

Arh. hig. rada, 6 (1955) 135.

## ČETIRI SLUČAJA OTROVANJA METOLOM

V. PALMOVIĆ i JELENA FRKETIĆ

Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku, Medicinski fakultet, Zagreb

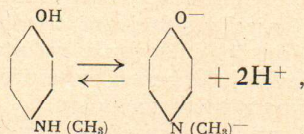
(Primljeno 31. XII. 1954.)

Opisana su četiri akcidentalna otrovanja metolom, od kojih se jedno svršilo letalno. Prikazana su kemijska svojstva metola, kao i način razgradnje u organizmu, te mehanizam toksičnog djelovanja.

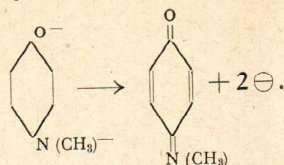
Otrovanja metolom su općenito vrlo rijetka. Do danas smo u pristupačnoj literaturi našli svega dva smrtna otrovanja čistim metolom (3, 4) i tri slučaja otrovanja fotorazvijateljima (hidrokinon s metolom) (2, 10).

Metol se upotrebljava sam ili pomiješan s drugim spojevima kao fotografski razvijatelj. U fotografiji zvan je još eton, ecol, fotol, agenol, metagol, fenomet, detektol, pertol, odnosno kemijski kiseli sulfat paracetilaminofenola. To su bezbojne do slabo žute kristalne iglice, koje se kod grijanja raspadaju prije tališta. Slobodna metolna baza tali se kod 80° C, lako se topi u vodi, a teško u alkoholu i eteru. Slobodna baza da se izmučkati eterom i iz etera ostaje uljasta tekućina, koja se nakon nekog vremena skrutne u kristalne iglice. S dušičnom kiselinom pocrveni, s ferikloridom postane crvenosmeđa, s fericijankalijem postaje žuto-crvena, a sa ferisulfatom ne daje nikakvu reakciju (6). U alkaličnoj otopini daje karakteristične boje s fericijanidom i persulfatom plavo-ljubičasto-crvenu, a zelenu s permanganatom (3). Neki autori pripisuju toksično djelovanje metola onečišćenjima, i to dimetil derivatima (1, 5, 8).

Metol djeluje reduktivno, pri čemu se stvara kao oksidacioni produkt metola odgovarajući kinon. U vodenim otopinama metolova baza disociira po jednadžbi:

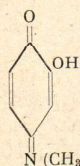


a disocijacijom nastali anion metola može reduktivno djelovati (davati elektrone) po reakcionoj shemi:



Na oksihemoglobin djeluje metol tako, da se stvara methemoglobin (hemoglobin), pri čemu se dvovaljano željezo hemoglobina pretvori u trovaljano željezo hemiglobina. To je oksidacija, no radi se o tome, da se reduktivnim djelovanjem metola aktivira kisik oksihemoglobina, pa taj aktivirani kisik zapravo oksidira hemoglobin u hemoglobin.

Metol se inače u organizmu oksidativno razgrađuje, te nastaju djelomično viši oksidacioni produkti kao što je odgovarajući oksikinon:



Ti produkti mogu se polimerizirati i daju spojeve, koji se u organizmu ne mogu identificirati ni kao kinoni ni kao metol.

Kod obduciranih može se metol naći samo u probavnom traktu, ako je bio uzet per os. Letalna doza prema Faraone-u je 0,5 grama/kg.

Poznato je lokalno djelovanje metola kao profesionalno oštećenje. Radi se o osobama, koje rade s metolom, kao na pr. fotografi i slični. Kod ovog djelovanja metola javljaju se dermatitisi i ekzemi na onim dijelovima kože, koji dolaze s metolom u dodir. Prema navodima literature (8) i eksperimentima vršenima s metolom i kinonom (3) smatra se, da ove promjene, koje su alergične prirode, ne pravi sam metol već njegovi oksidativni produkti (3, 4, 8). Metol se pod utjecajem dehidraze u organizmu oksidira u spojeve kinoidne strukture. Spajanjem s proteinima u organizmu stvaraju se kinon-proteinski kompleksi, a oni djeluju kao alergeni. Zbog toga se u preventivne svrhe preporučuje osobama zaposlenim s metolom, da prije rada isperu ruke 5% vodenim rastvorom formaldehida, koji zbog vezanja kisika i oksidacije u mravlju kiselinu sprečava pretvaranje metola u oksidacione produkte (kinoidna tijela) (3, 4).

