

Arh. hig. rada 8 (1957) 251

INDUSTRIJSKO-TOKSIKOLOŠKA ZAPAZANJA O NEKIM KLORIRANIM UGLJIKOVODICIMA

M. ŠARIĆ i JELICA KNEŽEVIĆ

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

(Primljeno 10. VII. 1957.)

Istraženo je djelovanje trikloretilena, tetraklorugljika, heksakloretana i heksaklorcikloheksana na radnike zaposlene u kemijskim čistionicama za suho čišćenje odjevnih predmeta i u jednom poduzeću za proizvodnju lijekova.

Halogenirani ugljikovodici se sve više primjenjuju u industriji. Upotrebljavaju se kao sredstva za čišćenje metala, za punjenje protivpožarnih aparata, kao otapala za gumu, u proizvodnji rashladnih uređaja, za suho čišćenje odjevnih predmeta i tekstila, kao rastvarači celuloznih lakova itd.

Halogenirani ugljikovodici nisu upaljivi ni eksplozivni, što im je dobra strana, ali mogu izazvati toksička oštećenja organizma.

Uvođenjem klora u alifatske ugljikovodike raste njihova toksičnost, dok se kod aromatskih ugljikovodika događa obratno. Toksički efekt kloriranih ugljikovodika alifatskog reda povećava se njihovom molekularnom težinom. To povećanje toksičnosti je u isto vrijeme kompenzirano smanjenjem hlapljivosti (24). Te činjenice ističemo ne samo iz teorijskih već i iz praktičkih razloga, budući da ih treba imati na umu pri uvođenju tih spojeva u industrijsku proizvodnju.

O halogeniranim ugljikovodicima, a osobito onima koji sadržavaju klor, postoji opsežna literatura. I kod nas se povremeno o njima pisalo u vezi s pojedinačnim slučajevima akutnih otrovanja (5, 17).

Mi smo pregledali radnike eksponirane trikloretilenu, koji su zaposleni u kemijskim čistionicama za suho čišćenje odjevnih predmeta, i radnike jednog poduzeća za proizvodnju stočnih lijekova, gdje se upotrebljava tetraklorugljik, heksakloretan i heksaklorcikloheksan.

Kako klorirani alifatski ugljikovodici, s obzirom na svoja toksikološka svojstva, imaju dosta sličnih osobina, mi ćemo spomenuta četiri spoja obraditi zajednički, nastojeći da na primjerima iz prakse analiziramo stepen njihove štetnosti i oblike u kojima se ta štetnost ispoljuje.

Tehnološki proces i radna atmosfera

Kemijske čistionice

U Zagrebu se u malim čistionicama trikloretilen kao sredstvo za suho čišćenje odjevnih predmeta ne upotrebljava redovno, već samo povremeno za skidanje pojedinačnih mrlja. Veće čistionice upotrebljavaju trikloretilen za detažiranje (ručno čišćenje mrlja) i u strojevima za čišćenje. Razlog je ograničenoj upotrebi tog otapala, i pored njegovih odličnih svojstava, visoka cijena trikloretilena u odnosu na benzin.

Zaposleni radnici nisu u kontaktu s trikloretilenskim parama u toku čitavog radnog vremena. Stroj za čišćenje napunjen trikloretilenom otvara se 4 do 5 puta u toku osamsatnog rada. Pritom dolazi do većeg onečišćenja radne atmosfere. Pojedinačna mjerenja (izvršena LKB gas-testerom tipa 3326A) pokazala su, da se na otvoru stroja pri vadenju očišćenih odjevnih predmeta kreće koncentracija trikloretilena u području od oko 1600 p. p. m. Na mjestu, gdje se slaže očišćeni materijal, koncentracija iznosi oko 2000 p. p. m. U intervalima između otvaranja stroja utvrđena je u radnoj atmosferi koncentracija od 100–200 p. p. m. Treba spomenuti, da se odjevni predmeti prije vadenja iz stroja za čišćenje djelomično suše suhim zrakom, a time se dobrim dijelom odstranjuju trikloretilenske pare. Na taj se način postiže ušteda na otapalu, koje se onda regenerira i ponovo upotrebljava za čišćenje. Pritom se smanjuje i onečišćenje radne atmosfere. Radnici koji rade na detažiranju izloženi su trikloretilenu prosječno 2–3 sata na dan, jer pored tog otapala upotrebljavaju i benzin, octenu, oksalnu i solnu kiselinu, salmijak i sodu; to zavisi od vrste mrlja. Koncentracija trikloretilena u atmosferi na tim radnim mjestima u vrijeme, kad se trikloretilen upotrebljava, iznosi oko 1000 p. p. m. (mjereno u visini lica radnika). U sredini iste radne prostorije, gdje se vrši detažiranje, koncentracija iznosi oko 150 p. p. m. Maksimalno dopuštena koncentracija trikloretilena može biti prema američkim standardima 200 p. p. m. (8 radnih sati), a prema sovjetskim propisima ne smije prijeći 10 p. p. m. S obzirom na to, da su radne prostorije među sobom povezane, da se materijal prenosi iz jedne prostorije u drugu, i da su prostorije općenito loše ventilirane, utvrdili smo trikloretilen u malim koncentracijama u atmosferi i na drugim radnim mjestima, gdje se on inače ne upotrebljava. Kod pralja i radnika, koji glačaju na tim radnim mjestima, našli smo trikloroctenu kiselinu u mokraći (u niskim vrijednostima).

Poduzeće za proizvodnju stočnih lijekova

U poduzeću za proizvodnju stočnih lijekova upotrebljavaju se tetraklorugljik i heksaklorektan za proizvodnju lijekova za uništavanje životinjskih i biljnih parazita. Od tetraklorugljika pomiješanog s mineral-

nim uljem priređuje se protumetilj za ovce (jedna kapsula sadržava cca 1,5 ccm CCl_4 i 0,5 ccm mineralnog ulja), Antihelmin I i II (antihelmintična sredstva za perad sa 0,25 Ext. filicis tenue i 0,25 ccm CCl_4 ili 0,45 ccm CCl_4 i 0,05 ccm mineralnog ulja), »Crvomor« – antihelmintik za konje (jedna kapsula sadržava cca 16,5 ccm CCl_4 i 5,5 ccm mineralnog ulja). Heksaklorektan se upotrebljava pri proizvodnji protumetilja za goveda (jedna kapsula ima cca 18 g heksaklorektana). Od heksaklorcikloheksana prave se »Bentox« 10 i 20, sredstva za zaštitu bilja od raznih štetočinja (prvi sadržava 1,2%, a drugi 2,4% njegova gamaizomera).

