

Otrovanje klorom

Klor se ne pojavljuje u prirodi u elementarnom obliku, pa iako su njegovi spojevi vrlo brojni ipak se kao element prepoznao istom 1815. godine. Alkemičari su znali za solnu kiselinu pod nazivom aqua regia već u XIII. stoljeću, pa su vjerojatno već i oni tada bili upoznali i klor kao plin. Van Helmont je 1668. god. opisao pojavu »jednog iritirajućeg plina« kadgod se amonijev klorid zagrijavao s dušičnom kiselinom, ali je istom 1774. god. Scheele prvi uhvatio klor i opisao njegovu zelenkasto žutu boju te opazio njegov učinak bijeljenja vegetabilnog materijala. Već je 1775. god. Berthollet pokušao upotrijebiti elementarni klor kao sredstvo za bijeljenje, ali se od toga odustalo čim se pojavila prva industrijska ekspozicija kloru. Klor je izazivao vrlo jaki podražaj u radnika pa čak i korozije metala, a i oštećenja tretiranih fabrikata. Iako su ti rani pokušaji upotrebe kloru u industriji poznati već 1775. god. istom je 1811. god. upotrebljen prvi put naziv klor, a 1815. god. prihvaćena općenito elementarna narav kloru. Sve te podatke iznosi u općem pregledu o kloru Kramer. Prikazujući opću upotrebu i izradu kloru daje iscrpni opis njegovih fizičkih i kemijskih svojstava. Klor je pod običnim uvjetima temperature i tlaka zelenkasto žuti plin. Obično se transportira na tržište stlačen u tekućinu. Ono što Kramer naročito ističe je činjenica da je klor samo neznatno topiv u vodi. Klor vrlo žestoko i eksplozivno reagira sa stanovitim elementima te s nekim organskim ili anorganskim spojevima. U čistom obliku nije ni zapaljiv ni eksplozivan, ali podržava gorenje stanovitih tvari uključujući pod nekim uvjetima čak i metale koji se upotrebljavaju za izradu posuda u kojima se drži klor. Pod općim biološkim učincima Kramer naglašuje da tekući klor može uzrokovati teške kombustije i to spaljivanje bilo kojeg tkiva, a u ekspoziciji tekućem kloru uvijek postoji i potencijalna ekspozicija kloru kao plinu. Klor kao plin ima karakterističan prodoran miris, a u količinama koje su u stanju izazvati brzo oštećenje on ekstremno iritira sluznice respiratornog trakta i oči. Kramer ukazuje da se učinak što ga klor kao plin izvodi na sluznice danas drugačije tumači nego što se to činilo prije, o čemu će još biti kasnije govora. Nekada se, naime, smatralo da je toksički učinak kloru posljedica stvaranja solne kiseline. Međutim, klor je opasniji od solne kiseline, jer je zbog njegove relativno slabije topivosti u vodi od topivosti solne kiseline, njegovo mjesto djelovanja u respiratornom traktu mnogo opsežnije. Danas se općenito smatra da je pogubno djelovanje kloru posljedica njegovog jakog oksidativnog učinka.

Klor je tako toksičan da njegova maksimalno dopuštena koncentracija u zraku za duže disanje iznosi samo 0,35–1,0 dijelova na milijun (ppm). Koncentracije od 40–60 ppm su opasne čak i za kratku ekspoziciju, a koncentracija od 1.000 ppm (0,1%) uvijek brzo dovodi do smrti. Unatoč te ekstremne otrovnosti činjenica je da se on mnogo upotrebljava u mnogim industrijskim procesima npr. u izradi praška za bijeljenje, kao sredstvo za bijeljenje papira i tekstila, zatim kao sredstvo za pročišćavanje otpadnih voda itd. Smrtna otrovanja su ipak rijetka. Klor je bio prvi bojni plin upotrebljen u jednom modernom ratu: za vrijeme prvog svjetskog rata bio je odgovoran za mnogo smrtnih slučajeva i teških otrovanja, pa bi se bilo moglo očekivati

da su opisi kod oštećenja klorom u humanoj patologiji bili češći. Lezije na razini stanica i tkiva nastale inhalacijom klora dobro su proučene samo u eksperimentu na psima.

Nedavno se u SAD zbio incident kod kojega je bilo 37 otrovanja od toga 2 smrtna, pa su Adelson i Kaufman iskoristili jednu od rijetkih prilika da prouče klinički tok kod većine otrovanih a patološko-anatomske nalaze kod dvojice smrtno otrovanih; ti autori podrobno opisuju dva smrtna slučaja s potpunim kliničkim tokom. U prvom slučaju riječ je o 29-godišnjem prethodno zdravom muškarcu koji je bio doveden u u bolnicu 15 minuta nakon što je inhalirao klor, koji je dospio u njegov stan iz jedne mehaničke naprave preko puta njegove kuće koja je služila za filtraciju vode. Kod dolaska u bolnicu bolesnik je bio priseban, dispnoičan, kašljao je i pokazivao jaku cijanozu i hiperemične konjunktive. Krvni tlak iznosio je 108/50 mm Hg, puls 80, a respiracije 16. Proučavanje arterijalne krvi s obzirom na sastav plinova kod dolaska pokazalo je blagu metaboličku acidozu i umjerenu hipoksemiju s pH od 7,34, $p\text{CO}_2$ 34 mm Hg i $p\text{O}_2$ 45 mm Hg; saturacija hemoglobina iznosila je 78%, dok je bolesnik disao 100%-tni kisik. Sat nakon primitka u bolnicu ustanovljeni su vlažni hropci nad obim plućnim bazama, a rentgenogram pluća je pokazao difuzne mrljaste bilateralne sjene s jakom perihilarnom nodulacijom. U početku se terapija sastojala od 100% kisika koji se davao kroz etanol, a preko maske pod pozitivnim tlakom kroz 10 minuta svakih pola sata, zatim intravenski hidrokortizon, prednison i vodena otopina penicilina. Bolesnik je bio priseban bez teških respiratornih simptoma sve do 10 sati nakon ekspozicije kad je nenadano dobio akutnu hipertenziju od 210/80mm Hg, postao je tahipnoičan s frekvencijom disanja od 50. Sada je analiza plinova u krvi pokazala respiratornu acidozu s pH 7,23, $p\text{CO}_2$ 51 mm Hg, a $p\text{O}_2$ 37 mm Hg. Bolesniku je tada primijenjen lanatozid C. Daljnji tok se komplicirao opstrukcijom dišnih putova krvlju tingiranim sekretom koji je sprječavao oksigenaciju krvi unatoč upotrebe pozitivnog tlaka. Postavljanje endotrahealnog tubusa i uspostavljanje kontrolirane mehaničke ventilacije bila je također bezuspješno. Bolesnik je zapao u komu i umro 25 sati nakon ekspozicije kloru.

Postmortalne promjene opisuju Adelson i Kaufman vrlo podrobno. Značajan makroskopski nalaz kod autopsije bila su kongestirana i edematozna pluća u čijim se reznim plohamo našlo mnogo vodenastog i pjenastog sekreta kad se rezna ploha pritisakala; postojalo je i injekcija traheobronhalne sluznice. Značajni mikroskopski nalazi bili su samo na plućima, dišnim putovima i bubrezima. Oba pluća pokazivala su pleomorfne promjene. Otočići naoko zdravog plućnog parenhima bili su okruženi fokalnim ili konfluentnim zonama edema u kojima je bilo alveola gotovo posve ispunjenih ružičasto obojenom tekućinom. U sredini edematoznih područja bilo je katkada razasutih mrljica pneumoničnog eksudata. Druga područja u plućima sadržavala su mnogo eozinofilnih hijalinih membrana koje su oblagale alveolarne džepove i atrijske. Na nekim mjestima atrijalne stijenke su bile stanjene kao da će biti uništene stvarajući fokuse emfizema. Mjesta hijalinih depozicija i hijaline membrane bila su povremeno okružena naoko normalnim plućem. Na drugim mjestima dominirale su zone edema i pneumonije. Mnoge naoko normalne plućne žile sadržavale su svježe fibrinocelularne trombe koji su djelomično ili posve ispunjali njihove lumene; i fibrinocitni trombi bili su prisutni u razbacanim alveolarnim kapilarama. Segmentalna ili cirkumferencijalna destrukcija bronhalne i bronhiolarne sluznice bila je proširena, a lumeni dišnih putova sadržavali su purulentni eksudat, često pomiješan s bronhalnim epitelijalnim stanicama. Epitel je pokazivao tendenciju boljeg očuvanja gdje je bio zaštićen u dubini bronhalne evaginacije i u kanalićima bronhalnih žlijezda. Krvne žile u submukozi i u limfatičkim prostorima bile su proširene i kongestionirane. Ponešto glomerula pokazivalo je rane znakove fokalne trombotičke kapilarne okluzije sitnim masama koaguliranih dijelom izbljedjelih eritrocita pomiješanih s malim količinama fibrina. Glomerularna kapilara bazalna membrana činila se intaktnom i tankom. Na drugim mjestima lumeni kapilara su bili široko otvoreni i ispunjeni intaktnim eritrocitima.

