

NICOLÒ CASTELLINO

ORIGINALNI DOPRINOSI K UPOZNAVANJU PATOLOGIJE OTROVANJA TRITOLOM

U Institutu za medicinu rada Sveučilišta u Napulju, kojemu je na čelu autor, već se od 1946. vrše razna istraživanja o djelovanju tritola na ljude i životinje.

Nakon kratkog prikaza kemijskog sastava i procesa proizvodnje trinitrotoluena (tritol, trotil, TNT) te letimičnog objašnjenja načina, kako se u tvornicama vrši ispražnjivanje nabojna tritola iz neupotrebene municije, autor se osvrnuo na opažanja o pojavama otrovanja tritolom za Prvoga svjetskog rata u SAD, Engleskoj i Francuskoj. Tada je broj smrtnih slučajeva bio neobično visok, tako da je već 1916. u SAD i Engleskoj bilo uvedeno obavezno prijavljivanje slučajeva otrovanja. Uvođenjem zaštitnih mjera kod produkcije broj je smrtnih slučajeva u Drugom svjetskom ratu veoma opao.

Autor se dalje osvrće na pitanje, kako tritol prodire u organizam i ističe, da se mišljenja autora razilaze. Dok engleski autori daju najveću važnost ulasku otrova kroz kožu, američanski autori, naprotiv, smatraju, da je glavni način ulaska u organizam udisanje tritolovih para.

S obzirom na simptomatologiju otrovanja tritolom navodi se zaduha kod naprezanja, glavobolje, vrtoglavice, a od strane probavnog sistema pomanjkanje teka, mučnine, najznenična opstipacija i proljevi. Najvažniji je toksični hepatitis sa žuticom, a nisu rijetki slučajevi akutne žute atrofije jetre s visokim procentom smrtnosti (25—30%). Od ostalih pojava spominju se grčevi u listovima, stezanje u grudima, a česte su pojave kožnih oštećenja u obliku dermatitisa (papulo-vezikuloznih eflorescencija), osobito na osjetljivim mjestima.

Na temelju brojnih eksperimentalnih i kliničkih ispitivanja vršenih na Institutu suglasno je dokazana otrovnost tritola, koja se očituje u progresivnom oštećenju jetre, ali i drugih organa. Histopatološki je ustanovljena pojava degenerativnih, nekrobiotičnih i reaktivnih procesa. U krvnoj slici dolazi do promjena u obliku teške, većinom hiperhromne anemije uz retikulocitozu, leukocitozu, trombopeniju, a u koštanoj moždini se susreće pojačana i atipična aktivnost eritroblasta.

Proteini i globulini plazme su smanjeni, u krvi postoji lako povećanje amino-kiselina, a isto je tako lako povišen i ostatni dušik.

U terapijskom pogledu dokazano je povoljno djelovanje metionina i lipokalka (lipocalc, ekstrakt pankreasa, koji sprečava depoziciju masti u jetri), osobito ako se daju istovremeno. Slabije je djelovanje kompleksa vitamina B i ekstrakta jetre, a najslabije je djelovanje nikotinske kiseline.

Jedna od nepredviđenih posljedica prestanka ratnog stanja i demobilizacije oružanih snaga bila je, da su u prije okupiranim područjima ostavljene goleme količine oružja izvan upotrebe, municije i eksploziva, bilo već spremnog za ratne svrhe ili u sirovom stanju.

Od toga su nađene osobito velike količine trinitrotoluena (tritol, trotil, TNT), koje su bile razasute po cijelom teritoriju Italije, osobito južne, tako da se postavilo pitanje, što da se učini s tim materijalom, koji je veoma opasan u običnom građanskom životu.

Državna uprava i Ministarstvo Rata pobrinuli su se, da se velike količine pronađenog tritola uklone i spremne, ali su nesumnjivo velike količine dospjele u ruke privatnih osoba, koje su ga upotrebile samovoljno i u najrazličitije svrhe, većinom za krčenje zemljišta neobrađenih ili zapuštenih za rata, ali i za vatromete (feux d'artifice) kao uobičajene dopune pučkih svečanosti.

Upotreba eksploziva u zemljoradnji uobičajila se u Italiji u toku posljednjih decenija prigodom izvođenja velikih melioracionih radova na rimskim poljanama, a svrha im je bila da pripreme za obrađivanje područja, koja su vjekovima ostala neobrađena i tako postala neprikladna za oranje i sjetvu zbog tvrde kore, koja se stvorila na površini («cappellaccio»).