Kod peroralnog uzimanja metola dolazi do izražaja njegovo iritativno i resorptivno djelovanje. Iritativno djelovanje ovisno je uglavnom o koncentraciji, u kojoj je uzet. Resorptivno djelovanje sastoji se u reduktivnom utjecaju metola i njegovih derivata, te oštećenju tkivnog disanja. Najosjetljivije stanice na to djelovanje su stanice parenhimatoznih organa, te se u njima javljaju degenerativne promjene. Na krv djeluje pretvaranjem hemoglobina u methemoglobin.

Promjene, koje metol pravi u organizmu, donekle su slične onima kod trovanja fenolima i anilinom, a s druge strane kinonima. Te promjene

treba smatrati posljedicom djelovanja oksidativnih produkata metola kao i onečišćenjima kinonskim derivatima (dimetil derivati) (1, 5, 9). Uz sličnost nekih kliničkih simptoma izraženo je tamno bojadisanje mokraće i tamnjenje organa, koji su izloženi djelovanju zraka, no nije izraženo centralno djelovanje na nervni sistem kao na pr. kod fenola ili hidrokinona. Uz degenerativne promjene u organima opisane su i upalne promjene uglavnom oko krvnih žila (3, 4), što se smatra posljedicom iritativnog djelovanja u samom tkivu. Takvo djelovanje poznato je i kod drugih toksičkih supstancija.

Kod eksperimentalnih životinja javila su se nakon trovanja metolom uzastopna povraćanja, jake dijareje, nemir, cijanoza i dispnoa, tahikardija, toničko-klonički grčevi, zatim paraliza ekstremiteta, koma i smrt u roku od 12 sati. Eksperimentalno utvrđene letalne doze metola su za životinje 0,5–1,0 g po kilogramu (3, 4). U opisana dva smrtna slučaja kod ljudi doze metola uzetog peroralno iznosile su oko 25–30 g i oko 65 g, što predstavlja odprilike 0,5–1,0 g/kg (3, 4). Donekle slični simptomi javljaju se i kod eksperimentalnih otrovanja hidrokinonom i kinonom, no otrovnost im je odprilike 5–10 puta veća negoli metolu (2). Čini se, dakle, da se metol brže raspada, te da se tek manjim dijelom pretvara u kinonske spojeve. To se zaključuje uspoređivanjem simptoma otrovanja kod hidrokinona i metola, jer se dobiva utisak, da im način djelovanja nije posve isti (2, 3, 4). Otrovanje hidrokinonom razlikuje se u tome, što uz simptome opisane kod otrovanja metolom uzrokuje u početku hiperestezijske i hipertermijske, a kasnije paralize, apatije i smrt (2).

Kao prilog poznavanju otrovanja metolom prikazujemo četiri slučaja trovanja metolom kod ljudi, od kojih se jedan završio letalno, dok su kod ostalih bili izraženi lakši i teži simptomi otrovanja.

Do otrovanja je došlo prilikom rentgenskih pregleda želuca i irigoskopije. Pacijentima je dana per os, odnosno uštrcana rektalno kaša kontrastnog sredstva, u koju je uz barijev sulfat bila zabunom primiješana izvjesna količina metola, koji se je nalazio na istoj polici u laboratoriju. Nije sasvim točno poznata količina metola, koju je pojedini pacijent uzeo, jer je laborant u već priređenu barijsku kašu naknadno dodao izvjesnu količinu metola i vode. Otopina je mogla sadržavati oko 1% metola.

