

Arh. hig. rada, 8 (1957) 333

AKUTNO OTROVANJE PARAMA ETILNOG NITRITA

T. BERIĆ

*Institut za medicinska istraživanja Jugoslavenske Akademije znanosti i umjetnosti,
Zagreb*

(Primljeno 20. XI. 1957.)

Opisana su tri slučaja otrovanja etilnim nitritom kod pokusne produkcije glikolnog urila. Opaženi su i simptomi »nitritnog učinka« i simptomi methemoglobinemije. Uz to je opažen i vazodilatatorni učinak etilnog nitrita na krvnim žilama sklere, što je izazvalo do sada neopisani simptom crvenila očiju. Istaknut je manjak Heinzovih tjelešaca u eritrocitima otrovanih.

Otrovanja alkilnim nitritima (alifatskim esterima dušičnaste kiseline) u industriji su vrlo rijetka, jer je njihova upotreba gotovo samo medicinska. Fiziološka svojstva, toksikologiju, odnos djelovanja prema kemijskoj građi kao i metode određivanja tih spojeva u biološkom materijalu, iscrpno je opisao von Oettingen (1). Dok je amilni nitrit dobro poznat naročito u farmaceutskoj proizvodnji, a donekle i u proizvodnji mirisa i različitih diazo i nitrozo spojeva, dotle se industrijski izvori ekspozicije etilnom nitritu, koji se također katkada upotrebljava kao lijek (nitrozni eter, Spiritus aetheris nitrosi ili Spiritus aethylii nitritis), gotovo i ne spominju. Scggel (2) je 1936. godine opisao 4 slučaja industrijskog otrovanja etilnim nitritom, a Henderson i Haggard (3) navode, da se etilni nitrit može pojaviti u dimu što nastaje kod izrade živinog fulminata. Vjerojatno u kemijskoj industriji, pogotovu kod pokusnih laboratorijskih radova, dolazi češće do inhalacije tih spojeva. Zbog jake isparljivosti alkilni nitriti djeluju već i u neznatnim koncentracijama, ali je njihovo karakteristično djelovanje samo kratkotrajno i prolazi vrlo brzo nakon prekida ekspozicije. Izuzetno – kod produžene inhalacije visokih koncentracija – dolazi do izraženih otrovanja.

Nedavno zapažene slučajeve industrijskog otrovanja etilnim nitritom prikazujemo ne samo zbog njihove rijetkosti, već i zbog jedne posebne, do sada neopisane, manifestacije, t. zv. nitritnog učinka.

Opis slučajeva

Otrovanja su nastala u jednoj kemijskoj tvornici, u samom početku pokusne laboratorijske proizvodnje glikolnog urila. Kod rada su bila zaposlena tri kemičara, jedan od njih visoko kvalificiran. Oni su nadzirali proces proizvodnje dodavajući povremeno mješavinu sumporne kiseline i etilnog alkohola kroz lijevak za odjeljivanje u bocu, koja je sadržavala mješavinu etilnog alkohola i natrijeva nitrita. Pare etilnog nitrita, nastale reakcijom u toj boci, odvođene su kroz staklenu cijev spojenu na drugom kraju s bocom, koja je sadržavala metiletilni keton. Budući da su boce bile opskrbljene čepovima, koji nisu dovoljno brtvili, dolazilo je za čitavo vrijeme reakcije do izlaženja etilnog nitrita iz obiju boca u radnu atmosferu.

Sva tri kemičara su odmah osjetili »miris po plinu«, ali kako je taj bio »mnogo nalik na miris samog etilnog alkohola« nisu mu pridavali značenja, pa su se i dalje zadržavali u neposrednoj blizini improvizirane aparature.

Otrpilik nakon 20 minuta od početka rada opazili su jedan kod drugoga neobično jako crvenilo očiju, a da pritom nitko od njih nije osjećao nikakvih subjektivnih simptoma, nikakvog žarenja, peckanja, suzenja ili svrbeža u očima, niti bilo kakvih smetnja vida. To je crvenilo bilo vidljivo, kako jedan od njih kaže, na bjeločnicama oka, »kao da su sve sitne žilice jako proširene«. Međutim, kako ih to crvenilo u očima uopće nije smetalo, nastavili su i dalje svojim radom, misleći još uvijek, da jaki miris po alkoholu potječe isključivo od upotrebljenog etanola. Pola sata kasnije sva su trojica ipak počela osjećati jaku glavobolju, koja je svakim časom bivala sve jača, a zatim neobično drhtanje naročito u nogama, pa su ubrzo prekinuli radom i izašli na čisti zrak. Tada je jedan od njih, tehničar K. V., koji je za čitavo vrijeme rada neprekidno boravio kod aparature, osjetio i zujanje u ušima s vrtoglavicom, a zatim jaku mučninu, ali nije povraćao. Kod njega su ostala dvojica, a i drugi u poduzeću opazili, da su mu usne napadno plave. Kako se njegovo stanje i nakon izlaska na svježiji zrak i dalje pogoršavalo, prevezen je u bolnicu.