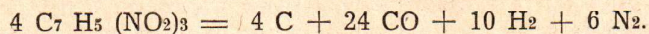
Tritol spaja u sebi dvostruku korist time, što slojeve zemlje duboko ispremetne te ih ujedno oploduje obogaćujući ih dušikom svojeg molekula. Ali dok je u vrijeme mira upotreba eksploziva bila racionalno raspoređena, tako da zbog toga nije bilo težih posljedica, dotle je njegovo pojavljivanje u poljoprivrednom sektoru nakon rata u rukama nevješćih ljudi, koji su ga osim toga upotrebljavali i tajno, pratio čitav niz nesreća, nezgoda i morbidnih sindroma, često i veoma teških. Sve su te pojave privukle pažnju liječnika za medicinu rada s obzirom na posljedice upotrebe tritola u mirnodopske svrhe.

Zato sam u Institutu za medicinu rada Sveučilišta u Napulju, kojem sam na čelu, odredio od 1946. cio niz istraživanja i ispitivanja radi stjecanja iskustva o djelovanju tritola na ljude i životinje. Tim su istraživanjima mnogo koristili i nalazi kliničkog odjela Instituta, na kojem su bili smješteni, a i sada se nalaze mnogi radnici i seljaci oboljeli od »tritolizma«. Otrovanja su bila kontrolirana eksperimentima na životinjama u laboratorijima.

Istraživanja su vršena pod vodstvom mog suradnika prof. *Scipione Caccuri*, a zajedno s njim vršili su ispitivanja, eksperimente i razne analize ostali pomoćni liječnici i tehničko osoblje Instituta.

Prije nego što prijedem na prikaz postignutih rezultata i zaključaka (o jednom je dijelu prof. *Caccuri* već referirao u rujnu 1948. na Međunarodnom kongresu za industrijsku higijenu u Londonu), smatram za korisno, da u glavnim crtama opišem bitne karakteristike djelotvorne patogene supstancije. *Tritol* ili »simetrični« trinitrotoluen ima grubu formulu $\text{CH}_3 \text{C}_6 \text{H}_2 (\text{NO}_2)_3$. To je spoj, koji

sadržava, kako je već spomenuto, tri atoma dušika. Ta činjenica tumači njegovo indirektno nitrificirajuće djelovanje, kojem također pogoduje i njegova karakteristična *eksplozivna reakcija* kod pomanjkanja kisika: $4 \text{ C}_7 \text{ H}_5 (\text{NO}_2)_3 = \text{CO}_2 + 22 \text{ CO} + 5 \text{ CH}_4 + 6 \text{ N}_2$. Paralelno tome *reakcija dekompozicije* je ova:



Temperatura eksplozije nije visoka kao kod fulminata žive (3590°) ili kod nitroglicerina (3497°) te dosegne 1935° do 1950° , ali zato u poređenju s njima tritol posjeduje mnogo jaču stabilnost te se može sačuvati neodređeno vrijeme i kod viših temperatura (45 do 50°), a eksplodira pod udarcem težine od 2 kg tek od 80 cm početne visine pada.

Prema tome rukovanje eksplozivom nije skopčano općenito uzevši s većom opasnosti. Isto tako ni njegova proizvodnja, koja se uglavnom sastoji u nitriranju benzenova prstena, nema naročitih osobina: ostvaruje se miješanjem 1 dijela toluola sa 6 dijelova mješavine od 60% sumporne i 20% dušične kiseline, kojoj se zatim dodaje 5% koncentrirana dušična kiselina. Od nastalog se produkta ekstrahira toluol («detoluacija») tako, da se pretvara zbog većeg procenta u odnosu na nastalu azotometričnu vrijednost iz mononitrotoluena u di-nitrotoluen, a tri-nitrotoluen se konačno postizava, ako se di-nitrotoluenu dodavaju dalje količine spomenute mješavine sumporne i dušične kiseline u prisustvu slobodnog anhidrida sumporne kiseline.

