

VREDNOST LABORATORIJSKIH TESTOVA KOD PREGLEDA RADNIKA IZLOŽENIH OLOVU

M. STANKOVIĆ, S. MILIĆ

Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu »Dr Dragomir Karaiović«, Beograd

(Primljeno 28. travnja 1970)

Ispitivana je vrednost laboratorijskih testova na 317 radnika profesionalno izloženih olovu. Povećano izlučivanje olova, koproporfirina i delta-amino-levulinske kiseline (ALK) u mokraći bilo je evidentno.

Dokazano je da ispitivanje ALK predstavlja najosetljiviji test pogodan da definiše količinu metabolički aktivnog olova u organizmu. Koncentracije ALK stajale su u visokoj korelaciji s nivoima olova u mokraći ($r = 0,91$).

Zaključeno je da izračunavanje ALK na kreatinin (ALK-indeks) nema prednost pred jednostavnim izražavanjem ALK u mg/l ili u mg/100 ml mokraće.

U redovnoj kontroli radnika koji su po prirodi posla izloženi olovu postoje, naročito pri ambulantnom radu, izvesni problemi. Najvažnije je pitanje da li je ispitivanje nivoa olova u mokraći neophodno kad se zna da je on uplivisan od cirkulirajućeg olova, a sam postupak određivanja je prilično dugotrajan i relativno skup. Zatim, da li brzi i jeftini laboratorijski testovi, kao što su određivanje koproporfirina i delta-amino-levulinske kiseline (ALK), mogu po svojoj vrednosti zameniti ispitivanje olova u biološkim tečnostima.

Imajući u vidu potrebu zdravstvene kontrole radnika u samim fabrikama, neophodnost dobijanja rezultata u što kraćem roku i ostale specifičnosti ambulantnog rada, pristupili smo razmatranju gore navedenog problema. Studirajući nama dostupnu literaturu, naše dosadašnje rezultate i najnovija istraživanja koja smo nedavno sproveli, došli smo do određenih zaključaka, koji su, svakako, interesantni i korisni za praktičan, svakodnevni rad na kontroli radnika eksponovanih olovu.

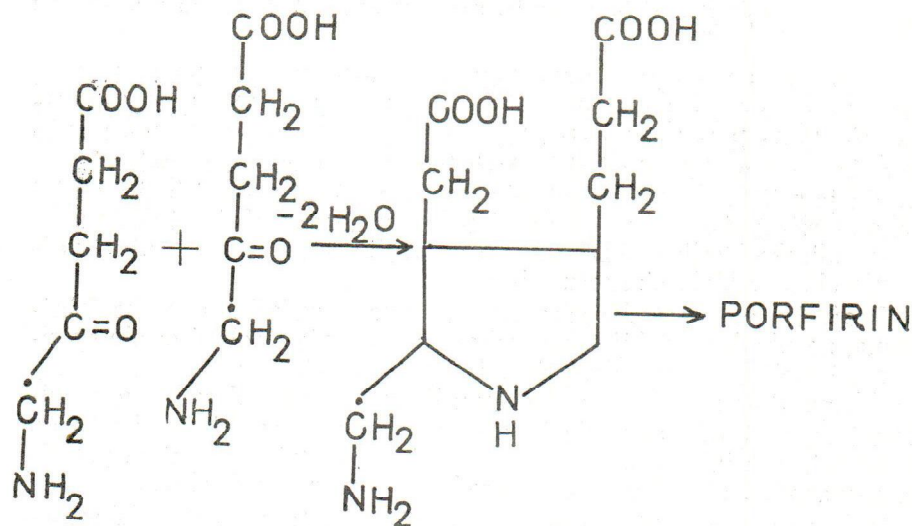
Razmotrimo, u opštim crtama, neke od najčešće korišćenih laboratorijskih testova:

