na proizvodnji dinitroortokrezol-paste u pogonu intermedijera jednog kemijskog kombinata u Zagrebu, zbog ispitivanja korelacije između koncentracije dinitroortokrezola u serumu i urinu i eventualne pojave kliničkih manifestacija toga otrovanja.

4,6-dinitroortokrezol (DNOC) je pesticid s insekticidnim, ovocidnim, fungicidnim i herbicidnim djelovanjem. Prvi put je upotrijebljen 1892. godine kao aktivna tvar preparata »Antinonnina« za uništavanje moljaca. U agrikulturu i hortikulturu uveden je 1925. god. i od tada raste upotreba ovoga pesticida kao sredstva za zimsko prskanje voćaka i vinove loze, za uništavanje korova i za tamanjenje skakavaca. 1933. godine uveden je u terapiju pretilosti (2) kao sredstvo veće aktivnosti, a manje toksičnosti od 4,6-dinitrofenola. Iste je godine ustanovljeno da je »doza od 0,5 do 1 mg/kg dinitroortokrezola koja povećava bazalni metabolizam za 30–50% bez toksičkih simptoma za čovjeka« (3). Kako su se, međutim, u raznim zemljama javljala vrlo teška pa i smrtna otrovanja, nakon terapije dinitroortokrezolom radi mršavljenja, to je 1937. god. zabranjena upotreba i dinitroortokrezola i dinitrofenola.

Dinitroortokrezol je veoma toksičan spoj. Resorbira se inhalacijom, ingestijom i kroz kožu. U eksperimentalnim radovima na životinjama dokazano je da se više od 90% resorbiranog dinitroortokrezola nalazi u plazmi, a samo mali dio u eritrocitima, tako da je krv u odnosu na ostale organe – pluća, srce, jetra, bubreg, slezenu, mozak, mišić – najvažniji rezervoar dinitroortokrezola (4). Izlučuje se urinom djelomično nepromijenjen, a djelomično u obliku metabolita (5). Metabolički proizvodi u čovjeka nisu posebno ispitivani.

Eksperimentalnim radovima na ljudima dobrovoljcima dokazano je da je dinitroortokrezol kumulativni otrov (6). Petorici zdravih muškaraca davano je u pet dana 75  $\mu\text{g}$  čistog dinitroortokrezola (0,92–1,27  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tjelesne težine). Ispitanici su praćeni klinički i laboratorijski od prvog dana uzimanja dinitroortokrezola pa sve do četrdesetog dana od početka eksperimenta. Nakon doze od 350  $\mu\text{g}$  dinitroortokrezola osjetili su glavobolju, umor i opću klonulost. Koncentracija dinitroortokrezola u krvi bila je iznad 20  $\mu\text{g}/\text{g}$  krvi. Četvrti dan u svih ispitanika javilo se žutilo sklera. Komparativnim analizama krvi i urina utvrđeno je da je dinitroortokrezol kumulativni otrov i da se izlučuje relativno sporo. Četrdeset dana nakon posljednje primljene doze nađene su u krvi dobrovoljaca još uvijek male koncentracije dinitroortokrezola od 1 do 1,5  $\mu\text{g}/\text{g}$  krvi. Do danas nije razjašnjeno gdje se otrov kumulira u tijelu. Steer (7) je ispitao tkiva u jednom slučaju s fatalnim ishodom i utvrdio da većina tkiva sadrži 1  $\mu\text{g}$  DNOC/g ili čak manje, a maksimalna vrijednost nije bila viša od 5  $\mu\text{g}$  DNOC/g. Eksperimentima na štakorima ova je činjenica potvrđena, jer i pri ponovljenim DNOC-dozama tkiva nisu sadržavala veće količine DNOC (8). Dosta DNOC sadržava sinovijalna tekućina: 44  $\mu\text{g}/\text{g}$ , i to 24 sata poslije smrti (7). King i Harvey (8) smatraju da se DNOC veže na albumin, jer od 10  $\mu\text{g}$  DNOC/g, koji je bio u ljudskoj plazmi, 95% se vezalo na albumine.

Toksično djelovanje dinitroortokrezola manifestira se u enormnom povišenju bazalnog metabolizma čak i do 400% (9). Dinitroortokrezol kao i ostala »žuta sredstva« blokira sintezu fosfornih spojeva bogatih energijom (adenozin-trifosfat i fosfokreatinin), pa se oksidacija usmjerava »kratkim spojem« pomoću oksidaza i aerobnih hidrogenaza, pri čemu se veliki dio oksidacijom dobivene energije oslobađa kao toplina.

