

KLINIČKA ZAPAZANJA O DJELOVANJU OLOVA NA BUBREG

Z. RADOŠEVIĆ, M. ŠARIĆ, JELICA KNEŽEVIĆ, T. BERITIĆ

*Interna klinika Medicinskog fakulteta i Institut za medicinska istraživanja
u Zagrebu*

(Primljeno 10. X. 1958.)

Iznesen je problem toksičkog djelovanja olova na bubrege s obzirom na dosadašnje podatke u literaturi. Prikazana su vlastita zapažanja kod 54 od 56 bolesnika otrovanih olovom, koji su liječeni u Odjelu za profesionalne bolesti Instituta za medicinska istraživanja.

Trajne promjene na bubrezima u obliku kronične progredijentne difuzne nefropatije opažene su samo kod 2 bolesnika. Oba su bila u dugoj i vjerojatno visokoj ekspoziciji olovu (20, odnosno 35 godina), a imali su višekratna manifestna otrovanja olovom. 28 bolesnika pokazivalo je oštećenja bubrežnih funkcija, koja su utvrđena pokusom koncentracije mokraće, PSP testom, U_{cl} testom i određivanjem ureje u krvi, a da kod toga u mokraći nije bilo patoloških promjena. Autori su mišljenja, da su funkcionalna oštećenja uvjetovana poremcćajima u intrarenalnoj cirkulaciji, odnosno spastičkim djelovanjem olova na krvne žile bubrega i direktnim toksičkim ili indirektnim hipoksičkim efektom olova na tubule. Poremećenja parcijalnih funkcija bubrega bila su u pravilu tranzitorna. Krvni tlak je bio povišen samo kod 6 bolesnika, od kojih su 2 imala pogredijentnu organsku nefropatiju. Najvjerojatnije je, da se kod tih bolesnika radi o hipertenziji nefrogenog karaktera. U jednom slučaju povišeni krvni tlak bio je tipa esencijalne hipertoniје, pa se uzročna veza između otrovanja olovom i hipertoniје ne može sa sigurnošću pretpostaviti. Kod ostala 3 bolesnika hipertoniја je bila prolazna i prisutna samo u vrijeme akutne manifestacije otrovanja.

Autori su primijetili, da je pri ispitivanju parcijalnih funkcija bubrega neobično važno vrijeme, kada se pojedine pretrage vrše. Pokazalo se, da se eventualne lezije mijenjaju u prirodnom toku bolesti. Ako se to izgubi iz vida, mogu se dobiti prividno divergentni i protuslovni rezultati.

Na temelju spomenutih nalaza autori zaključuju, da ekspozicija olovu i otrovanje olovom mogu izazvati prolazna bubrežna oštećenja funkcionalne prirode. Čini se, da su u iznimnim slučajevima vrlo duge i visoke ekspozicije i opetovanih otrovanja moguće i organske lezije bubrega.

Problem oštećenja bubrega olovom još je uvijek neriješeno pitanje industrijske toksikologije. A upravo taj je problem ne samo teoretski vrlo zanimljiv nego i praktički nadasve aktuelan. U punoj mjeri to vrijedi za našu zemlju, u kojoj je i radnik i seljak često ugrožen olovom.

Navodi iz literature ne mogu nas, nažalost, sasvim zadovoljiti, jer su zasnovani na potpuno suprotnim iskustvima; stari su autori tako uvjereni, da olovo izaziva bubrežnu bolest, da se služe nozološkim pojmom »olovni bubreg« (»Bleinere«) ili »nephropathia saturnina«; naprotiv neki suvremeni autori, osobito američki, ne priznaju, pa čak i ne spominju mogućnost oštećenja bubrega kao kliničke manifestacije saturnizma.

Nesumljivo je i pristup tom problemu doveo do dva mišljenja. Na jednoj su strani nepotpuni kriteriji, ponekad nedovoljni dokazi i statistički neprovjerena učestalost, ali su iskustva stjecana na velikom broju osoba s vrlo dugom ekspozicijom olovu i teškim otrovanjima. Na suprotnoj strani je pouzdanija suvremena dijagnostika s razrađenim pretragama funkcija bubrega, ali s malo iskustva kod teških otrovanja.

Zbog svega toga pokušali smo na većem broju teških otrovanja u našoj zemlji upotrebom danas uobičajenih kliničkih pretraga istražiti djelovanje olova na bubreg.

Od početka 1953. godine do ožujka 1958. promatrali smo 56 bolesnika s manifestnim trovanjem olovom. Od 1955. godine obratili smo veću pažnju ispitivanju bubrežnih funkcija.

I. PREGLED LITERATURE

1. Zapažanja na životinjama

Na početku druge polovine XIX. stoljeća javljaju se prvi radovi, u kojima se govori o bubrežnim alteracijama kod ljudi u vezi s kroničnim saturnizmom (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Iz tog su vremena i prvi pokusi na životinjama.

Neki autori iz tog početnog razdoblja ne nalaze nikakvih promjena na bubrežima (8, 9). S druge strane pojedinci ih opisuju pod slikom intersticijalnog nefritisa (10), bubrežnih vaskularnih lezija (11), degeneracije stijenke krvnih žila i glomerulitisa (12), pa manje ili više izraženih tubularnih oštećenja (13).

Prévost i Binet (14) 1889. godine, i Glibert (15) 1907. godine nalaze povremeno neobične konkremene u tubulima i intersticijalnom tkivu životinja. Pojavu tih konkremenata autori dovode u vezu s djelovanjem olova.

Kasniji eksperimenti daju također različite rezultate. Godine 1915. Ophüls (16) je našao degenerativne promjene na bubrežnom epitelu. Godine 1929. Dilling (17) opisuje kroničnu intersticijalnu fibrozu bubrega izazvanu olovom na psima i kunićima, a iste godine Rühl (18) masnu degeneraciju tubularnog epitela uz promjene u intersticiju, pa sporadične degenerativne promjene endotela malih i srednjih arterija.

Pretežno ili isključivo tubularna oštećenja navode i drugi autori (19, 20, 21, 22). Fairhall i Müller (23) smatraju, da postoji tendencija reparacije tubularnih lezija, već prema količini primijenjenog olova i dužini ekspozicije.

Konkremente u bubrežnim kanalicima, koji su već prije spomenuti (14, 15), opisuje i Eger (24) 1937. godine. Tumačeći tu pojavu autor misli, da se radi primarno o taloženju olovnih soli, u koje se kasnije eventualno inkrustira kalcij. Te konkremente Eger dovodi u vezu s opstrukcijom i distenzijom tubula, pa i s nastankom fibroze. Fibroza bi bila rezultat mehaničkog djelovanja konkremenata kombiniranog s učinkom nekroze.

Najnoviji eksperimentalni rad o djelovanju olova na bubrežni je rad U. Pardoe (25). U. Pardoe je pravila pokuse na bijelim miševima, kojima je kroz želučanu sondu davala olovni acetat 136 dana. Histološki nalaz na bubrežima tih životinja govorio je samo za oštećenje tubularnog epitela, naročito u proksimalnom dijelu Henlejeve petlje i distalnim dijelovima zavnutih kanalića. U toku pokusa U. Pardoe je ispitala funkcije bubrežnog aparata i našla je povišenje tubularnog ekskretornog kapaciteta u grupi životinja, koje su dobivale olovo. Vrijednosti su pokazivale statistički značajan porast nakon produženog doziranja. Međutim 100 dana, otkako je davanje olova prekinuto Tm/PAH je pao na ishodnu razinu. Glomerularna filtracija nije pokazivala razlike u vrijednosti prema kontrolnoj grupi. Nije primijećen nikakav porast arterijalnog tlaka.

Za razliku od U. Pardoe, M. W. Goldblatt i Judith Goldblatt (26) su na kunićima i zamorčadi pored teških tubularnih oštećenja (pretežno proksimalni zavnuti kanalići) našli promjene i u intersticiju, sklerozu pojedinih krvnih žila s obliteracijom lumena i leziju glomerula. Ispoređujući svoje rezultate s rezultatima U. Pardoe, Goldblattovi ističu, da su vaskularne i intersticijalne promjene na njihovim pokusnim životinjama nastale tek nakon duže ekspozicije olovu (200–310 dana). Značajne promjene u bubrežnom aparatu Goldblattovi su primijetili tek onda, kad je sadržaj olova u tom organu iznosio od 72–100 $\mu\text{g}/\text{g}$ težine.

Različiti rezultati provedenih eksperimenata mogu se, bez sumnje, dovesti u vezu s različitim eksperimentalnim uvjetima. To mišljenje zastupa i Flury (27), a ističu ga Cantarow i Trumper (28). Nejednaki rezultati mogu se možda djelomice protumačiti različito dugim davanjem olova, razlikama u topljivosti upotrebljenog olovnog spoja, te veličinom ukupne i pojedinačne doze olova. Štoviše, u nekim su slučajevima eksperimenti vršeni bez kontrolne grupe, pa su i nalazi zato sporni. To, na primjer, vrijedi za radove, u kojima se povišenje krvnog tlaka pripisuje djelovanju olova (29, 30). Do hipertenzije je moglo doći i zbog same manipulacije sa životinjama.

2. Zapažanja na ljudima

Klinička i histopatološka iskustva obilježena su također razlikama s obzirom na patogenezu, vrstu i intenzitet bubrežnih oštećenja izazvanih djelovanjem olova.

U ranim podacima posve prevladava mišljenje, da otrovanje olovom može dovesti do teških organskih lezija bubrega. Govori se o t. zv. olovnom bubregu, kao stanju, koje se razvija pod slikom skvrčenog bubrega (3, 5, 6, 31, 32).

Što se tiče vrste lezije, većina autora iz tog vremena, pa i kasnije, stoji na stajalištu, da su vaskularna oštećenja najvažnija (3, 5, 6, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41), premda se opisuju i miješana oštećenja (40) i upalna komponenta u obliku glomerulitisa (33, 34). Oliver (31) je 1914. g. tvrdio, da oštećenje bubrega odgovara intersticijalnom nefritisu. Drugi opet smatraju, da intoksikacija olovom dovodi pretežno do tubularnih lezija degenerativnog karaktera (27, 42).

