

## Otrovanja kantaridama

Kantaride ili španjolske muhe su vrsta kukaca iz reda *Coleoptera*, porodica *Meloidae*, od kojih je, smatra se, čak oko 2000 specijesa s aktivnom tvari, kantaridinom. Među tim specijesima *Mylabris cichorii* sadrži najveći postotak kantaridina, ali je najpoznatija specijes po kojoj je aktivna tvar i dobila ime – *Cantharis vesicatoria*. Od ostalih specijesa poznata je i *Epicauta vittata* koje je vrlo mnogo u ljetnim mjesecima u SAD, naročito u zapadnim državama, gdje živi kao parazit na krumpiru pa je opasni poljoprivredni nametnik. Od smravljenih insekata pravi se prašak koji sadrži obično manje od 0,6% aktivne tvari kantaridina, što ga je 1810. g. izolirao Robiquet. Kantaridin je anhidrid jednostavne aromatske kiseline, kantaridinske kiseline, koja pravi biološki aktivne topljive soli s alkalijama. Sama kiselina je topljiva samo u mastima, eteru i alkoholu. Po svom fiziološkom učinku kantaridin je plikavac ili vesikans pa je zbog toga vrlo jaki iritans sluznice gastrointestinalnog trakta. Smatra se da je letalna doza kantaridina 10 mg, ali su već opisana dva slučaja kod kojih su otrovani ostali na životu uprkos ingestije doze od 75 mg (Oaks, W. W., i sur.: Arch. intern. Med., 105 [1960] 574). Čini se da su i otrovanja kantaridama poznata već od Hipokrata, jer je navodno on zagovarao njihovu upotrebu u liječenju »vodene bolesti«. Kod laika je kantaridin poznat kao afrodizijak, pa je u tom smislu u narodu mnogih zemalja važio kao »ljubavni napitak«. Smatra se da je kao afrodizijak bio poznat u Grčkoj u prvom stoljeću naše ere i da ga je kao afrodizijaka preporučivao i sam Dioskurid. Najviše se upotrebljavao u 18. stoljeću kada je navodno pomogao i Ljudevitu XV i Ferdinandu Katoličkom u njihovim »bračnim dezinteresiranostima«. Nije, dakle, čudo da je afrodizijačna reputacija kantarida zaostala čak i u naše vrijeme, makar se u najranijim eksperimentima na životinjama registriranim uopće u medicinskoj literaturi (Robertson, J.: A Practical Treatise on the Powders of Cantharides, Mundell Doig & Stevenson, Edinburgh, 1960) moglo dokazati samo njihovo toksičko djelovanje s prijačizmom kao terminalnim simptomom. Jedina legalna upotreba kantarida danas je u eksperimentalnom proučavanju njegovog djelovanja kao vesikansa i to zapravo za liječenje veruka vulgaris. Međutim, kod toga treba imati na umu da i perkutanom resorpcijom može doći do sistemnih toksičnih učinaka pa bi to mogla biti velika opasnost za eventualnu terapijsku upotrebu kantarida. Zanimljivo je da je unatoč toga nedavno Munsen (Munsen, J.: J. Urol., 96 [1966] 459) primijenio kantaride u liječenju 222 bolesnika s bilharcijskom kalcifikacijom sluznice mokraćnog mjehura pa je navodno vidio dobar učinak čak kod 174 (80%) bolesnika pa preporuča upotrebu kantarida za liječenje intersticijalnog cistitisa. Danas se kantaride ne upotrebljavaju više niti u veterinarskoj medicini, jer su opaženi toksički nefritisi i renalne insuficijencije kao česte komplikacije.

