

INDUSTRIJSKO-HIGIJENSKI I PATOFIZIOLOŠKI ASPEKTI OTROVANJA TEŠKIM METALIMA

ANA MARKIĆEVIĆ, KATA VOLODER,
DANICA PRPIĆ-MAJIĆ

U ovom članku prikazani su rezultati nekih aspekata otrovanja olovom, živom, manganom, tvrdim metalom, niklom i uranom.

Opisana istraživanja otrovanja olovom obuhvaćaju razradu metoda za određivanje olova u biološkom materijalu, ispitivanje patofizioloških procesa i kliničkih manifestacija saturnizma te utvrđivanje kriterija za ocjenu radne sposobnosti olovom otrovanih radnika.

Prikazana su zatim proučavanja otrovanja živom u okviru kojih su razrađene metode za određivanje žive u biološkom materijalu, proučavane patofiziološke i kliničke manifestacije merkurijalizma te utvrđeni kriteriji za ocjenu radne sposobnosti živom otrovanih radnika.

U vezi s pojavom manganizma u tvornici manganskih legura u Šibeniku, prikazana su istraživanja kliničke slike manganizma, ispitivanja tehnološkog procesa u kome su radnici bili izloženi manganskom dimu i prašini, kao i mjere koje su preporučene za prevenciju manganizma.

Opisani su nadalje rezultati kontrole zdravstvenog stanja grupe radnika profesionalno eksponiranih prašini tvrdog metala, te s time u vezi i proučavanje patogeneze pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom.

Prikazan je rad na proučavanju niklove alergije u galvanizera zaposlenih u više raznih poduzeća.

Na kraju su prikazani neki radovi štetnog djelovanja urana, kao i razrada polarografske metode za određivanje malih količina tog metala u krvi, urinu i bubrezima.

Razvoj naše industrije uvjetovao je da se otrovanja olovom, živom i manganom javljaju kao ozbiljan problem zdravstvene zaštite radnika. Zbog toga su i istraživački radovi našeg Instituta bili u znatnoj mjeri vezani za tu problematiku. Posljednjih godina bavili smo se i proučavanjem štetnog djelovanja tvrdog metala i nikla, a razradili smo i metode za određivanje urana u biološkom materijalu.

OLOVO

Otrovanje olovom (saturnizam), predstavlja jednu od najčešćih i najznačajnijih profesionalnih bolesti u nas (1), stoga se i veći broj istraživačkih radova našeg Instituta odnosi na proučavanje različitih aspekata sprečavanja i suzbijanja saturnizma.

Olovo smo određivali u atmosferi, biološkom materijalu, posudu i hrani, a uporedo smo vršili patofiziološka i klinička ispitivanja pri otrovanju olovom.

Analiza olova u biološkom materijalu

Za određivanje olova u biološkom materijalu najčešće se upotrebljava spektrofotometrijska ditizonska i polarografska metoda.

Provjerili smo ditizonsku Vesterberg-Sjöholmovu metodu (2) i utvrdili nedovoljnu preciznost te metode za analizu biološkog materijala koji sadržava željezo. Pored toga, ta metoda – kao i većina drugih ditizonskih metoda – zahtijeva ispiranje olovnog ditizonata amonijakom ili kalijevim cijanidom za uklanjanje viška ditizona. Budući da višak ditizona uzrokuje »miješanu« boju ekstrakta, ta su ispiranja često izvor znatnih pogrešaka. Zbog toga smo modificirali Vesterberg-Sjöholmovu metodu tako da smo, u određenoj fazi analitičkog postupka (poslije mineralizacije uzorka, a prije ekstrakcije olova ditizonom), željezo potpuno uklonili s pomoću kupferona, a ekstrakciju olova izveli smo pri relativno visokom pH (10.5). Na taj smo način znatno smanjili koncentraciju slobodnog ditizona pa su spomenuta ispiranja postala suvišna. Utvrdili smo da je na taj način modificirana »jednobojna« ditizonska metoda pouzdana, osjetljiva i precizna. Kada se tom metodom analizirala krv, tada standardna pogreška pojedinog određivanja (mjereno na Beckmanovom spektrofotometru pri valnoj dužini od 520 m μ) nije veća od $\pm 7 \mu\text{g}$ za koncentracije olova od 25 do 500 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ krvi. Pri paralelnoj analizi dvaju uzoraka iste krvi, standardna pogreška smanjuje se na $\pm 5 \mu\text{g}$ (3).

Posebno smo istraživali olovni ditizonat i uspjeli dokazati da se na jedan mol olova vežu dva mola ditizona. S time u vezi određena je koncentracija ditizona i olovnog ditizonata u stanju ravnoteže i utvrđena je zavisnost ekstrahirane količine olova od koncentracije vodikovih iona u području pH 5–11, u prisutnosti citrata i cijanida. Konstanta ekstrakcije Pb-ditizonata iznosi 1.4×10^{-3} u prisutnosti citrata, a 2.9×10^{-6} u prisutnosti cijanida (4).

Za polarografsko određivanje malih količina olova u krvi uveden je novi osnovni elektrolit, koji se sastoji od 0.5 M jantarne kiseline i 0.0081% želatine. Statistički je utvrđeno da je uz takve uvjete polarografiranja moguće dovoljno precizno odrediti koncentracije olova u otopini reda veličine 10^{-6} molova Pb/l, odnosno 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (5).