U vezi s djelovanjem olova na bubreg naročito su vrijedna zapažanja Bella i suradnika (43). Ti su autori u *svrhu terapije* davali olovo u koloidalnom stanju intravenozno osobama, koje su bolovale od malignih tumora. Pojedinačne doze kretale su se od 0,05 do 0,774g, a primijenjene su u različitim razmacima 2 do 5, ili više puta. Autori su primijetili, da su znakovi bubrežne bolesti gdjekad prvi, a često i najizrazitiji znak intoksikacije olovom. Minimalna količina olova potrebna da izazove toksične simptome iznosila je za muškarce 0,1 g, a za žene 0,04 g. Oštećenja bubrega uzrokovana sa više manjih doza bila su lakšeg stupnja, ali trajnija od oštećenja izazvanih velikim pojedinačnim dozama. Najraniji znakovi bubrežnih lezija bili su albuminurija i pojava edema. Porast ureje u krvi u pravilu nije nastajao, dok oštećenje nije bilo dosta veliko, da se može klinički verificirati. U toku davanja velikih doza olova opažen je znatan porast ureje u krvi, ali je nekoliko dana kasnije dolazilo do njezine normalizacije. Pored bubrežnih simptoma bolesnici su u većoj ili manjoj mjeri imali i druge kliničke i laboratorijske znakove otrovanja olovom. Kod dva bolesnika, koji su u toku terapije masivnim dozama olova umrli (epiteliom lica; sarkom femura), bubrezi su bili kongestionirani, a mikroskopski su nađene izrazite promjene na tubulima.

Rad Bella i suradnika zanimljiv je, jer znači direktnu potvrdu, da olovo primijenjeno u dovoljnoj količini oštećuje bubreg čovjeka. Radi se, čini se, pretežno o tubularnim lezijama, koje pokazuju tendenciju regresije, ako se s primjenom olova prestane. Što se događa kod dugotrajnijeg unošenja olova u organizam, ne može se iz tog rada zaključiti.

Različita ispitivanja o odnosu između ekspozicije olovu i eventualnih bubrežnih oštećenja *provedena na grupama radnika* dala su također zanimljive rezultate. Vigdortchik (44) je na osnovu pregleda 2.736 radnika izloženih olovu došao do zaključka, da duga ekspozicija olovu

dovodi do povećanja krvnog tlaka. Vigdortchik smatra, da nefroskleroza nije obavezni pratilac olovne hipertonije, ali da radnici, koji rade s olovom, podliježu, bez sumnje, oštećenju bubrega. Prema Vigdortchiku oštećenja bubrega su kod takvih radnika tri puta češća nego kod ostalih. Dreessen (45) je pregledao 776 radnika i našao albuminuriju dva puta češće kod osoba izloženih olovu, nego kod kontrolne grupe (24,3% prema 12,2%). Albuminurija je bila najčešća među radnicima s dugom ekspozicijom olovu. Dreessen navodi mogućnost, da se albuminurija gubi nakon prestanka ekspozicije, jer je našao znatno niži procenat albuminurije kod onih radnika, koji su bili izloženi olovu samo povremeno.

Neki su autori primjetili povremenu glikozuriju kod djece otrovane olovom (46, 47). Uzrok bi bio oštećenje epitela proksimalnih zavinitih kanalića bubrega.

Epidemiološkim studijama o odnosu bubrežnih lezija i trovanja olovom bavili su se više godina australski autori. Nye (48) je 1933. godine našao, da su se među 34 osobe, koje su u djetinjstvu imale ozbiljna trovanja olovom s parezama, kod ukupno 24 razvile u toku kasnijeg života bubrežne bolesti. Prema mišljenju tog autora mlado tkivo bi bilo naročito osjetljivo na olovo. Studirajući problem učestalosti kroničnog nefritisa među mladim ljudima u Queenslandu Murray (49) je došao do zaključka, da je u pojavi tog nefritisa olovo odigralo ulogu glavnog etiološkog faktora. Među bolesnicima, kod kojih je dijagnosticiran kronični nefritis, Murray je u 33% slučajeva imao podatke o nekad preholjelom trovanju olovom. Ako se uzmu u obzir samo sigurno dijagnosticirani slučajevi trovanja olovom, onda taj procenat iznosi 15%. Cilento (50), koji se bavio istim problemom, našao je među slučajevima kroničnog nefritisa učestalost trovanja olovom u ranijoj anamnezi u visini od 33%. Kronična nefropatija, štu ju je opisao Murray, svodi se uglavnom na dva tipa: prvo difuzni glomerulo-nefritis needematoznog oblika i drugo arterioskleroza bubrega. Vjerojatni izvor trovanja bila je prašina olovnih boja, kojima su običavali bojadisati kuće i ograde. Djeca su dolazila u kontakt s tim bojama, koje su se s vremenom sušile i pretvarale u prah, pa su ih unosili preko prstiju u usta i u organizam. Henderson (51, 52) je 1954. i 1955. god., prateći slučajeve trovanja olovom među djecom u Queenslandu, došao također do zaključka, da postoji uzročna veza između trovanja olovom i kroničnog nefritisa. On je to stajalište iznio i 1958. godine (53).

Godine 1957. Davidson (54) je opisao 9 slučajeva trovanja olovom u jednoj obitelji. Kod trojice otrovanih taj autor je našao mikrohematuriju. Davidson smatra nalaz eritrocita u urinu značajnom manifestacijom trovanja olovom.

Pored podataka iz literature, koji govore u prilog oštećenja bubrega olovom, ima autora, koji – naročito u novije vrijeme – negiraju ili sumnjaju o bilo kakvom vaskularnom i renalnom tropizmu olova (55, 56, 57, 58, 59).

Belknap (55) je pet godina pratio grupu od 81 radnika sa znakovima povišene apsorpcije olovom. Među tim osobama, koje su bile izložene olovu od 5 do 20 godina, nije primijećena tendencija povišenja krvnog tlaka. O ispitivanju bubrežnih funkcija, međutim, u Belknapovu radu nema nikakvih navoda. Zapažanja Humperdincka (57) isto tako govore protiv hipertonijske izazvane olovom. Ali Humperdinck ne isključuje mogućnost, da olovo pri naročito masivnim otrovanjima može oštetiti bubrežni parenhim. Da bi se skvrčeni bubreg mogao dovesti u vezu s toksičkim djelovanjem olova, treba – prema tom autoru – dokazati otrovanje olovom, isključiti sve druge etiološke faktore, a ne samo utvrditi, da je postojala izloženost olovu. Mayers (56) smatra, da najnovija iskustva ne govore u prilog starom shvaćanju, da dugotrajna ekspozicija olovu ubrzava razvoj arterioskleroze, odnosno da dovodi do kroničnog nefritisa. Slično stajalište zastupa i Johnstone (58). Greenfield i Gray (59) su iz grupe od 340 bolesnika s otrovanjem olovom, koje su pratili u različitim razmacima 10 godina, izdvojili 40 osoba, kod kojih su bili prisutni simptomi akutnog otrovanja ili su nekad bili izraženi neurološki ispadi. Naročita pažnja obraćena je ispitivanju kardiovaskularnog i perifernog vaskularnog sistema. Svega kod nekoliko bolesnika primijećeno je tranzitorno povišenje krvnog tlaka za vrijeme akutne manifestacije otrovanja. Srčani nalaz bio je uvijek uredan. Nalaz u mokraći, pokus koncentracije i dilucije, PSP pokus i U_{Cl} bili su kod svih bolesnika u normalnim granicama. Kod PSP pokusa izlučivanje boje kontrolirano je poslije 2 sata. Na osnovu tih ispitivanja Greenfield i Gray zaključuju, da apsorpcija olova ne utječe na kardiovaskularni ili periferni žilni sistem.

Cantarow i Trumper (28) u monografiji o otrovanju olovom ističu opasnost nekritičkog ocjenjivanja kliničkih znakova i sekcionog nalaza i govore o teškoćama u interpretiranju nedovoljno kontroliranih kliničkih zapažanja. Ti autori, ipak, stoje na stajalištu, da se ne može zapostaviti mišljenje medicinskih autoriteta, koji opisuju izrazita oštećenja bubrega olovom.

U razmatranju pitanja, da li olovo uzrokuje ozbiljna bubrežna oštećenja kod čovjeka, zanimljivo je navesti mišljenje Lanea (60). Osvrćući se na zapažanja nekih novijih američkih autora, koji negiraju bilo kakvu uzročnu vezu između ekspozicije olovu, oštećenja bubrega i hipertonijske, Lane primjećuje: većina radnika, o kojima ti autori govore, nisu bili izloženi visokim koncentracijama olova dovoljno dugo vremena, kao što je to bio slučaj nekad u prvim decenijama industrijalizacije, kad su uvjeti rada bili mnogo teži, nego li danas u SAD. Lane ističe da je u posljednjih 15 godina imao prilike vidjeti 9 slučajeva smrti od hipertonijske s oštećenjem bubrega među 150 radnika, koji su u »lošim danima« industrije bili izloženi jakoj apsorpciji olova (više od 5 mg na 10 m³ zraka). Ti su ljudi bili eksponirani olovu 18 do 32 godine i pokazivali su slične kliničke slike bolesti. Umrli su u dobi između 42. i 52. godine života. Sekcioni nalazi bubrega nisu pokazivali

istovjetnu sliku. Kod slučajeva sa sporijim tokom bolesti nađen je smanjen broj glomerula. Glomeruli su djelomice bili potpuno fibrozirani, a djelomice su pokazivali perinuklearnu fibrozu. Aferentne interlobarne arterije bile su sklerotične, dok je na većim arterijama utvrđena fibroza intime. Slučajevi s brзом progresijom mnogo su nalikovali malignoj fazi arterijalne skleroze bubrega. Nejednaki histološki nalazi govorili bi, prema Laneu, u prilog mišljenju, da se to stanje razvilo sekundarno.