Prvi slučaj: Pacijentica H. T., 30 godina, popila je radi rentgenskog pregleda želuca oko 2–3 dcl navedene kaše. Pritom je osjetila, da je kaša bljutavog okusa za razliku od prije uzetih kaša, koje su bile bez nekog određenog teka. Nakon desetak minuta osjetila je jaku mučninu, a oko jedan sat nakon uzimanja bila je upadljivo blijeda s plavkastim koloritom kože. U toku čitavog dana trajala joj je mučnina, te je jednom povraćala. Primijetila je, da joj je mokraća tamnosiva, gotovo crna. Osjećala se vrlo slabom i klonulom, te je imala intenzivnu potrebu za spavanjem. Nakon nekoliko prospavanih sati mučnina je i dalje trajala, te su se javili bolovi u trbuhu i križima. Do drugoga dana su joj bolovi i mučnina popustili, ali se još nekoliko dana osjećala vrlo slaba. Ta se pacijentica nalazila kod kuće i nije bila uopće liječena ni pregledana, a podatke je dala naknadno sama.

Drugi slučaj: Pacijentica K. E., 29 godina, popila je oko 2 dcl navedene otopine radi dijaskopije želuca. Oko jedan sat nakon uzimanja počela se je loše osjećati,

te ju je tjeralo na povraćanje. Primijetila je, da je vrlo blijeda, te da su joj usnice, koža lica i ruku plavkaste boje. Bila je vrlo slaba i osjećala je potrebu za spavanjem. Nakon sna od sat i pol bila je i dalje blijeda i plavkasta, no subjektivno se osjećala bolje. Idući dan primijetila je, da joj je jutarnja mokraća posve tamna, poput crne kave. Druga i treća mokraća nakon toga bile su svjetlije smeđe boje, no još uvijek ne normalne. Pacijentica je bila hospitalizirana toga dana. Prilikom prijema bila je subfebrilna, a puls i tlak krvi normalni. Sve kliničke laboratorijske pretrage kretale su se u granicama normale. Epigastrij je bio nešto bolno osjetljiv. Boja urina bila je kod bolničkog pregleda (drugi dan nakon otrovanja) normalna; uz dosta leukocita, pločastog epitela i mikroorganizama našlo se i nešto svježih eritrocita. Mokraća je kod primitka u bolnicu bila pregledana spektroskopski na prisutnost methemoglobina, no taj se nije našao. Nakon odgovarajuće terapije i kontrole bolesnica je poslije nekoliko dana zdrava otpuštena kući.

Treći slučaj: Pacijentica W. Lj. 35 godina, primila je istu kontrastnu kašu rektalno radi irigoskopije, u količini oko jedne litre. Odmah nakon klizme dobila je tenezme s osjećajem velike slabosti, mučninom i podražajem na povraćanje, vrtoglavicom i jakim znojenjem. Zbog takvog stanja odmah je hospitalizirana. U toku čitavog dana i još tri dana nakon toga imala je vodenaste proljeve tamnocrvene boje. Krvni pritisak i krvna slika bili su kod prijema bez promjene. Puls normoritmičan, dobro punjen. Bila je subfebrilna, pri svijesti, nepokretna. Abdomen je bio nešto napet, na palpaciju bolan u svim dijelovima. Spektroskopski pregled krvi, koja je izvađena drugi dan nakon otrovanja, dao je negativan rezultat u smislu prisutnosti methemoglobina. U urinu, koji je drugi dan bio normalne boje, nađene su male količine eritrocita. Crveno sluzave stolice pokazivale su benzidinom prisustvo krvi. U mokraći i u stolici bio je nalaz porfirina pozitivan. Sve ostale laboratorijske pretrage kretale su se u granicama normale. Nakon šest dana pacijentica postaje afebrilna, proljevi prestaju, no vrlo je slaba, te se zadržava pod kontrolom i terapijom još oko mjesec dana, nakon čega je kao zdrava otpuštena kući.

Sve tri navedene pacijentice nemaju do današnjeg dana (6 mjeseci nakon otrovanja) nikakvih subjektivnih ni objektivnih teškoća.