Sredstva za uništavanje parazita priređuju se ovako: Tetraklorugljik se vadi iz bačava i miješa u limenim posudama s mineralnim uljem (izuzetak je priprema Antihelmina I, gdje se CCl_4 miješa sa ext. filicis tenue). Taj posao se vrši na otvorenom prostoru u nekoliko navrata u toku dana. Iza toga se ta mješavina lijeva u staklene posude i iz njih se masa kroz gumenu cijev s pipcem pušta u želatinozne kapsule, koje radnik podmeće. Na drugom se mjestu kapsule zataljuju otopljenom želatinom. Specijalni radnici kontroliraju ispravnost kapsula i neispravne sijeku, kako bi se sadržaj sačuvao i ponovo upotrebio. Od razrezanih želatinoznih kapsula se ponovo priređuje želatinozna masa i prave nove kapsule. Posljednje je pakovanje gotovih preparata. Radnice, koje rade na mjestima, na kojima su više izložene tetraklorugljiku, upotrebljavaju improviziranu »zaštitnu masku«, koja se sastoji od komada obične gaze, ili nos i usta jednostavno prekriju maramom. Na radnim mjestima, gdje se želatinozne kapsule pune i zatvaraju, postoji uređaj za ventilaciju.

Na radnom mjestu, gdje se pune kapsule (u momentu mjerenja radilo se na ovčjem protumetilju), iznosi koncentracija tetraklorugljika 0,29 mg/m^3 ; na mjestima, gdje se vrši zataljivanje kapsula (mjereno za vrijeme izrade Antihelmina za perad), nađeno je 0,26 mg/m^3 tetraklorugljika. Koncentracija tetraklorugljika pri istim radnim operacijama u sredini radne prostorije iznosila je 0,44 mg/m^3 , a iznad mjesta, gdje se režu oštećene kapsule, 0,50 mg/m^3 . Na radnim mjestima kod punjenja i zataljivanja kapsula, gdje postoji uređaj za ventilaciju, nađene su u atmosferi manje koncentracije tetraklorugljika.

Prema najnovijim preporukama, koje su prihvaćene na godišnjem sastanku Američke konferencije državnih industrijskih higijeničara (Buffalo, 24.–28. aprila 1955.), iznosi maksimalno dopuštena koncentracija za tetraklorugljik 25 p. p. m. (0,16 mg/m^3 zraka).

U našim ispitivanjima tetraklorugljik je određivan metodom, koju su publicirali Elkins, Hobby i Fuller (16). Uzorci su uzimani električnim usisavanjem po 9 l zraka brzinom od 1 l/min kroz dvije ispiralice spojene u seriju sa po 10 ml amilnog acetata (analizu atmosfere je izvršila M. Fugaš).

Radne prostorije neugodno zaudaraju i u njima se osjeća smrad, koji potječe od želatine, fenola, mineralnog ulja i tetraklorugljika.

Heksaklorektan se vadi iz bačava, ručno prosijava (bez upotrebe zaštitnih rukavica) i sipa u želatinozne kapsule. U prostoriji, gdje se prosijava heksaklorektan, pripremaju se i drugi preparati (Kostan – mineralni koncentrat, sadržava pretežno kalcijeve soli, Agroxone 4 – 37,7% kalijeve soli 2-metil 4-klorofenoksi octene kiseline). Tu prostoriju zovu »prašinarina«, budući da se u njoj radi s prašnatim materijama. Punjenje kapsula heksaklorektanom vrši se u drugoj prostoriji, gdje se prave i kapsule.

Bentox se također priprema u »prašinarini«, i to tako, da se heksaklorcikloheksan miješa s talkumom. Prije toga se sirovina prosijava, a krupniji komadi se usitnjavaju u mlinu. Preparati se pakuju u vreće od 30 kg težine.

Metodika pregleda

Pri uzimanju anamneze pazilo se na to, da se unaprijed pripremljenim pitanjima ne utječe na odgovore. Radnici su znali, da su u kontaktu s toksičkim spojevima, i poznaju neke simptome otrovanja. To naročito vrijedi za rad s trikloretilenom i tetraklorugljikom. Nastojali smo da odredimo kvalitetu svakog simptoma, njegove odnose u prostoru i vremenu i faktore, koji na njega utječu. Na taj način htjeli smo izbjeći griješke, do kojih je moglo doći zbog eventualne agravacije ili sugestije. Za stjecanje opće slike o smetnjama u vezi s odgovarajućom ekspozicijom bili su konzultirani poslovođe i rukovodioci poduzeća. Fizikalni pregled radnika bio je u nekim slučajevima dopunjen specijalističkim pregledom, a to je zavisilo od rezultata općeg pregleda. Kod radnika eksponiranih trikloretilenu određivana je crvena i bijela krvna slika, a kod ostalih samo hemoglobin i bijela krvna slika. Jetrene probe (bilirubin, timol flokulacija i zamućenje, goldsol i sublimat test), ostatni dušik (RN) i proteini u serumu (elektroforetski) rađeni su kod svih pregledanih radnika. U slučajevima, gdje su rezultati jetrenih proba bili patološki i gdje je albuminsko-globulinski odnos u serumu bio poremećen, pretrage su ponovljene i u račun su uzeti tek po drugi put dobiveni patološki rezultati.

Među pretragama urina vršena je i Fujiwara reakcija. Radilo se kvantitativno prema propisu, što ga navodi Hunold (23) (analize je izvršio D. Đurić). U većem broju slučajeva, naročito ondje, gdje smo imali povišene vrijednosti, pretraga je ponovljena dva do tri puta u razmacima od jedan do dva tjedna.

Rezultati

Broj pregledanih radnika i trajanje ekspozicije:

U prvoj grupi pregledan je 21 radnik. To su radnici zaposleni u kemijskim čistionicama i izloženi trikloretilenu. U poduzeću za proizvodnju stočnih lijekova pregledano je 60 radnika. Sve poslove u poduzeću za proizvodnju stočnih lijekova rade samo žene.

Trajanje ekspozicije među radnicima prve grupe, koji su izloženi trikloretilenu, kreće se od 6 mjeseci do 38 godina (tablica 1).

Tablica 1

Trajanje ekspozicije	Broj radnika	
	muški	ženski
Do 1 godine	0	1
Od 1- 4 godine	0	3
Od 5- 9 godina	2	7
Od 10-14 godina	0	0
Od 15-19 godina	3	0
Od 20-24 godine	1	1
Od 25-29 godine	2	0
Od 30-34 godine	0	0
Od 35-39 godine	1	0

Trajanje ekspozicije u drugoj grupi radnica, koje su izložene tetraklorugljiku, heksakloreitanu i heksaklorcikloheksanu iznosi od 5 mjeseci do 11 godina (tablica 2).

Tablica 2

Trajanje ekspozicije	Tetraklor- ugljik	Heksaklor- etan	Heksaklor- cikloheksan
Do 1 godine	7	4	3
Od 1- 4 godine	16	9	6
Od 5- 9 godina	3	5	1
Od 10-14 godina	3	3	0

Premješavanje radnica s posla na posao, odnosno povremeni prekidi u radu s tim spojevima su relativno česti, zbog toga dio radnica dolazi u dodir sa svim spomenutim spojevima.