Ta faza produkcije može izazvati otrovanja bilo zbog visoke temperature, koju ta mješavina spontano dostigne (100 do 130°), da bi se kasnije brzo ohladila, bilo pak zbog razvijanja nitro-sumpornih para. I zaista su od god. 1915. poznati slučajevi *žutice* kod produkcije tritola, koji su najvećim dijelom nastali zbog tadašnje manjkave tehnike, a slično je bilo i idućih godina (*Livingstone, Learmoutti, Cermingham* i dr.), tako da je već 1916. u Engleskoj i SAD postojala obaveza da se prijave slučajevi otrovanja. Iz statistika, koje je objavio *Carozzi*, razabire se, da je u periodu od 1916. do 1929. u Engleskoj bilo 384 slučaja *tritilizma*, od toga 99 smrtnih, dok je u SAD dostignut nemili broj, t. j. 475 smrtnih slučajeva. Sve opsežnije mjere opreznosti, koje su uvedene kod procesa nitracije (osobito trinitracije), imale su za posljedicu, da je za cijelo vrijeme Drugoga svjetskog rata, pored znatnog pojačanja produkcije, broj prijavljenih oboljenja i smrtnih slučajeva opao veoma znatno (u SAD od 1941. do 1945. na 100.000 radnika svega 22 slučaja). Samo je u Finskoj za rusko-finskog rata bio vrlo velik broj slučajeva, 163 na 514 radnika. Ta se pojava objašnjuje velikom žurbom i često improviziranim uređajima odnosnih tvornica municije, koje su osim toga radile pod stalnom neprijateljskom prijetnjom. U Italiji je broj prijavljenih slučajeva bio neznatan, a nije bilo ni jednog smrtnog slučaja.

Mnogo veća šteta može nastati, kao što je rečeno, kod obrnutih operacija, naime kod ispražnjavanja projektila punjenih tritolom radi dobivanja eksploziva za korištenje u druge svrhe. Slučajevi otrovanja osobito su brojni, a često teški.

Zahvati su različiti prema veličini projektila. Ako se radi o bombama od 20 libara, najprije se odšarafi upravljač spomoću naročitog stroja, zatim se bomba stavlja u oklop, da bi se odšarafio upaljač i jedan od dvaju čepova. Kad je to gotovo, odstrani se cijev s nabojem tritola, koja se stavlja u vodenu kupelj s otvorom prema gore: na taj se način tritol rastopi, a metalni se dio može tada lako odstraniti spomoću naročitih kliješta, dok se TNT skuplja u naročitim posudama. Bombe od 90 libara postavljaju se u kadu s toplom vodom, da se lakše odšarafe, a kad se to postigne, lako je izvaditi naboj tritola. Za bombe od 1000 libara postupak je skoro istovetan kao kod bomba od 20 libara: pošto se odšarafi čep, uštrca se u bombu mlaz tople vode, tako da se tritol rastopi i skupi u kadi, pa se kroz naročitu cijev provodi u drugu kadu s hladnom vodom i tu se taloži u obliku zrnaca pa se lako može skupiti. Drukčiji je postupak kod raketnih bombi. Kod njih se cijevi s nabojem, kad se isprazne, smještaju i vertikalno polože u naročite željezne košare, koje se urone u posude s toplom vodom. U 30 minuta rastopi se TNT i sakupi se na dnu posude, a odavle se prenosi u manje zdjelice, gdje se skruti.

Iz tih se letimičnih podataka može razabrati, da je postupak ispražnjavanja projektila skopčan s mnogim opasnostima i za one, koji svoj rad vrše u blizini kada, gdje su izvrgnuti udisavanju tritolovih para, kad se pri njegovu topljenju razvija visoka temperatura, a i za druge radnike, koji sabiru tritol iz kada, pošto se rashladi i skruti, te ga prenose u sabirališta. Baš taj posljednji radni proces zbog neposrednog dodira s toksičnom tvari znači nesumnjivu opasnost za radnike, kojima su ruke obojene crvenkasto-žutom bojom.

U Francuskoj su također primijećeni slučajevi otrovanja TNT kod vađenja materijala iz naboja. *Dervillee* i *Robert* ustanovili su kod raznih osoba živčane i probavne smetnje te recidivirajuće upale kože. U 5 slučajeva akutnog otrovanja, do kojih je došlo u doba velike vrućine, ustanovljena je klinička slika pijanstva s cijanozom sluznica, a kod pregleda krvi ustanovljeno je prisustvo methemoglobina bez značajnijih promjena u krvnoj slici.