U drugom slučaju riječ je bila o 27-godišnjoj ženi koja je bila supruga žrtve koja je prikazana kao prvi bolesnik. Došla je u bolnicu s jakim kašljem i povraćanjem. Iako se pretpostavljalo da je ona bila nešto manje eksponirana kloru nego njezin su-

prug, i ona je također odmah postala ekstremno dispnoična i cijanotična. Vlažni hropci koji su se čuli preko obih plućnih polja bili su jedini njezini abnormalni nalazi. Krvni tlak je iznosio 120/80 mm Hg, puls 108, regularan, a respiracije su bile duboke s frekvencijom od 24 u min. Rentgenogram pluća pokazivao je difuzne mrljaste sjene u obim plućnim poljima, a početna ispitivanja krvnih plinova pokazala su za pO_2 49 mm Hg, za pCO_2 27 mm Hg, kod pH 7,39 dok je bolesnica primala 100%-tni kisik, koji nije bio davan kroz etanol, a primijenjen je bio preko maske. Broj leukocita je iznosio 17.450 od čega 94% granulocita. Hemoglobin je bio 16,1 g na 100 ml. Bolesnica je bila pod istim terapijskim režimom kao i njezin suprug, pa se kroz idućih 24 sata njezina respiratorna insuficijencija i cijanoza nešto popravila, a vlažni hropci su se čuli samo povremeno. Pa ipak, ubrzo nakon toga je postala akutno i teško dispnoična, počela je iskašljavati pjenasti krvavi ispljuvak. Bila je napravljena traheotomija i postavljena mehanička ventilacija, ali su dispneja, cijanoza i hipoksemija perzistirali unatoč tih mjera i ubrzo se komplicirali još i s konfuzijom. Kasnije, 31 sat nakon ekspozicije kod bolesnice je izvršen kardiopulmonalni bajpas kroz 6 sati što je dovelo do znatnog poboljšanja fizičkog i mentalnog statusa. Analize krvnih plinova za vrijeme tog perioda pokazale su za pO_2 108 mm Hg, pCO_2 38 mm Hg, a pH 7,41. Kroz idućih 12 sati bolesnica nije bila na bajpasu nego joj je bio davan kisik pod pozitivnim tlakom kroz traheostomu. Postala je i dalje prisebna i eupnoična, a imala je samo ponešto malo bazalnih hropaca kod auskultacije. Međutim, ipak 57 sati nakon ekspozicije bolesnica je naglo postala jako cijanotična, letargična i duboko komatozna. Krv uzeta za kemijske analize nije se zgrušavala stajanjem. Test za fibrinolizu bio je negativan, a nije se moglo dokazati fibrinogena u krvi. Trombinski test nije izazivao zgrušanje. Unatoč davanja intravenskog fibrinogena i drugih energičnih zahvata bolesnica je umrla 75 sati nakon ekspozicije kloru.

Obdukcijski nalazi pokazivali su multiple subepikardijalne petehije, zatim gumašta, teška pluća na čijim je reznim plohamo bilo obilno tamnog, krvavog, vodenastog, pjenastog sekreta dobivenog pritiskanjem, te zamućene sluznice dišnih putova; postojali su i znakovi edema mozga te žarišta svježeg subarahnoidalnog krvarenja do veličine čak od 3 cm preko obih hemisfera i u vermisu maloga mozga. I na rezovima mozga ustanovljena su multipla okrugla ili ovalna područja parenhimnog krvarenja velika do promjera od 7 mm. Mikroskopski pregled pluća otkrio je promjene koje sliče onima opisanim kod prvog bolesnika. Područja edema i intraalveolarnog krvarenja izmjenjivala su se s područjima jako razvijene formacije hijalinske membrane. I kod toga su neka područja bila »čista«, a u drugima je bila i fokalnih ili konfluentnih žarišta fibrinocelularnog pneumonitisa. Ta posljednja promjena bila je nešto izraženija i brojnija nego odgovarajuće promjene kod prvog bolesnika. Intersticijalna infiltracija alveolarne stijenke također je bila ustanovljena u nekim područjima. Često se vidjelo i dijelom ili kompletno okludirajuće trombe, a bez znakova istodobnog vaskulitisa. U mnogim bronhima i bronhiolima nije uopće bilo pripadajućih sluznica, dok je u drugima bilo samo nešto djelomično regeneriranoga spljoštenog epitela. Na traheji je bilo mnoštvo difuznih ulceracija, a i mnoge submukozne žile su bile začepljene fibrinocelularnim trombima. Kod subarahnoidalnih krvarenja nije bilo popratnih abnormalnosti arahnoidalne vaskulature. Parenhimne lezije su se sastojale od fokalnih i konfluentnih područja destruktivnog krvarenja, pretežno perivaskularno. Nekoliko zona krvarenja sadržavalo je centralno nagomilavanje granulocita, a neka su krvarenja imala u sredini fibrinoidnu nekrozu. Cerebelarni nuklearni sloj bio je fokalno infarciran. Gotovo svaki glomerul u obim bubrezima sadržavao je jedan ili više fokalno okludiranih fibrinoeritrocitnih kapilarnih tromba. I ovdje su kapilarne bazalne membrane i stijenke izgledale normalno pa su lezije bile potpuno intraluminalne, a ne intramuralne.

U raspravi o ovom otrovanju Adelson i Kaufman podvlače razliku između iritansa ili iritirajućih plinova te koroziva i korozivnih plinova. Klor kao i drugi iritansi npr. amonijak, fosgen ili sumporni dioksid izazivaju upalnu reakciju u tkivima koja sadrže vlagu. Međutim, klor nije koroziv pa ne oštećuje mrtvo tkivo kao što to čini sumporna kiselina ili natrijev hidroksid. Upalna reakcija koju klor izazivlje ovisi o činjenici da on izazivlje celularne promjene u živim površinama tkiva s kojima dolazi u dodir, a stupanj njegova učinka je najviši u onim tkivima koja su vlažna i u