Kontrolirajući drugu grupu od 56 radnika, koji su izrađivali električne akumulatore kroz prosječno 20 godina, Lane je svega kod trojice našao albumen u mokraći u tragovima (prema 2 slučaja iz kontrolne grupe), dok krvni tlak kod tih osoba nije pokazivao nikakve značajne razlike prema kontrolnoj grupi. Lane misli, da se te razlike mogu jedino protumačiti činjenicom, što ekspozicija i koncentracija olova, kojoj su radnici bili izloženi, nije dostigla opasnu granicu. Bolji uvjeti rada u suvremnoj industriji, prema Laneu, najdirektnije utječu na otklanjanje posljedica otrovanja olovom, a to vrijedi i za bubrežna oštećenja.

Uvođenje *klirens metoda u dijagnostici bubrežnih bolesti* omogućilo je preciznije ispitivanje funkcija bubrega i u slučaju ekspozicije olovu, odnosno otrovanja olovom.

Talijanski autori Crepet, Chiesura i Gobbato (61) objavili su rezultate o ispitivanju parcijalnih funkcija bubrega kod 20 radnika, koji su imali više ili manje evidentna otrovanja olovom. Kod većine je utvrđeno smanjenje glomerularnog filtrata s proporcionalnom redukcijom »pročišćavanja« ureje. Albuminurija je primijećena samo pojedinačno. U 4 slučaja autori tumače nalaze glomerulonefritisom. Crepet i suradnici smatraju, da kronična intoksikacija olovom pogađa bubrežnu dvojaku: ili oštećenjem glomerularne membrane, a to dovodi do smanjenja permeabilnosti za vodu i soli, ili smanjenjem dovoda krvi aferentnim kapilarima, a s time u vezi volumena filtracije i veličine cirkulacije.

Većina talijanskih autora priklanjaju se arteriosklerotičnoj teoriji bubrežnih lezija uzrokovanih djelovanjem olova (35, 37, 38, 39). Da to provjere i da ispitaju eventualnu potogenetsku vezu između inicijalnih spazama i arterioskleroze bubrežnih arterija, Rizzo i Sbertoli (62) su proveli selektivno funkcionalno ispitivanje bubrega kod 6 osoba s relativno dugom ekspozicijom olovu. Ispitivanja su vršena u fazi više ili manje manifestnog otrovanja olovom. Iako i sami priznaju, da je broj opažanja premalen, autori drže, da dobiveni rezultati idu u prilog pretpostavci, da olovo izaziva na bubregu pretežno vaskularne lezije izrazito sklerotičnog tipa. U dva slučaja utvrđena je početna, odnosno uznapredovala nefroskleroza; u jednom slučaju radilo se o glomerulo-tubularnom procesu, dok je u jednom slučaju utvrđen angiospazam mjesec dana nakon kolika.

Prateći tok bolesti kod jednog bolesnika s kroničnim saturnizmom Baldi i Sbertoli (63) smatraju, da su uspjeli utvrditi prijelaz funkcionalnih poremećaja u organske. Prema tim autorima, ponavljani angio-

spazam, koji je utvrđen u toku intoksikacije olovom (64) – u početku reverzibilan – postaje kasnije trajan. Prve organske promjene svodile bi se, navodno, na fibrinoidnu nekrozu aferentnih arteriola, a to konačno dovodi do nefroskleroze sa skvrčenjem bubrega.

Radulescu i suradnici (65) su ispitivali kreatinin klirensom i urea klirensom funkcije bubrega kod 82 bolesnika s kroničnim saturnizmom. Ti su autori u 50% slučajeva utvrdili smanjenu glomerularnu filtraciju. Smanjenje je bilo relativno umjereno, a da gotovo redovno nije bilo albumena u mokraći. Procenat osoba sa smanjenom glomerularnom filtracijom bio je još veći u vrijeme kolika. U kolikama je često zapaženo i povišenje ureje u krvi. Budući da nije opažen porast resistencije perifernih krvnih žila, autori drže, da je djelovanje olova na krvne žile izrazito nefrotropno. Prema Radulescu i suradnicima u tumačenju mehanizma smanjene glomerularne filtracije treba uzeti u obzir i intersticijalni edem s mehaničkom zaprekom. Inače, Radulescu i suradnici se priklanjaju stajalištu, da kroničnoj olovnoj nefropatiji prethode, u pravilu, vaskularne lezije, do kojih naročito dolazi pri dugotrajnom i znatnom unošenju olova u organizam. Teška akutna intoksikacija olovom dovodi do oštećenja bubrežnog parenhima. Autori smatraju mogućim i pojavu intersticijalnog nefritisa, koji bi bio uzrokovan djelovanjem olova na pojačanu permeabilnost krvnih žila.

U novije vrijeme bilo je pokušaja, da se djelovanje olova na bubrege istraži i nekim *biokemijskim ispitivanjima*. S tim u vezi vrijedno je citirati rad Dolowitz i suradnika (66). Ti su autori proučavali djelovanje olova na tkivni metabolizam kod štakora. Primijenjena je otopina Pb acetata od 0,33%. Primijećeno je, da je dodatkom olova potrošnja kisika snižena u mozgu, bubrežima, jetri i testisima. U bubrežima je srednja potrošnja O₂ uz dodatak olova supstratu iznosila 21, dok je bez dodatka olova potrošnja kisika bila 335. Na osnovu znatno smanjene utilizacije kisika pod djelovanjem olova autori iznose mišljenje, da je olovo protoplazmatski otrov s efektom na proteinski dio enzima.

M. W. Goldblatt i Judith Goldblatt (26) također smatraju, da olovo interferira u staničnom disanju, i to u fazi dehidrogenacije. Oni smatraju, da olovo time, što znatno povećava potrošnju nikotinske kiseline, utječe na smanjenje količine koenzima I i II, koji u svojoj strukturi sadržavaju amid nikotinske kiseline.

Za tumačenje naravi bubrežnih oštećenja teškim metalima (uključujući olovo) zanimljiv je rad Clarksona i Kencha (67). Ti su autori analizirali izlučivanje aminokiselina u mokraći kod radnika izloženih kadmiju, živi, uranu i olovu. Primijetili su, da ekspozicija uranu i kadmiju dovodi do povećanog izlučivanja aminokiselina treonina i serina, izloženost živi – glicina, a ekspozicija olovu naročito aminokiseline alanina.

Povećano izlučivanje aminokiselina u mokraći može nastati ili zbog poremećenog intermedijarnog metabolizma s povišenim nivoom ami-

nokiselina u plazmi, ili zbog poremećene reapsorpcije u stanicama bubrežnih tubula. Ovo posljednje tumačenje autori smatraju kao vjerojatnije.

Vera Wilson, M. Thomson i C. Dent (68) su u tumačenju aminoacidurije kod intoksikacije olovom također pristalice mišljenja, da se radi o posljedici tubularnih oštećenja, dok Granati i Scavo (69) smatraju, da je aminoacidurija rezultat poremećene utilizacije aminokiselina u krvi.

II. NAŠA ZAPAZANJA

a) Bolesnici

Kako je već u uvodu istaknuto, u proteklih pet godina imali smo prilike promatrati 56 bolesnika otrovanih olovom. Od toga broja kod jedne bolesnice anamnestički podaci govore za preboljeli nefritis, prije nego se mogla utvrditi ekspozicija olovu; u jednom slučaju postojali su znakovi infekcije uropoetskog trakta s opetovanom piurijom, a bez drugih elemenata u urinu. Zbog toga ta dva slučaja nisu u daljem razmatranju uzeta u obzir.

Od preostala 54 bolesnika 45 su bili muškarci, a 9 žene. Dob bolesnika iznosila je od 22–60 godina (srednja dob 33,9 godina). 44 bolesnika (40 muškaraca i 4 žene) bolovalo je od profesionalnog saturnizma (izrada akumulatora, izrada olovnog bjelila, glaziranje zemljanih lonaca olovnom glazurom), dok je kod 10 (5 muškaraca i 5 žena) do otrovanja došlo upotrebom zemljanog posuđa (glaziranog olovom) u domaćinstvu. U dva slučaja (oba muškarca), koja ubrajamo u profesionalna otrovanja (glaziranje zemljanog posuđa), radilo se o istovremenoj upotrebi takvog posuđa u kućanstvu, pa su izvori otrovanja olovom bili kombinirani.

O zemljanom posuđu glaziranom olovnom glazurom, kao izvoru otrovanja olovom, bilo je već kod nas dosta pisano (70). Poznato je, da se takvo posuđe upotrebljava naročito na selu za kiseljenje mlijeka, kiseljenje krastavaca i paprike, kuhanje vina i rakije i t. d.

Kod profesionalnih trovanja olovom ekspozicija se u našim slučajevima kretala od 2 mjeseca do 35 godina. Izrazito dugu ekspoziciju olovu imala su dva bolesnika.

U slučajevima otrovanja olovom neprofesionalnog karaktera, odnosno takvima, gdje je do otrovanja došlo upotrebom posuđa glaziranog olovom, nije moguće točnije odrediti dužinu ekspozicije. Tu se većinom radi o dugom unošenju olova u organizam u količinama, koje su varirale s obzirom na godišnju dob, pH sadržaja zemljanog posuđa i sl.

U tablici 1. iznosimo dob i spol bolesnika i dužinu ekspozicije olovu.

Tablica 1.

Dob (god.)	Dužina ekspozicije olovu									
	do 1 god.	god. 1-2	god. 3-4	god. 5-9	god. 10-14	god. 15-19	god. 20-24	god. 25-29	god. 30-35	neodre- đeno dugo
	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.	m. ž.
20-24	5 —	4 —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
25-29	4 —	4 —	5 —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— 2
30-34	1 1	2 —	1 1	1 —	— 1	— —	— —	— —	— —	1 1
35-39	1 —	1 —	1 1	1 —	1 —	— —	— —	— —	— —	— 1
40-44	— —	1 —	— —	1 —	1 —	— —	— —	— —	— —	1 —
45-49	— —	1 —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	1 —	1 1
50-54	— —	— —	— —	1 —	— —	— —	1 —	— —	— —	2 —
55-60	— —	— —	— —	1 —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
33,9 prosjeak	11 1	13 —	7 2	5 —	2 1	— —	1 —	— —	1 —	5 5

b) Metode

Podjela otrovanja u četiri tipa: gastrointestinalni, neuromuskularni, encefalopatski i miješani izvršena je po Johnstoneu (58).