Simptomi otrovanja kantaridinom su stomatitis s vrlo jakom salivacijom, zatim pojava mjehunića u orofarinksu, nauzeja, povraćanje, grčevite boli u trbuhu, krvavi proljevi i kao najizrazitiji simptom polakisurija s tenezmima, dizurijom i hematurijom, jer se otrov izlučuje u mokraći. Terminalni znakovi i simptomi su prijačizam, kardiorespiratorni kolaps, koma. Kantaridin je direktni nefrotoksički otrov pa uzrokuje glomerularnu i tubularnu nekrozu bez afekcije intersticija. Već je 1922. g. Melen (Melen, D. R.: Urol-Cutaneous Rev., 72 [1922] 337) objavio endoskopske nalaze kod bolesnika s akutnim otrovanjem kantaridama. On je opisao izraziti hemoragični buloz-

ni edem mokraćnog mjehura. Prema podacima što se mogu naći u publikacijama iz posljednje 4 godine dosada je u svjetskoj medicinskoj literaturi objavljeno u svemu 35 slučajeva akutnog sistemnog otrovanja kantaridama. Među tim publikacijama treba naročito istaknuti već spomenutu iz nešto ranijeg vremena (1960) Oaksa i sur. u kojoj su, između ostalog, prikazani i rezultati biopsije bubrega: nađeno je da glomeruli sadrže nabrekle endoepitelne i epitelne stanice s granuliranom i vakuoliziranom citoplazmom, da su bazalne membrane također nabrekle, a da Bowmanova kapsula i tubuli sadrže amorfnu eozinofilni debrisi, da su tubuli degenerirani i slijepljene tubularne stanice i da, konačno, ima područja potpune tubularne degeneracije u kojima se više ne razaznaje uopće nikakva struktura. Tad su opažena i mikroskopska krvarenja u jetri, plućima i miokardu.

Presto i Muecke opisuju vlastiti slučaj otrovanja kantaridama dodajući tako popisu od 35 dosada zabilježenih, još jedan, 36. Bolesnik je 20-godišnji mladić koji je u jednom hipijejskom društvu dobio kapsulu s praškom za koji mu je rečeno da je seksualni stimulans. Drug koji mu je taj prašak dao kasnije je priznao da je riječ o španjolskim muhama. Dva sata nakon što je progutao kapsulu s praškom osjetio je naglo grčevite bolove u trbuhu i mučninu, a nakon toga je počeo povraćati krvlju tingirani želučani sadržaj. U isto vrijeme imao je i česti nagon na mokrenje, dizuriju i hematuriju, a ubrzo zatim i krvave proljeve, a tada je opazio i bolne mjehuriće na vanjskom spolovilu. U jednoj je bolnici dobio magnezijev hidroksid zbog nauzeje i poslan je bio kući. Međutim, kako mu je mokrenje postalo i vrlo bolno s krvavom mokraćom i dalje persistirala došao je u sadašnju bolnicu, na hitni odjel, 18 sati nakon ingestije otrova. Kod fizikalnog pregleda ustanovljene su upaljene bule na glansu penisa, na samom penisu te na skrotumu, a sam meatus uretre bio je također upaljen. Među laboratorijskim podacima zabilježena je leukocitoza od 15.000 s normalnom diferencijalnom formulom, normalna ureja i posve lagano povišeni bilirubin u serumu, ali su jetreni enzimi bili u granicama normale. U mokraći je postojala makrohematurnija, s jakom proteinurijom a u sedimentu masa eritrocita. Kroz 24 sata izlučivao je mokraćom 1,8 g proteina. Bolesniku je davana samo bistra tekućina peroralno, a k tome i 3000 ml tekućine intravenski kroz 25 sati. Intravenski pijelogram pokazivao je nepravilnosti stijenke mokraćnog mjehura, koje su ukazivale na multiple defekte punjenja. Prvi uzorak izmokrenog urina sadržavao je doista buloznu leziju dugu 4 cm. Bolesnik se brzo oporavljao pa je pregled mokraće 5. dana boravka pokazivao u sedimentu još 2-3 eritrocita po vidnom polju, pa je već sutradan otpušten iz bolnice.