Zapažanja među radnicima prve grupe:

U tablici 3 prikazane su subjektivne smetnje utvrđene među radnicima i radnicima, koji su izloženi trikloretilenu:

Tablica 3

Simptomi	Broj
Pospanost u toku i poslije rada	14
Slabiji san noću	5
Osjećaj pijanosti i ekscitacije	2
Razdražljivost	6
Vrtoglavica	3
Mučnina	2
Glavobolja	3
Nepodnošenje alkohola	12
Nepodnošenje mlijeka	2
Euforija	1

U većini slučajeva radi se o kombinaciji različitih subjektivnih simptoma. Slab san odnosi se na period iza prekida rada, tj. na noć između nedjelje i ponedjeljka i na prve dane godišnjeg odmora. Nepodnošenje alkohola satoji se u pojavi mučnina i izbijanju crvenih »pjega« po licu. Radnici ne podnose alkohol i mlijeko nekoliko sati poslije rada triklorotilenom. Euforiju smo utvrdili kod radnika, koji već 18 godina radi s trikloretilenom na stroju za čišćenje.

Kod dvije radnice nađena je iritacija očnih sluznica, a kod četvorice radnika povećana jetra (za 1–3 poprečna prsta). Kod dvojice od njih, koji su alkoholičari (piju na dan oko 1 litru alkohola), povećanje jetre ide na račun lijevog režnja.

Ostali fizikalni nalazi bili su u granicama normale. Krvni tlak kod svih pregledanih bio je također normalan.

U tablici 4 prikazani su rezultati laboratorijskih pregleda.

Tablica 4

Laboratorijski nalazi	Vrijednosti	
	normalne	patološke
Crvena krvna slika	17	4*
Leukociti i diferencijalna bijela slika	21	0
Urin	21	0
Funkcionalne jetrene probe	19	2**
Odnos albumina i globulina u serumu	8	13***

* Eritrociti ispod 4 milijuna za muške i ispod 3,5 milijuna za ženske; hemo-globin ispod 70 (po Sahliju).

** Timol замуćenje veće od 6, flokulacija pozitivna.

*** U osam slučajeva izražena je albuminsko-globulinska inverzija, dok je u preostalih 5 slučajeva odnos uravnotežen.

Vrijednosti trikloroctene kiseline u mokraći kretale su se od ispod 5 mg/l pa do 210 mg/l. Odnos između simptoma i koncentracije trikloroctene kiseline u urinu prikazan je u tablici 5.

Tablica 5

Trikloroctena kiselina u urinu	Broj radnika	Subjektivne smetnje	Konjunktivitis	Povećana jetra	Anemija	Patološka funkcija jetrene probe	Poremećen albuminsko-globulinski odnos
Do 40 mg/l	15	7	1	3	3	2	11
Od 40-75 mg/l	0	0	0	0	0	0	0
Od 75-200 mg/l	4	3	0	1	0	0	1
Preko 200 mg/l	2	2	1	0	1	0	1

Vrijednosti trikloroctene kiseline u urinu i simptome treba oprezno isporođivati, jer radnici nisu imali sve subjektivne smetnje u času određivanja koncentracije trikloroctene kiseline u urinu. Osim toga treba pretpostaviti, da ekspozicija na istim radnim mjestima varira u odnosu na klimatske prilike, tempo rada i druge faktore. U vezi s time se kod tih radnika vjerojatno mijenjaju i vrijednosti trikloroctene kiseline u urinu.

Zapažanja među radnicima druge grupe:

Radnice izložene tetraklorugljiku navode smetnje, koje su prikazane u tablici 6.

Tablica 6

Simptomi	Glavobolja	Mučnina	Povraćanje	Vrtoglavice	Umor i klonulost	Nepodnošenje alkohola	Gubitak apetita i slabljenje	Bez smetnja
Broj	19	26	18	2	3	7*	2	3

* Od 29 radnica izloženih tetraklorugljiku svega 14 povremeno pije alkoholna pića u malim količinama (2-3 dcl vina u razmacima od 7 i više dana).

Radnice izložene heksaklorethanu žale se na mnogo manje subjektivne tegobe (tablica 7).

Tablica 7

Simptomi	Glavobolja	Vrtoglavica	Osijećaj gušenja	Nadražaj očnih i dišnih sluznica	Gubitak apetita	Nepodnošenje duhana	Nepodnošenje alkohola	Nepodnošenje mlijeka	Bez smetnji
Broj	1	1	2	1	1	1*	2**	6	15

* Svega jedna radnica od 21 eksponiranih puši.

** Svega tri radnice povremeno i umjereno uživaju alkohol.

Radnice, koje siju heksakloretnan, imaju žućkasto-smeđe obojene dlanove – uglavnom desne ruke – i suhu, hrapavu i ispućanu kožu na rukama.

Rezultati laboratorijskih pretraga kod radnica izloženih tetraklorugljiku i heksakloretnanu prikazani su zajednički u tablici 8.

Tablica 8

Spoj	Hb		L		Urin		RN		Funkcional. jetrene probe		Albumin. globulin. odnos	
	norm.	pat.	norm.	pat.	norm.	pat.	norm.	pat.	norm.	pat.	norm.	pat.
	Tetraklorugljik	28	1	29	0	29	0	29	0	26	3*	18
Heksakloretnan	20	1	21	0	21	0	21	0	19	2	13	8**

* Od tri slučaja povišenih funkcionalnih jetrenih proba kod radnica izvrnutih tetraklorugljiku u dva slučaja se radilo o prethodnoj ekspoziciji i heksakloretnanu.

** Od 11 slučajeva poremećenog albuminsko-globulinskog odnosa kod radnica eksponiranih tetraklorugljiku u 7 slučajeva radilo se o inverziji, a u 4 slučaja odnos je bio uravnotežen. Od 8 slučajeva patološkog albuminsko-globulinskog odnosa kod radnica eksponiranih heksakloretnanu u 3 slučaja radilo se o inverziji, a u 5 slučajeva o ravnoteži.

Izlučivanje tetraklorugljika i heksakloretnana u urinu izraženo u mg trikloroctene kiseline vidi se iz tablice 9.

Tablica 9

Spoj	Vrijednosti trikloroctene kiseline				
	do 40 mg/l	od 40-75 mg/l	od 75-200 mg/l	preko 200	negativne
Tetraklorugljik	13	1	0	0	15
Heksakloretnan	12	2	0	2	5

U tablici 10 prikazani su rezultati pregleda kod radnica eksponiranih heksaklorcikloheksanu.