koja najlakše klor može prodrijeti. Od tuda ta jaka vulnerabilnost epitela i sluznice oči, te respiratornog trakta što su zapravo glavna mjesta djelovanja. Ukratko, i ono što vidi kliničar i ono što vidi patolog a i ono što je osjećao bolesnik, potječe od vitalne reakcije koju je izazivao plin sa svojim iritirajućim svojstvima. Nekada se mislilo i pogrešno tumačilo da klor djeluje štetno pa i ubija zbog stvaranja sole kiseline ili hipoklornih kiselina koje nastaju reakcijom s vodom u tkivima ($\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{HCl} + \text{HClO}$). Toj je teoriji išla u prilog očita sličnost između učinaka klora kao plina i učinka tih dviju kiselina. Pa ipak ta je sličnost više površna nego stvarna. Činjenica je da je klor oko 20 puta toksičniji od solne kiseline. Djelovanje klora na vlažnim tkivima slično je njegovom učinku na drugim organskim supstancijama koje sadrže vode. Klor oslobađa i nascentni kisik oduzimajući vodik iz vode ($\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} = 2\text{HCl} + \text{O}$). Veći dio oštećenja koje izazivlje klor nastaje zbog jako oksidirajućeg djelovanja nascentnog kisika koji je aktivni protoplazmatski otrov. Na tu primarnu kemijsku traumu nadovezuje se onda sekundarna iritacija što je izazivlju kiseline. Sluznice nosa, ždrijela, grkljana, traheje, bronha i bronhiola pokazuju primarnu aktivnu arterijalnu i kapilarnu hiperemiju, koja kasnije postaje pasivna ili sekundarna. Površnije žile su prvo dilatirane a one u dubljim tkivima postaju progresivno involvirane dijelom direktno, a dijelom reflektornim djelovanjem. Vaskularna dilatacija je popraćena hipersekrecijom traheobronhalnih seromukoidnih žlijezda. Od eksudata plazme i stanica sluznice stvaraju se pseudomembrane. Primarno kemijska trauma promptno se komplicira invazijom mikroorganizama koji su i normalno prisutni u gornjim dišnim putovima i ustima. Ako otrovani preživi odmah dolazi do regeneracije epitela što počimlje od sačuvanih otočića sluznice. Nejednolikost oštećenja zračnih puteva i plućnog parenhima što ih izazivlje klor ovisi djelomično o činjenici da njegova iritirajuća svojstva dovode do različitih stupnjeva bronhiolarne konstrikcije što sa svoje strane spriječava ili propagira ulaz u neka područja. Prema tome su i neki dijelovi zračnih puteva i pluća djelomično ili potpuno pošteđeni. Zapravo i žestoki napori bolesnika koji ima intenzivni stupanj opstrukcije da nadvlada bronhospazam vjerojatno je odgovoran za nastajanje emfizematoznih područja koja se vide u najmanje otrovanim dijelovima pluća u koje zrak još uvijek može ući. Bronhiolarne konstrikcija i stvaranje cilindara u lumeni koji se sastoji od otpadnute sluznice i fibrina može dovesti do fokalnih područja atelektaze. U početku pluća reagiraju na inhalirani klor jakim kongestijom atrija i alveola nakon čega odmah dolazi do pojave fokalnih i konfluentnih područja edema s visokim sadržajem proteina (fibrinogena). Mrljasti karakter edema nastaje zbog već prije opisanog nejednolikog bronhiolarnog spazma. Ako dođe do smrti unutar nekoliko sati nakon ekspozicije plućni edem je jedina uočljiva abnormalnost na plućima. Plućni edem dosiže svoj maksimum oko 12–24 sata nakon ekspozicije, a zatim postepeno regredira. Povećana permeabilnost kapilara što je zapravo temelj edema rezultira iz direktnog iritirajućeg djelovanja klora, refleksne stimulacije i posljedične hipoksije a to dovodi do začaranog kruga koji sam sebe podržava. Edemska tekućina se prvo nakuplja intersticijalno, u alveolarnoj stijenci, otapljajući alveolarne limfatične sudove. Kad se drenažna sposobnost tih limfatičkih prostora pretrpa, edemska tekućina se pretače u alveolarne prostore gdje se njezin sadržaj na fibrinogenu koagulira i time dovodi do stvaranja hijalinih membrana. Plućni edem kojega uzrokuje klor i drugi iritansi razlikuje se od onog koji nastaje bez djelovanja iritansa po tomu što taj posljednji obično pokazuje pretežno lokalizaciju u donjim partijama pluća, dok prvi ne ovisi znatnije o sili teže ili o položaju pogođene osobe. Unutar nekoliko sati nakon početka plućnog edema počinju se doseljavati granulociti u alveolarne prostore. Djelomično je ta celularna reakcija rezultat direktnog kemijskog inzulta na plućno tkivo («kemijski pneumonitis»), a djelomično zbog kolonizacije iz usta i gornjih respiratornih puteva od kojih bakterijska flora na kemijski oštećenom pluću nalazi dobro hranilište koje je tekuće s dosta proteina. Fokalna hijalina nekroza alveolarnih stijenka nije bila opažena kod ovih bolesnika. Iako alveolarna i atrijalna hijalina membrana predstavlja najvažniju komponentu plućne reakcije na inhalaciju klora ipak je bila vrlo malo spominjana u prijašnjim opisima kod smrtnih otrovanja tim otrovnim plinovima. Treba, međutim, odmah naglasiti da hijaline membrane nisu specifičnog podrijetla i da se vide u atrijama i alveolama kod mnogih različitih stanja bilo kakve etiologije npr. kao

neonatalna hijalina membrana kao bolest, zatim uremička pneumonija, zatim akutna pneumonija zbog virusa influence, pneumonična kuga, akutna hemolitička streptokokna pneumonija, učinci zračenja na pluća kao i drugi oblici akutne bakterijske i kemijske pneumonitide npr. zbog fosgena. Zapravo i davanje kisika pod visokim koncentracijama za duže vrijeme npr. nekoliko dana ili više, može dovesti do stvaranja plućnih hijalinih membrana kao i alveolarnog i intersticijalnog edema, zatim proširenih septa i hipertrofije alveolarnih stanica uz stijenku («traumatska alveolopatija zbog kisika»). Relativno kratki razmaci npr. nekoliko sati ili više, za vrijeme kojih je kisik u visokim koncentracijama bio davan obim bolesnicima, mogli bi možda ukazivati da je samo mala frakcija hijaline membrane koja je stvorena pripisana tom terapijskom učinku. Ipak, čini se da i kratki intervali terapije kisikom pod visokim pritiskom mogu uzrokovati plućni parenhimni insult kod nekih osoba. Štaviše, mogućnost povećane plućne vulnerabilnosti na deleterne učinke kisika kao posljedica prethodnog kemijskog oštećenja zbog klora i pratećeg šoka mora se ozbiljno uzeti u obzir. Potencijalni traumatski učinak kisika pod visokim tlakom kod ova dva bolesnika postaje još i prihvatljiviji kad se uzme u obzir činjenica da su opisane plućne promjene kod eksperimentalnog i kliničkog otrovanja klorom prije nego što se uopće upotrebljavao ovaj tip inhalacijske terapije, pa se u tim opisima uopće ne spominju alveolarne hijaline membrane. To jako govori u prilog da je moderna i vrlo energična primjena kisika možda ipak važni dodatni ako ne i uzročni faktor kod ovog opsežnog plućnog procesa. Vjerojatno je i to da je etanol kroz koji se davao kisik kod prvog bolesnika igrao malo ili nikakve uloge u nastanku plućnog oštećenja tim više što je isti tip i stupanj hijaline membrane kao i druge promjene nađene su na plućima kod drugog bolesnika za koga se nije uopće bio upotrijebio aerosol etanola. Prisustvo hijalinih membrana komplicira plućni edem od kojega se ne može odijeliti. Kod odraslih koji imaju veću površinu pluća veći je i obujam alveolarnih mjehurića, pa i jače respiratorne kretnje smanjuju važnost opstruktivnog djelovanja membrana kad se to uporedi s njihovim učincima kod novorođenčeta. Pa ipak nema nikakve sumnje da prisustvo tih nepropusnih membrana čini dodatne teškoće izmjeni plinova, a to ometa i alveolarni krvni optičaj što opet dovodi do povećanog opterećenja desnog srca. Dosad neopisana pojava kod smrtnog otrovanja klorom je prisustvo multiplih tromba opaženih u pulmonalnoj vaskulaturi kod obih žrtava. Nijedan drugi autor dosada nije komentirao taj nalaz. Uistinu, opisujući pluća pasa koji su bili eksponirani smrtnim koncentracijama klora Winternitz i sur. su kategorički ustvrdili da »trombi« u krvnim žilama nisu bili nađeni ni u jednom primjeru. U odsutnosti vidljivih plućnih vaskularnih oštećenja nema zapravo pravog tumačenja za tu spektakularnu i relativno jedinstvenu promjenu. S funkcionalnog stajališta prisustvo brojnih opstruirajućih tromba takvog tipa mora zapravo značiti još daljnji napor na već i tako opterećen kardiorespiratorni aparat.