Autori ne spominju kod prikazanog slučaja nikakvo specifično liječenje, jer je ono samo suportivno. U raspravi o liječenju autori doduše spominju ispiranje želuca i upotrebu demulcenata, makar nije posve jasno da li je kod jakog iritansa kakav je kantaridin posve bezopasno provođenje ispiranja želuca. Taj bi zahvat inače, kod drugih otrovanja iritansima (npr. korozivima) bio zapravo kontraindiciran. Glavni smisao ispiranja treba shvatiti kao mjeru kojom se eventualno zaostala još neresorbirana količina otrova uklanja iz organizma. Nikakve masnoće se ne smije u to vrijeme dati, jer masti i ulja ubrzavaju resorpciju. Nekada se preporučivalo davanje alkalija, jer se lužina kombinira s kiselinom tvoreći topive soli, ali, kako je prije istaknuto, te soli ostaju biološki aktivne! Glavni način liječenja je davanje velikih količina tekućine parenteralno da se razrijedi izlučivani kantaridin. Ako je potrebno može se zbog bolova u mokraćnom mjehuru ordinirati i neki analgetik. Kod otrovanja kod kojih je uzeta vrlo velika količina otrova potrebno je odmah davati vazopresore, umjetno dišanje i traheotomiju.

Rosin, R. D.: Cantharides Intoxication, Brit. med. J., 4 (1967) 33. — Werlechi, W., Vietti, W. i Kulaponga, J. J.: Cantharidin Poisoning from Ingestion of a »Blister-Beetle«, Pediatrics, 39 (1967) 287. — Van Beukering, J. A.: Cantharidin Poisoning: Three Case Reports, Trop. Geogr. Med., 21 (1969) 30. — Presto, A. J., Muecke, E. C.: Dose of Spanish Fly, J. A. M. A., 214 (1970) 591.

D. DIMOV i T. BERIĆIĆ

## Akutno trovanje bakrom i bakrenim spojevima

Bakar je čovjek rano počeo koristiti, jer ga u prirodi ima i u elementarnom stanju, a inače su poznati njegovi minerali malahit, kuprit, halkopirit i druge sulfidne rude koje se nalaze kao primjesa željeznim rudama. Bakar je crvenkasto-smeđi, savitljiv i kovak metal s izvanrednim svojstvima električne i termalne provodljivosti koja je veća nego kod bilo kojeg poznatog metala izuzev srebra. Atomi broj mu je 29, atomska težina 63,54, talište mu je kod 1083° C, a vrelište kod 2310° C. Glavne slitine bakra su: 1) mjed koja sadrži uz bakar do 37% cinka, a već prema željenim svojstvima i druge elemente kao što su kositar, aluminij, željezo, mangan i nikal; 2) bronza tj. slitina s kositrom, a katkad i s drugim elementima kao što su cink, olovo, fosfor i nikal. Silikonska bronza sadrži 4–5% silikona; 3) ostale slitine za specijalne namjene kao što su one s visokom provodljivošću (sa srebrom, kadmijem i kromom), sa visokom snagom (s berilijem, kobaltom, niklom i silikonom), te one za izradu dijelova strojeva sa 0,5–1% telura. Ugrađivanje 10–30% nikla čini bakar rezistentnim na koroziju i prikladnim za varenje, te za cijevi i posude u kojima se pohranjuju korozivne tekućine. Za industrijsku upotrebu spominje se 1) izrada posuda za domaćinstvo, zatim izrada konzerva itd.; 2) u električnoj industriji u obliku finih rezistentnih žica; 3) u građevinarstvu za vodovodne i plinovodne cijevi, za pokrivanje krovova; 4) u izradi brončane boje u prahu; 5) za izradu insekticida, naročito za upotrebu u vinogradarstvu itd. (Browning, E.: Toxicity of Industrial Metals, II izd. Butterworths, London, 1969).

Kad je riječ o toksikologiji bakra treba razlikovati s jedne strane sam elementarni bakar tj. sam netopljivi metal i njegove slabo topljive spojeve, a s druge strane dobro topljive spojeve kao što je npr. vrlo poznati bakreni sulfat. Zbog netopljivosti odnosno slabe topljivosti vjerojatno su nastala neslaganja i zablude u nazorima o otrovnosti bakra i njegovih spojeva. U prvom redu podaci o netopljivosti se odnose na netopljivost u vodi neutralne reakcije, a ne o topljivosti u tekućinama drugačije reakcije, bilo alkalne ili kisele, te u biološkim tekućinama. Tada se već može govoriti i o topljivosti samog metala, a kamo li ne njegovih spojeva.