Bazofilno punktirani eritrociti određeni su kod svih bolesnika. Upotrebljena je Hamelova metoda (71).

Retikulociti su također određeni kod svih bolesnika. Primijenjena je modificirana Wolferova metoda (72).

*Olovo u krvi*¹ analizirano je kod 45 bolesnika po modificiranoj diti-zonskoj metodi (73).

*Porfirini u mokraći*¹ rađeni su po modificiranoj Fisherovoj metodi (74). Analiza je barem jednom izvršena kod 45 bolesnika.

Nabrojene pretrage vršene su odmah po primitku u bolnicu.

Pretraga mokraće izvršena je kemijski i mikroskopski prvog ili drugog dana bolničkog boravka kod svih bolesnika.

Pokus koncentracije izvršen je kod 22 bolesnika.. Rađeno je po modificiranoj Fishbergovoj metodi (75) na ovaj način: suha večera, žedanje od 18^h do 6^h idućeg dana; emisija mokraće prije ustajanja u 6^h, 7^h i 8^h. Kao normalne računane su vrijednosti specifične težine od 1026 ili više.

Pokus izlučivanja fenolsulfaleina (P S P – pokus) izvršen je kod 34 bolesnika po Möllerovoj metodi (76). Procenat izlučene boje određivan

¹ Analize izvršio D. Đurić.

je nakon 15 min. Izlučivanje boje u visini od 36% ili više od primijenjene količine (6 mg) računano je normalnim vrijednostima.

Urea clearance (U_{cl}) rađen je kod 36 bolesnika. Upotrebljena je Van Slykeova metoda (77). Kao normalne računane su vrijednosti U_{cl} od 70% ili više.

Urea u krvi određivana je prvog do trećeg dana nakon primitka u bolnicu metodom ureaze prema Kingu (78).

Vrijednosti ureje u krvi do 40 mg% smatrane su normalnima.

Pokus koncentracije, PSP-pokus i Urea clearance rađeni su kod pojedinih bolesnika u različitim vremenskim periodima bolesti. Vrijeme izvođenja pokusa zavisilo je o stanju bolesnika i mogućnostima dnevnog kliničkog pogona.

Krvni tlak mjerjen je odmah prvog dana po primitku u bolnicu. Normalne vrijednosti do 140/90 mm Hg.

c) Rezultati

Kod svih naših bolesnika radilo se o otrovanju olovom, a ne samo o pojačanoj apsorpciji olova. To znači, da su oni uz laboratorijske znakove otrovanja imali i kliničke simptome, koji se mogu pripisati djelovanju olova.

Tipovi otrovanja i laboratorijsko-toksikološki podaci, koji govore u prilog kliničkoj dijagnozi otrovanja, prikazani su sumarno u tablici 2.

Rezultati ispitivanja s obzirom na stanje i funkciju bubrega prikazani su sumarno u tablici 3.

U tablici 4 prikazan je međusobni odnos nalaza (mokraća, urea u krvi, funkcionalne bubrežne probe, krvni tlak). Prikazani su samo oni bolesnici, kod kojih su barem jedna od bubrežnih pretraga, odnosno mokraća ili krvni tlak bili patološki.

Radi boljeg pregleda rezultata iz tablice 3 i 4, iznosimo kratak saдрžaj prikazanih podataka prema vrsti izvršenih bubrežnih pretraga, uz još neka dopunska tumačenja.

Mokraća: Od 54 bolesnika samo su četvorica imala patološki nalaz u mokraći. Kod preostalih 50 nalaz u mokraći bio je ponovljeno normalan. Patološki nalazi su oskudni ili srednje obilni: slabo pozitivna ili pozitivna proteinurija, u sedimentu nešto eritrocita i leukocita, a kod 2 bolesnika i granulirani cilindri. Kod jedne bolesnice utvrđena je i prolazna glikozurija.

Urea u krvi: 7 bolesnika od ukupno 54 imalo je povišene vrijednosti ureje u krvi, trojica neznatno (40–50 mg%), dvojica umjereno (50–54 mg%), dok su preostala dvojica imala znatno povišenu ureju (70–140 mg%). Samo su dva bolesnika imala trajno povišene vrijednosti ureje u krvi. Kod petorice je azotemija bila prolazna. Na primjer, bolesnik B. M. (broj 26, tabl. 4) imao je 15. III. 1956. ureju u krvi: 48 mg%, 21. III. 1956. – 31,2 mg%, a 28. III. 1956. – 23,4 mg%.

Tablica 2

Tip otrovanja	Laboratorijski nalazi						Porfirini u mokraći/100 ml.		
	Eritrociti 10 ⁶ u mm ³	BpE/1 mil. E	Rtc/1000 E	Pb u krvi/100 ml.					
gastrointestinalni	< 3	< 999	4-9	< 3	10-19	20-49	21-99	< 20	8
3	3-4	1000-2999	20-49	1000-19999	4-9	50-99	100-199	100-199	6
4	> 4	> 20000	10-19	> 20000	10-19	20-49	200-299	200-299	15
5	> 4	> 20000	10-19	> 20000	10-19	20-49	300-499	300-499	12
2	miješani	> 20000	10-19	> 20000	10-19	20-49	500 <	500 <	4
1	encefalopatski	> 20000	10-19	> 20000	10-19	20-49			
3	neuromuskularni	> 20000	10-19	> 20000	10-19	20-49			

Napomena: Od 2 slučaja ubrojena u miješani tip otrovanja u prvom se radilo o kombinaciji gastrointestinalnog i neuromuskularnog, a u drugom o kombinaciji gastrointestinalnog i encefalopatskog tipa.

27 bolesnika imalo je olovni rub na gingivama.

Krvni tlak: Povišeni krvni tlak našli smo kod 6 od 54 bolesnika. Tri bolesnika imala su trajno povišeni krvni tlak, a tri samo prolazno. Prolazno povišeni krvni tlak nalazili smo za vrijeme klinički manifestne intoksikacije olovom, naročito za vrijeme abdominalnih kolika.

Tablica 3

Mokraća		Urea u krvi		U _{el}		Pokus koncentracije		PSP		RR	
Norm.	Pat.	Norm.	Pat.	Norm.	Pat.	Norm.	Pat.	Norm.	Pat.	Norm.	Pat.
50	4	47	7	15	21	13	9	12	22	48	6

Napomena: U tablici 3 nisu iznijeti rezultati ponovljenih funkcionalnih pretraga bubrega.

Koncentracija mokraće: Pokus je izvršen kod 22 bolesnika. Hipostenuriju smo našli kod devetorice, t. j. kod nešto manje od polovice ispitanih.

Hipostenurija je bila vrlo umjerena (sp. tež. 1022–1024) kod 6 bolesnika, kod jedne bolesnice hipostenurija je izrazita (sp. tež. 1015), dok kod dvojice bolesnika nalazimo izostenuriju (broj 3 i 4, tabl. 4).

Pokus koncentracije proveden je prvih dana liječenja, a samo je izuzetno ponovljen. Tako se kod bolesnika F. M. (broj 4, tabl. 4) mogao pratiti razvoj oštećenja sposobnosti koncentracije mokraće od hipostenurije do trajne izostenurije. Kod bolesnice B. M. (broj 2, tabl. 4) pokus je izveden 13. i 17. dan bolničkog boravka s jednakim rezultatom (sp. tež. 1015).

PSP pokus: Pokus fenolskim crvenilom izveden je kod 34 bolesnika. Patološke vrijednosti nađene su kod 22, t. j. kod $\frac{3}{5}$ ispitanih.

U 11 slučajeva nalazi su bili umjereno patološki (izlučeno od 30 do 35,1% boje za 15 min.), dok je kod preostalih 11 bolesnika s patološkim nalazom PSP testa izlučivanje boje bilo znatno lošije (12,5–27,8% za 15 min.).

Patološke vrijednosti PSP pokusa dobivali smo kod klinički težih i lakših bolesnika i u različitim odnosima s drugim nalazima i funkcionalnim pokusima. PSP pokus nismo ponavljali, premda bi upravo to – kako će se vidjeti iz diskusije – bilo poželjno i potrebno.

Urea clearance: Pokus je izvršen kod 36 bolesnika. Kod 21 t. j. u $\frac{3}{5}$ ispitanih dobili smo patološke rezultate. Patološke vrijednosti klirensa ureje bile su različitog intenziteta:

do 10% od normale	1
11–20% „ „	0
21–30% „ „	1
31–40% „ „	2

41-50 ⁰ / ₀ „ „	8
51-60 ⁰ / ₀ „ „	5
61-70 ⁰ / ₀ „ „	4

Samo su 4 bolesnika od 21 s patološkim vrijednostima U_{cl} imala pozitivne nalaze u mokraći.

Kod nekih bolesnika sa sniženim U_{cl} ponovljeni je pokus pokazao, da su patološke vrijednosti prolazne. Tako je bolesnik B. M. (broj 2, tabl. 4) imao 9. dana boravka u bolnici U_{cl} 36⁰/₀ od normale, 30. dana 49⁰/₀, a 66. dana 99⁰/₀. Bolesnik F. P. (broj 25, tab. 4) imao je 7. dana liječenja U_{cl} 48,5⁰/₀, a 22. dana 74⁰/₀. Kod bolesnika Š. D. (broj 6, tab. 4), koji ima fiksiranu arterijalnu hipertenziju, U_{cl} je iznosio u vrijeme manifestnog otrovanja olovom 45,5⁰/₀ od normale. Nakon 2 godine provedene izvan ekspozicije olovu, hipertenzija persistira. PSP pokus se pogoršao, a U_{cl} je 72⁰/₀, t. j. normalan.