Četvrti slučaj: Pacijentica B. A., 48 godina, primila je kontrastno sredstvo klizmom radi irigoskopije u količini od preko jedne litre. Odmah nakon toga osjetila je, da je tjera na stolicu, a uz to je dobila u čitavom trbuhu grčevite boli, koje su se širile u križa. Stolica je bila rijetka, krvava, s ostacima kontrastnog sredstva. Odmah je dobila jaku mučninu i povraćanje, te takvu vrtoglavicu i klonulost u nogama, da nije mogla hodati. Koža, a naročito sluznice poprimile su vrlo brzo plavkasto lividnu boju. Odmah je prevezena u bolnicu, gdje je konstatirano, da je temperatura subnormalna, puls se jedva pipa, srčani tonovi su vrlo tihi, akcija srca ritmična, a tlak krvi se nije dao izmjeriti. Pacijentica je bila kod svijesti, apatična i nepomična. Trbuh mekan, bolno osjetljiv, naročito u predjelu debelog crijeva. Rektoskopski je sluznica edematozna, bez ostalih patoloških promjena. Usprkos terapiji puls postaje sve slabiji, pacijentica se hladno znoji, nemirna je i delirantna, nakon nekoliko sati gubi svijest te umire istoga dana, t. j. oko 12 sati nakon dobivanja metola.

Obdukcija je izvršena 36 sati nakon smrti. Pri obdukciji su nađene promjene u čitavom debelom crijevu, te na oko 2 m ileuma. Sluznica ovih dijelova crijeva bila je jako zadebljana, sivkasto ljubičaste boje, prožeta tekućinom. U lumenu se je nalazilo malo crvenkaste tekućine. Potrbušnica je bila glatka, lako zamućena, a u trbušnoj šupljini nađeno je oko 600 cm bistrice smeđecrvene tekućine. Prema specifičnoj težini radilo se o eksudatu. Spektroskopskom analizom tog eksudata ustanovljeno je, da sadržava methemoglobina. Spektroskopski pregled krvi na methemoglobin dao je negativan rezultat. Histološki postojala je svježja serozna upala s površnim nekrozama i znakovima kroničnog kolitisa, zbog čega se je pacijentica već prije liječila. Na bubrezima je postojala parenhimatozna degeneracija epitela kanalića, a na srčanom mišiću bila je izražena jaka fragmentacija. Mozak makroskopski nije pokazivao promjena, dok su mikroskopski dokazani u bijeloj supstanciji i na području bazalnih ganglija edem i perivaskularni ekstravazati eritrocita. Ostali organi nisu ni makroskopski ni mikroskopski osim punokrvnosti pokazivali patoloških promjena.

Kemijski je ispitana mokraća, organi i tekućina iz peritoneuma na prisustvo metola, no analize su ispale negativno. Eksperimentalno je ispitana normalna mokraća uz dodatak metola 24 sata nakon dodavanja metola, te je ustanovljeno, da je i ova reakcija ispala negativno, što znači, da se metol u tomu vremenu raspada i ne da dokazati. To se podudara s navodima literature (3). Kemijski pretražena sol, koja je umiješana u barijsku kašu, reakcijama s dušičnom kiselinom, ferikloridom i fericijankalijem, dala je pozitivni rezultat, što znači, da se je radilo o metolu.