Tablica 10

Simptomi i laboratorijski nalazi	Subjektivne smetnje			Objektivni nalazi		Laborator. nalazi		Bez smetnja
	Podražaj kože i sluznica	Mučnina	Ošjećaj slabosti	Hiper-refleksija i tremor prstiju	Povećana jetra	Patološke funkcional. jetrene probe	Poremećen albumin. globulin. odnos	
Broj	4	2	1	1	1*	1	3**	6

* Hepatitis inf. u anamnezi 4 godine prije početka rada s heksaklorcikloheksanom.

** U dva slučaja inverzija, u jednom slučaju uravnotežen odnos.

U tablicu 10 unijeti su samo patološki nalazi. Krvni nalazi i urin bili su u svim slučajevima u granicama normale.

Od 10 radnica izloženih heksaklorcikloheksanu u vrijeme pregleda 4 su imale negativnu Fujiwara reakciju u urinu, dok je kod 6 radnica reakcija bila samo slabo pozitivna. S obzirom na uvjete rada (Bentox se proizvodi u istoj prostoriji, u kojoj se radi s heksakloreтанom) nije isključeno, da su radnice izložene minimalnim količinama heksakloreтана.

Diskusija

Kao što smo već u uvodu istakli, klorirani ugljikovodici alifatskog reda imaju s obzirom na toksikološka svojstva određene zajedničke karakteristike. Svaki spoj za sebe ima opet svojih osobitosti.

Budući da rezultati naših ispitivanja pokazuju više dodirnih subjektivnih i objektivnih simptoma, to ćemo ih i u diskusiji razmotriti zajednički. Pritom ćemo se služiti podjelom po Borbélyju (7), koji razlikuje a) nespecifično i b) specifično djelovanje kloriranih ugljikovodika i drugih organskih otapala.

Nespecifično djelovanje:

1. *Nadražajni učinak*: Radnici izloženi heksakloreтанu i heksaklorcikloheksanu žale se pretežno na iritaciju kože, sluznice gornjeg respiratornog trakta i očiju. Radnice, koje rade s heksakloreтанom, imaju i neke izrazite objektivne nadražajne simptome. Ta zapažanja se podudaraju s navodima iz literature o djelovanju jednog i drugog spoja (7, 15, 30, 37).

Izuzevši dva opisana slučaja nadražaja očnih spojnica kod radnika eksponiranih trikloretilenu, što uostalom treba oprezno ocijeniti s obzirom na druge stvari što ih radnici upotrebljavaju kod detažiranja, drugih znakova oštećenja sluznica ili kože nismo našli ni kod radnika izloženih trikloretilenu ni kod radnika izloženih tetraklorugljiku. Protivno tome neki autori spominju različite nadražajne simptome (7, 14, 34).

2. *Narkotički učinak*: Većinu subjektivnih smetnja, o kojima govore pregledani radnici izloženi trikloretilenu, treba ubrojiti u simptome tzv. prenarkotičkog sindroma (7, 18), odnosno u sliku početne narkoze. Do sličnih zapažanja došao je i Fleischhacker (19) pri pregledu grupe od 23 radnika eksponiranih 1-2 sata na dan visokim koncentracijama trikloretilena kod ličenja (800-4000 p. p. m.). Devetorica iz iste grupe nisu navodili nikakvih tegoba, premda su vrijednosti trikloroacetne kiseline u urinu u 90% slučajeva prelazile 200 mg/l, dosežući čak visinu od 1200 mg/l.

Prenarkoza može izazvati i osjećaj euforije, a to može pogodovati razvitku narkomanije (18) (podsjećamo na slučaj jednog radnika, koji je osjećao euforiju, tabl. 3).

Potpuna se slika narkoze među pregledanim radnicima ne javlja, jer su koncentracije trikloretilena u atmosferi - iako visoke - ipak nedovoljne da izazovu narkozu.

Za razliku od trikloretilena, tetraklorugljik ima slabo narkotično djelovanje (7). Glavni simptomi, koje navode pregledane radnice eksponirane tom spoju, su mučnine, glavobolje i povraćanja. U opisivanju tih simptoma radnice obično govore o intervalu od 2-3 pa i više dana između početka ekspozicije i pojave tih teškoća. Smetnje se javljaju povremeno i pretežno u drugoj polovici radnog vremena ili tek poslije odlaska s rada. Ti simptomi, kao i ostale opisane subjektivne tegobe, iščezavaju prema anamnestičkim podacima vrlo brzo nakon prekida kontakta s tetraklorugljikom.

Uspoređujući te tegobe s navodima iz literature (8, 14, 25) vidi se, da se mučnina i povraćanje uz anoreksiju ubrajaju među početne simptome akutnog otrovanja. Međutim, ti isti simptomi su opisani i u slici kroničnog otrovanja.

Anoreksija, mučnina i povraćanje kod tetraklorugljika obično se pripisuju lokalnim gastričnim poremećenjima (8). Davies (14), naprotiv, smatra, da se radi o reakcijama centralnog porijekla.

Bez obzira na patofiziološku stranu ovog pitanja, tetraklorugljik kod pregledanih radnica nije pravio simptome prenarkoze, odnosno početne narkoze u onom obliku i mjeri kao trikloretilen.

Subjektivne smetnje kod radnika izloženih heksakloretanu i heksaklorcikloheksanu, pored onih iritativnog karaktera, treba oprezno ocijeniti, jer se radi samo o rijetkim pojedinačnim tegobama (tabl. 7 i 10). Neki narkotički efekt nije nađen, iako Borbély (7) pripisuje heksakloretanu jaka narkotična svojstva, a Sax (30) spominje prolaznu narkozu.

Ni kod dva slučaja vjerojatnog otrovanja heksakloretnom, koji su liječeni na Kliničkom odjelu za profesionalne bolesti Instituta nešto prije početka naših pregleda (br. povj. bolesti 607/57 i 663/57), nije bilo znakovna narkoze, unatoč akutnoj manifestaciji bolesti (simptomi: grčevi u želucu, mučnine, povraćanje, vrtoglavice, proljevi).

Najvjerojatnije se narkotički efekt heksakloretna ne manifestira zbog toga, što je to kruti, slabo hlapljivi spoj.

Specifično djelovanje:

1. *Učinak na izmjenu tvari i jetru:* Najčešći objektivni nalazi i kod ekspozicije trikloretilenu i kod ekspozicije tetraklorugljiku i heksakloretnu, odnose se na poremećenje albuminsko-globulinskog odnosa u serumu eksponiranih radnika. Cotter (11) je sličnu pojavu primijetio kod akutnog otrovanja trikloretilenom. On je opazio kod 4 od 10 slučajeva hiperglobulinemiju, koja je trajala nekoliko tjedana. Iako kod otrovanih nije bilo ni kliničkih znakova žutice ni retencije bilirubina i fosfataze ni poremećenja u esterifikaciji serumskog kolesterola, ipak Cotter smatra, da su promjene globulina u serumu znak oštećenja jetre.