Od 54 promatrana bolesnika umrla su do danas dvojica (S. I. i F. M. - broj 3 i 4, tabl. 4). Obduciran je F. M. Histopatološki nalaz bubrega¹ glasi:

Čahure nekih glomerula su nešto odebljale, mjestimično hijalino promijenjene. U supkapsularnoj zoni bubrega pojedini glomeruli su potpuno hijalini. Krvne žile glomerula uglavnom ne pokazuju promjene. Tubuli su u cijelosti teže oštećeni od glomerula. Zavnuti kanalići I. reda pokazuju vrlo izražene degenerativne promjene; stanice su nabubrene, jezgre nestaju. Mnoge su stanice odljuštene i kao kugle ispunjene cozinofilnim zrcima slobodno leže u lumenu kanalića. Lumen je zbog toga na više mjesta gotovo potpuno opturiran. U mnogim se kanalićima više uopće ne vide granice između stanica tubula, već je lumen ispunjen zrnatim cozinofilnim detritusom. Mjestimično se nalaze po 2-3 među sobom stisnute jezgre - vjerojatno odraz pokušaja regeneracije. Proksimalni dijelovi zavnutih kanalića su toliko promijenjeni, da su samo pojedini šire prohodni. U distalnim dijelovima tubula promjene su manje. Epitel Henlejevih petlja je gotovo sasvim pošteđen, ali lumen je i tu, kao i u ravnim kanalićima, ispunjen cozinofilnim cilindrima, koji, međutim nisu zrnati već homogeni. U većim arterijama bubrega intima je odebljala, lumen nešto sužen, a mjestimice ima i skleroze. Male su arterije, naročito u supkapsularnoj zoni hijalino promijenjene.

Koncentracija olova u bubregu² iznosila je 705 γ /100 g svježeg organa (jetra 1220 γ /100 g; slezena 482 γ /100 g).

¹ Analizu izvršio N. Grčević.

² Analizu izvršio D. Đurić.

III. DISKUSIJA

Na temelju dobivenih rezultata željeli bismo, prije komentiranja detalja, upozoriti na tri činjenice, koje smatramo neobično važnima:

1. Vrlo malen broj dokazanih organskih nefropatija i patoloških nalaza u mokraći stoji u izrazitoj suprotnosti s velikim brojem patoloških nalaza funkcionalnih pretraga;

2. Samo 3 bolesnika od 54 imaju trajno povišeni krvni tlak;

3. Neki patološki nalazi su spontano reverzibilni u prirodnom toku bolesti.

Nalaz u mokraći. Od 4 bolesnika s patološkim nalazom urina dvojica su najteži bolesnici u cijeloj grupi (S. I., br. 3 i F. M., br. 4, tabl. 4).¹ Oba su teški nefropati. Ekspozicija olovu je vrlo duga: 22 godine i 35 godina. Ponavljano su preboljeli manifestna otrovanja olovom. Bolesnik S. I. je već prilikom primitka u bolnicu u renalnoj insuficijenciji i umire nakon 20 mjeseci od uremije. Bolesnik F. M. bio je u bolnici u tri navrata. Pri prvom boravku u klinici nalaz u mokraći bio je uredan; nakon 10 mjeseci nalaz postaje patološki, a 3 godine kasnije bolesnik umire od uremije. Treba spomenuti, da je bolesnik F. M. između pojedinih hospitalizacija bio i dalje eksponiran olovu (lončar!).

Treći bolesnik s patološkim nalazom u urinu je R. Đ. (br. 1). Uz manifestno otrovanje olovom ima i aktivni eksudativni pleuritis tuberkulozne etiologije, koji traje i nakon nestanka kliničkih simptoma otrovanja.

Bolesnica B. M. (br. 2) ima cistoskopski dokazani teški fibrinozni cistitis, znatnu anemiju od 2.400.000 E i kronični je potator. Zanimljivo je, da je prilikom primitka na liječenje zbog otrovanja olovom nađena kod nje i prolazna glikozurija.

Napominjemo, da je do manifestnog otrovanja olovom kod bolesnika pod brojem 1, 2 i 4 došlo u cijelosti ili djelomično peroralnim putem. Bolesnici su pili kuhano vino ili rakiju iz posuda s olovnom glazurom. Vrlo je vjerojatno, da je ingestija olova u takvim prilikama bila masivna.

Iz navedenih podataka proizlazi, da je patološki nalaz u mokraći postojao kod dvojice bolesnika s teškom, najvjerojatnije saturninom, nefropatijom, koja je uzrokovala renalnu insuficijenciju i smrt od uremije.

Kod druga dva bolesnika (br. 1 i 2) treba uzeti kauzalno u obzir još i druge istovremeno prisutne bolesti: eksudativni tuberkulozni pleuritis s toksemijom, teški dugotrajni cistitis (možda i pijelonefritis?!) i anemiju visokog stupnja.

Prva dva bolesnika (br. 3 i 4) potvrđuju već navedeno mišljenje nekih autora (31, 39, 60), da do ozbiljnih i ireparabilnih saturninih nefropatija dolazi, vjerojatno, kod osoba, koje su vrlo dugo eksponi-

¹ Brojevi bolesnika u nastavku odnose se na tablicu 4.

rane olovu, ekspozicija je intenzivna, a ponovljena manifestna otrovanja u anamnezi česta.

Kod druge dvojice bolesnika (br. 1 i 2) treba pri kontrolama tek utvrditi, koliki je udio olova u patološkom nalazu urina i da li su njihove renalne lezije trajne ili prolazne prirode.

Glikozurija je pri intoksikaciji olovom zapažena (46, 47). Taj nalaz govori u prilog oštećenju bubrežnog parenhima (proksimalnih dijelova tubula), ali nema značenja za prognozu.

Odsustvo bilo kakvog nalaza u urinu kod preostalih 50 bolesnika, usprkos drugim patološkim nalazima i relativno velikom broju patoloških rezultata različitih funkcionalnih pretraga, rječito govori protiv postojanja glomerulitisa i znatnijeg oštećenja permeabilnosti filtracione membrane. Prema tome nismo mogli potvrditi mišljenja onih autora, koji takve promjene drže značajnima za t. zv. saturnine nefropatije (61).

Urea u krvi. Od 7 bolesnika s povišenom ureom u krvi, samo dvojica su imala trajno povišene vrijednosti, odnosno progredijentnu azotemiju (br. 3 i 4). Ta dva bolesnika su teški nefropati s insuficijencijom bubrega, pa je azotemija razumljiva.

Pet bolesnika imalo je prolazne azotemije s urednim nalazom urina. Primjer prolazne azotemije prikazan je u odsječku »Rezultati« na slučaju bolesnika B. M.

Očito je, da se umjerene i blage azotemije javljaju kod osoba otrovanih olovom. Naša su zapažanja, dakle, u skladu s navodima iz literature (43, 65, 79). Čini nam se, međutim, da se azotemije mogu naći to češće, što je pretraga ureje vremenski bliža početku intoksikacije. Mi smo, doduše, ureju određivali već prvih dana, ali vjerujemo, da bi patoloških nalaza bilo i više, da su otrovani došli u bolničko ispitivanje neposredno nakon intoksikacije. Kako vrijeme od početka intoksikacije odmiče, tako se i vrijednosti N-tvari u krvi spontano normaliziraju.

S obzirom na to, da su naši bolesnici s azotemijom imali uredan nalaz u urinu, može se sa sigurnošću isključiti značajnija glomerularna ili vaskularna lezija. Kako nije bilo ni razloga za t. zv. ekstrarenalnu azotemiju, to moramo pretpostaviti neku funkcionalnu intrarenalnu leziju. Prema našem mišljenju radi se o spazmu aferentne glomerularne arteriole s konsekutivnim smanjenjem glomerularne filtracije i prolaznom azotemijom. Osjetljivost aferentnih arteriola na djelovanje olova opisana je u više navrata u literaturi (61, 64, 65).

Ni jedan od naših bolesnika s prolaznom »funkcionalnom« azotemijom nije, međutim, imao povišen periferni tlak krvi (tabl. 4). Nije isključeno, da bi povišeni periferni krvni tlak mogao u pojedinim slučajevima svladati otpor spazma aferentne arteriole i spriječiti ili smanjiti prolaznu azotemiju.

U vezi s izloženim potrebno je objasniti i neke prividne netočnosti u tablici 4. Kod bolesnika B. M. (br. 26) označena je vrijednost ureje od 48 mg⁰/₀, a U_{cl} od 110⁰/₀. To bi bilo teško razumjeti i govorilo bi

za netočnost laboratorijskih podataka ili nepouzdanost klirensa ureje. Međutim, urea je određena 15. III. 1956., a U_{cl} 28. III. 1956., t. j. 13 dana kasnije. 28. III. 1956. je urea iznosila 23,4 mg%, a ne 48 mg%, pa je i rezultat klirensa ureje u skladu s razinom ureje u krvi. To treba istaknuti naročito zbog toga, što vremenski faktor igra po našem mišljenju neobično značajnu ulogu u procjeni rezultata funkcionalnih ispitivanja bubrega pri intoksikaciji olovom. Čini nam se, da su tu činjenicu mnogi autori previdjeli i pridali preveliku važnost rezultatima dobivenim nakon jednokratno izvedenih pokusa u različitim vremenskim periodima bolesti. Na taj su način dobili protivurječne rezultate u vlastitim pokusima, izgubili pouzdanje u pojedine funkcionalne pretrage, a ponekad su došli i do rezultata, koji se nisu slagali s rezultatima što su ih dobili drugi autori, koji su, možda, kao i oni sami, radili ispravno, no u nekoj drugoj fazi prirodnog toka bolesti.

Krvni tlak. Prolaznom povišenju krvnog tlaka u fazi manifestne intoksikacije nije potreban komentar. Ta je pojava dobro poznata i tumači se spastičkim djelovanjem olova na muskulaturu arteriola. Možda se čini neobično, da smo samo kod tri bolesnika zapazili takvo prolazno povišenje krvnog tlaka. Broj bolesnika s prolaznom hipertenzijom bio bi sigurno i veći, da smo ih mogli promatrati od prvog dana otrovanja.

Zanimljiv je slučaj bolesnice B. M. (broj 2). Kod nje arterijalni hipertonus traje još 6 tjedana nakon nestanka svih kliničkih simptoma otrovanja olovom, da bi se tek tada spontano normalizirao. Protrahirani spazam arteriola opažali su i dokazali i drugi autori (61, 62, 63), pa drže mogućim, da takve funkcionalne promjene mogu postati i ireverzibilne i dovesti do organskih oštećenja i trajnog hipertonusa. Ako je to mišljenje točno, naša bi bolesnica bila primjer prijelaza između kratkotrajnog povišenog krvnog tlaka, koji ne traje duže od crijevnih kolika, i trajne arterijalne hipertenzije.