Međutim su se ostala dvojica na čistom zraku znatno oporavila, ma da je lagano plavilo usana, a naročito glavobolja i dalje zaostala.

Kod dolaska na kliniku, dva sata nakon prestanka rada, K. V. je bio još uvijek izrazito cijanotičan. Po izgledu je ta cijanoza sa svojim sivim tonovima odgovarala potpuno methemoglobinskoj cijanozi. Ne samo sluznice već i čitava koža, osobito nokti, pokazivali su jasno tu vrstu cijanoze. Na sklerama su obostrano bile lako proširene krvne žile. Bolešnik je bio afebrilan, ali lagano tahipnoičan i tahikardičan, tužio se na jaku glavobolju u čeonim predjelima. Krvni tlak, međutim, bio je u granicama normale (RR 130/70), a tako isto i ostali fizikalni nalaz. U krvnoj slici nađena je leukocitoza od 11.400, dok je sedimentacija eritro-

cita iznosila 1/5. U mokraći nije bilo patološkog nalaza. Spektrofotometrijski je metodom L. Heilmeyera utvrđeno, da krv sadržava 22% methemoglobina od sveukupne količine hemoglobina. Heinzova tjelešca nisu nađena ni u ponavljanim pretragama.

Bolesnik je zadržan na kliničkom promatranju. Liječen je askorbinском kiselinom intravenozno dva puta po 0,5 grama. Sutradan je još uvijek imao laganu glavobolju, ali je cijanoza bila već jedva primjetljiva. Idući dan je otpušten iz bolnice bez ikakvih smetnja i znakova otrovanja.

Ostala dva kemičara došla su na pregled tek sutradan nakon događaja, tada već bez ikakvih smetnja. Njihovi su se navodi točno podudarali s navodima bolesnika K. V.-a. Ni spektroskopski se kod njih tada već nije moglo naći methemoglobina, a ni kod njih nije bilo Heinzovih tjelešaca u eritrocitima.

Diskusija

Farmakodinamski učinak nitritnog iona, t. zv. nitritni učinak, poznat je medicini već gotovo čitavo stoljeće. Ubrzo pošto je Guthrie 1859. godine prvi upotrebio amilni nitrit, Richardson i Brunton su nezavisno upozнали njegovu djelotvornost u liječenju angine pektoris (4). Danas se misli (3), da to karakteristično svojstvo širenja perifernih arterija posjeduju naročito spojevi, u kojima je radikal $-NO$ vezan na preostalu grupu preko atoma kisika, t. j. kao $R-O-NO$. I dušični esteri, kao što je nitroglicerín, pokazuju »nitritni učinak«, ali tek pošto u tijelu budu reducirani na nitrite, pa im je zato i djelovanje sporije. Budući da alkilni nitriti, kao što je etilni nitrit (C_2H_5-O-NO), imaju spomenutu vezu preko kisika, njihov je »nitritni učinak« naročito izražen i brz. Prema tome svi neposredni simptomi inhalacije etilnih nitrita mogu se praktički svesti na posljedice »nitritnog učinka« (pad krvnog tlaka zbog naglog proširenja perifernih krvnih žila, žestoke glavobolje zbog naglog proširenja cerebralnih krvnih žila, crvenilo u licu i t. d.). Kod opisanih slučajeva krvni tlak nije bio izmjeren neposredno nakon pojave simptoma, a kod bolesnika dovezenog u bolnicu tlak je bio opet u granicama normale. Međutim, zujanje u ušima i vrtoglavica očito pokazuju, da je upravo kod njega u to vrijeme bilo došlo do znatnog sniženja krvnog tlaka.