Olovo u mokraći – Olovo se izlučuje iz organizma mokraćom i fecesom. Ispitivanje olova u mokraći ima danas svoju određenu vrednost,

dok sam feces nema veći značaj u rutinskim pregledima. Kod neekspozovanih osoba izlučivanje mokraćom varira od 0,010–0,080 mg/l (1). Nivo olova u mokraći se brzo povećava, čak i pri umerenoj apsorpciji. Prema *Elkinsu* (2) nivo pri umerenoj ekspoziciji može za nekoliko nedelja od normalne prosečne količine od 0,030 mg/l da poraste na 0,150 mg/l. On smatra da su nivoi između 0,150 i 0,200 mg/l »granična linija«, a da su nivoi iznad 0,200 mg/l indikator opasne ekspozicije. Drugi autori, uključujući *Eglia* (3) i *Lyncha* (4) slažu se u tome da 0,150 mg/l predstavlja »donji nivo ekspozicije«. Analiza olova u mokraći još se uvek najčešće koristi za evaluaciju ekspozicije i apsorpcije olova, naročito tamo gde postoje dobro opremljene laboratorije i uvežbano osoblje.

Koproporfirin – Danas je već utvrđena činjenica da ispitivanje koproporfirina u mokraći ima veliku vrednost u prevenciji radnika izloženih olovu. Višestruko povećanje koncentracije koproporfirina je znak rane reakcije organizma, koji ipak, moramo to istaći, nije apsolutno specifičan za olovo. Mnogi autori su dokazali paralelizam visokog stepena između pojave povećane koproporfirinurije i nivoa olova u mokraći i krvi (5–8), kao i ALK u mokraći (9–12). Koproporfirinurija, s druge strane, ne stoji u korelaciji s pojavom kliničkih znakova trovanja.

Delta-amino-levulinska kiselina – Iz literature je poznato delovanje olova na metabolizam hemoglobina i uloga ALK u ovoj sintezi. ALK se označava kao prethodnik porfobilinogena, koji dalje daje protoporfirin IX, a ovaj sa gvožđem hem, koji predstavlja prostetičnu grupu hemoglobina. Na prikazanoj shemi (sl. 1) vidi se princip Knorrove kon-



Sl. 1. Princip Knorrove kondenzacije

denzacije, po kojoj dve molekule d-ALK daju jednu molekulu porfobilinogena. Olovo ometa ovu kondenzaciju blokirajući aktivnost enzima, dehidrataze d-ALK, tako da se kondenzacija odigrava u smanjenoj količini, što dovodi do povećanja količine neiskorišćene ALK u krvotvornim organima, pa se ALK pojavljuje u znatnim količinama u krvi i mokraći.

Radovi mnogih autora, navedimo neke od njih (8-15), pokazali su da je određivanje ALK u mokraći osetljiv indikator za kontrolu osoba izloženih olovu. Ovaj test je relativno brz, osetljiv i stoji u dobroj korelaciji s ostalim laboratorijskim parametrima i kliničkim znacima.

MATERIJAL I METODE

U cilju praktične potvrde iznetih zapažanja obradili smo laboratorijske nalaze olova, koproporfirina i ALK u mokraći kod 317 radnika koji su po prirodi svog posla izloženi dejstvu olova. Sva ispitivanja obavljena su iz istog uzorka mokraće. Te nalaze smo uporedili s odgovarajućim nalazima u 40 radnika koji nisu bili izloženi olovu i koji su u našem radu predstavljali kontrolnu grupu. Takođe smo izvršili statističku obradu rezultata eksponovane grupe radnika tražeći međusobnu zavisnost ovih parametara.

Olovo u mokraći određivano je polarografskom metodom (16). Koproporfin u mokraći određivan je kvantitativno, spektrofotometrijskom metodom (17). Po ovoj metodi koproporfin se prvo izdvaja eternom ekstrakcijom iz mokraće, pa se iz opranog eternog sloja ekstrahuje koproporfin razblaženom HCl.

Sadržaj ALK u mokraći određivan je metodom s izmenjivačima jona (18).

Pri obradi rezultata posebnu smo pažnju posvetili radu *Huzla* i saradnika (19), koji preporučuju da se ocenjivanje delovanja olova treba da vrši pomoću ALK-indeksa, a ne pomoću ALK izražene u miligramima na određenu zapreminu mokraće. Oni iznose da izračunavanje ALK-indeksa (odnos ALK prema kreatininu) povećava već poznatu specifičnost ovog testa, naročito u odnosu na greške koje potiču od različite gustine mokraće. Stoga smo u obradi našeg materijala uključili i obradu ALK, kako količinu dobijenu u mg/l mokraće, tako i ALK izraženu po gramu kreatinina (tzv. ALK-indeks).