Modificiranom ditizonskom metodom odredili smo gornju granicu koncentracije olova u krvi u 195 ispitanika (100 muškaraca i 95 žena) koji nisu bili u poznatoj ekspoziciji olovu. Kao gornju granicu normalnih vrijednosti uzeli smo $60 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, što je gornja 90%-tna granica tolerancije uz koeficijent pouzdanosti od 0.95 (6).

Modificiranu ditizonsku metodu primijenili smo za analizu olova u krvi i urinu ambulantnih i hospitaliziranih bolesnika Odjela za profesionalne bolesti. Utvrdili smo da koncentracija olova u krvi i urinu nije od bitnog dijagnostičkog značenja.

Ditizonska metoda poslužila je i za mjerenje olova u likvoru, koštanoj srži i organima. Prema našim rezultatima, u likvoru neekspoziranih osoba može se naći do $18 \mu\text{g}$ olova/100 ml. U osoba koje su ekspozirane prašini i pari olovnih oksida, parama olovnog tetraetila, kao i pri peroralnom unošenju olovnih organskih soli (olovni tartarat, acetat itd.) iz posuda glaziranog olovnom gledi, može doći do povećane koncentracije olova u likvoru. Međutim, nije utvrđena statistički značajna korelacija između olova u likvoru i koncentracije olova u krvi, pa se koncentracija olova u likvoru ne podudara s kliničkom slikom otrovanja (7).

Koncentracija olova u koštanoj srži mjerena je kod ukupno 56 bolesnika, od kojih je 48 bilo hospitalizirano zbog pojačane apsorpcije olova ili manifestnog otrovanja olovom. Koncentracija olova u srži osoba kontrolne grupe nije bila veća od $23 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, dok su u ekspoziranoj grupi, ovisno o stupnju otrovanja, većinom nađene znatno više koncentracije, a najveća vrijednost bila je $252 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Tim je istraživanjima s još jednog aspekta potvrđeno da je za patogenetske promjene u koštanoj srži odgovorno prisutno olovo.

Istraživali smo nadalje sadržaj olova u organima – jetri, slezeni i bubregu, i ustanovili da kod osoba koje s obzirom na profesiju i način života nisu bile izložene olovu, jetra može sadržavati $12\text{--}510 \mu\text{g}$, slezena $46\text{--}520 \mu\text{g}$, a bubreg $46\text{--}405 \mu\text{g}$ olova na 100 g svježeg organa. Tako velike varijacije pokušali smo rastumačiti razlikama u načinu ishrane i života. U jednom jedinom slučaju analizirani su organi čovjeka koji je za života imao višekратно otrovanje olovom i tada je nađeno u jetri $1220 \mu\text{g}$, u slezeni $482 \mu\text{g}$, u bubregu $705 \mu\text{g}$ olova na 100 g svježeg organa (8).

Određivanje koproporfirina u urinu

Budući da je pojava koproporfirina u urinu rani i pouzdan znak patološkog djelovanja olova, analitici tih spojeva, a naročito fluorometrijskom određivanju koproporfirina, posvećena je naročita pažnja. Detalji su izneseni u posebnom revijskom prikazu (9).

Za utvrđivanje normalnih vrijednosti poslužila nam je grupa od 150 zdravih osoba (75 muškaraca i 75 žena) od 18 do 60 godina koje nisu bile pod poznatom ekspozicijom olovu. Srednja vrijednost koproporfirina za muškarce iznosi $154 \mu\text{g}/24 \text{ sata}$, a za žene $140 \mu\text{g}/24 \text{ sata}$, dok

gornja granica normale za muškarce iznosi 241 $\mu\text{g}/24$ sata, a za žene 220 $\mu\text{g}/24$ sata. Razlika aritmetičkih sredina prema spolovima nije bila statistički značajna (10).

Pomoću utvrđenih normalnih vrijednosti bilo je moguće razlikovati neekspozicirane od ekspoziciranih osoba. U Odjelu za profesionalne bolesti do sada je analizirano 5140 uzoraka urina osoba ekspoziciranih olovu. Gotovo u svakom slučaju nalaz koproporfirina bio je dovoljno pouzdan znak povećane resorpcije olova i njihova je koncentracija kod većine bolesnika bila u korelaciji s intenzitetom otrovanja. Na taj smo način potvrdili dijagnostičku vrijednost mjerenja koproporfirina pri ekspoziciji olovu.

Posebno je istražen odnos između koncentracije olova u krvi i koproporfirina u urinu ($N = 154$). Utvrđeno je da su rezultati koncentracije olova u krvi i vrijednosti koproporfirina normalno raspoređeni. Iako je izračunata regresijska jednadžba za proračun nepoznate koncentracije koproporfirina u urinu iz poznate koncentracije olova u krvi i obrnuto, ustanovljeno je da se zbog širokih granica pouzdanosti na temelju nalaza koproporfirina u urinu ne može ni približno odrediti koncentracija olova u krvi i obrnuto (11).