Iz slučaja drugog smrtno otrovanog bolesnika treba još kazati nekoliko riječi i o ekstrapulmonalnom oštećenju bubrega i mozga. Oštećenje bubrega je bilo zapravo nespecifična segmentalna papilarna tromboza onog tipa koji se katkada vidi kod različitih stanja kao što je asfiksija zbog ugljičnog monoksida nakon što je otrovani nekoliko dana živio, zatim kod kuge ili kod opekline ili kod mnoštva različitih drugih tjelesnih oštećenja koja su bila povezana s teškim šokom. Takva lezija nije bila prije opisana kod smrtnog otrovanja klorom. Pravi sastav tog tipa glomerularnih tromba još nije utvrđen. Allen (Allen, A. C.: *The Kidney*, II izd., Grune & Stratton, New York, 1962) tvrdi da se oni sastoje uglavnom od svježih zgrušanih masa eritrocita, koja simulira fibrin. Sevitt [Sevitt, S.: *J. Trauma*, 10 (1970) 430] postavlja pitanje da li su to fibrinski trombi koji su prethodnica trombocitnih tromba. On ujedno govori i o »parakoagulaciji« fibrina, a ne o pravom zgrušavanju kao odgovornom procesu za stvaranje tih tromba. Fokalna i konfluentna subarahnoidalna i cerebralna parenhimna krvarenja su još jedna grupa lezija koje nisu prije bila opisane kod smrtnog otrovanja klorom. I tu nema zapravo pravog objašnjenja nego samo treba uzeti u obzir hipoksiju koja je rezultirala, iz vrlo opsežnih plućnih promjena. Raspravljajući o mogućim mehanizmima koji su odgovorni za te »udaljene« bubrežne i cerebralne lezije koje su opisane kod drugog bolesnika, te o ranoj bubrežnoj leziji kod prvog bolesnika, treba zapravo upozoriti na djelovanje najjačih iritansa kao što

je klor na respiratorni trakt u tom smislu da to rezultira i u brzom destrukciji ili neutralizaciji odnosno da produkti te neutralizacije ili destrukcije nisu u pravilu prisutni u dovoljnim koncentracijama da bi prouzrokovali oštećenje na udaljenim mjestima. Ovaj čas se mora još uvijek ostaviti otvorenim pitanje kako može inhalacija klora kao plina dovesti do renalnih i cerebralnih lezija koje su ovdje opisane. Teška hipoksemija bila je prisutna kod oba bolesnika pa je i opterećenje disanja bilo povećano kao što se vidi iz znatne hiperventilacije. Da je etiologija hipoksemije vjerojatno u vezi s abnormalnostima ventilacije perfuzije i oštećenjem difuzije, ukazuje činjenica da se nije mogla korigirati davanjem 100%^o-tnog kisika i da alveolarna hipoventilacija nije bila opažena. Kod takvog poremećenja ventilacije-perfuzije alveole su bile »podventilirane« u odnosu prema jakom povećanju kapilarnog optoka krvi, i ta podventilacija je vjerojatno bila u vezi s postojanjem plućnog edema i hijalinih membrana. Nažalost, nije se moglo izmjeriti kapacitet difuzije.

Proučavanje nekolicine preživjelih kod ovog otrovanja klorom pokazalo je da se mogu naći samo prolazne manje redukcije u kapacitetu difuzije čak i kod onih koji su klinički i rendgenografski imali znakove plućnog edema. Staviše, umjereni stupanj opstrukcije dišnih putova nađen spirometrijski i pletizmografski nestao je unutar jednog mjeseca od ekspozicije i nije se više povratio kad su bolesnici bili ponovno pregledavani 14 mjeseci kasnije. Najprihvatljivije tumačenje za metaboličku acidozu koja je opažena kod dva smrtna slučaja jest slaba periferna tkivna oksigenacija s akumulacijom mliječne kiseline kao posljedicom. Kakvu ulogu imaju takvi faktori kao što su hipoksemija i acidoza u nastajanju plućnih tromba ostaje neriješeno. Razina fibrinogena i protrombinsko vrijeme bili su normalni kod drugog bolesnika odmah nakon upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa, a kasnija određivanja su također pokazala normalne vrijednosti što govori da defibrinacija na bajpasu nije mogla biti temelj afibrinogenemiji. Vjerojatnija je pretpostavka da je konsumpcijska koagulopatija mogla biti u vezi s trombotičkim procesima.

Dixon i Drew opisuju također jedno smrtno trovanje za koje kažu da je vrijedno da se zabilježi, uglavnom zato, što je dovelo do plućnog edema, »dakle posljedice ekspozicije parama klora koje se obično smatra da je rijetka«. Upravo zbog toga autori u početku ovoga prikaza navode nekoliko suprotnih mišljenja o plućnom edemu izazvanom klorom koje su našli u literaturi. Standardni udžbenici obično su pod utjecajem Huntera koji je 1964. godine ustvrdio, da »čak i u teškim slučajevima plućnog edema ili pneumonije obično nema«. Sam Hunter citira Jonesa [Jones, A. P.: Proc. Roy. Soc. Med., 45 (1952) 609] koji je kontrolirao 620 slučajeva otrovanja klorom kao plinom, od kojih su 9 bili vrlo teški ali čak se ni kod tih nije razvio plućni edem. Deichmann i Gerarde (Deichmann W. B., Gerarde, F. W.: Symptomatology and Therapy of Toxicological Emergencies, Academic Press, New York, 1964) doduše spominju plućni edem, ali u opisu djelovanja klora kažu da uzrokuje tešku iritaciju gornjeg respiratornog trakta. Udruženje Britanskih kemijskih proizvođača (ABCM) svrstava klor među iritanse i preporuča, između ostalog, i transport kolima za bolesnika koji je bio eksponiran plinu. Budući da se taj način transporta smatra kontraindiciranim kod plućnog edema, dolazi se do zaključka da to Udruženje ne smatra to važnim problemom. Ipak u jednom formularu tog istog udruženja (Gassing Casualty Label »A«, 1957) koji uključuje i klor, savjetuje se »oprezno promatranje zbog mogućnosti pojave plućnog edema«. Dixon i Drew navode i obrazac br. 207 što ga je 1966. izdao Nacionalni savjet sigurnosti (The National Safety Council) u kojem se spominje, da klor izazivlje »teško disanje nakon jake ekspozicije«. Knjižica o kloru koju je iste godine izdao Britanski inspektorat tvornica ukazuje da se plućni edem ne susreće kao kasna reakcija, ali se može pojaviti do drugog dana nakon ekspozicije. Nova knjižica Ministarstva rada u Britaniji koja je izdana 1967. god., a daje uputstva o rukovanju s tekućim klorom uključuje i poglavlje o liječenju nakon udisanja, te naglašava važnost transporta u bolnicu s kolima hitne pomoći. U uvodu te knjižice izrijeком se spominje da plućni edem nastaje nakon ekspozicije kloru. Sumirajući sva ta mišljenja Dixon i Drew kažu, da ipak plućni edem, makar je rijedak, treba uzeti kao mogućnost. Nakon toga autori spominju nekoliko izvora u kojima se vidi da se naročito naglašuje pojava plućnog edema kod klora. Spominje se naročito udžbenik von Oettingena iz 1958. godine (Von Oettingen, W. F.: Poisoning, II. izd., W. B. Saunders,