Dinitroortokrezol može dovesti i do iritativnih promjena na koži i sluznicama gornjih respiratornih puteva (9).

Radnici koje smo podvrgli ciljanim pregledima radili su u vrlo lošim uvjetima rada, a do resorpcije dinitroortokrezola moglo je u njih doći kroz kožu i respiratorni trakt.

#### METODA RADA

Ciljanim pregledima obuhvatili smo skupinu od 27 radnika. Prve preglede izvršili smo u zimskim mjesecima (siječnju i veljači) 1968. godine, dok smo drugom pregledu podvrgli radnike za najtoplijih dana ljeta u

srpnju iste godine. Pregled smo izvršili 24 sata po završenom radu sa dinitroortokrezolom. Samo u jednog radnika pregled je izvršen četiri mjeseca nakon prekida direktne izloženosti dinitroortokrezolu. Pojedini radnici bili su u času pregleda izloženi dinitroortokrezolu od 5 do 30 dana. Svi pregledani radnici bili su muškarci u dobi od 22 do 48 godina s prosječnom starošću od 31 godine.

Uz ispitivanje osobne, a posebno radne anamneze i kliničkog pregleda, u svih pregledanih radnika izvršene su određene laboratorijske pretrage: mjerenje bazalnog metabolizma, analiza krvne slike i urina, te određivanje brzine sedimentacije eritrocita, kao i određivanje koncentracije dinitroortokrezola u serumu i urinu. Za DNOC je primijenjena metoda po *Parkeru* (1), koja se temelji na spektrofotometrijskom određivanju DNOC u obliku metil-etilketonskog ekstrakta u alkaličnom mediju. Originalna metoda je neznatno modificirana na taj način što je vrijeme mućkanja točno određeno (30 sek) i što se intenzitet stvorenog kompleksa mjerio na valnoj dužini od 425 m $\mu$ , umjesto 430 m $\mu$ .

#### REZULTATI PREGLEDA

Rezultati pregleda prikazani su tabelarno (tablica 1).

Kako je iz tablice vidljivo, od 27 pregledanih radnika u jedanaestorice nisu nađeni nikakvi znaci oštećenja dinitroortokrezolom. U šesnaestorice nađene su profesionalne stigme u obliku žuto obojene kose, nokata, dlaka i kože na šakama i podlakticama. U dvojice radnika ponovljeni nalaz bazalnog metabolizma nešto je povišen. U svih radnika nalaz dinitroortokrezola je u dopuštenim koncentracijama za izložene radnike.

#### DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Kliničkom slikom otrovanja dinitroortokrezolom dominiraju simptomi povišenja bazalnog metabolizma. U toplim klimatskim uvjetima taj je učinak znatno pojačan. To je i razlog što smo izložene radnike podvrgli ciljanim pregledima u zimskom i ljetnom periodu.

Od subjektivnih tegoba oboljeli radnici tuže se na jak osjećaj žeđi, glavobolju, adinamiju, jako znojenje, mršavljenje, gubitak apetita, a u teškim slučajevima javlja se mućnina, povraćanje, bol u trbuhu, proljev itd.

U objektivnom nalazu može se u izloženih radnika naći žuto obojena koža, nokti, dlake, kosa, sklere, urin pa i cerebrospinalni likvor. Već prema težini kliničke slike javlja se tahikardija, ubrzano disanje, pad krvnog tlaka, povišena tjelesna temperatura, cijanoza, povišen bazalni metabolizam, a u serumu i urinu dinitroortokrezol u koncentracijama ovisno o intenzitetu izloženosti.