Određivanje delta-amino-levulinske kiseline u urinu

Osim na mjestu ugradnje željeza u porfirinski prsten, olovo inhibira biosintezu hema i na mjestu stvaranja porfobilinogena, prethodnika porfirina. Rezultat takve inhibicije je povećano izlučivanje delta-amino-levulinske kiseline. Da bismo stekli vlastita iskustva u dijagnostičkoj vrijednosti mjerenja delta-amino-levulinske kiseline, istražili smo veći broj uzoraka urina ekspoziciranih i neekspoziciranih osoba. Uz primjenu metode po *Mehaniju* (12) normalne koncentracije delta-amino-levulinske kiseline osoba koje nisu bile u poznatoj ekspoziciji olovu iznosile su: $1692 \pm 507 \mu\text{g}/1000$ ml urina, odnosno $1839 \pm 632 \mu\text{g}/24$ -satni urin. Uspoređivanjem s ostalim laboratorijskim nalazima, tu smo analizu prihvatili kao vrlo koristan indikator u dijagnostici otrovanja olovom, naročito kod kratkotrajnih ekspozicija.

Analiza olova u posuđu i namirnicama

Olovna grnčarija se u našoj zemlji još uvijek upotrebljava i često je izvor težih otrovanja olovom. Ispitali smo intenzitet otapanja olova iz olovne glazure glinenog posuđa ovisno o temperaturi, pH i prisutnosti različitih anorganskih i organskih kiselina (13). Utvrdili smo da čitav niz spojeva inače prisutnih u namirnicama vrlo dobro otapa olovo iz glazure, naročito pri višim temperaturama.

Od namirnica posebno je istraženo brašno i žito, a u vezi s time određivano je i olovo u mlinskom kamenu. U tu svrhu razradili smo modifikaciju metode mineralizacije koja se upotrebljava za analizu krvi i drugog biološkog materijala (14).

Patofiziologija i klinika saturnizma

Klinička iskustva u svijetu i u nas ukazuju da je s praktične strane važno poznavanje patofizioloških učinaka olova samo na neke organe i organske sisteme: na krv i krvotvorne organe, na neuromuskularni aparat i centralni nervni sistem, te na bubrege.

U našem Institutu proučavali smo morfološke promjene u eritrocitima kao najmarkantnijim hematološkim manifestacijama otrovanja olovom (15–19). Te radove spominjemo samo uzgred, jer su predmet posebnog revijskog prikaza (20).

Istraživali smo i djelovanje iona na hipotoničnu rezistenciju eritrocita (21). Stupanj osmotske fragilnosti eritrocita često se upotrebljava kao dijagnostički test i mjerilo njihove vitalnosti. Olovo izaziva izrazit porast hipotonične rezistencije eritrocita štakora, dok ioni nekih drugih metala – stroncija, žive i urana – ne izazivaju veće promjene.

Da objasnimo neuromuskularne pojave u kliničkoj slici saturnizma, istražili smo djelovanje olova na skeletne mišiće i periferni živčani sistem.

U istraživanju djelovanja olova na sinaptičku transmisiju (22,23) zapaženo je da slobodni ioni olova u koncentraciji od 5 do 40 mM/l izazivaju djelomično, a katkada i potpuno blokadu sinaptičke transmisije. Budući da se pri tom smanjuje oslobađanje acetilkolina, a ganglijske stanice postaju čak osjetljivije na egzogeni acetilkolin, izveden je zaključak da olovo djeluje uglavnom na terminalne završetke preganglijskih nervnih vlakana. Olovo u tim koncentracijama ne djeluje na nervnu kondukciju. Istraživanja su, dalje, pokazala da ioni kalcija djeluju antagonistički, te da se blokada transmisije, izazvana olovnim ionima, može ukloniti dodatkom kalcijevih iona perfuzionoj otopini. Olovo vjerojatno stvara čvršće komplekse s bjelančevinama nego kalcij, i na taj način istiskuje ione kalcija s faktora sličnog enzimu, koji posreduje pri oslobađanju acetilkolina iz stanice. Na taj način olovo vjerojatno izaziva sinaptičku blokadu.

Istraživali smo i djelovanje olova na mišić (23). Olovni ioni izazivaju u nižim koncentracijama povišenu osjetljivost mišića na acetilkolin, a u višim koncentracijama izazivaju Lundsgaardov efekt, i taj efekt olovnih iona je reverzibilan. Izgleda da se djelovanje olova na mišić ne može objasniti promjenama u metabolizmu karbohidrata, a vjerojatno ni sprečavanjem resinteze fosfokreatina, nego nekim promjenama u membrani mišićnih vlakana.

Za našu zemlju vrlo je zanimljiv i problem djelovanja olova na bubrege, jer je u nas često ugrožen olovom ne samo industrijski već i poljoprivredni radnik (zemljani vrčevi) (13). Navodi iz literature što se odnose na problem oštećenja bubrega olovom vrlo su oprečni. Dok jedni autori pripisuju olovu izrazito nefrotoksično djelovanje (24-27), drugi to potpuno osporavaju (28,29). Zahvaljujući relativno velikom broju bolesnika liječenih u našoj ustanovi nakon otrovanja olovom, bili smo u mogućnosti da na velikom materijalu proučavamo taj problem. Naši rezultati govore u prilog nefrotoksičnog djelovanja olova (30,31). Nađene promjene nisu bile uvijek istovrsne, pa mislimo da nije opravdano govoriti o »nephropathia saturnina« kao o klinički i patoanatomski jedinstvenoj bolesti. Prema našem mišljenju, lezije bubrega uzrokovane olovom uglavnom su funkcionalne prirode i tranzitorne, ali nije isključeno da olovo u uvjetima dugotrajne i visoke ekspozicije može dovesti i do organskih lezija. Smatramo da su funkcionalna oštećenja utjetovana poremećajima u intrarenalnoj cirkulaciji, odnosno spastičkim djelovanjem olova na krvne žile i bubrege i direktnim ili indirektnim toksičkim djelovanjem olova na tubule. Poremećenja parcijalnih funkcija bubrega bila su u pravilu prolazna.