### *Diskusija*

Iako nisu poznate točnije doze primljenog metola, niti je on kemijski verificiran u organizmu, ipak se može s obzirom na anamnezu, kliničku sliku, a i patološko-anatomske nalaz zaključiti, da se radi o otrovanju metolom. Analiza praška, koji je bio pomiješan sa kontrastnim sredstvom, dokazala je, da se radilo o metolu. Nastup simptoma neposredno nakon uzimanja kontrastnog sredstva, te ista klinička slika simptoma dokazuje, da je isti agens morao uzrokovati ovo oštećenje. Barij kao uzrok otrovanju mogao se je isključiti i s obzirom na izazvane simptome i s obzirom na to, da je isti barijski kontrast bio upotrebljavan kroz čitavo vrijeme rada u tom laboratoriju bez ikakvih znakova otrovanja. Nastala bljedoća i lividno obojenje kože znak je, da je došlo dijelom do oštećenja cirkulacije, a dijelom do cijanoze. Oduzimanje kisika je posljedica jakog reduktivnog djelovanja metola i dijelom kinonskih spojeva, koji iz njega nastaju. Nije isključeno, da vezanjem i blokiranjem izvjesnih fermenta u tkivima (dehidraza) dolazi do oštećenja oksidacije u tkivima. Methemoglobin se, čini se, ne stvara u većim količinama, iako je njegovo stvaranje nesumnjivo dokazano analizom eksudata trbušne šupljine u četvrtom slučaju. Razlog, da je methemoglobin nađen u eksudatu, a ne u krvi je taj, što je stvaranje methemoglobina reverzibilni proces i on se može u cirkulaciji brzo pretvoriti u hemoglobin, ako postoje dovoljne zalihe reduciranih oblika odgovarajućih redoks supstancija. Eksudat, koji je bio odsiječen od direktne cirkulacije, zadržao je kroz dulje vrijeme koncentraciju methemoglobina. Osjećaj slabosti, vrtoglavice, a i podražaja na povraćanje su znakovi anoksemije tkiva centralnog nervnog sistema, koji je na manjak kisika osobito osjetljiv. Ostali simptomi kao mučnina, povraćanje, tenczmi, proljevi, bolovi i grčevi u trbuhu posljedica su lokalnog iritativnog djelovanja na sluznicu probavnog trakta. U prva dva slučaja metol je apliciran peroralno, i to u manjim količinama (2-3 g) nego u posljednja dva slučaja irigoskopijom (10-12 g). Vjerojatno toj činjenici imamo zahvaliti, da su pacijenti preboljeli otrovanje tek s lakšim simptomima. U trećem i četvrtom slučaju ne samo što je dana veća količina, već je zbog rektalne aplikacije bila omogućena brza resorpcija otrova i zaobiđen put portalnog optoka krvi kao i mogućnost detoksikacije u jetri. Uz jako lokalno iritativno djelovanje na sluznicu debelog crijeva došlo je do resorpcije i teških simptoma otrovanja. U trećem slučaju te su pro-

mjene bile reverzibilne tako, da je došlo do oporavka i uspostave normalne funkcije, dok je u posljednjem slučaju došlo do smrti, koliko zbog teških i opsežnih lokalnih promjena, toliko i zbog funkcionalnog oštećenja ostalih organa. Metol je spoj, koji se u organizmu vrlo brzo raspada i mijenja. Zbog toga je njegovo resorptivno djelovanje, čini se, vrlo kratkotrajno. Mogućnost oksidacije brzo nestaje razgradnjom metola i njegovih oksidativnih produkata, pa se čini, da je time i uklonjena njegova štetnost po organizam. Oduzimanje kisika, tvorba methemoglobina i eventualno kupiranje nekih fermentata su kemijski reverzibilni procesi, ako se ne radi o velikom opsegu tih procesa, zbog čega mogu nastati teška oštećenja stanica i smrt. Kod manjih oštećenja restitucija je, čini se, brza i potpuna.

S obzirom na zasad poznati način djelovanja metola smatramo, da u terapiji na prvo mjesto dolazi odstranjivanje otrova iz tijela, zatim transfuzija, te davanje većih količina C vitamina, koji bi omogućio uspostavu normalnih redoks odnosa. C vitamin naročito dobro djeluje u smislu brze pretvorbe methemoglobina u hemoglobin. Inače je potrebno provoditi simptomatsku terapiju.

U opisanim slučajevima prikazani su simptomi lakih i težih otrovanja metolom kod ljudi prema povijestima bolesti, koje su nam stajale na raspolaganju. U slučaju otrovanja, kod kojeg je došlo do smrti, mikroskopskim pregledom organa nađene su promjene kao i kod opisana dva smrtna slučaja otrovanja metolom u literaturi (3, 4) s razlikom, da u našem slučaju nisu nigdje nađeni perivaskularni infiltrati stanica. Makroskopski nalaz na obdukciji podudarao se je s promjenama nađenima i opisanima u literaturi. Prema ne sasvim točnim računima u četvrtom slučaju otrovanja smrt je bila uzrokovana količinom od 10 do 12 g metola, što iznosi preračunano na težinu tijela oko 0,2 g/kg. S obzirom na treći slučaj, koji je dobio tek nešto manju količinu metola, a kod kojeg nije došlo do smrti, možemo ovaj kvantum smatrati donjom letalnom dozom za ljude kod rektalne aplikacije.