Isti autor zastupa mišljenje, da se poremećenja u razini serumskog globulina ne pojavljuju kod otrovanja drugim kloriranim ugljikovodicima. Naši se nalazi, kako se vidi iz rezultata (tabl. 8), ne podudaraju s tim gledištem. Napominjemo, da su Coller i Rossmiler (10) našli albuminsko-globulinsku inverziju kod 3 od 7 radnika eksponiranih tetrakloretilenu. U dva njihova slučaja bio je sulfobromftaleinski test pozitivan, dok u jednom slučaju nije bilo drugih promjena u odnosu na funkciju jetre.

Točni mehanizam hiperglobulinemije odnosno poremećenja albuminsko-globulinskog odnosa u serumu nije poznat. U nekim novijim radovima (9, 26), gdje se toksički efekti različitih materija objašnjavaju s gledišta njihova djelovanja na enzimatske sisteme, tetraklorugljik se, na primjer, ubraja u spojeve, koji vrše destrukciju ili inaktivaciju esencijalne funkcionalne grupe apo-enzima (proteinski dio enzima). Prema tom tumačenju tetraklorugljik djeluje na glutation i druge -SH enzime, a to dovodi do fiksacije -SH grupe, koja je prijeko potrebna za spajanje s koenzimom ili supstratom (26). Bruns (9) je ispitujući djelovanje tetraklorugljika na enzime u eksperimentu na miševima našao povećan sadržaj seruma na glikolitske fermente aldolazu i fosfoheksomezomerazu, i to za 15-20 puta, dok je sadržaj jetrenog enzima bio smanjen za prosječno 40%, a to bi, prema tom autoru, značilo, da ti enzimi pri toksičkim oštećenjima jetre prelaze u krv, a da njihova sinteza nije poremećena.

Zanimljivo je, da je kod velike većine radnika, koje smo pregledali, hiperglobulinemija, odnosno albuminsko-globulinska inverzija ili ravnoteža postojala bez ikakvih drugih vidljivih znakova funkcionalnog oštećenja jetre.

Od dvije radnice s albuminsko-globulinskom inverzijom izložene heksaklorcikloheksanu, jedna radi posljednja dva mjeseca na proizvodnji Bentoxa. Ta radnica je prije pakovala gotove preparate ovčjeg i govedeg protumetilja. Druga je radnica radila na proizvodnji Bentoxa od 1955. g. Radnica s uravnoteženim albuminsko-globulinskim odnosom u serumu radi svega 10 dana na proizvodnji Bentoxa, a prije je bila eksponirana tetraklorugljiku. Zbog svega toga je utvrđene rezultate teško pripisati specifičnom djelovanju heksaklorcikloheksana.

Osim poremećenja albuminsko-globulinskog odnosa u serumu utvrđeni su kod radnika eksponiranih trikloretilenu takvi objektivni znakovi, koji direktnije upućuju na oštećenja jetre. Kao što smo vidjeli prije, radi se kod nekih radnika o povećanoj jetri i o patološkim funkcionalnim probama jetre. Ipak je te pojave teško pripisati djelovanju trikloretilena. Treba, naime, uzeti u obzir alkoholizam, a možda i prije preboljeli infektivni hepatitis, koji je mogao proteći bez izraženih simptoma. Konačno, treba obratiti pažnju i na onečišćenja tehničkog trikloretilena, koji obično sadržava nešto tetraklorugljika, heksakloroetana, dikloroetana i perkloretilena (18) – spojeve sa slabije ili jače izraženim toksičkim svojstvima. Nismo mogli provjeriti, da li trikloretilen, što su ga radnici upotrebljavali za čišćenje odjeće, sadržava spomenute primjese ili ne.

Kako bismo prikazali odnose između pojedinih činilaca, koji mogu biti od značaja, kad se razmatra pitanje oštećenja jetre trikloretilenom, prikazali smo u tablici 11 one radnike, kod kojih smo utvrdili odgovarajuće patološke promjene.

Tablica 11

Radnik	Vrsta rada	Trajanje ekspozicije	Povećana jetra	Patološke funkcionalne jetrene probe	Albuminsko-globulinski odnos	Alkoholizam	Infektivni hepatitis u anamnezi
F. A.	glača*	1,5 g.	0	+	normalan	0	0
Š. O.	detažira	8 „	0	+	normalan	0	0
K. F.	glača*	7 „	3 p. p.	0	ravnoteža	izraziti	0
K. D.	na stroju	29 „	2 p. p.	0	inverzija	izraziti	0
M. M.	na različnim poslovima**	27 „	1 p. p.	0	inverzija	0	0
P. F.	detažira	20 „	2 p. p.	0	inverzija	0	0

* S obzirom na vrstu posla eksponirani niskim koncentracijama trikloretilena.

** Privatnik, koji povremeno radi s trikloretilenom na detažiranju.

U literaturi se često raspravlja o tome, da li trikloretilen oštećuje jetru ili ne. Podaci su različiti. Dok neki spominju takva oštećenja, većina autora, naročito u novije vrijeme, zastupa protivno gledište (6, 20, 24, 34). Eksperimenti na životinjama, prema nekim rezultatima, pokazuju oštećenja jetre u obliku lagane masne degeneracije. Barrett i suradnici (3) su svoje rezultate na zamorčadi, koju su kroz 400-1150 sati eksponirali koncentraciji od 1200 p. p. m. trikloretilena i kod koje su u određenom broju pronađene vrlo lake degenerativne promjene jetre, ocijenili kao sporne.

Čitav taj problem zahtijeva dalji studij. Sa stajališta prakse smatramo, međutim, da i naši nalazi, premda neraščišćeni s obzirom na druge etiološke faktore i dobiveni na malom broju radnika, upućuju na oprez. Bez obzira na to, da li trikloretilen sam po sebi oštećuje jetru ili to treba pripisati onečišćenjima tehničkog trikloretilena, ili se možda radi o sinergističkom efektu još nekog faktora (na pr. alkohola), čini se, da u uvjetima primjene trikloretilena u industriji postoji mogućnost da do takvih oštećenja dođe.

U slučaju otrovanja tetraklorugljikom velika većina autora smatra, da jetra može biti oštećena (8, 14, 15, 24, 33). Pri otrovanju tetraklorugljikom nakon početnih simptoma često slijedi slika t. zv. hepatorenalnog sindroma s hiperazotemijom i oligurijom, koja može prijeći u anuriju. To stanje se obično javlja između 3-6 dana nakon akutne ekspozicije toksičkoj dozi. Prema slici, koja dominira, može se govoriti o hepatnom, renalnom, abdominalnom i drugim oblicima oštećenja (15).