Tablica I  
Rezultati naših pregleda

Red. br.	Inicijali, starost	Datum pregleda 1968. g.	Subjektivne tegobe	Klinički nalaz	Laboratorijske pretrage	
					EM	DNOC $\mu$ g/ml serum: urin
1	I. V., 33 g.	13. II	b. o.	Nokti i koža dlanova žuti, kosa žućkasta. P 64, RR 130/95, Dis. 16, T 36, 4	+ 16	3,2 1,8
2	H. S., 48 g.	19. II 28. II	b. o.	Koža šaka žuta P 68, RR 130/80, Dis. 18, T 36,4	+ 34 + 3	3,2 2,6
3	O. R., 35 g.	9. II	b. o.	Jako žuta koža prstiju, dlanova i šaka P 76, RR 110/80, Dis. 18, T 36,4	+ 6	5,3 4,2
4	O. I., 33 g.	21. II 28. II	b. o.	Koža b. o. P 88, RR 110/70, Dis. 20, T 36,6	+ 22 + 7	3,8 2,8
5	S. D., 26 g.	21. II	b. o.	Koža b. o. P 68, RR 120/80, Dis. 18, T 36,7	= 4	2,8 1,0
6	V. D., 22 g.	15. II 19. II	b. o.	Koža b. o. P 70, RR 120/90, Dis. 18, T 36,5	+ 37 0	1,6 1,2
7	V. D., 32 g.	14. II	b. o.	Koža b. o. P 80, RR 120/80, Dis. 20, T 36,7	+ 6	1,1 0,5
8	K. J., 24 g.	21. II	b. o.	Koža šaka žuta P 72, RR 120/80, Dis. 18, T 36,4	+ 31	3,1 1,2
		28. II 31. VII	b. o.	Koža šaka žuta P 80, RR 120/80 Dis. 20, 0 36,9	+ 24	5,40 3,32
9	V. V., 38 g.	11. I 22. I 31. VII	nervozan, znoji se b. o. b. o.	Žućkaste sklere, žuti nokti, koža šake i dlaka pod- laktica P 86, RR 102/90, Dis. 20, T 36 Izrazito žuti nokti P 84, RR 120/80,, Dis. 20, T 36,4	+ 19 + 2	4,12 1,05

Tablica 1 - nastavak

10	V. M., 25 g.	15. II 19. II 31. VII	b. o. b. o. b. o.	Koža b. o. P 72, RR 125/75, Dis. 18, T 36,4 Žuti nokti P 68, RR 130/75, Dis. 20, T 36,3	+ 56 + 33	2,0 4,05	2,0 1,47
11	F. B., 29 g.	13. II 13. VII	b. o. b. o.	Kosa i koža šaka žućkasta P 72, RR 125/80, Dis. 20, T 36,7 Nokti, koža šaka i pedlatica te kosa žućkasti. P 84, RR 110/80, Dis. 20, T 36,9		3,0 3,20	3,4 1,79
12	Š. R., 33 g.	14. II 31. VII	b. o. b. o.	Koža b. o. P 70, RR 125/70, Dis. 20, T 36,7 Koža b. o. P 72, RR 130/80, Dis. 16, T 36,6	+ 1	2,98	2,13
13	O. A., 30 g.	15. II 16. II 31. VII	b. o. b. o.	Koža šaka žuta P 68, RR 120/80, Dis. 18, T 36,4 Nokti i koža šaka žuti P 84, RR 130/80, Dis. 24, T 37	+ 30 0	2,3 3,77	2,4 1,45
14	K. L., 32 g.	23. II 31. VII	b. o. b. o.	Koža b. o. P 76, RR 160/110, Dis. 20, T 36,8 Nokti i koža šaka žuti P 72, RR 160/100, Dis. 20, T 36,7		4,3 4,4	0,7 2,38
15	K. M., 26 g.	31. VII	b. o.	Nokti i koža šaka žuti P 72, RR 130/90, Dis. 14, T 37		3,69	2,29
16	M. P., 53 g.	21. II 31. VII	b. o. b. o.	Koža b. o. P 76, RR 130/80, Dis. 16, T 36,1 Koža b. o. P 76, RR 130/80, T 36,2	+ 5	2,2 7,46	1,3 0,76
17	L. A., 29 g.	31. VII	češće proljevi	Koža šaka jako žuta P 84, RR 120/80, Dis. 22, T 36,4		4,33	1,02
18	S. M., 30 g.	31. VII	b. o.	Nokti jako žuti P 64, RR 110/80, Dis. 16, T 36,4		4,26	2,81