#### *Zaključak*

Na temelju kliničkih simptoma, obdukcionog nalaza i kemijske analize iz vlastita 4 slučaja otrovanja metolom, te na temelju podataka iz literature o otrovanju ljudi i eksperimentalnih životinja zaključuje se, da:

1. Metol bude u organizmu aktiviran fermentima te (zbog vlastite oksidacije) djeluje kao jako reduktivno sredstvo na tkiva. Čini se, da se otrovnost sastoji uglavnom baš u tom snažnom reduktivnom djelovanju.
2. U krvi tvori methemoglobin, no u manjim količinama, i u tome nije njegovo glavno toksičko djelovanje.

3. Metol se brzo nakon resorpcije raspada, te se više kemijski ne može dokazati. Moguće ga je dokazati jedino iz probavnog trakta, kad još nije resorbiran.

4. Pretvara se dijelom u oksidativne produkte kinoidnog karaktera, koji se brzo dalje kemijski promijene u produkte nepoznate konstitucije. Tvorba kinoidnih derivata nije u velikom opsegu, jer su simptomi otrovanja metolom donekle različiti od simptoma kod hidrokinona.

5. Simptomi otrovanja vrlo su slični anoksemičnim pojavama na centralnom nervnom sistemu. Kod lakših slučajeva restitucija može biti potpuna.

6. Prema opisanim slučajevima minimalna letalna doza metola za ljude aplicirana rektalno iznosi oko 10–12 g, odnosno oko 0,2 g/kg.

7. Postoji lokalno djelovanje metola direktnom iritacijom osjetljivih tkiva (sluznice) kao i indirektno tvorbom alergena.

#### Literatura

1. *Boström, A.*: Metol Poisoning, Nord. Tid. Fot., 25 (1941) 135, ref. Chem. Z. (1942) 776.
2. *Sussatto, S.*: Tödliche Vergiftung mit einem hydrochinonhaltigen photographischen Entwickler, Dtsch. Z. gericht. Med., 31 (1939) 285.
3. *Faraone, G.*: Ricerche sperimentali anatomo-isto-patologiche sull'avvelenamento di metolo, Minerva medicolegale, 72 (1952) 53.
4. *Gerin, G.*: Osservazione casistica e ricerche sperimentali sull'avvelenamento da Ecol, Atti IX. Congr. Naz. Soc. Ital. di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Siena, 1947, La Poligrafica Siena (1948) 697, Ref. Faraone.
5. *Greenwood, H. W.*: Brit. J. Phot., 86 (1939) 578, Ref. Chem. Z. (1940) 2466.
6. *Hay, A.*: Handbuch der wissensch. und angew. Photographie, III B, Springer Verlag, Wien (1929).
7. *Mayer, R. M.*: Bemerkenswerte Methemoglobin Eigenschaften, Dtsch. Z. gericht. Med., 25 (1935) 112.
8. *Perutz, A.*: Weitere Beiträge zur Überempfindlichkeit der Haut gegen Metol, Klin. Wchschr., 11 (1932) 240.
9. *Southworth, J.*: Brit. J. Phot., 85 (1938) 390, Ref. Chem. Z. (1939) 929.
10. *Zeidman, I., Deutl, R.*: Poisoning by Hydroquinone and Monomethylparaaminophenol Sulphate, Amer. J. Med. Sci., 210 (1945) 328.

#### Summary

#### FOUR CASES OF METOL POISONING

After a brief account of the chemical properties of metol and its use, the author describes local lesions in occupational metol poisoning and the way in which they occur; after peroral application of metol a resorptive action beside the irritative effect on the mucous membranes of the gastrointestinal tract is noticeable; symptoms of experimental metol poisoning and lethal doses are discussed.

The author reports four cases of accidental metal poisoning with fatal issue in one case. The post mortem findings and the results of toxicological analysis are given.

The reducing effect of metal in tissues is also discussed. The author does not consider the formation of methemoglobin in blood very probable. After being re-sorbed, metal changes very quickly and no chemical evidence for its presence can be obtained. The transformation of metal in quinone derivatives by oxydation is also partial. Minimal lethal dose for men by rectal application is estimated to 0.2 g/kg.

*Department of Forensic Medicine and Criminology,  
Faculty of Medicine,  
University of Zagreb,  
Zagreb*

*Received for publication  
31. 12. 1954.*