Poindexter i Greene (28) opisali su slučaj ciroze jetre, za koji misle da je u vezi s kroničnim trovanjem tetraklorugljikom. U vezi s kroničnom ekspozicijom neki autori opisuju povećanje jetre sa žuticom (25). Smyth i Smyth Jr. (31) našli su od 96 radnika eksponiranih tetraklorugljiku 18 slučajeva s povišenim ikteričkim indeksom, a 5 su imali visoku van den Bergh reakciju. Jedan je radnik, koji je vjerojatno bolovao od ciroze, bio kronični alkoholičar. Stewart i Witts (32) navode, da među radnicima, koje su oni kontrolirali, nije bilo podataka o hepatnim ili bubrežnim oštećenjima. Eksperimenti na životinjama su pokazali razlike u osjetljivosti s obzirom na oštećenje jetre i bubrega. Zamorčad je bila znatno osjetljivija od miševa i majmuna. Već je jedna jedina ekspozicija zamorčadi koncentraciji od 400 p. p. m. dovela do definitivne masne degeneracije i ciroze jetre. Isti je učinak postignut relativno malim brojem ekspozicija koncentracijama od 200 p. p. m. ili više, dok je izloženost tih životinja koncentracijama od 100 p. p. m. proizvodila mala oštećenja s izrazitom tendencijom regeneraciji, ako je ekspozicija prekinuta u ranom stadiju (8). Po analogiji s rezultatima na pokusnim životinjama, kod kojih su intraperitonealne injekcije tetraklorugljika izazvale promjene na jetrenim stanicama, slične onima kod proteinske inanicije, Rosin i Doljanski (29) vjeruju, da bi to bio jedan od vrlo ranih efekata otrovanja tetraklorugljikom. U prilog tome na-

vode Bergovu koncepciju o ranom nestajanju »pirominofilskih granula« u jetrenim stanicama, što se tumači kao znak poremećenog metabolizma proteina.

Patološke funkcionalne jetrene probe kod radnica eksponiranih tetraklorugljiku teško je ocijeniti. Kao što se vidi iz tablice 8, u dva od ukupno tri slučaja radi se o miješanoj ekspoziciji tetraklorugljiku i heksakloreтанu. Osim toga treba i ovdje misliti na drugu genezu (hepatitis inf.), premda manjkaju za to anamnestički podaci. Slično bi se moglo reći i za rezultate dobivene kod radnica izloženih heksakloreтанu. Napominjemo, da se prema navodima iz literature i ovom spoju pripisuju hepatotoksička svojstva (7, 30). U literaturi, međutim, nismo našli podataka o profesionalnim oštećenjima takve vrste.

Radnica s povećanom jetrom, koja je izložena heksaklorcikloheksanu, kao što je već u primjedbi uz tablicu 10 istaknuto, preboljela je infektivni hepatitis.

Pokusi na životinjama pokazali su, da i taj spoj može izazvati degenerativne promjene na jetri (12, 27). Štoviše, i jedan je od pet bolesnika, koje spominju E. Danopoulos, R. Melissinos i G. Katsas (13) imao pozitivne funkcionalne jetrene probe. Kod tog bolesnika je i obdukcijski nalaz pokazao degenerativne promjene na jetri, a u manjoj mjeri na bubrezima i srčanom mišiću.

2. *Učinak na ostale sisteme:* Stanoviti abnormalni neurološki nalaz utvrdili smo kod svega jedne radnice izložene heksaklorcikloheksanu (tablica 10). Prema podacima iz zdravstvene knjižice imala je ta radnica i prije ekspozicije disfunkcije vegetativnog sistema. Kod radnica, koje smo pregledali, nismo našli ni konvulzija ni drugih manifestacija neurotrofnog djelovanja, koje se pripisuju tom spoju. U pokusu na životinjama (12, 22) i prema kliničkim nalazima (13, 38) neurotropno djelovanje pokazuje naročito gama-izomer heksaklorcikloheksana.

Naši nalazi ne potvrđuju iskustva o toksičkim učincima trikloretilena na pojedine centralne i periferne živce i vegetativni živčani sistem (34, 35). U vezi s ekspozicijom tetraklorugljiku nisu vršena perimetrijska mjerenja, tako da se toksička ambliopija i moguće konstrikcije vidnog polja, koje se katkada navode u literaturi (14, 31, 36), ne mogu isključiti.

Promjene u krvnim elementima, koje smo našli među pregledanim radnicima, jedva da zaslužuju pažnju. U literaturi neki spominju kod radnika eksponiranih trikloretilenu normokromnu anemiju (8, 34). Mi smo našli svega 4 slučaja anemije, od kojih jedna radnica navodi češća krvarenja iz nosa još iz djetinjstva (broj trombocita normalan), a druga ima menoragične tegobe bez objašnjenog uzroka. Ako pretpostavimo, da bi te menoragične smetnje mogle biti u vezi s ekspozicijom trikloretilenu (34), kod tri slučaja anemije moglo bi se raditi o trikloretilenskoj etiologiji. Za tu pretpostavku, ipak, nema nikakvih dokaza. Po jedan slučaj snižene vrijednosti hemoglobina kod radnica eksponiranih

tetraklorugljiku, odnosno heksaklorctanu također ne možemo tumačiti nekim specifičnim efektom tih spojeva, iako, na primjer, Davies (14) među simptomima kroničnog otrovanja tetraklorugljikom spominje i sekundarnu anemiju.

Od preostalih nalaza u vezi s djelovanjem spomenutih spojeva ostaje još da se razmotri nepodnošenje mlijeka kod radnika eksponiranih trikloretilenu i heksakloreтанu i nepodnošenje alkohola kod radnika eksponiranih trikloretilenu, tetraklorugljiku i heksakloreтанu.

Za trikloretilen postoje u odnosu na mlijeko i alkohol slični podaci iz literature (6). Prema mišljenju nekih autora (14, 21), alkohol pojačava osjetljivost prema tetraklorugljiku. O nepodnošenju alkohola i mlijeka u vezi s heksakloreтанom, nismo našli podataka u literaturi. Usput napominjemo, da neke radnice izložene tetraklorugljiku i heksakloreтанu ističu, kako za vrijeme rada osjećaju potrebu za masnom hranom. Te izjave treba uzeti s određenim oprezom. U poduzeću postoji praksa, da se radnicima, koji su izloženi nekoj opasnosti, daje besplatan obrok mlijeka. Međutim, među radnicima vlada uvjerenje, da bi masnoća bila bolje rješenje i zaštita. U tome, možda, treba tražiti objašnjenje nepodnošenja mlijeka, odnosno traženja, da se mlijeko zamijeni slaninom ili nečim sličnim.

Naša ispitivanja ne daju dovoljno podataka o odnosu simptoma i koncentracije trikloroctene kiseline u mokraći radnika izloženih trikloretilenu. U napomeni uz tablicu 5 objašnjeno je, zbog čega su takva isporođivanja nesigurna i zašto je dobivene rezultate teško protumačiti.