Pri istraživanju hepatoksičnog djelovanja olova (32) u 87 bolesnika (liječenih u Odjelu za profesionalne bolesti) mogli smo redovito naći tri znaka koji govore za lagani poremećaj jetrene funkcije. To su umjerena do lagana hiperbilirubinemija, lagano povišena aktivnost serumske glutamin piruvat transaminaze i izrazito povišene vrijednosti alfa 2 globulina.

Prolazna hipertenzija (30), kao rezultat spastičkog djelovanja olova na muskulaturu arteriola, nađena je u veoma malo bolesnika, vjerojatno stoga što bolesnici nisu mogli biti promatrani od prvog dana otrovanja.

Ispitivanja hipertenzije u radnika eksponiranih olovu u jednoj tvornici akumulatora nisu pokazala da bi pri ekspoziciji olovu trebalo očekivati učestaliju pojavu povišenog krvnog tlaka (33).

Najčešći klinički tip otrovanja među našim bolesnicima bio je gastrointestinalni tip (34).

Istraživali smo nadalje učinak kompleksa $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ pri otrovanju olovom. $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ aplicirali smo u vrlo širokom rasponu koncentracija, tj. od 2.4 do 24 g na dan. Utvrdili smo da je $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ u svim dozama, od 2.4 pa do 24 g na dan, imao vrlo dobar učinak na smirivanje simptoma otrovanja. Dnevne doze manje od 2.4 g s kliničkog su aspekta bile slabije djelotvorne (35). Međutim, sve doze kompleksa djelovale su pozitivno na izlučivanje olova i na normalizaciju laboratorijskih nalaza. Usporedivanjem koncentracije olova u urinu s koncentracijom olova u krvi, potvrđena su zapažanja drugih autora (36), tj. da se samo mali dio lijeka koristi za stvaranje kelata s olovom. Većim dozama $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ od uobičajenih (2.4-4.8 g na dan) praktički se ne postiže bolji učinak. Međutim, značajno je da i pri visokim dozama lijeka (do 24 g na dan) nije bilo nikakvih toksičnih pojava (37).

Što se tiče frekvencije doziranja, dobiveni rezultati govore također u prilog objavljenih podataka (38), tj. da je pri otrovanju olovom kompleksom $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ najbolje aplicirati u kurama od 2 do 3 dana, s intervalima od 5 do 7 dana između pojedinih kura.

Na temelju dugogodišnjeg proučavanja patofiziologije i klinike saturnizma, smatrali smo korisnim da razradimo i kriterije za ocjenu radne sposobnosti kod profesionalnog otrovanja olovom (39). Liječnicima u industriji je time u znatnoj mjeri olakšana ocjena radne sposobnosti kod naše najčešće profesionalne intoksikacije.

ŽIVA

Proučavanje profesionalnog otrovanja živom od posebnog je značaja za našu zemlju. Živini spojevi sve se više primjenjuju u različitim industrijskim tehnološkim procesima, a posebno pri proizvodnji fungicida za potrebe poljoprivrede. Osim toga, u našoj se zemlji nalazi i jedan od najvećih evropskih rudnika žive – Idrija.

U okviru proučavanja merkurijalizma, u našem smo Institutu određivali živu u biološkom materijalu, proučavali patofiziološke i kliničke manifestacije otrovanja, istraživali mogućnost zaštite radnika na eksponiranim radnim mjestima i razradili kriterije za ocjenu radne sposobnosti radnika otrovanih živom.

Laboratorijske analize

Izrađen je jednostavan postupak za digestiju biološkog materijala koji sadrži živu i za određivanje žive reverzijskom metodom (40). Postupak se zasniva na potpunom isparavanju žive u toku mineralizacije biološkog materijala i na apsorpciji u vodenoj otopini kalijeva permanganata i sumporne kiseline. Nakon toga ioni žive određuju se ditizonom, upotrebom metode reverzije. Standardna pogreška ove metode nije veća od $8 \mu\text{g Hg}/100 \text{ ml}$ krvi pri koncentraciji od $350 \mu\text{g Hg}/100 \text{ ml}$, a za urin $1.6 \mu\text{g Hg}/100 \text{ ml}$ pri koncentraciji od $68 \mu\text{g Hg}/100 \text{ ml}$ urina. Ista se metoda može upotrijebiti za određivanje žive u likvoru i drugim tkivima.

Izrađene su metode za određivanje para i aerosola žive u zraku (41, 42).