Red. br.	Inicijali, starost	Datum pregleda 1968. g.	Subjektivne tegobe	Klimički nalaz	Laboratorijske pretrage		
					BM	DNOC $\mu$ g/ml	serum
19	S. M., 26 g.	31. VII	znoji se i žeda	Nokti i koža šaka jako žuti P 76, RR 120/80, Dis. 18, T 36,9		8,73	0,59
20	M. S., 27 g.	31. VII	znoji se	Koža b.o. Injicirane konjunktive, kataralno ždrijelo P 90, RR 180/105, Dis. 20, T 37,1		5,12	3,49
21	Š. I., 37 g.	31. VII	b. o.	Kosa, dlanovi i nokti žuti P 72, RR 140/95, Dis. 20, T 36,3		7,95	3,23
22	L. I., 37 g.	31. VII	b. o.	Koža b. o. P 80, RR 125/90, Dis. 18, T 36,5		4,47	1,96
23	Č. I., 26 g.	31. VII	b. o.	Nokti žuti P 72, RR 120/80, Dis. 18, T 37,4		4,12	0,00
24	K. I., 22 g.	31. VII	b. o.	Koža b. o. P 80, RR 110/80, Dis. 14, T 36,8		4,05	1,96
25	I. S., 27 g.	31. VII	b. o.	Koža b. o. P 68, RR 110/75, Dis. 24, T 36,5		5,61	0,25
26	J. J., 22 g.	31. VII	b. o.	Nokti i koža ruku žuti P 76, RR 115/70, Dis. 18, T 37		6,83	1,87
27	R. D., 43 g.	27. III	b. o.	Koža b. o. P 72, RR 120/80, Dis 18, T 36,3	+ 7	1,0	1,0

U terminalnoj fazi klinička slika slična je tiroidnoj krizi, iako se procesi pojačanog metabolizma odvijaju neovisno o tirozinu. Smrt nastupa uslijed toplinskog udara i edema mozga s izraženim rigorom mortisom, koji se javlja neposredno nakon smrti (4, 10).

Prije nego komentiramo nalaze naših pregledanih radnika, treba napomenuti da se kao granične vrijednosti dinitroortokrezola u krvi eksponiranih radnika smatraju koncentracije do  $10 \mu\text{g/g}$  krvi. Kod tih koncentracija i eksperimentalni radovi (6) i praksa (11) su pokazali da nema još nikakvih znakova otrovanja dinitroortokrezolom već da nalaz dinitroortokrezola samo potvrđuje ekspoziciju, odnosno resorpciju otrova. Kod koncentracija dinitroortokrezola od  $10$  do  $20 \mu\text{g/g}$  u krvi potrebno je, uz medicinsku kontrolu izloženih radnika, ponoviti i analizu dinitroortokrezola. Ukoliko se pri ponovljenoj analizi nađu koncentracije dinitroortokrezola iznad  $20 \mu\text{g/g}$  krvi, radnika treba odmah maknuti s izloženog radnog mjesta.

U našim ispitivanjima analizirali smo koncentraciju DNOC u serumu, a ne u krvi, iz već spomenutog razloga da se relativno malo (oko 10%) resorbiranog DNOC nalazi u eritrocitima, a znatno veći dio u plazmi (4). Aproximativnim proračunavanjem citirana vrijednost od  $10 \mu\text{g}$  DNOC/kg krvi odgovara  $17 \mu\text{g}$  DNOC/ml seruma (preračunato na bazi ovih elemenata: spec. tež. krvi 1,05, volumen eritrocita 45% i resorpcija DNOC u plazmi 90%).

Kako se iz tablice vidi, u skupini od 27 pregledanih radnika u 11 nismo našli ni subjektivnih tegoba ni objektivnih znakova koji bi išli u sliku otrovanja dinitroortokrezolom. Lagano povišeni bazalni metabolizam u radnika pod brojem 4 i 6 iz te skupine u ponovljenom nalazu – kada su se pridržavali danih uputa – bio je u granici normale. U ostalih 16 radnika nađene su profesionalne stigme u obliku žuto obojenih noktata, kože prstiju, šaka ili podlaktica, žuto obojena kosa ili dlake na rukama. Četvorica radnika iz te skupine pod brojem 2, 8, 10 i 13 imala su lagano povišeni bazalni metabolizam. Dvojicu od njih, pod brojem 8 i 10, nije bilo moguće ni u ponovljenom mjerenju privoljeti da se pridržavaju radnih uputa, pa se nešto povišena vrijednost bazalnog metabolizma mora ocijeniti kao artefijalna. Ni ta dva radnika, kao ni ostali u skupini šesnaestorice sa žuto obojenom kožom, noktima, kosom ili dlakama, nisu imali nikakvih ni subjektivnih ni objektivnih znakova koji bi se mogli pripisati toksičnom djelovanju dinitroortokrezola.

Nalazi DNOC u serumu i urinu bili su u svih radnika, kako u onih sa stigmama tako i onih bez stigma, u dopuštenim koncentracijama za izložene radnike tj. ispod  $17 \mu\text{g/g}$  seruma kada se još ne javljaju nikakvi znakovi otrovanja, što je potvrdio i naš klinički nalaz.