Kontaminacija hrane ili pića bakrom kao uzrok trovanja poznata je već gotovo 200 godina, dakle, u vrijeme kad je 18. stoljeće obilovalo posuđem koje je sadržavalo bakra i olova. Prvi smrtni slučaj takvog trovanja bakrom zabilježio je 1785. god. Thomas Percival (cit. Nicholas) u Manchesteru kod 17-godišnje djevojke koja je jela kiselu hranu jako kontaminiranu bakrom iz posuda. Od onda se redaju, doduše sporadična i rijetka, opažanja sličnog trovanja bakrom iz kontaminirane hrane. Kad se uvidjelo da bakar može biti vrlo opasan u dodiru s kiselim sastojcima hrane započelo se svrsishodnim kositrenjem bakrenog suđa, ali je i ta zaštita često bila nedostatna, jer su kiseline otapale ne samo kositar već ispod njega i bakar. Tako su protumačena trovanja, npr. devetero djece u jednoj školi gdje su djeca kod ručka jela kompot od jabuka kuhanih u bakrenoj posudi. U jednoj američkoj vojnoj bazi su vojnici pili sok od grejpa iz posrebrene kaleža čija je unutrašnja površina bila korodirana, pa je umjesto sa srebrom kiseli sok bio u kontaktu s bakrom: sok je sadržavao 830–840 ppm bakra, a pH mu je iznosio 3,1. Kod jednog primanja uz piće koktela (»coctail party«) od 15 osoba otrovalo se 10 kojima je koktel serviran iz posrebrene mješalice čija je unutrašnja površina bila korodirana; izračunato je da su otrovane osobe uzele oko 5–32 mg bakra svaka [Wyllie, J.: Am. J. Publ. Hlth., 47 (1957) 617]. Pa i samom vodom koja je prolazila kroz bakrene cijevi došlo je u nekim slučajevima do trovanja bakrom. Tako je 1951. g. Griffin (cit. Nicholas) u Vel. Britaniji opisao epidemiju trovanja kada je pitka voda bila kontaminirana bakrom iz korodiranog bojlera. Slično trovanje zabilježeno je i 1956. god.: petorica radnika jedne tvornice otrovala su se vodom iz plinskog kotlića koja je stajala preko noći; ugrijanu vodu iz tog kotlića su upotrijebili za priređivanje jutarnjeg čaja. Gotovo na vlas isto trovanje iz plinskog kotla za grijanje vode opisao je 1968. god. Nicholas. Tada je u kotlu voda prethodno stajala oko 48 sati. Sličnu epidemiju trovanja je prikazao 1960. god. i Le Van na jednom američkom razaraču, gdje su popravljajući jedan automat za pića zamijenili plastične i čelične cijevi za vodu bakrenim, a isto tako i cijevi kojima se u automat uvodio tekući ugljični dioksid. Budući da je zaporni ventil na sistemu koji je vodio

vodu bio neispravan, došlo je do prelaženja ugljičnog dioksida u sistem pitke vode, što je dovelo do otapanja bakra i jake kontaminacije pića s bakrom [Le Van, J. H.: Publ. Health Rep., 76 (1960) 334].

Možda je za suvremenu medicinu najzanimljivije trovanje bakrom u vrijeme hemodijalize. Takvo je trovanje prvi put opisano 1968. god. u SAD i ponovno ujesen 1970. god. (Manzler i Schreiner). Kontaminacija kupelji za dijalizatu bila je uzrokovana bakrom, otopljenim iz bakrenih cijevi iz automata za izradu dijalizata kad se iscrpio dezionizirajući sistem dopuštajući ulaz kiseloj vodi u napravu. Kod toga je došlo do teškog kliničkog sindroma s akutnom hemolitičnom anemijom.

Treba, međutim, ipak istaknuti da je većina akutnih peroralnih trovanja bakrom u hrani bila blažeg oblika, uglavnom s gastrointestinalnim simptomima. Budući da je među tim simptomima povraćanje dominantno, dolazi kod većine otrovanih i do samoozliječenja. Vjerojatno je, međutim, da se golema većina takvih trovanja uopće ni ne prepoznaju, jer se izgubi u masi drugih »trovanja hranom« tj. tzv. alimentarnih toksikoinfekcija.