Patofiziološka i klinička istraživanja

U proučavanju učinaka živinih iona na sinaptičku transmisiju našli smo da oni djeluju na sinaptičku transmisiju u istim koncentracijama kao i ioni olova, samo je njihovo djelovanje znatno polaganije. Djelovanje iona žive na kontrakciju membrane niktitans ireverzibilno je, za

razliku od djelovanja iona olova. Ioni žive također smanjuju oslobađanje acetilkolina, ali je taj efekt potpuno reverzibilan. Ganglijske stanice pri tome ostaju neosjetljive na egzogeni acetilkolin (43, 44). Postavljena je hipoteza da ioni žive – za razliku od iona olova – djeluju uglavnom na postsinaptički element, i to tako da smanjuju osjetljivost ganglijskih stanica za acetilkolin.

Nadalje smo istraživali djelovanje iona žive na protrombinsku aktivnost *in vitro* (45). Utvrdili smo da dodatak živinih iona u koncentracijama od 12.5 do 625 $\mu\text{g/ml}$ na ljudsku odnosno štakorsku krv izaziva značajno produženje vremena zgrušavanja. Taj efekt zavisi od dužine ekspozicije i od koncentracije živinih iona. Pretpostavlja se da se radi o interakciji živinih iona sa sulfihidrilnim skupinama plazmatskih proteina. Razlika između rezultata dobivenih na štakorskoj i ljudskoj krvi objašnjava se razlikom u broju SH-skupina odgovornih za koagulaciju u štakorskoj odnosno ljudskoj krvi.

U 189 rudara i topioničara iz rudnika Idrija i 70 radnika iz jedne tvornice pustinih šešira eksponiranih živinim parama vršili smo provjeru i ocjenu vrijednosti hematoloških pretraga (46). U odnosu na kontrolnu grupu, u krvnoj slici eksponiranih pa čak ni otrovanih radnika nismo našli odstupanja od normale.

U suradnji s Medicinskim fakultetom u Zagrebu proučavali smo pojavu oralnog sindroma kod subakutnog i egzacerbiranog kroničnog merkurijalizma (47). Na temelju tih proučavanja izrađene su preporuke za terapiju i profilaksu oštećenja živom u usnoj šupljini.

Na grupi od 140 radnika eksponiranih prašini organske žive u tvornici »Radonja« u Sisku pratili smo pojavu kliničkih simptoma i izlučivanje žive u urinu (48). Nismo mogli utvrditi korelaciju između kliničkih manifestacija i koncentracije žive u urinu.

Proučavali smo utjecaj žive na aktivnost nekih enzimatskih sistema. Utvrđeno je da uz ekspoziciju živi dolazi do povišenja aktivnosti alkalne fosfataze, glutamin oksalatne transaminaze i glutamin piruvat transaminaze (49).

Razradili smo kriterije za ocjenu radne sposobnosti kod profesionalnog merkurijalizma (50).

Proučavali smo uvjete pri radu i zaštitu radnika eksponiranih živinim parama u rudniku Idrija. Kao prvu etapu u radovima na sanaciji rudnika i topionice u Idriji izvršili smo kvantitativno određivanje sadržaja žive u atmosferi radnih mjesta i ocijenili toplinsku okolinu (51). Na temelju provedenih ispitivanja izradili smo prijedlog za konstrukciju respiratora protiv živinih para (52, 53).

MANGAN

Intoksikacija manganom imala je za našu profesionalnu patologiju također naročito značenje. Neposredno pred početak prošlog svjetskog rata manganizam je kod nas čak pobudio znatan interes u širokoj javnosti. Godine 1939. je, naime, u šibenskoj tvornici »La Dalmatienne« obo-

Ijela naglo i istovremeno veća grupa radnika s nejasnim neurološkim i psihičkim simptomima. O noksi koja je prouzrokovala njihovu bolest pojavila su se dva oprečna stručna mišljenja: jedni su govorili o profesionalnoj intoksikaciji manganom, a drugi su to odlučno pobijali (54-56).

U toku četiri godine pratili smo radnike eksponirane manganu. Pristudirali smo kliničku sliku manganizma, tehnološki proces u tvornici manganskih legura, gdje su radnici bili izloženi manganskom dimu i prašini, i dali smo preporuke za prevenciju industrijskog manganizma (57, 58).

S obzirom na oskudne podatke iz literature o akutnom djelovanju mangana, u našem Institutu istraživali smo i utjecaj dvovaljanih iona mangana na sinaptičku transmisiju (59). Opazili smo da perfuzija ganglija Lockeovom otopinom, koja sadržava više od 10 μg dvovaljanih iona mangana, dovodi do izostanka kontrakcije membrane niktitans kada se stimuliraju preganglijska vlakna. I u tom slučaju ioni kalcija djeluju antagonistički i sprečavaju blokadu na jednak način kao i s olovom i magnezijem. Djelovanje mangana je, prema tome, u kvalitativnom pogledu jednako djelovanju olova, ali postoje kvantitativne razlike, jer olovo djeluje u 100 puta manjim koncentracijama.

TVRDI METAL

Posljednjih godina imali smo priliku pratiti grupu radnika eksponiranih prašini tvrdog metala (sinter-metala) (60, 61). U trojice od eksponiranih radnika otkrili smo pneumokoniozu uzrokovanu tvrdim metalom.