S obzirom na mehanizam prodiranja tritola u ljudski organizam razilaze se mišljenja autora. Engleski autori općenito pridaju najveću važnost prodiranju tritola kroz kožu, dok za američke autore udisavanje ima veću važnost. *Moore* smatra, da TNT lako ulazi u organizam kroz kožu, a da mu je resorpcija olakšana prisustvom masti u potkožnom vezivu, a u masti se otrov lako otapa. Treba međutim istaknuti, da je *Moore* u svojim eksperimentima dao utrljati TNT na kožu, dok se to u stvarnosti u toku rada ne događa. Zanimljivi su navodi *Lehmanna*, prema kojima je 10% radnika, koji su dolazili u neposredan dodir TNT, pokazivalo znakove otro-

vanja, dok je samo 1% radnika, koji su kod rada udisali pare tritola, pokazivao znakove otrovanja. *Duvoir*, *Desoille* i *Gaultier* pridaju također najveću važnost prodiranju otrova kroz kožu, a razna eksperimentalna ispitivanja potvrđuju tu pretpostavku.

Nasuprot tom shvaćanju *Chitwind* smatra, da je zračni put glavni način prodiranja u organizam, ali se pojave oboljenja nemaju pripisati TNT, nego anhidridu dušične kiseline i njegovim derivatima. Otuda potječu pojave nadražnosti gornjih dišnih putova, osim stvaranja methemoglobina.

S obzirom na simptomatologiju na temelju opisa raznih autora, koji su promatrali brojne slučajeve otrovanja, mogu se razlikovati dva stadija: prvi, prodromalni, je stadij impregnacije i kod njega prevladavaju pojave nadražnosti, dok je drugi stadij prave intoksikacije. U početku još nema poremećenja pojedinih organa, ali postoje umjerena odstupanja od normalnog stanja, koja se postepeno mogu pretvoriti u teža, katkada i ireverzibilna oštećenja, ako se na vrijeme ne prepoznaju i ako se na vrijeme ne primijene potrebne terapijske mjere. Radnici se tuže na zaduhu kod opterećenja, na glavobolje, vrtoglavice i opću slabost. Zanimljiva je pojava upornog kašlja, koji ne prati opći kataralni fenomen, ali se često javlja s istovremenim nadražajem spojnice očiju i sluznice nosa. Te se pojave tumače direktnim djelovanjem prašine na sluznice. Od strane probavnog sistema pojavljuje se pomanjkanje teka, mučnina, a česta je pojava naizmjenične zadržanosti i proljeva. Kod individua, koji su se tužili na bolove u želucu, vršena je gastroskopija, koja je otkrila lakše kataralične promjene na sluznici želuca (*Stewart*, *Witts*, *Higgins* i *O'Brien*). Primijećeni su grčevi u listovima, stezanje u grudima i osjećaj napetosti ispod desnog rebrenog luka, što upućuje na sudjelovanje jetre. Česta je i pojava dermatitisa. Mokraća postaje sve tamnija, a kad nastane pravo stanje otrovanja, postaje crna poput kave. U toj fazi bolesti usnice poplave, a bjeločnice su subikterične.

Kožna su oštećenja u tom stadiju eritematoznog karaktera, a postepeno se mogu naći i papule, mjehurići i sl., osobito na osjetljivim mjestima, kao na pr. na mošnjama. Prema *Carozziju* nije tu samo TNT, koji djeluje lokalno, već je pri tome važan i amonijev nitrat. Dermatitis su stalna pojava, kad prašina radne okoline sadržava preko 60% TNT (*White*). Prema mišljenju *Manganottija* pri pojavi tih oboljenja treba imati pred očima i alergični faktor.

Toksični se hepatitis očituje već spomenutom lakšom osjetljivošću u desnom hipohondriju, a različite smetnje, koje radnici u tvornicama tritola pripisuju probavnom aparatu, u stvari se najvećim dijelom odnose na poremećenje funkcije jetre. Ipak se ne moraju uvijek prije hepatitisa javiti želučane tegobe, jer se on zna pojaviti i bez ikakvih znakova od strane želuca.