Drugačije je to ipak s najraširenijim bakrenim spojem, bakrenim sulfatom ili modrom galicom. Ta vrlo dobro topljiva bakrena sol, koja se nekada upotrebljavala čak i kao lijek, npr. kao adstringens, zatim kao emetik, kao sredstvo za ispiranje tuberkuloznih fistula, kao sredstvo za ispiranje fosfornih opekotina itd., poznatija je kao otrov nego sam metal bakra. Doduše i za nju se ponekad tvrdi da je »slabo otrovna, jer djeluje promptno emetički«, ali se danas sve više gomilaju iskustva koja govore ne samo o jakom korozivnom djelovanju što ga imaju sve soli teških metala, nego i o vrlo opasnom hemolitičkom djelovanju.

Moeschlin je opisao smrtno trovanje otopinom bakrenog sulfata zbog irigacije tuberkulozne fistule kod 6-godišnjeg dječaka, a u literaturi se spominje i smrtno trovanje nakon aplikacije kreme s bakrenim sulfatom na ekcematoznu kožu. Nedavno su Holtzman i sur. [Holtzman, N. A., Elliot, D. A., Heller, R. H.: New Engl. J. Med., 275 (1966) 347] opisali trovanje bakrenim sulfatom kod njegove upotrebe za odstranjivanje debrisa s kumbustirane kože kod pet i pol godišnje djevojčice prije transplantacije kože. Međutim, ipak su suicidalna trovanja bakrenim sulfatom najčešća.

Zanimljivo je da je akutno trovanje bakrenim sulfatom relativno vrlo često u Indiji, pa se npr. u Delhiu računa da je jedna trećina svih slučajeva trovanja uzrokovana bakrenim sulfatom. [Chuttani, H. K., Gupta, P. S., Gulati, S., Gupta, D. N.: Am. J. Med., 39 (1965) 849]. Tako je npr. u jednoj bolnici u New Delhiu, 1961. god. bakreni sulfat među uzrocima trovanja bio na prvom mjestu. Bakreni sulfat je jeftin, lako se dobije, a uglavnom se upotrebljava kao poznati pesticid »modra galica«, zatim za izbjeljivanje rublja, odnosno u industriji kože. Kaže se da je to suicidalni otrov neimućnih ljudi u Indiji, ali se tamo bilježe i akcidentalna trovanja kod djece. Chuttani i sur. su 1964. god. izvršili opsežna klinička ispitivanja kod 48 odraslih bolesnika koja su bila akutno otrovana bakrenim sulfatom u New Delhiu. Većina bolesnika pripadala je dobnim grupama između 16 i 25 godina. Od 48 slučajeva 7 je bilo smrtno. Chuttani i sur. nisu našli korelacije između količine bakrenog sulfata koja je progutana i koncentracije bakra u serumu, ali je, čini se, postojala neka korelacija između ingerirane količine i vrijednosti bakra u čitavoj krvi. Opažanja Chuttania i sur. su do sada po broju otrovanih najvrednija zapažanja opisana u svjetskoj literaturi. Doza uzetog otrova kod njihovih bolesnika varirala je između 1 i 28 g. Otrovi su u obliku kristala ili praška bio uzeti s vodom. Incidencija različitih kliničkih simptoma prikazana je na tablici. Razumljivo je da su, kao i kod peroralnih trovanja drugim solima teških metala, najizraženiji bar u prvim satima pa i danima akutnog trovanja, gastrointestinalni simptomi. U kazuistici Chuttania i sur. najčešći simptom bio je metalni okus s nauzeom, povraćanjem i osjećajem pečenja u epigastriju. Povraćeni materijal bio je zelenkasto obojen. Epizoda povraćanja bilo je od 2-10; u prvih nekoliko epizoda povraćanja povraćeni sadržaj bio je još i plavkast. Povraćanje je obično prestajalo nakon ispiranja želuca makar su nakon tog nauzeja i anoreksija perzistirali. Drugi po učestalosti simptom bili su proljevi, zabilježeni kod 14 od 48. Javljali su se obično već prvog ili drugog dana, a trajali su maksimalno jedan dan. Samo jedan od 48 bolesnika imao je jasnu melenu. Uzrok gastrointestinalnih simptoma smatra se da je oštećenje sluznice bakrenim sulfatom. Ispitivanje želučanog soka izvr-