Tvrđi metal je mješavina visoko topljivih karbida, volframa, titana i tantala, koji su nosioci tvrdoće, te kobalta koji služi kao vezivo za povezivanje karbida.

Pitanje patogeneze pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom do danas nije riješeno. Većina autora smatra da se radi o alergijskoj senzibilizaciji (62-64), a da bi nosilac antigenih svojstava mogao biti kobalt (65). Pretragama što smo ih proveli u grupi eksponiranih radnika, kao i praćenjem oboljelih radnika u toku dvije do četiri godine, nismo mogli dokazati da se kod pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom radi o senzibilizaciji na kobalt (66). Grupu eksponiranih radnika pratimo i dalje.

NIKAL

Od patogenih svojstava nikla najčešća je – i najbolje poznata – nikalna alergija. Za medicinu rada osobito je zanimljiv odnos neprofesionalnih i profesionalnih alergoza uzrokovanih niklom, budući da je čovjek u svakodnevnom životu gotovo stalno u kontaktu s poniklovanim predmetima, odnosno s predmetima izrađenim od niklovnih legura (67).

Prvi slučaj nikalne alergije opisali smo 1960. god. (68). Kasnije smo pratili pojavu nikalnog ekcema kod galvanizera u pet pogona galvanizacije iz tri zagrebačka poduzeća (»Rade Končar«, »Ghetaldus«, »Ikom«). Uz to smo proučavali i unakrsnu senzibilizaciju u eksponiranih radnika u spomenutim pogonima, te u emajlirnici poduzeća »Gorica«, cementari »Sloboda« u Podsusedu i u poduzeću »Metal« u Remetincu (69).

URAN

U okviru istraživanja djelovanja nekih metalnih iona na protrombinsku aktivnost *in vitro* istraživali smo i djelovanje uranilnog iona i utvrditi da ne izaziva promjene protrombinskog indeksa (45).

Nadalje smo ispitali utjecaj kelatogenih supstancija na retenciju urana u bubrezima. Svrha tih pokusa bila je da se dobije više podataka o depoziciji urana u bubrezima i djelovanju kompleksona na tu depoziciju. Utvrdili smo da se primjenom kompleksona DTPA značajno smanjuje količina urana u bubrezima (70).

Razrađene su i polarografske metode za određivanje malih količina urana u krvi (71, 72, 73), urinu i bubrezima (74).

Literatura

1. Markičević, Ana, Beritić, T.: Profesionalne bolesti i intoksikacije liječene u Odjelu za profesionalne bolesti od 1953. do 1962. god., Arh. hig. rada, 14 (1963), 299.
2. Usterberg, R., Sjöholm, O.: Microdetermination of Lead in Biological Material, Mikrochem. ver. Mikrochim. Acta, 38 (1951) 81.
3. Weber, O. A., Voloder, Kata, Uouk, U. B.: Prilog određivanju malih količina olova u krvi, Arh. hig. rada, 3 (1952) 296.
4. Weber, O. A.: Fizičko-kemijska svojstva ditizonata nekih metala i primjena na određivanje u biološkom materijalu, Disertacija, Zagreb, 1956.
5. Weber, O. A.: Note on Polarographic Determination of Small Amounts of Lead, Croat. Chem. Acta, 29 (1957) 73.
6. Uouk, U. B., Voloder, Kata, Weber, O. A., Purec, Ljerka: Normal Values of Lead Concentration in Human Blood, Arh. hig. rada, 6 (1955) 277.
7. Prpić-Majić, Danica, Beritić T.: Olovo u likvoru kod kliničnog saturnizma, Arh. hig. rada, 18 (1967) 347.
8. Đurić, D., Šarić, M., Malek, Đurđa: Vrijednosti olova u nekim organima kod osoba koje za života nisu bile specifično izložene olovu, Arh. hig. rada, 10 (1959) 217.
9. Weber, K.: Primjena fluorescencije, kemiluminescencije i spektrofotometrije u medicini, Arh. hig. rada, 19 (supl. 1) (1968) 135.
10. Đurić, D., Belamarić, T.: Normalne vrijednosti porfirina u urinu, Arh. hig. rada, 10 (1959) 221.
11. Weber, O. A., Ualić, F.: O odnosu koncentracije olova u krvi i koproporfirina u urinu, Arh. hig. rada, 4 (1953) 511.
12. Mehani, S.: A Rapid Method for the Determination of Delta Amino-Laevalinic Acid in Urine, Brit. J. Industr. Med., 21 (1964) 78.