Zanimljiva su novija istraživanja, koja su *Stewart*, *Witts*, *Higgins* i *O'Brien* vršili na 62 sveučilištarca zaposlena u poduzećima, u kojima su bili u dodiru s TNT. Osim pretraga krvi, o čemu će kasnije

biti govora, vršena su poglavito ispitivanja funkcije jetre, te je u 20% slučajeva nađeno povećanje bilirubina u krvi, ponajviše u direktnoj formi. Ispitivanje tolerancije prema levulozi ispalo je uglavnom normalno. U 4 je slučaja nađeno povišenje fosfataze u plazmi, u 5 slučajeva nađeno je, da je izlučivanje hipurne kiseline reducirano za 15%, a i proteini plazme bili su smanjeni za 70% nakon djelovanja otrova.

Kad se pojavi hepatitis, dobije bolesnik žuticu, koja je u težim slučajevima sve jače izražena. Mokraća sadržava žučne boje i soli, ali i bjelančevine i šećera. Brojni su slučajevi akutne žute atrofije jetre sa smrtnošću od 25 do 30%. Još od Prvoga svjetskog rata poznati su brojni slučajevi toksičnog hepatitisa od TNT. Zbog djelovanja tog otrova i na krvotvorne organe mogu se naći kombinacije oboljenja, koja stoje između pravih ikterogenih hepatitisa i takvih, koja obično prate hemolitične i methemoglobinske procese (*Duvoir, Desoille, Gaultier*).

I takata-reakcija također je vrlo pozitivna, a taj se pozitivan nalaz može ustanoviti i u onim slučajevima, u kojima žutica nije sasvim izrazita (*Noro*), ali kod kojih već postoje epigastrične smetnje i osjetljivost u predjelu jetre. *Noro* je mogao promatrati svega 8 slučajeva hepatitisa, od kojih 4 smrtna; klinička je slika odgovarala slici akutne žute atrofije jetre u tri i kroničnog hepatitisa u jednom slučaju. Kod autopsije nađene su u dva slučaja nekrotične lezije.

*

U mom su Institutu *Caccuri* i *Sessa* ustanovili kod 91 radnika jednog poduzeća u okolici Napulja, zaposlenih na ispražnjivanju municije i prema tome u dodiru sa TNT, probavne smetnje — anoreksiju, povraćanje, gastralgije, bolove od kolika, bolove u predjelu žučnog mjehura i slijepog crijeva. Zatim je bilo i smetnja u jetri, jer se povećala, dobila subikterični kolorit i nastala su funkcionalna poremećenja, a bilo je i znakova upale gornjih dišnih putova (*pharyngitis, laryngitis* i *bronchitis*). Dalje su našli čestu bradikardiju i sniženje krvnog pritiska, živčane smetnje (glavobolje, vrtoglavice, opću slabost), kod žena menstrualne smetnje i konačno anemiju različitog stupnja.

Anemija, koja je ustanovljena u više od polovice slučajeva, bila je hemolitičnog tipa s povišenjem staničnih vrijednosti, povišenjem retikulocita, anizocitozom i poikilocitozom, smanjenjem broja bijelih krvnih zrnaca i krvnih pločica u perifernoj krvi. Koštana je moždina pokazivala dobru sposobnost za reakciju s tendencijom brze evolucije bijele krvne slike, a sporijom evolucijom sazrijevanja crvene krvne slike uz redukciju granuloeritropoetičnog odnosa.

U razmazima koštane moždine često su nađeni megaloblasti s povećanjem procenta neutrofilnih stanica, koje su sadržavale patoloških granulacija kao znak štetnog djelovanja TNT i njegovih derivata na koštanu moždinu.

Sessa i Longo proučavali su promjene u krvi kod kunića i zamoraca, koji su bili podvrgnuti akutnom i kroničnom otrovanju probavnim putem. U akutnom otrovanju prevladava slika teške anemije, većinom hiperhromne s jakom retikulocitozom, leukocitozom i trombopenijom u perifernoj krvi uz bujnu i atipičnu eritroblastičnu aktivnost u koštanoj moždini. Kod kroničnog otrovanja naprotiv prevladava slika lake anemije, također hiperhromne s retikulocitozom, leukocitozom, trombopenijom uz pojavu eritrocita poput nišana («Target cells»), a djelatnost koštane moždine je smanjena s pojačanjem stvaranja granula.

Pecora je ispitivao promjene na cjelokupnim proteinima plazme, stanje frakcija albumina, globulina i fibrinogena, dušika u mokraćevini i ostatnog dušika te stanje amino-kiselina u krvi kod kunića otrovanih TNT. Ustanovio je smanjenje cjelokupnih proteina i globulina, lako povišenje ostatnog dušika i amino-kiselina. Ispitivao je također protrombinsko vrijeme, vrijeme zgrušavanja i vrijeme retrakcije koagula kao i broj trombocita te je našao, da su samo trombociti smanjeni.