Ahlmark i Forssman (1) tvrde, da se kod osoba, koje izlučuju 40 do 75 mg/l trikloroctene kiseline, simptomi otrovanja javljaju u oko 50% slučajeva. Ako se izlučuje preko 100 mg/l, simptomi se javljaju skoro uvijek, dok su pri ekspoziciji, kod koje se konstantno izlučuje 200 mg/l trikloroctene kiseline ili više, smetnje već znatno izražene. Berka i Vyskočil (6) smatraju, naprotiv, da koncentracije trikloroctene kiseline u mokraći pokazuju samo stepen ekspozicije.

Barrett i suradnici (4) studirali su metabolizam tetraklorugljika u organizmu kunića i psa analizom urina pomoću Fujiwara reakcije. Pokazalo se međutim, da je taj test vrlo slabo osjetljiv. Trebale su biti prisutne velike količine tetraklorugljika, da bi se mogle dokazati. Kad je dodan natrijev hidrosulfid, primijećeno je, da se mogu odrediti koncentracije od 1×10^{-5} dijelova tetraklorugljika u zraku. Međutim, kad je ta procedura primijenjena na urin kunića i psa, kojima je apliciran tetraklorugljik, rezultati su ispali negativno. Prema Derobertu (15) tetraklorugljik se, čini se, raspada u organizmu. Metaboliti nisu poznati. Najveći se dio, navodno, izlučuje preko pluća. »Produkti transformacije« navodno oštećuju jetru. Tablica 9 pokazuje, da je oko 50% radnika eksponiranih tetraklorugljiku imalo negativnu Fujiwara reakciju u urinu, a kod ostalih su vrijednosti izražene u mg trikloroctene kiseline bile niske.

U slučaju ekspozicije heksakloretanu izlučivanje tog spoja u urinu određivano Fujiwara reakcijom pokazivalo je više rezultate, ali bez jasnog odnosa sa znakovima oštećenja. Na pr. radnica B. A. radi na sijanju heksakloretana; rezultati Fujiwara reakcije izražene u mg trikloroctene kiseline (određivano u dva navrata) iznose 310 odnosno 224 mg/l. Ta radnica, međutim, nema nikakvih subjektivnih smetnja, a ni objektivnih znakova otrovanja. Radnica T. B. radi također na sijanju heksakloretana; Fujiwara reakcija izražena u mg trikloroctene kiseline iznosi 250 mg/l. Ta radnica se žali samo na iritaciju očiju i gornjih dijelova respiratornog trakta, a svi ostali nalazi su uredni.

Iz nedavno objavljenog prikaza Fleischhacker i Đurića (18) o otrovanju trikloetilenom može se dobiti uvid u to, koji su metaboliti odgovorni za toksične efekte uzrokovane trikloetilenom i u kojem odnosu stoji izlučivanje trikloroctene kiseline sa stepenom ekspozicije i oštećenja tim spojem. U toksikologiji tetraklorugljika i heksakloretana ni jedno ni drugo još nije poznato, štoviše, ne može se reći, da li je trikloroctena kiselina uopće jedan od njihovih metabolita. Iz tablice, koju iznosi Hunold (23), vidi se, da Fujiwara reakcija nije specifična samo za trikloetilen, kloroform i trikloroctenu kiselinu, već i za metilklorid, kloral i tetraklorugljik, koji daju karakterističnu crvenu odnosno crvenoljubičastu boju. Neki drugi halogenirani ugljikovodici daju također pozitivnu Fujiwara reakciju, ali boja više ili manje odstupa od tipične (crvene ili crvenoljubičaste).

Na osnovu toga naši rezultati u odnosu na tetraklorugljik i heksakloretan ne znače da se ti spojevi metaboliziraju na trikloroctenu kiselinu, jer oni i nerazgrađeni mogu dati pozitivnu Fujiwara reakciju.

Što se tiče heksaklorcikloheksana, narav raspadnih produkata u organizmu ni za taj spoj nije dosad razjašnjena (2).

Zaključak

Ni jedan od spojeva, kojih smo djelovanje ispitivali, nije u toku niza godina – usprkos primitivnim uvjetima rada i općenito slabo provedenoj zaštiti – izazvao teža otrovanja. To nikako ne znači, da latentna opasnost ne postoji, naročito u odnosu na trikloetilen i tetraklorugljik. Klasične slike akutnih intoksikacija ne javljaju se vjerojatno zbog toga, što je koncentracija tih spojeva u radnoj atmosferi ipak nedovoljno visoka ili je dnevna ekspozicija prekratka. U slučaju heksakloretana i heksaklorcikloheksana značajan faktor je, po svoj prilici, njihova slaba hlapljivost.

Kad je riječ o spojevima, o kojima smo raspravljali, onda treba imati na umu i mogućnost specifičnih kroničnih oštećenja. Bez obzira na mehanizam nastanka i pomanjkanje drugih laboratorijskih i kliničkih znakova mogla bi poremećenja u albuminsko-globulinskom odnosu

u serumu govoriti za početno funkcionalno oštećenje jetre. Zato bi bilo korisno, da se taj problem dalje prati i da se istraži utjecaj kloriranih ugljikovodika na enzimatske procese u organizmu. I uživanje alkohola u smislu stvaranja predispozicije odnosno sinergizma u oštećivanju jetre trebalo bi bolje proučiti. Osim toga u odnosu na trikloretilen bilo bi zanimljivo da se pokuša raščistiti pitanje, da li je taj spoj samo narkotik, odnosno nisu li druga oštećenja, o kojima se u literaturi govori, uzrokovana onečišćenjima tehničkog trikloretilena.

Što se tiče prevencije trebalo bi poduzeti opće higijenske i tehničke mjere: poboljšati opću ventilaciju, uvesti efikasnije lokalne uređaje za ventilaciju, izdvojiti neke pomoćne radne operacije iz prostorijskih, u kojima se radi s kloriranim ugljikovodicima, primijeniti lična zaštitna sredstva na nekim radnim mjestima i dr. Pored toga ističemo potrebu vršenja pregleda radnika prije uposlenja i periodičkih liječničkih pregleda s odgovarajućim laboratorijskim pretragama (naročito funkcionalne pretrage jetre). Ti pregledi bi morali uključivati profesionalnu selekciju radnika, koji boluju na organima podložnim specifičnom oštećenju s navedenim spojevima. Radnike, koji rade s tetrakloulgljikom, bilo bi korisno povremeno – kroz nekoliko tjedana – premještavati na drugi posao, jer se uvođenjem prekida u radu, prema nekim navodima iz literature (32), povećava otpornost organizma prema tom spoju.