13. *Durić, D.*: Otapanje olova iz glazure zemljanog posuda, *Arh. hig. rada*, 9 (1958) 297.
14. *Uoloder, Kata*: Određivanje olova u brašnu i žitu, *Arh. hig. rada*, 9 (1958) 89.
15. *Beritić, T.*: Toksikološko značenje eritrocitnih inkluzija, *Arh. hig. rada*, 8 (1957) 97.
16. *Beritić, T., Grgić, Z., Širec, Anica*: Iron Containing Blood Cells in Human Lead Poisoning, International Congress on Occupational Health VIII, Helsinki, 1957.
17. *Beritić, T., Uandekar, M.*: Morphologic Changes of Erythropoietic Cells in the Bone Marrow of Workers Exposed to Lead, *Atti XI Congr. Intern. Med. Lavoro*, Napoli, 1954.
18. *Beritić, T., Uandekar, M.*: Some Observations on the Morphology of Erythropoietic Cells in Human Lead Poisoning, *Blood*, 11 (1956) 114.
19. *Beritić, T., Hahn, A., Hauptmann, E., Keller, Mira*: Serumsko željezo kod kliničkog otrovanja olovom, II sastanak hig. rada, Zagreb, 1953.
20. *Beritić, T.*: Eritrocitne inkluzije u kliničkoj i eksperimentalnoj toksikologiji, *Arh. hig. rada*, 19 (supl. 1) (1968) 15.
21. *Simonović, I., Kostial, Krista, Maršić, A.*: The Effect of Metal Ions on the Hypotonic Resistance of Erythrocytes *in vitro*, *Bull. Scient.*, 5 (1960), 80.
22. *Kostial, Krista, Uouk, U. B.*: Lead Ions and Synaptic Transmission in a Sympathetic Ganglion, *Brit. J. Pharmacol.*, 12 (1957) 219.
23. *Kostial, Krista, Lorković, H., Uouk, U. B.*: Acetylcholine Sensitivity of Ganglia and Striated Muscles in Presence of Lead Ions, XIIth International Congress on Occupational Health, Helsinki, 1957, Summaries, Vol. II, p. 94.
24. *Lanecreaux, E.*: Nephrites et arthrite saturnines, *Arch. gen. med.*, Serie VII T6, 2 (1881), 641. (cit. 12).
25. *Leyden, A.*: Ein Fall von Bleivergiftung, *Path. Anatomie der Bleilähmung und Bleiniere*, *Deutsch. med. Wschr.*, 13 (1883) 185.
26. *Gayler, J.*: Zur Histologie der Schrumpfnieren nach chr. Bleivergiftung, *Inaug. Dissert.*, Tübingen, 1887. (cit. 12).
27. *Volhard, F., Fahr, T.*: Die Brightsche Nierenkrankheit, 1914, Julius Springer, Berlin, 1914.
28. *Belknap, E.*: Clinical Studies on Lead Absorption in the Human, III. Blood Pressure Observations, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 18 (1936) 380.
29. *Mayers, H. R.*: Industrial Exposure to Lead, *Occup. Med.*, 3 (1944) 77.
30. *Radošević, Z., Šarić, M., Knežević Jelena, Beritić, T.*: Klinička zapažanja o djelovanju olova na bubrege, *Arh. hig. rada*, 9 (1958) 233.
31. *Radošević, Z., Šarić, M., Beritić, T., Knežević Jelena.*: The Kidney in Lead Poisoning, *Brit. J. industr. Med.*, 18 (1961) 222.
32. *Markičević Ana i sur.*: Neobjavljeni podaci
33. *Jamnicki, A., Kilibarda, M., Ilijev, N.*: Zapažanja o promjenama krvnog pritiska kod kronične ekspozicije olovu, *Arh. hig. rada*, 6 (1955) 23.
34. *Beritić, T., Šarić, M.*: Patofiziologija i klinika saturnizma, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 45.
35. *Prpić-Majić Danica, Šarić, M., Beritić, T., Keršanc Edita*: Primjena manjih terapijskih doza kompleksona EDTA kod otrovanja olovom, *Arh. hig. rada*, 16 (1965) 125.
36. *Rieders, F., Dunnington, W. G., Brieger, H.*: The Efficacy of Edathamil Calcium Disodium in the Treatment of Occupational Lead Poisoning, *Ind. Med. Surg.*, 24 (1955) 195.
37. *Prpić-Majić, Danica, Šarić, M., Beritić, T., Keršanc, Edita*: Učinak različitih terapijskih doza kompleksona na kliničke i laboratorijske znakove otrovanja olovom, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 29.