REZULTATI I DISKUSIJA

U tablici 1 izneti su rezultati aritmetičkih sredina olova, koproporfirina, ALK u mg/l i ALK-indeksa za kontrolnu i eksponovanu grupu.

Aritmetičke sredine ispitivanih parametara bile su znatno više kod eksponovanih radnika i ukazivale su na to da su ispitivani radnici stvarno izloženi nepoželjnim koncentracijama olova. Poređenje aritmetičkih

Tablica 1.

Ispitivanje	Arit. sredine, mg/l			Kreatinin g/l	ALK-indeks
	Olovo	K-porf.	ALK		
Kontrolna grupa (40)	0,040	0,049	1,80	1,34	1,46
Eksponovana grupa (317)	0,337	0,649	46,60	1,38	35,60

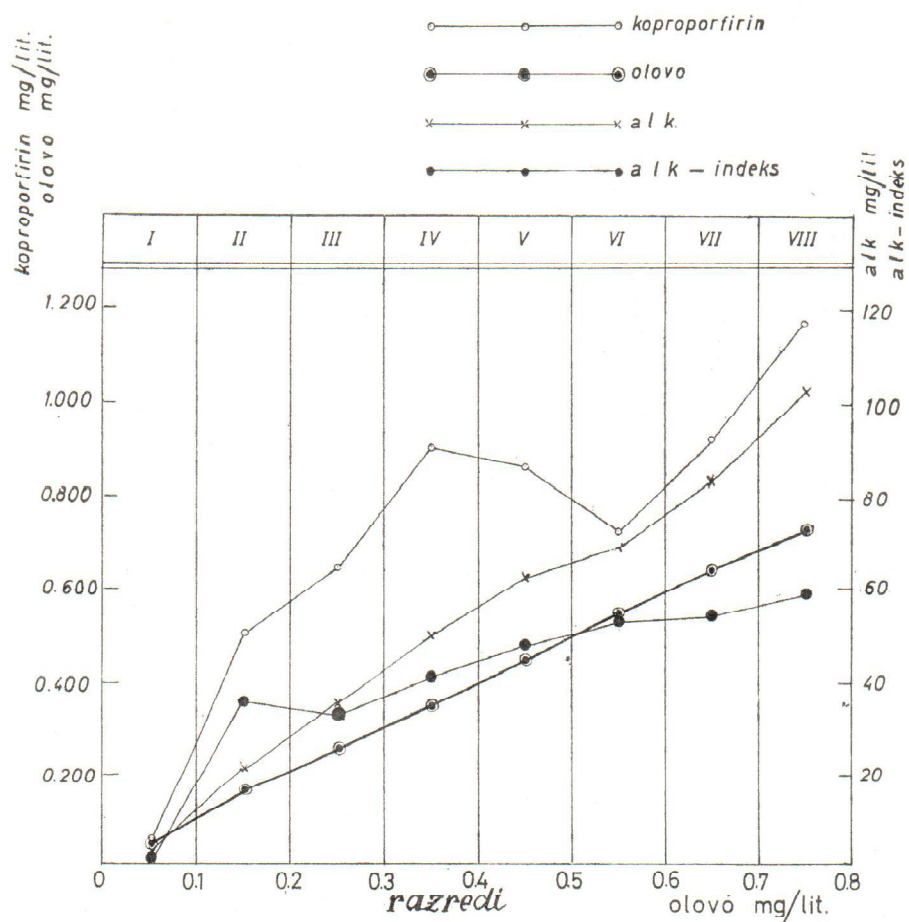
sredina (tablica 2) olova, koproporfirina, ALK i ALK-indeksa kontrolne grupe prema eksponovanoj grupi radnika pokazuje da najveći odnos povećanog izlučivanja postoji kod ALK (1:25,5). To je jedan od dokaza da određivanje ALK u mokraći ima veliku vrednost u ocenjivanju dejstva olova na humani organizam. Posmatrajući samo aritmetičke sredine vidi se da izračunavanje ALK-indeksa nema nikakvu prednost pred jednostavnim načinom izražavanja ALK u mg/l.