Philadelphia, 1958). Autor navodi da plućni edem može nastati 12–24 sata nakon ekspozicije, iako i on zaključuje da je neposredna akutna iritacija svih sluznica glavno djelovanje klor. Patty je 1963. na eksperimentalnim životinjama izloženim visokim koncentracijama klor kao plina ustanovio, da sve uginu zbog plućnog edema. Kod čovjeka pak, iako niske koncentracije uzrokuju iritaciju nosa i grla, u većim koncentracijama se ipak nade plućni edem ili prethodno kongestija. Zanimljivo je da oba ta autora i von Oettingen i Patty spominju i učinak na srce: Patty opaža povećanje viskoznosti krvi koje je sekundarno zbog hemokoncentracije a Van Oettingen izvješćuje i o koronarnoj trombozi kao posljedici plućnog edema. Trainor (Trainor D. C.: A Handbook of Industrial Toxicology, Sydney, 1966) smatra da iako se pneumonija ne pojavljuje u toku otrovanja klorom da se edem pluća zapravo javlja vrlo često nakon inhalacije visokih koncentracija para. Cooper (Cooper T.: Poisoning by Drugs and Chemicals, 2. izd., Alchemist Publications, 1962.) opaža pojavu plućnog edema i preporuča inhalaciju 10%-tnog natrijevog bikarbonata u otopini. Zanimljiv slučaj otrovanja klorom inhalacijom zabilježen je u SAD 1961. godine, kad je jedan željeznički vagon prosuo klor preko širokog područja, srećom u poljoprivrednom kraju [Joyner, R. E., Durel, E. G.: J. Occup. Med., (1962) 152]. Preko 100 bolesnika je trebalo biti podvrgnuto liječenju zbog inhalacije klor, a od 65 zadržanih u bolnici 10 je imalo plućni edem. Jedno dijete od 11 mjeseci umrlo je 5 sati nakon ekspozicije. Osim toga bilo je preko 400 životinja na farmi ubijeno klorom u tom incidentu. Gervais [Gervais, B. i sur.: Presse Méd., 73 (1965) 725] je opisao jedan slučaj otrovanja 63-godišnjeg čovjeka koji je imao i rani i kasni plućni edem nakon ekspozicije kloru.

Dixon i Drew opisuju slučaj koji se dogodio u siječnju 1967. godine u jednoj tvornici koja proizvodi klor. U toj se tvornici i inače katkada događalo da namještenici osjete povremeno niske koncentracije iritansa. Nakon jedne potpuno normalne noći kad je jutarnja smjena preuzela posao, jedan je radnik, na radu kod vagona-cisterne u kojemu je bio pohranjen tekući klor, neispravnim postupkom doveo do toga, da je klor izbio na mnogo mjesta iz tog vagona, i to pod pritiskom, pa je vjetar koji je za to vrijeme puhao u tom kraju brzo klor proširio kroz cijelu tvornicu. Oblak klor je perzistirao otprilike pola sata usprkos svih poduzetih mjera. Za to su vrijeme mnogi radnici bili eksponirani kloru, ali budući da su bile pri ruci maske, koje su inače u toj tvornici bile propisane, nije bilo većih oštećenja osim kod jednog čovjeka. Ipak je moralo 5 ljudi zbog promatranja biti primljeno u bolnicu. Radnik koji je bio teže oštećen umro je i to očito zbog toga, što je unatoč činjenici da se nalazio u središtu klorovog oblaka nije stavio masku s kanisterom na lice tako da je, računa se, bio tek oko 30 minuta kasnije doveden u bolnicu. Njemu je doduše odmah davan kisik, a nešto kasnije i jedna mješavina koja se zove »antizpazmodička mješavina« kod inhalacije plina (»Antispasmodic Gas Mixture«) koja se sastoji od tinkture lavendela, amonijevog spirita, esencije pepermint, kloroforma, šećera i vode). Nedugo nakon što je bio primljen u bolnicu počeo je povraćati i tužio se na jake bolove u trbuhu i prsima. Kod pregleda nađeni su znakovi bronhijalne iritacije, ali i kongestije pluća, pa mu je savjetovano da ostane u sjedećem položaju. Ipak je napravljena neoprostiva greška što mu je bilo dopušteno da se premjesti kući: upravo na tom putu prema kući u kolima mu je najednom naglo »pozlilo« pa je u kolima i umro. Kod obdukcije nađen je plućni edem kao primarni uzrok smrti, ali isto tako i koronarna insuficijencija zbog ateroskleroze. Interval između početne ekspozicije i smrti iznosio je otprilike 3–3,30 sata. Patolog je bio mišljenja da koronarna bolest srca nije bila toliko teška da bi se mogla smatrati neposrednim uzrokom smrti. Međutim, ipak je pojava te koronarne okluzije možda bila u indirektnoj vezi s plućnim edemom. Raspravljajući o tom slučaju, autori smatraju da može biti da je tolerancija koju steknu radnici bila donekle kriva za predugo zadržavanje tog radnika u smrtnim koncentracijama klor. Autori, osim toga, dovode tu pretpostavku u vezi s hipotezom, koja postoji u literaturi da samo oni ljudi koji su navikli na klor obolje od plućnog edema, jer nenavikli smjesta pobjegnju iz zatrovane atmosfere. U ovom je članku Dixona i Drewa još jedna zanimljiva sugestija, a to je da se po Ardranu [Ardran G. M.: Brit. med. J., 1 (1964) 375] predlaže da se swimka prsnog koša uzimlje u ekspiraciji, jer se na taj način povećuje povećani volumen pluća, a to opet ukazuje na mogućnost razvoja plućnog ede-

ma. Što se tiče terapije autori predlažu da se pokuša s injekcijom Atropina ili nekog diuretika s brzim djelovanjem kao što je frusemid. Transport bolesnika kod kojeg se postavlja sumnja na plućni edem može se dopustiti samo u kolima Stanice za hitnu pomoć i to u onima u kojima je moguća brza aplikacija kisika i u kojima se nalazi i liječnik.

Kramer, C. G.: Chlorine, J. Occup. Med., 9 (1967) 193. – Adelson, L., Kaufman, J.: Fatal Chlorine Poisoning. Report of Two Cases with Clinicopathologic Correlation. – Dixon, W. M., Drew, D.: Fatal Chlorine Poisoning, J. Occup. Med., 10 (1968) 249.

D. DIMOV, T. BERIĆIĆ

Toksičnost heksaklorofena

Heksaklorofen ili 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-tri-klorofenol) se mnogo upotrebljava već 20 godina kao antibakterijsko sredstvo. Dodaje se sapunima i različitim kozmetičkim pripravcima te antiseptičkim otopinama. Prije nekoliko godina (1963) preporučeno je da se novorođenčad perje s emulzijom heksaklorofena da se smanje stafilokokne kolonizacije i infekcije u bolničkim odjelima za novorođenčad. [Gluck, L., Wood, H. R.: *New Engl. J. Med.*, 268 (1963) 1265]. Bilo je preporučeno i da se nakon upotrebe heksaklorofena kod dojenčadi izvrši višekratno ispiranje da se spriječi stvaranje prevlake koja bi nastala od detergenske otopine heksaklorofena, a koja bi mogla zaostati na dojenačkoj koži.

Kimrough i Gaines su proučavali toksičnost tog spoja pa su našli da u velikim dozama, npr. 25 mg/kg tjelesne težine, davan kroz dvije sedmice u dijete odraslih štakora uzrokuje paralizu stražnjih nogu. Ti su autori saopćili na Desetom godišnjem sastanku Društva za toksikologiju održanog u Washingtonu od 7. do 11. ožujka ove godine (1971) da su jednom jedinom dozom od 100 mg/kg tjelesne težine primijenjenom kroz želučanu sondu izazvali paralizu mladih štakora koji su prestali sisati. Histološka pretraga mozga tih štakora otkrila je naročito napadnu vakuolizaciju bijele supstancije. Elektronskim mikroskopom opaženo je da su velike vakuole u bijeloj supstanciji bile obložene dijelovima mijelinskih ovojnica. Te su vakuole sadržavale vrlo malo elektronski gustog materijala ili su izgledale potpuno prazne. Te su se lezije smatrale edemom cerebralne bijele supstancije, jer su nalikovale na difuznu spužvastu degeneraciju bijele supstancije mozga opisanu kod dojenčadi otrovane heksaklorofenom. Izgledale su identične s lezijama koje se u mozgu životinja mogu izazvati kositrenim trietilom [Magee, P. N., Stoner, H. B., Barnes, T. M.: *J. Path. Bact.*, 73 (1957) 107].