Literatura

1. Ahlmark, A., Forssman, S.: Evaluating trichlorethylene exposures by urine analysis for trichloroacetic acid, *A. M. A. Arch. Ind. Hyg. & Occupat. Med.*, 3 (1951) 386.
2. van Aspern, K., Oppendorff, F. J.: Metabolism of the HCH in the Animal Body, *Utrecht, Neth. Nature*, 173 (1954) 1000.
3. Barrett, H. M., Maclean, D. L., Cunningham, J. G.: Comparison of the toxicity of carbon tetrachloride and trichlorethylene, *J. Ind. Hyg. & Toxicol.*, 20 (1938) 360.
4. Barrett, H. M., Cunningham, J. G., Johnston, J. H.: A study of the fate in the organism of some chlorinated hydrocarbons, *J. Ind. Hyg. & Toxicol.*, 21, 10 (1939) 479.
5. Beritić, T.: Akutno otrovanje parama zagrijanog trikloretilena, *Arh. hig. rada*, 5 (1954) 399.
6. Berka, E., Uyskočil, J.: *Trichlorethylene*, Praha, 1955.
7. Borbély, F.: *Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen*, Bern, 1946.
8. Browning, E.: *Toxicity of industrial organic solvents*, London, 1952.
9. Bruns, F. H., Neuhaus, J.: Die Aktivität einiger Serum- und Leber-Enzyme beim experimentellen Tetrachlorkohlenstoffschaden der Maus, *Bioch. Ztsch. B.* 326 (1955) 429.
10. Collier, H. R., Rossmiller, H. R.: Tetrachlorethylene exposure in a small industry, *Arch. Ind. Hyg. & Occup. Med.*, 8 (1953) 227.
11. Cotter, L. H.: Trichlorethylene poisoning, *Arch. Ind. Hyg. & Occup. Med.*, 1 (1950) 319.
12. Dallenmange, M. J., Phillipot, E., Gernay, J. M.: Investigations on the mechanism of the central action of HCH and dibenzylethylamine in the higher animals, *Experientia*, 4 (1948) 4.

13. *Danopoulos, E., Melissinos, K., Katsas, G.*: Serious poisoning by hexachlorethylene, *A. M. A. Arch. Ind. Hyg. & Occup. Med.*, 8 (1953) 582.
14. *Davies, D. A.*: Carbon tetrachloride as an industrial hazard, *J. A. M. A.*, 103 (1934) 962.
15. *Derobert, L., Hadengue, A.*: Intoxications et maladies professionnelles, Paris, 1954.
16. *Elkins, H. B., Hobby, A. K., Fuller, J. E.*: The Determination of the Atmospheric Contaminants (I. Organic Halogen Compounds), *J. Ind. Hyg. & Toxicol.*, 19 (1937) 477.
17. *Fleischhacker, M., Đurić, D., Zadro, I.*: Akutno otrovanje trikloretilenom putem ingestije, *Arh. hig. rada*, 7 (1956) 41.
18. *Fleischhacker, M., Đurić, D.*: Otrovanje trikloretilenom, *Arh. hig. rada*, 7 (1956) 51.
19. *Fleischhacker, M.*: Usmeno saopćenje.
20. *Hamilton, A., Hardy, A.*: Industrial toxicology, New York, 1949.
21. *Hammes, E. M. Jr.*: Carbon tetrachloride as an industrial hazard. Report of two cases, *J. Ind. Hyg.*, 23 (1941) 112.
22. *Herken, H.*: Änderung von Zellpunktionen in Nervensystem durch HCH, *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 211-212 (1950) 143.
23. *Hunold, G. A.*: Die Fujiwara-Reaktion und ihre Anwendung zur Bestimmung von Trichloräthylen in der Raumluft und von Trichloressigsäure im Harn, *Arch. gew. Path. gew. Hyg.*, B. 14 (1955) 77.
24. *Hunter, D.*: Diseases of Occupation, London, 1955.
25. *McGuire, L. W.*: Carbon tetrachloride poisoning, *J. A. M. A.*, 99 (1932) 988.
26. *Merewether, E. R. E.*: Industrial Medicine and Hygiene, 3th Vol., London, 1956.
27. *Muntoni, F., Amon, A. D., Melis, R.*: Experiments on the Toxicity of Lindane Administered in Small Doses to Laboratory Animals. Intern. Symposium on Control of Insect Vectors of Disease (1954) 313.
28. *Poindexter, C. A., Greene, C. H.*: Toxic cirrhosis of the liver, *J. A. M. A.*, 102 (1934) 2015.
29. *Rosin, A., Doljanski, L.*: Pyroninophilic structures of liver cells in carbon tetrachloride poisoning, *Proc. Soc. exper. Biol., N. Y.*, 62 (1946) 62.
30. *Sax, N. I.*: Handbook of Dangerous Materials, New York, 1951.
31. *Smyth, H. F., Smyth, H. F. Jr.*: Safe Practices in the Industrial Use of Carbon Tetrachloride, *J. A. M. A.*, 107 (1936) 1683.
32. *Stewart, A., Witts, L. J.*: Chronic carbon tetrachloride intoxication, *Brit. J. ind. Med.*, 1 (1944) 11.
33. *von Scheurlen, Witzky, H.*: Ein Todesfall durch gewerbliche Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, *Zbl. gew. Hyg.*, 22 (1935) 60.
34. *Stieber, K.*: Gesundheitsschädigungen bei der gewerblichen Verwendung des Trichloräthylens und die Möglichkeiten ihrer Verhütung, *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 2 (1931) 398.
35. *Uyskočil, J.*: Vliv práce s trichlorethylenem na ústředni nervový systém, *Lekarske listy*, VIII, 12 (1953) 269.
36. *Wirtschafter, Z. T.*: Toxic Amblyopia and Accompanying Physiological Disturbances in Carbon Tetrachloride Intoxication, *Am. J. Public Health*, 23 (1933) 1035.
37. Toxic Effects of Technical Benzene Hexachloride and its Principal Isomers. Report to the Council on Pharmacy and Chemistry, *J. A. M. A.*, 147 (1951) 571.
38. Abuse of Insecticide Fumigating Devices, Report to the Council on Pharmacy and Chemistry, *J. A. M. A.*, 196 (1954) No 4.

*Summary*SOME OBSERVATIONS ON INDUSTRIAL TOXICOLOGY
OF SOME CHLORINATED HYDROCARBONS

In this report the results are presented of the investigations on the risk of exposure to carbon tetrachloride, hexachlorethane and hexachlorcyclohexane carried out in some dry-cleaning shops and a drug factory. 81 persons were examined. The most numerous complaints were recorded among the workers exposed to carbon tetrachloride and trichlorethylene. Irritation was found to be the most frequent symptom in workers exposed to hexachlorethane and hexachlorcyclohexane. The scarcity of other symptoms seems to be due to the low volatility of these chlorinated hydrocarbons.

The most significant findings supposed to be specific were alterations in serum albumin-globulin ratio observed in workers exposed to trichlorethylene, carbon tetrachloride, and hexachlorethane. In the majority of cases these alterations were in no connection with any other sign of the liver injury. In the authors' opinion, they may be correlated with the effect of chlorinated hydrocarbons on the liver function. However, the mechanism of these changes remains to be explained.

*Institute for Medical Research,
Zagreb*

*Received for publication
July 10, 1957*