Tablica 2.

Analize	Odnos arit. sredina, kontrolna: ekspono- vana grupa
Olovo	1 : 8,6
Koproporfirin	1 : 13,2
ALK	1 : 25,5
ALK-indeks	1 : 24,4

Svi pojedinačni nalazi koproporfirina, ALK i izračunatog ALK-indeksa za eksponovanu grupu razvrstani su po klasama - razredima u odnosu na olovo u mokraći. Na sl. 2 grafički su prikazane po razredima grupisane srednje vrednosti za koproporfirin, ALK i ALK-indeks prema odgovarajućim sredinama razreda olova. Krivulja na grafikonu koja predstavlja olovo u mokraći dobijena je unošenjem stvarne srednje vrednosti olova naših ispitanika u sredinu svakog razreda od 0 do 0,800 mg/l. Interval između razreda iznosio je 0,100 mg Pb/l mokraće.

Interpretirajući rezultate dobijene ovako grubom obradom, može se konstatovati da se uporedo s povećanjem sadržaja olova u mokraći eksponovanih radnika povećava i sadržaj izlučenog koproporfirina i ALK. Grafički izraženo, izlučivanje ALK stoji u pravilnijem odnosu prema olovu nego koproporfirin. U sadašnjem trenutku nije moguće objasniti tok krivulje koproporfirina jer je za egzaktno objašnjenje neophodno da se ispitivanje izvrši na znatno većem broju ispitanika. Izračunan ALK-



indeks se takođe povećava s porastom nivoa olova, ali – čini nam se – ne tako ravnomerno, naročito za koncentracije olova iznad 0,400 mg/l, kao ALK izražena u mg/l mokraćc.

Da bismo verodostojno interpretirali te rezultate, pristupili smo izračunavanju koeficijenta korelacije za koproporfirin, ALK i ALK-indeks u odnosu na sadržaj olova u mokraći.

Koeficijent korelacije (r) za koproporfirin iznosio je 0,74 i s obzirom na to da je $P < 0,01$, zaključujemo da postoji značajna korelacija u pojavi izlučivanja olova i koproporfirina.

Koeficijent korelacije (r) za ALK iznosio je 0,91 a $P < 0,01$, što znači da postoji vrlo značajna korelacija u pojavi izlučivanja olova i ALK.

Koeficijent korelacije (r) za izračunan ALK-indeks dao je vrednost 0,85 a $P < 0,01$, što znači da je za ALK-indeks dobijena niža, ali još uvek vrlo značajna korelacija.

Dobijeni rezultati za koproporfirin potvrdili su već ustaljeno mišljenje da je ispitivanje koproporfirina u mokraći vredan test za ocenu ekspozicije olovu i da se s povećanjem nivoa olova povećava i sadržaj koproporfirina u mokraći mada apsolutna korelacija za pojedinačne slučajeve nije visoko izražena (5).

Naši rezultati, isto kao i nalazi stranih autora, ukazuju da za procenu uticaja olova na humani organizam ispitivanje ALK ima veliki značaj i da je određivanje ALK u mokraći uistinu vrlo osetljiv indikator kod ekspozicije olovu. Budući da postoje vrlo visoke korelacije između Pb i ALK u mokraći, očigledno je da ispitivanje sadržaja ALK zajedno s određivanjem koproporfirina može korisno da posluži u kontrolnom pregledu pri ambulantnom radu u fabrikama, a da skupa i dugotrajna analiza olova nije neophodna.

Izražavanje ALK kao ALK-indeksa nema veću dijagnostičku vrednost od jednostavnog izražavanja ALK u mg/l. Naprotiv, statistička obrada naših rezultata daje izvesnu prednost uobičajenom načinu izračunavanja ALK u mg/l ili u mg/100 ml mokraće. Ti nalazi idu u prilog pretpostavci *Craméra* (20) koji smatra da uticaj metaboličke aktivnosti olova ima veći efekat na koncentraciju ALK u mokraći nego na koncentraciju mokraće u bubrezima.