Posebno ćemo se osvrnuti na radnika pod rednim brojem 9, koji je nekoliko tjedana prije našeg pregleda pokazivao znakove lagane intoksikacije DNOC i koji je bio i povod da je zdravstvena služba poduzeća radi rane dijagnostike otrovanja zatražila od našeg Instituta da uvede metodu određivanja DNOC-a u biološkom materijalu. Taj je radnik bio

najjače izložen DNOC-u i radio je u vrlo lošim uvjetima. Liječniku se javio zbog nervoze, znojenja, lupanja srca i mršavljenja (izgubio je oko 6 kg u mjesec dana). Požutjeli su mu nokti, koža na rukama i kosa. Primijetio je da mu je mokraća jače žuta. BM bio je u to vrijeme +48. Mjesec dana po prekidu izloženosti taj je radnik izgubio sve tegobe, i objektivni nalaz bio je također uredan. U ljetu iste godine pregledali smo ga ponovno i našli samo žute nokte. Dva tjedna ranije radio je nekoliko dana u pogonu DNOC-a (kao zamjena).

Iz iznesenih podataka može se reći da u skupini od 27 pregledanih radnika izloženih DNOC-u nisu nađeni znaci otrovanja dinitroortokrezolom.

U 16 radnika nađena je diskoloracija kože, dok je u svih registriran DNOC u serumu i urinu kao znak izloženosti.

Za profilaksu otrovanja dinitroortokrezolom od bitne je važnosti – ukoliko ne zadovoljavaju tehničke mjere – redovita medicinska kontrola izloženih radnika. Ne smije se zaboraviti da je DNOC kumulativni otrov. Zbog toga je neobično važno da se barem jednom tjedno u izloženih radnika odredi koncentracija DNOC-a u krvi. Ako je koncentracija DNOC-a pri ponovljenoj analizi iznad 27  $\mu\text{g/g}$  seruma, tada treba radnika ukloniti sa izloženosti DNOC-u najmanje u toku šest tjedana. Ukoliko su koncentracije DNOC-a između 17–27  $\mu\text{g/g}$  seruma, treba vršiti redovite kliničke preglede da bi se uočili eventualni rani znaci otrovanja dinitroortokrezolom.

U profilaksi je također važno da su radnici informirani da rade s jakim otrovom, te da upotrebljavaju osobna zaštitna sredstva.

Dopuštena koncentracija DNOC-a u zraku prema jugoslavenskom standardu iznosi 0,2  $\text{mg/m}^3$  (12).

#### Literatura

1. Parker, U. H.: *Analyst*, 74 (1949) 646.
2. Dodds, E. C., Pope, W. J.: *Lancet*, 2 (1933) 352.
3. Doods, E. C., Robertson, J. D.: *Lancet*, 2 (1933) 1137.
4. Parker, U. H., Barnes, J. M., Denz, F. A.: *Brit. J. industr. Med.*, 8 (1951) 226.
5. Smith, J. N., Smithies, R. H., Williams, R. T.: *Biochem. J.*, 54 (1953) 225.
6. Harvey, D. G., Bidstrup, P. L., Bonnell, J. A. L.: *Brit. Med. J.*, 2 (1951) 13.
7. Steer, C.: *Lancet*, 2 (1951) 1419.
8. King, E., Harvey, D. G.: *Biochem. J.*, 53 (1953) 196.
9. Bidstrup, P. L., Payne, J. H.: *Brit. med. J.*, 2 (1951) 16.
10. Richtstein, K.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 85 (1960) 1949.
11. Bidstrup, P. L., Bonnell, J. A. L., Harvey, D. G.: *Lancet*, 2 (1952) 794.
12. Jugoslavenski standard: Higijensko tehnička zaštita pri radu. MDK štetnih materija u atmosferi radnih prostorija i radilišta. JUS Z-B-0.001 (br. 10-4543) 1964.



*Summary*RESULTS OF EXAMINATIONS OF WORKERS EXPOSED  
TO DINITRO-ORTHO-CRESOL

After introducing the Parker's method for the determination of dinitro-ortho-cresol in the serum and urine we performed examinations of workers exposed to DNOC in order to estimate the correlation between DNOC concentrations in the serum and urine and the onset of clinical manifestations of poisoning.

Not a single worker from the 27 examined showed signs of poisoning. In all workers DNOC in biological material was in permissible concentrations. Occupational stigmata (yellow nails, skin, hair) as signs of DNOC exposure were present in 16 workers.

*Institute for Medical Research  
and Occupational Health,  
and »Trnje« Public Health Centre, Zagreb*

*Received for publication  
February 15, 1972*