Zambrano je našao kod kronične eksperimentalne intoksikacije tritolom povišenje viskoziteta krvi i methemoglobina.

Graziani je ispitujući in vitro Warburgovom metodom potrošnju kisika u jetri, bubregu i koštanoj moždini kod kunića kronično otrovanih TNT ustanovio znatno povišenje QO_2 * u jetri i koštanoj moždini, dok je QO_2 u bubrezima ostao nepromijenjen. S obzirom na činjenicu, da TNT u toku svog prolaženja kroz organizam biva postepeno reducirano, autor smatra, da se može protumačiti povišenje QO_2 u jetri slično kao što to biva kod drugih aromatskih spojeva, koji povećavaju oksidacione procese u organima time, što sami bivaju reducirani. S tim se mehanizmom tumači i vladanje QO_2 u bubrezima zato, što do tih organa otrov stigne skoro potpuno reducirano. Za tumačenje povišenog QO_2 u koštanoj moždini navodi se jaka hiperplazija, na koju se nailazi u razmazima.

Isti je autor istraživao sadržaj fenola u krvi i njegovo izlučivanje preko mokraće kod kunića kronično otrovanih TNT te je našao povišenje svih frakcija fenola uz odgovarajuće smanjenje u mokraći.

Graziani je dalje pod istim eksperimentalnim okolnostima ispitivao Websterovu probu i sadržaj alkohola u krvi i našao, da je Websterova proba stalno negativna. Davanjem alkohola postala je proba pozitivna. Nije primijetio paralelizma između količine alkohola i stupnja pozitivnosti probe. S obzirom na činjenicu, da je Webster pozitivan samo u prisustvu nekih produkata redukcije TNT, smatra autor, da pozitivan rezultat probe nakon davanja alkohola prekida normalan proces redukcije.

* QO_2 je izraz, što ga upotrebljava Warburg, a označuje mjerilo za potrošnju kisika u jedinici vremena od strane tkiva, klica, protozoa i t. d. in vitro.

Masturzo je ispitivao djelatnost fosfataze u krvi, jetri i bubrezima kod životinja kronično otrovanih TNT te je našao, da je djelovanje fosfataze u krvi i jetri smanjeno za 50% od početne vrijednosti, a u bubrezima za 18%.

Di Lauro i *Cortese* ispitivali su krivulju amino-kiselina u krvi kod kunića kronično otrovanih tritolom spomoću Bufanove probe te su kod svih životinja dobili očite patološke varijacije krivulje, pošto je ukupna količina otrova dostigla dozu od 80 mg.

Pod jednakim eksperimentalnim okolnostima vršili su *Di Lauro* i *Bellucci Sessa* ispitivanja s probom na thymol. Postignuti rezultati potvrdili su toksično djelovanje tritola na jetru i ujedno dokazali osjetljivost reakcije osobito kod toksičnih hepatitisa.

Coppa i *Bellucci Sessa* vršili su ispitivanja labilnosti seruma kod eksperimentalnog kroničnog otrovanja TNT te su kod svih životinja našli izrazitu poremetnju ravnoteže proteina u serumu. Tu činjenicu pripisuju oni s velikom vjerojatnošću oštećenju jetre.

Ambrosio je proučavao promjene ketona u krvi i njihovo izlučivanje u mokraći kod kronično otrovanih kunića. Kod svih je životinja našao povećanje vrijednosti i tu činjenicu dovodi u uzročnu vezu s teškim oštećenjem jetre, ali i drugih žlijezda, na koje to oštećenje utječe.

Fiumani je ustanovio u eksperimentima povišenje koproporfirina u mokraći, koje je u razmjeru sa stepenom otrovanja tako, da je koproporfirinurija to veća, što je veća količina unišlog otrova.

Sessa je istraživao histo-patološke promjene na raznim organima (jetra, bubrezi, slezena, pluća, srce, želudac i nadbubrežne žlijezde) kod životinja, koje su podvrgnute akutnom, subkroničnom i kroničnom otrovanju tritolom. Našao je kongestivne procese, često krvarenje, a zatim degenerativne procese u obliku mutne nabubrelosti, hijaline i masne degeneracije, dalje nekroze, infiltrativne i reaktivne pojave u mezenhimu. Kod akutnog otrovanja prevladavaju kongestivni i nekrobiotični, a kod kroničnog degenerativni i reaktivni procesi. Oštećenja nađena na parenhimu nastaju prema kliničkim simptomima i prema funkcionalnim smetnjama zbog kroničnog eksperimentalnog otrovanja TNT.