ZAKLJUČAK

Ispitivanje vrednosti laboratorijskih testova urađeno je kod 317 radnika koji su po prirodi posla bili izloženi dejstvu olova.

Kod ispitivanih radnika bilo je evidentno povećano izlučivanje olova, koproporfirina i delta-amino-levulinske kiseline (ALK) u mokraći.

Dobijeni rezultati potvrdili su već ustaljeno mišljenje: da je koproporfirin u mokraći vredan laboratorijski test za ocenu ekspozicije olovu.

Također je potvrđena i još jednom istaknuta velika vrednost ispitivanja ALK u mokraći, koja se pokazala kao vrlo osetljiv indikator kod povećane ekspozicije olovu.

Po dobijenim rezultatima ispitivanja i iskustvima drugih autora može se tvrditi da jednostavni i prilično brzi laboratorijski testovi ispitivanja koproporfirina i ALK mogu s uspehom da se koriste u kontroli zdravstvenog stanja radnika pri ambulantnom radu i da skupa analiza olova nije potrebna.

Izražavanje ALK kao ALK-indeksa (ALK u mg/l prema kreatininu u g) nema nikakvu prednost pred jednostavnim izražavanjem ALK u mg/l ili u mg/100 ml mokraće.

Literatura

1. *Tompset, S. L., Anderson, A. B.*: Biochem. J., 29 (1935) 1851.
2. *Elkins, H. B.*: The Chemistry of Industrial Toxicology, John Willey and Sons, N. Y., 1959.
3. *Egli, R.* i saradnici: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957) 1171.
4. *Lynch, J. G. B.*: Canad. med. Assoc. J., 60 (1949) 495.
5. *Stanković, M.* i saradnici: 13th Intern. Congress Occup. Health, N. Y., 368, 1960.
6. *Shiels, D. O.*: Med. J. Austr., 2 (1953) 171.
7. *Chisholm, J. J., Harrison, H. E.*: J. Clin. Invest., 35 (1956) 1131.
8. *Haeger-Aronsen, B.*: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 12 (1960) Suppl. 47.
9. *Gattner, H., Schrantz, G.*: Dtsch. Med. Wschr., 89 (1964) 1027.
10. *Kretser, A. J. de, Waldron, H. A.*: Brit. J. industr. Med., 20 (1963) 35.
11. *Cramér, K., Selander, S.*: Brit. J. industr. Med., 22 (1965) 311.
12. *Djurić, D.* i saradnici: Med. Lavoro, 57 (1966) 161.
13. *Holmqvist, I.*: Schr. Ges. Dtsch. Metallhütten Bergleute, 7 (1960) 115.
14. *Buckup, H., Mappes, R.*: Zblt. Arb. Med., 12 (1962) 293.
15. *Stanković, M.* i saradnici: 21st Intern. Congress of IUPAC, Prague, Abstracts of paper, T-12, 1967.
16. *Stanković, M., Petrović, Lj.*: Priručnik za laboratorijsku dijagnostiku profesionalnih oboljenja i trovanja, Beograd, 1960.
17. *Askevold, C.*: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 3 (1951) 318.
18. *Mauzerall, D., Granick, S.*: J. Biol. Chem., 219 (1956) 435.
19. *Huzl, F.* i saradnici: Prac. lek., 20 (1968) 344.
20. *Cramér, K., Selander, S.*: Brit. J. industr. Med., 24 (1967) 283.

Summary

THE VALIDITY OF LABORATORY TESTS IN THE EXAMINATION OF LEAD EXPOSED WORKERS

The validity of laboratory tests was tested on 317 workers occupationally exposed to lead. The increase in urinary elimination of lead, coproporphyrin and delta-amino levulinic acid (ALA) was evident.

The determination of ALA proved to be the most sensitive test, suitable to define the quantity of metabolically active lead in the organism. ALA concentrations were highly correlative with urinary lead levels ($r = 0.91$).

It is concluded that the determination of ALA to creatinine ratio (ALA index) has no advantage over the simple expression of ALA in mg/l or in mg/100 ml urine.

Dr. Dragomir Karajović
Institute of Occupational Health
and Radiological Protection, Belgrade

Received for publication
April 28, 1970.