šeno kod 20 bolesnika trećeg ili četvrtog dana pokazivalo je prisustvo krvi kod svih bolesnika i smanjenje slobodnog i totalnog aciditeta kod 10. Rendgenska pretraga želuca izvršena za vrijeme drugog tjedna bolničkog liječenja kod 16 bolesnika nije pokazivala rendgenoloških znakova oštećenja sluznice želuca, čemu je razlog mogao biti i brzo iscjeljenje defekata. Želučana sluznica bolesnika koji su umrli od otrovanja bila je obojena zeleno, a pokazivala je površne i duboke erozije. U tankom crijevu bila se nađena područja krvarenja. Mikroskopska pretraga želuca otkrila je krvarenja i u sluznici, a isto tako i edem i kongestiju krvnih žila u submukozi; bili su opaženi i vrijedovi mukoze.

Žutica se pojavila kod 11 bolesnika (23%), a gotovo uvijek se pojavila ili drugog ili trećeg dana od otrovanja. Kod otrovanih koji su umrli žutica se postepeno povećavala sve do smrti, ali je kod drugih bolesnika trajala samo 2–5 dana. Chuttani i sur. dijele te bolesnike u dvije grupe. U prvoj grupi koja se sastoji od 5 bolesnika žutica je bila jaka, jetra povećana i bolna, a srednja vrijednost serumskog bilirubina iznosila je 11,2 mg na 100 ml, dok su rezultati testova jetrenih funkcija pokazivali centrilobularnu nekrozu i bilijarnu stazu. Kod jednog umrlog bolesnika je pretraga jetre otkrila teške histološke promjene. U drugoj grupi koja se sastojala od 6 bolesnika žutica je bila blaga, a jetra se ili nije pipala ili se tek nešto malo pipala, ali nije bila bolna. Rezultati funkcionalnih ispitivanja jetre bili su unutar normalne granice, ali je broj retikulocita bio znatno povišen ili je pak bila prisutna hemoglobinurija. Kod tih bolesnika je biopsija uzoraka jetre pokazivala normalnu histologiju. Pa ipak je i u toj grupi jedan bolesnik umro, a njegova mikroskopska pretraga jetre pokazivala je dilataciju sinusoida i centralnih vena. U prvoj grupi čini se, prema Chuttaniu i sur., je glavni uzrok žutice bila toksička lezija jetre, dok je u drugoj grupi uzrok žutice bio intravaskularna hemoliza. Chuttani i sur. navode i treću grupu od 8 bolesnika kod kojih nije bilo žutice, a serumski bilirubin je bio unutar normalnih granica, ali je urobilinogen bio znatno povišen, a povišen je bio i broj retikulocita. Biopsija jetre u tim slučajevima nije pokazivala patoloških promjena. Hemolitička reakcija kod tih slučajeva bila je vjerojatno tako blaga, da se nije odrazivala u povišenom serumskom bilirubinu.

Znatna oligurija bila je opažena kod 5 bolesnika, a anurija kod 13. Anurija se pojavila 24–48 sati nakon ingestije bakrenog sulfata, a trajala je 12–36 sati kod bolesnika koji su preživjeli otrovanje. Ureja u krvi bila je kod 7 bolesnika povećana i kretala se između 47 i 395 mg na 100 ml. Prije nastajanja anurije pa čak i nakon toga krvni tlak je ostao u granicama normale, što prema Chuttaniu i sur. znači da hipotenzija nije mogla biti uzrok oligurije odnosno anurije. Biopsija bubrežnog tkiva pokazivala je otok i nekrozu tubularnih stanica kod 2 bolesnika. Kod 4 bolesnika koji su umrli, bubrezi su makroskopski bili otečeni i kongestirani, a mikroskopski se vidila kongestija glomerula, nekroza i denudacija tubularnih stanica, a u nekim slučajevima bili su prisutni i hemoglobinski cilindri, što je, razumljivo, ukazivalo na hemolitički mehanizam. Međutim, postoji mogućnost da je bubrež mogao biti oštećen i direktnim djelovanjem bakra. Hipotenzija je bila zabilježena kod 4 bolesnika, što prema Chuttaniu i sur. treba tumačiti šokom, makar ti autori kažu da je uzrok šoka nepoznat. Navode kao mogućnost oligemiju koja je posljedica ekscitativnog povraćanja i proljeva, ali isto tako napominju da ima eksperimentalnih dokaza da bakreni sulfat ima i kardiotoksičko djelovanje na životinjama. Šok je bio znak loše prognoze, jer je od 4 otrovana sa šokom umrlo troje.