38. *Belknap, L. E.*: Modern Trends in the Treatment of Lead Poisoning. *Occup. Med.*, 3 (1961) 380.
39. *Beritić, T.*: Ocjena radne sposobnosti kod profesionalnog otrovanja olovom, *Arh. hig. rada*, 18 (1967) 1.
40. *Weber, O. A., Voloder, Kata*: The Determination of Small Amounts of Mercury in Biological Materials, *Arh. hig. rada*, 8 (1957) 235.
41. *Fugaš, Mirka, Uouk, U. B., Topolnik, Z.*: Environmental Conditions in the Mercury Mine of Idria. *Brit. J. Industr. Med.*, 7 (1950) 168.
42. *Ualić, F., Jacobs, B. M.*: Assessment of Mercury Air Concentrations in Work Environment, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 26 (1965) 266.
43. *Kostial, Krista, Uouk, U. B.*: Djelovanje živinih iona na ganglijsku transmisiju, *Arh. hig. rada*, 8 (1957) 247.
44. *Uouk, U. B., Kostial, Krista, Hefer, B.*: A Comparison of the Effects of Mercury and Lead Ions on Synaptic Transmission, XIIth International Congress on Occupational Health, Helsinki, 1957, Summaries, Vol. II, p. 91, Vol. III, p. 283.
45. *Šimonović, I., Kostial, Krista, Maršić, A.*: Clotting Changes Induced by Metal Ions *in vitro*, *Arh. hig. rada*, 10 (1959) 227.
46. *Kesić, B., Häusler, Uera*: Hematological Investigation on Workers Exposed to Mercury Vapour, *Ind. Med. Surg.*, 20 (1951) 485.
47. *Njemirovskij, Z.*: Oralni simptomi kod profesionalnog otrovanja živom, *Arh. hig. rada*, 3 (1952) 463.
48. *Markićević, Ana*: Neobjavljeni podaci.
49. *Cigula, Mira, Uilar, Julia, Ualić, F.*: Effect of Inorganic Mercury Exposure on the Activity of Some Serum Enzymes, *Proc. XV Int. Congress on Occupational Health*, Beč, 1966, A III-23.
50. *Markićević Ana*: Ocjena radne sposobnosti kod profesionalnog otrovanja živom, *Arh. hig. rada*, 18 (1967) 232.
51. *Uouk, U. B., Topolnik, Z., Fugaš, Mirka*: Respirators for Protection Against Mercury Vapour, *Brit. J. Industr. Med.*, 10 (1953) 69.
52. *Topolnik, Z., Fugaš, Mirka, Uouk, U. B.*: Zaštita radnika u rudniku žive u Idriji, *Arh. hig. rada*, 3 (1952) 201.
53. *Fugaš, Mirka, Ualić, F.*: Onečišćenje industrijske i komunalne atmosfere, *Arh. hig. rada*, 19 (supl. 1) (1968) 49.
54. *Šlezinger, M.*: Prikaz slučaja manganizma, *Lij. vjes.*, 62 (1940) 361.
55. *Ivančević, I.*: O šibenskom manganizmu, Izvanredna izdanja Inst. za farmakologiju i toksikologiju u Zagrebu, 1 (1941).
56. *Karminski, Đ.*: Nekoji noviji pogledi na problem manganizma s osobitim obzirom na prilike kod nas, Izvanredna izdanja Farm. Inst., Zagreb, Vol. 5 (1949).
57. *Dogan, S., Beritić, T.*: Industrijsko-higijenski i klinički aspekti profesionalnog otrovanja manganom. S prikazom deset slučajeva iz vlastite prakse, *Arh. hig. rada*, 4 (1953) 139.
58. *Kesić, B.*: Haematological Investigation on Workers Exposed to Manganese Dust, *Arch. Ind. Hyg. and Occupat. Med.*, 10 (1954) 336.
59. *Kostial, Krista, Jurišić, Z.*: Effect of Manganese on Synaptic Transmission, *Arh. hig. rada*, 7 (1956) 27.
60. *Markićević Ana, Hečimović, A., Mark, B., Beritić, T.*: Rezultati ciljanih pregleda radnika eksponiranih prašini tvrdih metala, *Arh. hig. rada*, 17 (1966) 55.
61. *Beritić, T., Prpić-Majić Danica, Mark, B., Markićević Ana, Uurdelja Bosiljka*: Pneumokonioza uzrokovana tvrdim metalom, *Arh. hig. rada*, 14 (1963) 261.
62. *Moschinski, G., Jurich, A., Reintl, W.*: Die Lungenverän derungen bei Sinterhartmetall Arbeitern, *Arch. Gewerbepath., Gewerbehyg.*, 16 (1959) 697.
63. *Bech, H. O., Kipling, M. D., Heather, J. C.*: Hard Metal-disease, *Brit. J. industr. Med.*, 19 (1962) 239.

64. *Miller, C. W., Dawis, N. W., Goldman, H., Wyatt, P. J.*: Pneumoconiosis in the Tungsten-Carbide Tool Industry, *Arch. industr. Med.*, 8 (1953) 453.
65. *Fairhall, L. T., Castberg, H. T., Carrozzo, N. J., Briton, H. P.*: Industrial Hygiene Aspects of the Cemented Tungsten Carbide Industry, *Occup. Med.*, 4 (1947) 571.
66. *Markičević, A.*: O patogenezi pneumokonioze uzrokovane tvrdim metalom, *Tuberkuloza*, 19 (1967) 80.
67. *Beritić, T., Stahuljak Dunja*: Nikal, *Lij. vjes.*, 83 (1961) 506.
68. *Markičević Ana*: Nikalni dermatitis, *Arh. hig. rada*, 11 (1960) 147.
69. *Markičević Ana*: Neobjavljeni podaci.
70. *Kostial Krista, Voloder Kata, Vouk, U. B.*: Utjecaj helatogenih supstancija na retenciju urana u bubrezima, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 289.
71. *Vouk, U. B., Branica, M., Weber, O. A.*: Note on Polarographic Determination of +6 Uranium, *Arhiv kem.*, 25 (1953) 225.
72. *Weber, O. A., Branica, M., Vouk, U. B.*: Polarographic Behaviour of +6 Uranium in a Mixture of Salicylic and Sulphuric Acid., *Arhiv kem.*, 25 (1953) 235.
73. *Ualić, F., Weber, O. A.*: Polarographic Determination of Uranium in Blood, *Arhiv kem.*, 27 (1955) 53.
74. *Voloder, K.*: Polarografsko određivanje urana u urinu i bubrezima – Neobjavljen rad.