Od tri bolesnika s trajno povišenim krvnim tlakom dvojica su teški nefropati (broj 3 i 4). Iz tablice 4 vidi se, kako kod bolesnika F. M. (broj 4) krvni tlak raste usporedo s oštećenjem bubrega. Treći bolesnik s trajno povišenim krvnim tlakom nema nikakvog patološkog nalaza u mokraći (broj 6). Pri prvom boravku u klinici zbog intoksikacije olovom, taj bolesnik pokazuje smanjene vrijednosti PSP i U_{cl} pokusa uz krvni tlak od 185/100. Kroz iduće dvije godine nije više eksponiran olovu, ali krvni tlak je i dalje 180/100, nalaz u mokraći uredan, a vrijednosti koncentracije urina i klirensa ureje normalne; prema prvom boravku pogoršan je samo rezultat PSP pokusa. Prema tome su funkcionalni nalazi bubrega identični s nalazima kod nekomplcirane esencijalne arterijalne hipertenzije. Ne tvrdimo, dakako, da je hipertenzija tog bolesnika kauzalno povezana s ekspozicijom olovu, no isto tako ne možemo tu mogućnost ni odbaciti. Bolesnik je bio 8 godina eksponiran olovu, ponavljano je imao crijevne kolike, pa poučeni iskustvom kod bolesnice B. H. (broj 2) moramo teoretski dopustiti mogućnost takve kauzalne veze.

Iz naših opažanja proizlazi, da su *trajna* povišenja krvnog tlaka kod bolesnika otrovanih olovom vrlo rijetka. Povišenja su djelomice povezana s organskom nefropatijom, ali se ne može isključiti ni nastanak arterijalne hipertenzije esencijalnog tipa. Za takvu pretpostavku, međutim, nema dovoljno dokaza, jer se radi samo o jednom slučaju, a hipertenzija se mogla razviti i nezavisno od ekspozicije olovu.

Sposobnost koncentracije urina. Smanjenu sposobnost koncentracije urina našli smo kod naših bolesnika dosta često, što se vidi iz prije prikazanih rezultata.

Takav nalaz govori za oštećenje distalnih dijelova tubula, bilo izravnim toksičnim djelovanjem olova (27, 42, 65, 67, 68), ili posredno otežanom intrarenalnom cirkulacijom i konsekutivnom hipoksijom.

Izostenurija je kod dvojice teških nefropata (broj 3 i 4) razumljiva. Kod daljih 6 bolesnika hipostenurija je blaga. Vjerujemo, da je kod većine tih bolesnika prolazna, ali to nismo dokazali. Oštećenje sposobnosti koncentracije navode i drugi autori (61, 62), ali također bez ponavljanja pokusa. Bilo bi vrlo poželjno tu bubrežnu funkciju ispitivati sukcesivno u toku bolesti.

Već je spomenuto, da je kod bolesnice B. M. (br. 2) pokus koncentracije ponovljen nakon 4 dana. Oba puta specifična težina urina bila je 1015. Bolesnica je imala i prolaznu glikozuriju. Već smo spomenuli, da je kod bolesnice nađen i teži fibrinozni cistitis i znatna anemija. Nije isključeno, da je uz cistitis postojao i cistopijelonefritis, koji bi uz anemiju mogao lako objasniti navedenu znatnu hipostenuriju. Potrebna je dalja kontrola bolesnice prije donošenja konačnog mišljenja o prirodi tubularne lezije i hipostenurije.

PSP pokus. Svijesni smo činjenice, da je na temelju tog relativno grubog pokusa teško zaključivati o selektivnim oštećenjima bubrega. Rezultati PSP pokusa odraz su koliko sposobnosti ekskrecije proksimalnih dijelova tubula, toliko i prilika u intrarenalnoj cirkulaciji.

Na temelju vlastitih ispitivanja (80) držimo, da određivanje količine izlučenog fenolskog crvenila nakon 15 minuta može otkriti diskretnija oštećenja tubula nego određivanje nakon dužeg vremena, jer je vrijeme kontakta boje s tubularnim epitelom u prvom slučaju kraće.

Kod bolesnika S. I. i F. M. (broj 3 i 4) su patološki rezultati razumljivi. Kod bolesnika Š. D. (broj 6) smanjena vrijednost ovog pokusa jedina je funkcionalna anomalija. Mislimo, da se radi o smetnji intrarenalne cirkulacije, kao što je to tipično za nekompliciranu esencijalnu hipertenziju.

Kod bolesnika B. M. (broj 8) tumačimo snižene vrijednosti PSP pokusa više izrazom tubularne lezije nego ometane cirkulacije: PSP-27,8% (3. VI. 1955.), U_{cl} normalna (4. VI. 1955.), sposobnost koncentracije 1023 (7. VI. 1955.), RR normalan. Dakle, unutar 24 sata je glomerularna filtracija normalna, a ekskreciona sposobnost proksimalnih dijelova tubula oštećena. Kako je još četiri dana nakon toga prisutna i lezija distalnih dijelova tubula (sposobnost koncentracije), to držimo

naš zaključak vjerojatnim, pogotovu uz normalni krvni tlak. Da se radilo o značajnijim smetnjama intrarenalne cirkulacije, očekivali bismo i smanjene vrijednosti klirensa ureje.

Za razliku od tog bolesnika, patološke rezultate funkcionalnih pretraga kod bolesnika H. F. (broj 14) smatramo više posljedicom cirkulatornih smetnja: trajno normalni nalaz u mokraći i normalni krvni tlak, 6. XII. 1955. urea u krvi 46 mg⁰/₀, 8. XII. 1955. sposobnost koncentracije urina 1028, 9. XII. 1955. PSP 20,8⁰/₀, 10. XII. 1955. U_{cl} 59⁰/₀, a urea tog dana 34 mg⁰/₀. Prema tome, našli smo oštećenu glomerularnu filtraciju i ekskretornu sposobnost tubula, uz normalnu sposobnost koncentracije urina. 6. XII. 1955. je glomerularna filtracija bila, vjerojatno, još i niža, jer je urea u krvi iznosila 46 mg⁰/₀; do 10. XII. se klirens ureje nešto poboljšao, ali rezultat je još patološki kao što je slučaj i sa PSP pokusom. Razumije se, da ni u tom slučaju ne tvrdimo sa sigurnošću, da nema i tubularne lezije. Ipak, smatramo vjerojatnim, da se *pretežno* radi o poremećenoj cirkulaciji.

Naišli smo i na druge kombinacije patoloških rezultata funkcionalnih pretraga. Tako smo, na pr., kod bolesnika B. M. (br. 19) našli smanjenu sposobnost koncentracije urina, klirensa ureje i izlučivanja fenolskog crvenila; mjerenja su izvršena u tri uzastopna dana, pa pretpostavljamo i smetnje intrarenalne cirkulacije i oštećenje tubula.

Bolesnik F. P. (broj 25) ima neobičan odnos funkcionalnih lezija: smanjene vrijednosti sposobnosti koncentracije i glomerularne filtracije uz normalni rezultat PSP pokusa. Vremenski razmak između pokusa koncentracije s jedne strane, a U_{cl} i PSP pokusa s druge strane, dug je 7 dana, pa je moguće, da se eventualno prethodno patološki PSP pokus već normalizirao!

Možda se čini, da su naši zaključci i suviše dalekosežni s obzirom na »neselektivnost« pokusa fenolskim crvenilom. Ipak bismo podsjetili, da su, osim općenito priznatih smetnja intrarenalne cirkulacije (61, 63, 65) i lezije tubula pri otrovanju olovom sigurno dokazane (27, 42, 62, 65). Mnogi su autori utvrdili tubularne lezije i histološki. Takva su oštećenja dominantna promjena i kod našeg obduciranog bolesnika (broj 4). Glikozurija i patološka aminoacidurija su također posljedice oštećenja tubula. M. W. Goldblatt i J. Goldblatt (26), te Dolowitz i sur. (66) govore o olovu kao protoplazmatskom otrovu, koji snizuje potrošnju kisika, blokira enzime, povećava utilizaciju nikotinske kiseline i t. d. Konačno, različiti su autori i selektivnim određivanjem maksimalne ekskrecione sposobnosti tubula pomoću paraaminohipurata našli, da je oštećenje tubula moguće (61, 62). Ti podaci potvrđuju, dakle, barem općenito i rezultate naših PSP pokusa. Naša interpretacija, razumije se, ne mora u svakom pojedinom slučaju biti potpuno točna.

I ovom prilikom upozoravamo na važnost vremenskog faktora u procjeni dobivenih rezultata. Čini se, da taj faktor nisu uočili i dovoljno uvažili ni naprijed navedeni autori, koji su ispitivali funkcije bubrega selektivnim klirens metodama.

Urea clearance. Među četvoricom bolesnika s patološkim vrijednostima U_{cl} i patološkim nalazom u mokraći opet su uremični nefropati (broj 3 i 4), a osim toga i bolesnici R. Đ. i B. H. (broj 1 i 2).

Kod prve dvojice bolesnika bile su i vrijednosti klirensa ureje najniže. Bolesnik R. Đ. (broj 1) pokazuje funkcionalne smetnje, kakve se vide kod difuznog glomerulonefritisa: normalna sposobnost koncentracije, naznačeno smanjene vrijednosti PSP pokusa, a izrazito snižena glomerularna filtracija. Kod bolesnice B. M. (broj 2) bio je krvni tlak povišen 6 tjedana, sposobnost koncentracije izrazito snižena, a klirens ureje također smanjen.

Izrazita hipostenurija kod te bolesnice govori protiv difuznog glomerulonefritisa, a s obzirom na već spomenuti dokazani cistitis, dopušta sumnju na eventualni pijelonefritis.

Kod preostalih 17 bolesnika bili su rezultati klirensa ureje tek naznačeno ili umjereno sniženi, nalaz u mokraći trajno uredan, a kod nekih u početku bolesti urea u krvi nešto povišena.