Renate Kimrough je u upravo objavljenom zbirnom prikazu o heksaklorofenu navela da taj spoj primijenjen na kožu može biti resorbiran i bez ikakve vidljive kožne ozljede. To je mišljenje bilo potkrijepljeno i eksperimentima na životinjama pa i nalazima heksaklorofena u ljudskoj krvi kod 14 odraslih ispitanika koji nisu bili u nekoj naročitoj ekspoziciji tom spoju. U tom je prikazu Renate Kimrough iznijela pojedinosti o nekoliko slučajeva otrovanja ljudi heksaklorofenom sakupljenih iz literature. Prema tim podacima, doza od 250 mg/kg heksaklorofena uzetog per os za djecu je obično smrtna, a dnevne doze od 20 mg/kg uzimane kroz tri dana uzrokuju toksičke simptome. Pojave sa strane centralnog živčanog sistema razvile su se kod zdravog dojenčeta koje je bilo tretirano 3%-tnom otopinom heksaklorofena, upotrijebljenom kao »losion« nakon kupanja kroz četiri dana.

Zbog važnosti kožne resorpcije heksaklorofena kod dojenčadi Curley, Hawk, Renate Kimrough, Nathenson i Finberg su testirali resorpciju različitih koncentracija heksaklorofena određujući te koncentracije u pupčanoj krvi kod 50 zdrave novorođenčadi kod samog poroda te u njihovoj krvi nakon nekoliko ispiranja. Koncentracije heksaklorofena u čitavoj pupčanoj krvi kretale su se od 0,003 ppm do 0,182 ppm sa

srednjom vrijednosti od 0,022 ppm i SD od $\pm 0,005$. U čitavoj krvi uzetoj u času dojenčeta odlaska iz bolnice koncentracije su se kretale između 0,09 ppm do 0,646 ppm sa srednjom vrijednosti od 0,109 ppm i SD $\pm 0,016$. Koncentracija heksaklorofena nađena u većini slučajeva u krvi dojenčadi bila je viša na dan otpusta nego na dan rođenja. Najveća koncentracija (0,646 ppm) nađena je kod novorođenog dječaka nakon 5 kupanja. Nakon 14 kupanja kod drugog djeteta je koncentracija heksaklorofena iznosila 0,250 ppm. Kod 5 dojenčadi je koncentracija heksaklorofena kod poroda ipak bila viša nego u času otpusta iz bolnice. Kod jednog dojenčeta heksaklorofen nije mogao biti ustanovljen u pupčanoj krvi, ali je nađen u njegovoj krvi kod otpusta. Na koncentracije nisu imali nikakva utjecaja ni težina kod poroda ni spol. Razumije se da je heksaklorofen nađen u pupčanoj krvi morao proći kroz placentu ako nije riječ o kontaminaciji za vrijeme poroda. Curley i Hawk su ranije saopćili (na spomenutom sastanku u Washingtonu) da su heksaklorofena našli u krvi 14 odraslih ispitanika koji nisu bili eksponirani tom spoju. Te su koncentracije varirale od manje od 0,001 do 0,089 ppm sa srednjom vrijednošću od 0,028 i srednjom greškom od $\pm 0,008$ ppm. U tri uzorka pupčane krvi koji su sada bili pretraženi koncentracije su bile više nego u bilo kojoj krvi odraslih. Preparate heksaklorofena upotrebljavaju i buduće majke, npr. za vaginalni sprej što bi moglo doprinijeti povišenju razine u krvi novorođenčadi. Osim toga otopine s heksaklorofenom su se upotrebljavale u rodilištu kod svake žene i nekoliko puta kroz nekoliko sati prije pa čak i neposredno pred porod. Velike varijacije u koncentraciji heksaklorofena u krvi novorođenčadi koje su nađene u času otpusta ne mogu se dovesti u vezu s brojem kupanja pa autori misle da bi dva faktora mogla imati utjecaja na te koncentracije: prvo je činjenica da je vjerojatno manje heksaklorofena apsorbirano kad se nakon kupanja dojenčad još dobro ispire, ali autori nisu mogli ustanoviti koja je dojenčad bila i kako još naknadno ispirana; drugo, i interval između posljednjeg ispiranja i vremena uzimanja uzorka krvi mogao je također imati utjecaja na koncentraciju heksaklorofena u krvi.

Nakon peroralnog uzimanja kod životinja heksaklorofen se metabolizira u tijelu i izlučuje u mokraći, ali još više u stolici. Maksimalno izlučivanje zbiva se za vrijeme prvih 72 sata [Wit, J. G., Van Genderen, H.: *Acta physiol. pharmac.*, 11 (1962) 123] kad se 10 mg/kg tjelesne težine 3%-tne detergentske otopine heksaklorofena aplicira na intaktnu kožu kunića maksimalna koncentracija u krvi (0,424 ppm) se dostigne u 7 sati; nakon 48 sati srednja koncentracija iznosi 0,074 ppm. Zanimljivo je da ima podataka u literaturi da se heksaklorofen akumulira na koži čak i nakon blagog ispiranja kroz 30 sekunda [Shemano, I., Nickerson, M.: *Fed. Proc.*, 12 (1954) 404]. Nije poznato da li se heksaklorofen resorbira ili metabolizira isto tako brzo kod čovjeka kao kod životinja. Uzimanje heksaklorofena u dijeti u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine kroz 97 dana ili duže uzrokuje kod štakora lagane promjene u mozgu i neznatno smanjenje života kod potomaka F_1 ali ne F_2 generacije. Koncentracija heksaklorofena u krvi tih štakora kretala se od 0,985 do 1,48 ppm, sa srednjom vrijednosti 1,21 ppm i SD od $\pm 0,17$ ppm. Takve koncentracije nisu nađene kod dojenčadi niti nakon ispiranja s otopinama heksaklorofena. Štaviše, maksimalna koncentracija nađena kod dojenčadi (0,646 ppm) bila je istom oko 2/3 najniže koncentracije u krvi štakora kod kojih je ustanovljen lagani toksični učinak.

Do sada nije ustanovljeno nikakvih toksičkih pojava kod dojenčadi koja se pere otopinama heksaklorofena, ali treba spomenuti konvulzije kod dojenčeta četiri dana nakon opetovanih aplikacija 3%-tne emulzije tog spoja kad se nije vršilo naknadno ispiranje [Herter, W. B.: *Kaiser Fnd. Med. Bull.*, 7 (1959) 228]. Svi do danas objavljeni podaci upozoruju na potrebu da se vodi računa o eventualnoj toksičnosti heksaklorofena, ako se dopusti da se taj spoj akumulira na koži dojenčadi koja nakon kupanja nije ispirana.

Harber, Targovnik i Baer su nedavno određivali fotosenzibilizaciju na heksaklorofen kod albino zamoraca i kod čovjeka. Uspoređivanjem te fotosenzibilizacije s fotosenzibilizacijom na 3,3,4,5-tetraklorosalicilanid i 3,4,5-tribromosalicilanid našli su da je senzibilizacija na heksaklorofen manja. Zanimljivo je da je postojala unakrsna fotosenzibilizacija i kontaktna senzibilizacija, jer su zamorci koji su bili primarno preosjetljivi na tetraklorosalicilanid i tribromosalicilanid pokazivali preosjetljivost i

na heksaklorofen. To je od praktičke važnosti zbog toga što se spomenuta dva spoja upotrebljavaju kao antimikrobna sredstva koja se dodavaju običnim toaletnim sapunima odnosno tzv. »medicinskim sapunima«.