Kod otrovanih je »crvenilo u očima« vjerojatno bilo također posljedica neposrednog djelovanja etilnog nitrita na krvne žilice sklere. Ta manifestacija nitritnog učinka, čini se, da nije poznata, jer se nigdje ne spominje, pa mislimo da na nju treba skrenuti pažnju. Budući da crvenilo u očima nije bilo popraćeno nikakvim subjektivnim smetnjama, ono se ne može smatrati posljedicom iritativnog djelovanja neke supstance prisutne u radnoj atmosferi. Uostalom, alkilni nitriti nemaju

iritativnog djelovanja, a metiletilni keton (butanon, $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$), za kojeg bi se moglo pretpostaviti da je bio također prisutan u atmosferi, izraziti je nadražljivac i narkotik, ali slabo topljiv, pa se početni simptomi djelovanja javljaju tek nakon višesatne ekspozicije visokim koncentracijama. Crvenilo u očima se u ovom slučaju pojavilo vrlo brzo nakon početka ekspozicije, a vrlo brzo je opet i nestalo, što također ide u prilog mišljenju, da se radi o manifestaciji »nitritnog učinka«.

Osim »nitritnog učinka« alkilni nitriti imaju i direktno oksidativno djelovanje na hemoglobin pa stvaraju methemoglobin. Međutim, za razliku od aromatskih nitro-spojeva, kojih je glavno toksičko djelovanje stvaranje methemoglobina, alkilni nitriti stvaraju methemoglobin tek nakon duge ili jake ekspozicije (3). Prema tome je i cijanoza kod djelovanja etilnog nitrita bila znak, da je naš bolesnik bio zaista izvrnut jačem djelovanju otrova. To se uostalom, slaže i s navodima iz anamneze. Cijanoza bolesnika potpuno je odgovarala methemoglobinskoj cijanozi, kako smo je već opširnije opisali kod kongenitalne methemoglobinemije (5) i kod toksičkih methemoglobinemija, zbog djelovanja anorganskih nitrita (6).

Manjak Heinzovih tjelešaca u krvnim razmazima i kod ponavljanih pretraga ne samo našeg bolesnika već i ostale dvojice kemičara ekspoziranih etilnom nitritu, ide u prilog tvrdnji (7), da nitriti ni kod izrazito povišene razine methemoglobina u krvi, ne izazivaju stvaranje Heinzovih tjelešaca. Uostalom ta je činjenica i eksperimentalno dokazana (8): Pulina nije čak ni kod mačaka mogao izazvati Heinzova tjelešca intraperitonealnim davanjem etilnog nitrita otopljenog u ulju. Uprkos tome još se, naime, i u najnovije vrijeme među otrovima, koji izazivaju Heinzova tjelešca, ubrajaju i nitriti (9).

Zahvaljujem Dru. K. Weberu, iz Zavoda za sudsku medicinu i kriminalistiku, za spektrofotometrijsko odnosno spektroskopsko određivanje methemoglobina.

Literatura

1. Von Oettingen, W.: The effects of aliphatic nitrous and nitric acid esters on the physiological functions with special reference to their chemical constitution, National Inst. Health Bull. No. 186, Washington, 1946.
2. Seggel, K.: Dtsch. Arch. klin. Med. 179 (1936), 353.
3. Henderson, Y., Haggard, H.: Noxious gases, Reinhold, New York, 1943.
4. Goodman, L., Gilman, A.: Pharmacological basis of therapeutics, Mac Millan, New York, 1952.
5. Beritić, T.: Lij. Vjes. 72 (1950), 162.
6. Beritić, T., Ualić, F.: Arh. hig. rada 6 (1955), 303.
7. Heubner, W.: Klin. Wschr. 20 (1941), 137.
8. Pulina, B.: Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 200 (1942), 324.
9. Fertman, M., Fertman, M.: Medicine 34 (1955) 131.

*Summary*ACUTE POISONING DUE TO INHALATION
OF ETHYL NITRITE VAPORS

Three cases of ethyl nitrite poisoning having occurred in a trial synthesis of glycol uryl are presented. Symptoms of both »nitrite effect« and methacmoglobinaemia were noted. There was, in addition, a vasodilator effect of ethyl nitrite upon the blood vessels of sclerae, producing a peculiar redness of the eyes. This hitherto undescribed manifestation of the »nitrite effect« is briefly discussed. The absence of Heinz bodies is emphasized, as well as the fact that nitrites do not produce Heinz bodies.

*Institute for Medical Research,
Z a g r e b*

*Received for publication
November, 20, 1957.*