Kao što je već u diskusiji o vrijednostima ureje u krvi spomenuto, mislimo, da su smanjene vrijednosti klirensa ureje kod većine bolesnika posljedica otežćane intrarenalne cirkulacije zbog spazma aferentne arterije.

Smanjenu glomerularnu filtraciju pri otrovanju olovom primijetili su i drugi autori (61, 62). Kako je navedeno u pregledu literature, Radulescu i sur. (65) našli su kod polovice od 82 bolesnika otrovanih olovom smanjene vrijednosti glomerularne filtracije, uz normalne nalaze u urinu. Glomerularnu filtraciju određivali su klirensom ureje i kreatinina i u prosjeku su zabilježili umjereno snižene vrijednosti.

Promjene glomerularne filtracije zapažaju se to češće, što se pretraga izvrši ranije u toku intoksikacije. Radulescu i sur. (65) spominju, da je 70% bolesnika pokazivalo smanjenu glomerularnu filtraciju, ako su se mjerenja vršila u vrijeme crijevnih kolika!

Snižene vrijednosti glomerularne filtracije su kod velike većine naših bolesnika bile *prolazna* pojava. U odsječku »Rezultati« naveli smo za to primjere. Ta činjenica i opet ukazuje na neobičnu važnost vremenskog faktora za pravilnu interpretaciju rezultata funkcionalnih pretraga.

Persistiranje ili napredovanje oštećenja glomerularne filtracije kod ponovljenih pokusa govori s velikom vjerojatnošću za organsku leziju bubrega (na pr., bolesnik F. M., broj 4).

Prema izloženom se vidi, da je najveći broj naših bolesnika imao smanjene vrijednosti glomerularne filtracije zbog vjerojatno funkcionalnih prolaznih poremetnja intrarenalne cirkulacije.

Iz prikazanog pato-histološkog nalaza jednog od dvojice umrlih bolesnika proizlazi, da su dominantne regresivne promjene na tubulima, dok su promjene krvnih žila glomerula i intersticija prisutne, ali izražene u manjoj mjeri. Podaci iz literature govore o promjenama tubularnog epitela i krvnih žila kao najznačajnijim promjenama kod satur-

nine nefropatije. Koji su razlozi, da u jednom slučaju prevladavaju jedne, a u drugom slučaju druge lezije, nije potpuno jasno.

U odsječku »Rezultati« navedene su i vrijednosti olova u organima istog bolesnika, koji je nakon smrti obduciran. Koncentracija olova utvrđena u bubregu, pa i u drugim analiziranim organima (jetra, slezena) prelazi u priličnoj mjeri vrijednosti dobivene za iste organe kod ljudi, koji u toku života nisu bili specifično izloženi olovu (za bubrege: 46-405 μ /100 g svježeg organa) (81).

IV. ZAKLJUČAK

Na osnovu zapažanja o djelovanju olova na bubrege kod naših bolesnika otrovanih olovom može se zaključiti:

1. Ekspozicija olovu, odnosno trovanje olovom može dovesti do bubrežnih oštećenja. Promjene nisu uvijek istovrsne, pa nije opravdano, da se govori o »nephropathia saturnina« kao kliničkom i pato-anatomskom nosološkom entitetu.

2. Lezije bubrega uzrokovane toksičkim djelovanjem olova uglavnom su funkcionalne prirode, ali postoji vjerojatnost, da olovo može dovesti pod određenim uvjetima i do bubrežnih oštećenja anatomske prirode.

Kod dvojice od 54 bolesnika utvrđene su promjene bubrega, koje su se očitovale kroničnom progredijentnom difuznom nefropatijom s prijelazom u nefrocirozu i uremiju. Bolesnici s organskom i trajnom nefropatijom bili su vrlo dugo eksponirani djelovanju masivnih doza olova i imali su višekratna manifestna trovanja olovom. Anamnestički kod te dvojice bolesnika nije bilo podataka o prije preboljelim bubrežnim bolestima, a osim toga bubrežno oštećenje je progrediralo uporedo sa ponovljenim trovanjima olovom. Prema tome, moguće je u tim slučajevima pretpostaviti kauzalnu vezu između toksičkog djelovanja olova i opisanih organskih oštećenja bubrega.

Dio bolesnika (ukupno 24) pokazivao je različite poremećaje bubrežnih funkcija utvrđene pokusom koncentracije. PSP pokusom, U_{cl} i prolaznim povišenjem ureje u krvi, a bez patološkog nalaza u urinu.

Prema mišljenju autora, u većini slučajeva funkcionalnih oštećenja bubrega radi se o poremećenoj intrarenalnoj cirkulaciji uzrokovanoj spastičkim djelovanjem olova na krvne žile bubrega, i direktnom toksičkom ili indirektnom hipoksičkom efektu na tubule.

Oštećenje parcijalnih funkcija bubrega bilo je kod velike većine bolesnika prolazno.

3. Osim nekoliko slučajeva prolaznog povišenja krvnog tlaka u fazi akutne manifestacije trovanja, trajni hipertonus išao je paralelno s progredijentnom organskom nefropatijom. U jednom slučaju trajnog:

povišenja krvnog tlaka tipa esencijalne hipertonijske, nije moguće tvrditi, da postoji kauzalna veza između djelovanja olova i hipertonusa.

4. Pri ispitivanju funkcija bubrega i procjeni rezultata veoma je važno, da se vodi računa o tome, kad se pojedine pretrage vrše. Zapažene funkcionalne lezije se kod bolesnika u prirodnom toku bolesti stalno mijenjaju. Zato nije svejedno, u kojoj se fazi bolesti prave pretrage. Ako se to gubi iz vida, dobivaju se prividno divergentni i protuslojni rezultati. Autori smatraju, da to djelomice tumači razlike u navodima i podacima iz novije literature o prirodi bubrežnih oštećenja kod trovanja olovom.

LITERATURA

1. Traube, Allg. med. Centralzeitung, 1861, cit. 12.
2. Tardieux, Etude medico-legale et clinique sur l'empoisonnement, Paris (1867), 723, cit. 12.
3. Lancereaux, E., Nephrites et arthrite saturnines, Arch. gen. med. Serie VII, T. 6, 2 (1881), 641, cit. 12.
4. Renault, S., De l'intoxication saturnine chronique, Paris, 1875, cit. 12.
5. Leyden, Ein Fall von Bleivergiftung, Path. Anatomie der Bleilähmung und Bleiniere, Deutsch. med. Wochenschr. 13 (1883), 185.
6. Gayler, J., Zur Histologie der Schrumpfnieren nach chr. Bleivergiftung, Inaug. Dissert. Tübingen, 1887, cit. 12.
7. Ollivier, A., De l'albuminurie saturnine, Arch. gener. med. 2 (1863), 530.
8. Heubel, E., Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung, Experimentelle Untersuchungen, Centrablatt f. d. med. Wissenschaft, 19 (1871), 298.
9. Rosenstein, S., Über Epilepsia saturnina und ihre Beziehung zur Urämie, Virchow's Arch. 39 (1867), 174.
10. Charcot et Gambault, Note relative à l'étude anatomique de la nephrite saturnine experimentale, Arch. physiol. norm. et pathol., 1 (1881), 126, cit. 12.
11. Hoffa, Über Nephritis saturnina, Inaug. Dissert., Freiburg, 1883, cit. 28.
12. Coen, E., D'AJutolo, G., Sulle alterazioni istologiche dei reni, dei muscoli, dello stomaco, degli intestini e del fegato nell'avvelenamento cronico da piombo, Studio sperimentale, Ziegler's Beitr. f. Pathol. Anat. 3 (1888), 449.
13. Jores, L., Über die pathologische Anatomie der chronischen Bleivergiftung des Kaninchens, Ziegler's Beitr. f. Pathol. Anat. 31 (1902), 183.
14. Prevost, G. L., Binet, P., Rev. med. de la Suisse rom. 9 (1889), 606, cit. 28.
15. Gilbert, D. J., Le saturnisme expérimental, Brussels, 1907., cit. 28.
16. Ophüls, W., Chronic lead poisoning in guinea-pigs: with special reference to nephritis, cirrhosis and polyserositis, Am. J. Med. Sci., 150 (1915), 518.
17. Dilling, W. J., The effect of intravenous injections of colloidal lead upon the circulatory system, J. Pharmacol., 35 (1929), 449.
18. Rühl, A., Wege zur hypertensiven Sklerose in Tierexperiment, Arch. f. exper. Path., 140 (1929), 256.
19. Petroff, J. R., Untersuchungen über das Verhalten des Blutdrucks und der Herz-tätigkeit bei Bleivergiftung, Arch. f. exper. Path., 148 (1930), 330.
20. Calvary, H. O., Chronic effects of ingested lead and arsenic, J. A. M. A., 111 (1938), 1722.
21. Blackman, S. S., Intranuclear inclusion in the kidney and liver caused by lead poisoning, Bull. J. Hopkin's Hosp., 58 (1936), 348.
22. Penetti, G., Ricerche sperimentali sul saturnismo, Arch. Inter. Pharmacodyn., 30 (1925), 254.