Curley, A., Hawk, R. E., Kimbrough, Renate, Nathenson, G., Finberg, L.: Dermal Absorption of Hexachlorophane in Infants, Lancet, 2 (1971) 296. – Kimbrough, Renate Gaines, T. B.: Hexachlorophene Effects on the Rat Brain. Study of High Doses by Light and Electron Microscopy, Arch. Environ. Health, 23 (1971) 114. – Kimbrough Renate: Review of the Toxicity of Hexachlorophene, Arch. Environ. Health, 23 (1971) 119. – Harber, L. C., Targovnik, S. E., Baer, R. L.: Studies on Contact Photosensitivity to Hexachlorophene and Trichlorocarbanilide in Guinea Pigs and Man, J. invest. Derm., 51 (1968) 373.

T. BERITIĆ, D. DIMOV

Eliminacija glutetimida u liječenju akutnih intoksikacija

Glutetimid (Alfimid, Doriden) je bio prvi put sintetiziran prije ravno 20 godina [Tagmann, E., Sury, E., Hoffmann, K.: *Helv. chim. Acta*, 35 (1952) 1541], a uveden u kliničku medicinu tri godine kasnije. Prvi pokušaj suicida glutetimidom objavili su Gerster i sur. 1955. g. [Gerster, P., Scholer, H., Züger, M.: *Schweiz. med. Wschr.*, 85 (1955) 991] i od tada se godišnje bilježi preko 100 uspješnih pokušaja suicida u svijetu. U liječenju akutnih intoksikacija postoje općenito dva principijelno različita pristupa: ili samo opće suportivne mjere ili uz to još i dijalize, bilo peritonealna ili hemodijaliza. Međutim, upravo o tom posljednjem pristupu podijeljena su mišljenja, pa se na taj problem vrijedno posebno osvrnuti.

Akutna otrovanja glutetimidom su daleko rjeda nego otrovanja barbituratima, ali im je klinička slika teža pa su posve opravdana i nastojanja da se čim efikasnije i čim prije pristupi odstranjenju otrova iz tijela. Smrtna doza za odrasle kreće se između 10 i 12 grama [Esmond, W. G., Strauch, M.: *Invest. Urol.*, 3 (1966) 512; McBay, A. J., Katsas, G. G.: *New Engl. J. Med.*, 257 (1957) 97], ali se toksičke pojave već zapazilo i kod 5 grama [Phillips, W. S., Bortin, M. M.: *Wis. Med. J.*, 64 (1965) 440]. Ekstrakorporealna dijaliza bilo peritonealna [Del Greco, F., Arieff, A. J., Simon, N. M.: *Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch.*, 36 (1962) 306; Padow, W. S., Campbell, H.: *Medicoleg. Bull.*, 136 (1964) 1] ili hemodijaliza [Hatch, F. E.: *Memphis Mid-S. med. J.*, 37 (1962) 403; Phillips, W. S., Bortin, M. M.: *Wis. med. J.*, 64 (1965) 440; Shina-berger, J. H., Shear, L., Clayton, L. E., Barry, K., Knowlton, M., Goldbaum, L.: *Trans. west. Sect., Amer. urol. Ass.*, 25 (1958) 101] pokazala je već u početku njezine primjene nesigurne rezultate. Istina, bilo je zapažanja da se dijalizama mogu pomoći fiziološki putovi izlučivanja pa da npr. nakon 10 sati dijalize prosječno smanjenje serumske koncentracije može iznositi i 57% od koncentracije prije dijalize, dok se kod otrovanih kod kojih nije provedena dijaliza kroz isto vrijeme spontano smanji koncentracija samo za 10% [Maher, J. F., Schreiner, G. E., Westervelt, F. B., *Amer. J. Med.*, 33 (1962) 70]. I fluktuacije u dubini kome koje su zabilježene kod otrovanja glutetimidom čak i za vrijeme dijalize [Goldbaum, L. R., Williams, M., Koppanyi, T.: *Fed. Proc.*, 16 (1957) 300]. Vjerojatno su uzrokovane činjenicom što se glutetimid rado deponira u masnom tkivu [Keberle, H., Hoffmann, K., Bernhard, K.: *Experientia*, 18 (1962) 105], a i zbog toga što depresija centralnog živčanog sistema koju uzrokuje glutetimid usporuje dalju resorpciju glutetimida iz gastrointestinalnog trakta. Konačno, i recirkulacija glutetimida kroz entero-hepatalnu cirkulaciju može dovesti do fluktuacija u koncentraciji u krvi, a to znači i do fluktuacija u stanju svijesti. Uostalom, preko peritonealne dijalize je rijetko postignuto kliničko poboljšanje, a čini se da u dijalizatu nikada nije bilo nađeno više od 8 mg glutetimida na litru [McDonald, D. F.: *Invest. Urol.*, 1 (1963) 127]. Međutim, u eksperimentima na životinjama klirens glutetimida se bitno poboljšao bilo kojom tehnikom dijalize čim se vodeni dijalizat zamijenio masnim [Schinaberger, J. H.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 11 (1965) 173]. Vrijednost osmotske diureze je sporna, jer se glutetimid slabo izlučuje

preko bubrega, a i zbog rizika plućnog edema. Alkalna diureza je pak nedjelotvorna, jer je disocijacijska konstanta glutetimida daleko iznad fiziološkog maksimuma pH mokraće.

De Myttenaere, Schoenfeld i Maher objavili su nedavno iskustva u liječenju teškog otrovanja glutetimidom kod jednog bolesnika kod kojega je simultano bila primijenjena hemodijaliza, peritonealna dijaliza i osmotska diureza. Sveukupna količina glutetimida odstranjena hemodijalizom bila je 1240 mg, a koncentracija u krvi se smanjila od 4,2 mg na 0,35 mg/100 ml. Peritonealna dijaliza bila je započeta 60 minuta prije hemodijalize, a za vrijeme od 45 sati bilo je izmijenjeno 70 litara dijalizata; sveukupna količina glutetimida nađenog u peritonealnom dijalizatu iznosila je 580 mg. Forsirana diureza s pomoću manitola bila je započeta tri sata prije hemodijalize, a provodila se brzinom od 4,6 do 5,3 litre u 24 sata. Sveukupna količina glutetimida nađena u mokraći za vrijeme forsirane diureze od 68 sati iznosila je 506 mg. Uspoređivanjem brzine eliminacije po jednom satu u sve tri tehnike pokazalo je odstranjivanje od 155 mg na sat hemodijalizom, 13,5 mg na sat peritonealnom dijalizom i 7,4 mg na sat osmotskom diurezom. Ti rezultati upućuju na prednost hemodijalize pred ostale dvije metode i to, kako kažu autori, za faktor 12 odnosno 20. Srednja vrijednost klirensa dobivena za period od 8 sati hemodijalize iznosila je 109 ml na minutu. Autori su mišljenja da sveukupna količina eliminiranog glutetimida kroz to vrijeme i brzo smanjivanje glutetimida u krvi također govore u prilog djelotvornosti te metode. Klirensi mjereni kod peritonealne dijalize stalno su bili manji od onih mjerenih za hemodijalizu, dok su klirensi za mokraću bili komparabilni klirensima kod peritonealne dijalize. Za čitavo vrijeme dijaliza autori nisu opazili nikakvih nepoželjnih nuspojava. Međutim, nakon 8 do 12 sati hemodijaliza može biti manje djelotvorna upravo zbog toga što se smanjuje koncentracija u krvi pa treba da opet prođe interval od nekoliko sati koji će omogućiti difuziju znatnijih količina glutetimida iz masnog tkiva u krv. Autori zaključuju da kombinaciju sve tri metode dijalize treba provoditi kod vrlo teških slučajeva otrovanja glutetimidom, jer i mala prednost sučacije svih triju metoda može spasiti život bolesnika.