Hemoliza uzrokovana bakrenim sulfatom kao i uopće bakrom čini se da je najzanimljiviji fenomen akutnog otrovanja. Već je opetovano opažena ali je do sada malo radova koji su uspjeli objasniti točni mehanizam te hemolize. Najopsežnije proučavanje te hemolitičke anemije proveo je Fairbanks 1967., i u najnovije vrijeme Deiss, Lee i Cartwright iz Wintrobeove škole 1970. god., kod Wilsonove bolesti. Prema pisanju Fairbanksa prije njega su bile objavljene samo tri publikacije koje govore o hemolitičkoj anemiji izazvanoj bakrenim sulfatom. U slučaju kojega objavljuje taj autor riječ je o mladoj ženi koja je nehotično uzela nepoznatu količinu zasićene otopine bakrenog sulfata. Ispitivanja koja je taj autor proveo kod bolesnice, kod koje se pojavila akutna hemolitička anemija, pokazala su da bakreni sulfat penetrira u

intaktne eritrocite i sprječava glikozu inhibirajući G-6-PD. Bakreni sulfat in vitro ubrzava oksidaciju NADPH in vitro, a in vivo denaturira hemoglobin stvarajući Heinzova tjelešca i oksidirajući glutation.

Od 1940. god. je poznato oboljenje kod ovaca nazvano »enzootička žutica« koju su prvi put opisali Albiston i sur. u Australiji. Slično oboljenje moglo se izazvati kod ovaca i eksperimentalno peroralnim davanjem velikih količina bakra. Kod toga ovce nemaju manifestnih znakova bolesti unatoč sve većem nakupljanju bakra u jetri, sve dok se jednog dana ne pojavi tzv. »katastrofalna hemolitička kriza« kojoj obično prethodi povećanje aktivnosti serumske glutamičko-oksalacetičke transaminaze (SGOT). To je stanje karakterizirano naglim povećanjem bakra i u serumu i u eritrocitima sve do koncentracija od 1000 pa i 1500 gama. Tada nastaje intravaskularna hemoliza, hemoglobinemija i hemoglobinurija, a životinja uginu za 2-4 dana zbog akutne renalne insuficijencije. Prema mišljenju Deissa i sur. čini se da hepatocelularno oštećenje nastaje kad se bakar u jetri nakupi do kritičke razine, a nakon toga bakar u velikoj količini pređe u serum, gdje ga odmah preuzmu eritrociti. Intravaskularna hemoliza nastaje kao posljedica oksidativnog oštećenja eritrocita zbog visoke koncentracije intracelularnog bakra.

*Fairbanks, U. E.*: Copper Sulfate-Induced Hemolytic Anemia. Inhibition of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Other Possible Etiologic Mechanisms, Arch. Intern. Med., 120 (1967) 428. – *Nicholas, P. O.*: Food-Poisoning Due to Copper in the Morning Tea, Lancet, 2 (1968) 40. – *Hall, R.*: Copper Containers for Food and Drink, National Clearinghouse for Poison Control Centers, Bulletin, March-April, 1970. – *Manzler, A. D., Schreiner, A. W.*: Copper-Induced Acute Hemolytic Anemia. A New Complication of Hemodialysis, Ann. Intern. Med., 73 (1970) 409. – *Deiss, A., Lee, G. R., Cartwright, G. E.*: Hemolytic Anemia in Wilson's Disease, Ann. Intern. Med., 73 (1970) 413.

T. BERITIĆ, D. DIMOV