23. Fairhall, L. T., Miller, J. W., A study of the relative toxicity of the molecular components of lead arsenate, Pub. Health Rep., 56 (1941), 1610.
24. Eger, W., Experimentelle Bleischrumpfnieren, Arch. f. exper. Path., 299 (1937), 654.
25. Pardoe, A. Ursula, Renal function in lead poisoning, Brit. J. Pharmacol. Chemother., 7 (1952), 349.
26. Goldblatt M. W., Judith Goldblatt: Merewether E. R. A., Industrial Medicine and Hygiene, vol. 3, Butterworth a. Co, London, 1954.
27. Flury, F., Blei. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Heffter, A. und Heubner, W., vol. 3, part 3 (1934), 1575.
28. Cantarow, A., Trumber, M., Lead Poisoning, Williams a. Wilkins, Baltimore, 1944.
29. Diaz-Rivera, R. S., Horn, R. C., Proc. Soc. exp. Biol., 59 (1945), 161, cit. 25.
30. Griffith, J. Q., Lindaner, M. A., The effect of chronic lead poisoning on arterial blood pressure in rats, Am. Heart. J., 28 (1944), 295.
31. Oliver, T., Lead Poisoning, 1913, H. K. Lewis, London, 1914, cit. 60.
32. Uolhard, F., Fahr, T., Die Brightsche Nierenkrankheit, 1914, Julius Springer, Berlin, 1914.
33. Brogsitter, M., Wodarz, H., Nierenveränderungen bei Bleivergiftung und Gicht, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 139 (1922), 129.
34. Bataglia, F., Il rene saturnino, Il Policlinico, 54 (1927), 154.
35. Aiello, C., Ulteriori dati clinici e istologici nelle nefropatie saturnine e nelle sclerosi renali non saturnine, Med. Lavoro, 22 (1931), 145.
36. Wirtschafter, Z. T., Lead poisoning followed by diffuse vascular disease, Ohio State Med. J. 29 (1933), 771.
37. Micheli, F., Rene grinzo saturnino, Rass. Med. Industr. 6 (1935), 11.
38. Izar, G., Nefrosclerosi da arteriolosclerosi in saturnismo cronico, Gazz. Osped. Cliniche, 16 (1941), 296.
39. Uigliani, E. C., Recenti studi sul saturnismo in Italia, Med. Lavoro, 41 (1950), 105.
40. Uallery-Radot, P., Derot, M., Paris Med., 42 (1930), cit. 61.
41. Uolhard, F., Nierenerkrankungen und Hochdruck, J. Q. Barth, Leipzig, 1942.
42. Beithker, K., Nierenreizung bei frischer Bleivergiftung, Med. Welt., 36 (1929), 1292.
43. Bell, W. B., Williams, W. R., Cunningham, L., The toxic effects of lead administered intravenously, Lancet, 2 (1925), 793.
44. Uigdortchik, N. A., Lead intoxication in the etiology of hipertonia, J. Industr. Hyg. Toxicol., 17 (1935), 1.
45. Dreessen, W. C., Health of lead-exposed storage battery workers, J. Ind. Hyg. Toxicol., 25 (1943), 60.
46. Marsden, H. B., Wilson, U. K., Lead poisoning in children, Brit. med. J., 1 (1955), 324.
47. Millichap, J. G., Llewelin, K. R., Roxburgh, R. C., Lead paint: a hazard to children, Lancet, 2 (1952), 360.
48. Nye, L. J. J., Chronic Nephritis and Lead Poisoning, Sydney (1933).
49. Murray, R. E., Plumbism and chronic nephritis in young people in Queensland, Commonwealth of Australia, Departement of Health Service Publication, 2 (1939).
50. Cilento, R. W., Commonwealth of Australia: Interim report of an official inquiry into chronic nephritis of Queensland with special reference to plumbism in children (1932).
51. Henderson, D. A., A follow up of cases of plumbism in children, Austral. Ann. Med. 3 (1954), 219.
52. Henderson, D. A., Chronic nephritis in Queensland, Austr. Ann. Med. 4 (1955), 163.
53. Henderson, D. A., The aetiology of chronic nephritis in Queensland, MJJ. Australia, 1 (1958), 376.
54. Davidson, W. S., Lead poisoning in nine membres of a family, Lancet, 2 (1957), 1096.

55. *Belknap, E.*, Clinical studies on lead absorption in the human, III. Blood pressure observations, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 18 (1936), 380.
56. *Mayers, H. R.*, Industrial exposure to lead, *Occup. Med.*, 3 (1947), 77.
57. *Humperdinck, K.*, Zur Kritik der Bleischumpfnieren, *Ärztl. Forschung*, 2 (1948), 119.
58. *Johnstone, R.*, *Occupational Medicine and Industrial Hygiene*, Mosby, St. Louis, 1948.
59. *Greenfield, I., Gray, I.*, Lead poisoning, *Am. heart. J.* 39 (1950), 430.
60. *Lane, R. E.*, The care of the lead worker, *Brit. J. Ind. Med.*, 6 (1949), 125.
61. *Crepet, M., Chiesura, P., Gobbato, F.*, Comportamento della funzione renale nella intossicazione professionale da piombo, *Folia Medica*, 3 (1953), 181.
62. *Rizzo, A., Sbertoli, C.*, La diagnosi della nefropatia saturnina alla luce della moderna fisiopatologia renale, *Med. Lavoro*, 47 (1956), 117.
63. *Baldi, G., Sbertoli, C.*, Evoluzione delle alterazioni renali che possono condurre al rene grinzoso saturnino: un caso dimostrativo, *Med. Lavoro*, 48 (1957), 533.
64. *Crepet, M., Gobbato, F.*, Alterazioni emodinamiche in corso di colica saturnina, *Med. Lavoro*, 45 (1954), 523.
65. *Radulescu, I. C., Dinischiotu, G. T., Maugsch, C., Jonescu, C., Teodorescu-Exarcu, I.*, Recherches sur l'atteinte du rein dans le saturnisme industriel par l'étude du clearance de la creatinine et de l'urée, *Arch. Mal. Prof.*, 18 (1957) 125.
66. *Dolowitz, D., Fanhas, J. F., Himwich, H. E.*, The effect of lead on tissue metabolism, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 19 (1937) 93.
67. *Clarkson, T. W., Kench, J. E.*, Urinary excretion of amino acids by men absorbing heavy metals, *Bioch. J.*, 62 (1956) 361.
68. *Wilson Vera K., Thomson, M. L., Dent, S. E.*, Amino-aciduria in lead poisoning (9 cases in childhood), *Lancet*, 2 (1953) 65.
69. *Granati, A., Scavo, D.*, Il comportamento dell'aminoaciduria nell'intossicazione professionale da piombo, *Fol. Med.* 10 (1957) 832.
70. *Beritić, T., Đurić, D.*, Intoksikacije olovom iz glazura zemljanog posuda, *Higijena* 8 (1956) 12.
71. *Hamel, C.*, Über die Beziehungen der körnigen Degeneration der roten Blutkörperchen zu den sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutes mit besonderer Berücksichtigung der Bleiintoxikation, *D. Arch. f. Klin. Med.*, 67 (1900).
72. *Schudel, L.*, *Leitfaden der Blutmorphologie*, Thieme, Stuttgart 1938.
73. *Weber, O., Uoloder, K., Uouk, U.*, Prilog određivanju malih količina olova u krvi, *Arch. hig. rada* 3 (1952) 296.
74. *Weber, K., Ruždić, J.*, Beitrag zur fluorometrischen Bestimmung der Harnporphyrine, *Experientia*, 7 (1951) 354.
75. *Fishberg, A. M.*, *Hypertension and Nephritis*, Lea-Febiger, Philadelphia, 1939.
76. *Möller, J., Rex, W.*, Nierenfunktionsstörungen bei tubulärer Insuffizienz, *Z. klin. Med.*, 150 (1952) 103.
77. *Möller, S., McIntoch, J. F., Van Slyke, D. D.*, Studies of urea excretion; relationship between urine volume and rate of urea excretion by normal adults, *J. clin. Investigation*, 6 (1928) 427; Studies of urea excretion; influence of body size on urea output, *J. Clin. Investigation*, 6 (1928) 467; Studies of urea excretion; relationship between urine volume and rate of urea excretion by patients with Bright's disease, *J. clin. Investigation*, 6 (1928) 485.
78. *King, E. J.*, *Mikroanaliza u medicinskoj biokemiji*, Jug. Akad., Zagreb, 1953.
79. *Hadengue, M. A., Collin, M.*, Etudes sur le taux de l'azotémie des ouvriers exposés au plomb., *Arch. Mal. Prof.*, 12 (1951) 561.
80. *Radošević, Z.*, Neobjavljeni podaci.
81. *Đurić, D., Sarić, M., Malek, D.*, Normalne vrijednosti olova u jetri, slezeni i bubregu. Saopćenje na III. Sastanku stručnjaka za higijenu rada, rujan 1958, Zagreb.

*Summary*CLINICAL OBSERVATIONS ON THE EFFECT OF LEAD
ON THE KIDNEY

The problem of the toxic effect of lead upon the kidney, in spite of numerous studies, has not as yet been fully solved. The report presented deals with the clinical observations of 54 lead poisoned patients. Lasting kidney changes in the form of chronic, progredient and diffuse nephropathy were observed in only 2 patients with an exposure to high lead concentrations during a period of 20 and 35 years respectively, and repeated lead poisonings. These two patients had no history of previous kidney disorders, and kidney injuries progressed with repeated lead poisonings. It may, therefore, be assumed that the lesions observed were due to lead action. 24 patients showed functional kidney alterations which were proved by the test of urine concentration, the phenolsulphthalein test, the urea clearance test, and the urea value in the blood. Urine showed no abnormality in these cases.

In the authors' opinion these functional changes mostly consist in altered intrarenal circulation due to the spastic effect of lead upon the blood vessels of the kidney and the direct toxic and indirect hypoxic effect of lead upon the tubules. The injuries of partial renal functions were as a rule reversible.

In only 6 patients the blood pressure was increased. 2 patients with hypertension were those with progredient organic nephropathy. It seems most probable that in these two cases hypertension was nephrogenic in character. In one case high blood pressure was of the type of essential hypertension, but the relation between lead poisoning and hypertension in this case cannot be assumed with certainty. In other 3 patients hypertension was transitory in type, lasting only during the acute manifestations of lead poisoning.

Functional kidney alterations tend to change according to the natural course of the disease. This is why it is not the same in which phase of the poisoning functional kidney tests are carried out. If this fact is neglected, divergent and contradictory results may be obtained.

On the basis of these clinical findings the authors conclude that lead exposure and lead poisoning may cause kidney injuries. However, these changes are not uniform and cannot therefore be considered a clinical and nosologic entity usually called nephropathia saturnina. In the exceptional cases of a very long and high exposure to lead and repeated poisoning, progressive organic kidney changes may be expected. Otherwise, possible renal alterations and changes in the blood pressure are functional and reversible.

*Department of Medicine, Medical Faculty
University of Zagreb, Zagreb*

*Institute for Medical Research,
Zagreb*

*Received for publication
October 10, 1958*