Wright i Roscoe su prošle godine (1970) objavili rezultate konzervativnog liječenja 31 bolesnika otrovanog glutetimidom, dakle bez ikakve dijalize. Jedino aktivno liječenje bilo je ispiranje želuca sa 50% ricinusovim uljem (jer je glutetimid topljiv u mastima!) nakon čega su provodili samo intenzivnu suportivnu terapiju; ako je bilo znakova edema mozga ili kod edema papile davali su još i 500 ml 20%-tnog manitola putem intravenske infuzije kroz period od 20 minuta. Od 31 tako liječenog bolesnika 30 je preživjelo otrovanje, a umrla je samo jedna bolesnica koja je bila u drugoj ustanovi prethodno liječena forsiranom diurezom, a premještena k autorima 2 sata prije smrti. Komentirajući nedavno ta iskustva Wrighta i Roscoea ukazuje Comstock na vrijednost tog rada ističući da je onaj jedan slučaj otrovanja koji je završio smrtno potrebno zapravo isključiti iz grupe koju ti autori prikazuju, jer je samo mogao poslužiti kao primjer komplikacija koje nastaju zbog nepravilnog liječenja. Prema tome je zapravo u tom radu uspjeh konzervativnog liječenja čitave grupe doveo do 100%-tnog izliječenja.

Rezultate koji su slični rezultatima Wrighta i Roscoea iznijeli su iste godine (1970) Chazan i Garella na zasjedanju Američke akademije za kliničku toksikologiju: od 70 bolesnika preživjelo je 98,5% samo uz primjenu suportivnih mjera; jedan jedini koji je umro zapravo nije umro u akutnom stadiju otrovanja nego nekoliko dana kasnije kada su znakovi otrovanja već bili nestali. Pa i svih 28 otrovanih koje je Comstock tretirao konzervativno preživjeli su otrovanje makar je jedan imao izoelektrički elektroencefalogram, a jedan je uz 40 grama glutetimida uzeo i veliku količinu alkohola.

Comstock tvrdi da se djelotvornost forsirane diureze kod otrovanja glutetimidom potvrđuje i metaboličkim proučavanjima koja su pokazala da se samo 2% ingeriranog glutetimida izlučuje u mokraći [Keberle, H. i dr., *Experientia*, 18 (1962) 105]. Tankoslojnom kromatografijom ekstrakta mokraće bolesnika koji je uzeo 40 grama glutetimida Comstock ga je našao samo u tragovima. Comstock zaključuje da tehnike dijalize nemaju ni teoretske osnove budući da je glutetimid relativno netopljiv. Chazan i Cohen su i klinički nedavno potvrdili nedjelotvornost dijaliza kod akutnog otrovanja glutetimidom. Tzv. masna dijaliza može doduše prevladati ograničenja koja nameće

netopljivost glutetimida ali je ta tehnika još uvijek samo eksperimentalna, jer još uvijek ima za njezinu primjenu mnogo tehničkih teškoća.

Kadgod je riječ o prekomjernoj ingestiji nekog medikamenta treba uzeti u obzir i mogućnost sprečavanja daljnje resorpcije iz gastrointestinalnog trakta. Time bi se, kad je riječ o glutetimidu, ne samo odstranio ingerirani glutetimid nego bi se i prekinula njegova entero-hepatalna recirkulacija. Glutetimid je lagano kiselina, u masti topljiva supstancija čiji nedisociirani dio ovisi o pH lumena crijeva pa je njezin prolaz kroz membranu smanjen kad se povisi pH crijevnog sadržaja, a time i relativna količina nedisociiranog oblika [Schanker, L. S.: *Advanc. Drug Res.*, 1 (1964) 71]. Čini se da bi zbog toga resorpcija glutetimida i onog ingeriranog i onog iz bilijarnog trakta mogla biti smanjena na minimum alkaliziranjem sadržaja crijeva na vrijednost od pH 9,0 ili više. Štaviše, u alkalnoj otopini dolazi i do hidrolize glutetimida što je također prednost u ovom načinu liječenja [Weslowski, J. W., Blaug, S. M., Chin, T. F., Lach, J.: *J. pharm. Sci.*, 57 (1968) 811].

Kamisaka, Griffith, Leduc, Lipsky, Martin i Thayer su početkom ove (1971) godine objavili rezultate svojih ispitivanja o mogućnostima kliničke primjene tog koncepta liječenja otrovanja glutetimidom: njihova je zamisao bila da odrede da li in vivo može resorpcija glutetimida biti spriječena alkalnim pH otopinama, a da se kod toga ne nanese nikakvo oštećenje gastrointestinalnoj sluznici. Oni su izvršili kod tri psa s Thiry-Vellinom fistulom perfuziju sa 0,6 do 1,2 g glutetimida kod pH 6 i pH 9 pa su postigli kod višeg pH povećanu hidrolizu glutetimida i stvaranje 4-etil-4-fenil glutaramičke kiseline, hidrolizata koji se ne može resorbirati. Pa čak i kad se ne bi hidrolizom stvarao taj metabolit još uvijek bi smanjena resorpcija bila očita. Glutetimid se neznatno dijalizira pa se može ukloniti iz sluznice želuca ispirujući želudac tekućinom visokog pH. Tako bi tekućina mogla, dakle, ne samo ukloniti nešto glutetimida iz želuca nego bi čak i dijalizirala taj spoj natrag kroz sluznicu želuca. Prema svemu tome očito je da bi bilo korisno kod otrovanja glutetimidom vršiti perfuziju tankog crijeva otopinom visokog pH, jer bi se 1) tekućinom ispirao intestinalni lumen, 2) dijalizirao bi se glutetimid iz krvi u crijevo, 3) samo bi se manje količine tog spoja resorbirale zbog promjene u pH u lumenu, 4) stanovita bi se, iako mala, količina glutetimida hidrolizirala u spoj koji se ne može resorbirati, i 5) prekinula bi se enterohepatalna recirkulacija glutetimida. Iako nije posve riješeno do koje mjere može intestinalna sluznica podnositi alkalni pH ipak su eksperimenti Kamisake i sur. pokazali da je kod pH 9 alkaliziranje neškodljivo. Razumljivo je da kod toga ipak treba voditi računa o nepoželjnoj sistemskoj alkaloziji do koje u spomenutim eksperimentima na psima što su ih izveli ti autori nije došlo, jer se perfuzija vršila na ograničenom dijelu crijeva.

U jednom od najnovijih brojeva časopisa *New England Journal of Medicine* opisuju Rosenbaum, Kramer, Raja i Boreyko novi način liječenja akutnog otrovanja medikamentima upotrebom »hemoperfuzije s pomoću smola«. Utu svrhu je upotrebljen Amberlite XAD-2, smola bez naboja polistirenske makroretikularne strukture s velikim kapacitetom apsorpcije visokomolekularnih supstancija topljivih u mastima. Od 4 bolesnice u kome liječene tom smolom jedna je bila otrovana glutetimidom. Došlo je do znatnog poboljšanja tako da se ta metoda pokazala mnogo boljom od hemodijalize.

DeMyttenaere, M., Schoenfeld, L., Maher, J. F., Treatment of Glutethimide Poisoning. *J. A. M. A.*, 203 (1968) 885. – *Wright, N., Roscoe, P.*: Acute Glutethimide Poisoning. Conservative Management of 31 Patients. *J. A. M. A.*, 214 (1970) 1704. – *Chazan, J. A., Garella, S.*: Acute Glutethimide Intoxication: A Prospective Study of 70 Cases Treated Without Hemodialysis. *Clin. Toxic. Bull.*, 1 (1970) 11. – *Comstock, E. G.*: Glutethimide Intoxication. *J. A. M. A.*, 215 (1971) 1668. – *Chazan, J. A., Cohen, J. J.*: Clinical Spectrum of Glutethimide Intoxication: Hemodialysis Reevaluated. *J. A. M. A.*, 208 (1969) 837. – *Kamisaka, Y., Griffiths, D. W., Leduc, L., Lipsky, M., Martin, H., Thayer, R.*: Inhibition of Glutethimide Absorption. *Arch. Toxikol.*, 28 (1971) 12. – *Rosenbaum, J. L., Kramer, F. S., Raja, R., Boreyko, G.*: Resin Hemoperfusion: a New Treatment for Acute Drug Intoxication. *New Engl. J. Med.*, 284 (1971) 874.

D. DIMOV, T. BERITIĆ