Di Lauro je ispitivao zaštitno djelovanje metionina kod oralnog davanja i lipokaika kod kronično otrovanih kunića prateći uz to vladanje Bufanove probe i ispitujući uzastopce histopatološke promjene na jetri, bubrezima, slezeni, plućima, srcu i nadbubrežnoj žlijezdi. Terapeutsko djelovanje obaju lijekova očituje se samo, ako se mogu popraviti one promjene metabolizma, na koje se može utjecati njihovom upotrebom, ali ne onda, kad postoje difuzna oštećenja, koja predstavljaju ireverzibilne posljedice. Histo-loško ispitivanje potvrđuje, da se kongestivne, nekrotične i degenerativne promjene mogu zaustaviti ili usporiti u napredovanju, pa i sasvim odstraniti, ako su se lijekovi davali od samog početka otrovanja. Obratno, pot-

puno se zatajivanje očituje, kad je u tkivima došlo do ireverzibilnih oštećenja, ili u najpovoljnijem slučaju polazi za rukom ublažiti proces intersticijalne skleroze, na koju nailazimo u jače napredovalim stadijima otrovanja. Povoljno djelovanje pojedinih lijekova postaje očiglednije, ako se daju istovremeno, jer vrlo vjerojatno dolazi do pojačanog djelovanja ili do biološkog sinergizma.

Di Lauro i *Bellucci Sessa* ispitivali su vladanje željeza u serumu kod životinja kronično otrovanih TNT. Oni su drugim grupama životinja skupa s otrovom davali odvojeno metionin oralno, a kompleks vitamina B i ekstrakte jetre parenteralno. Postignuti rezultati dopunjuju rezultate prije spomenutih autora i potvrđuju potrebu zaštite radnika, koji su u stalnom dodiru s otrovom, prije nego što on izazove oštećenja jetre, koja većinom imaju karakter ireverzibilnosti.

Osim toga su *Di Lauro* i *Sessa* proučavali djelovanje metionina kod intravenozne aplikacije, zatim kod kompleksa vitamina B, jetrenih ekstrakta i nikotinske kiseline na krvnu sliku vršeci istodobno histopatološka istraživanja kod životinja kronično otrovanih TNT. Dok prva tri lijeka sprečavaju ili ograničuju u descendentnom redu štete izazvane tritolom na elemente periferne krvi ili na koštanu moždinu, dotle se davanjem nikotinske kiseline ne može spriječiti anemija izazvana tritolom bez obzira na to, da li se liječenje nikotinskom kiselinom vrši paralelno s otrovanjem ili se ono započne, kad je slika anemije već razvijena, čak i kad se otrovanje zaustavi. Histološki pak navedene supstancije djeluju u smislu aktivne zaštite parenhima ograničujući degenerativne procese (osobito na jetri, ali i na bubrežima, nadbubrežnoj žlijezdi, slezeni, plućima i srcu), a također i kongestivne pojave te na kraju i reaktivne procese na mezenhimu.

Iz čitavog niza kliničkih i eksperimentalnih istraživanja vršenih u Institutu pod mojim vodstvom dokazana je suglasno otrovnost tritola:

1. Kod akutnog otrovanja u krvnoj se slici nailazi na tešku anemiju, većinom hiperhromnu s jakom retikulocitozom, leukocitozom i trombopenijom u perifernoj krvi uz bujnu i atipičnu eritroblastičnu aktivnost u koštanoj moždini. Naprotiv, kod kroničnog otrovanja prevladava slika lake, većinom hiperhromne anemije s retikulocitozom i trombopenijom uz pojavu eritrocita poput nišana (Target cells) i uza slabiju aktivnost koštane moždine s pojačanjem stvaranja granula.

2. Ustanovljeno je smanjenje cjelokupnih proteina i globulina, iako povišenje ostatnog dušika i amino-kiselina u krvi. Protrombinsko vrijeme i vrijeme zgrušavanja je normalno, povišen je viskozitet krvi, pojavljuje se methemoglobinemija, znatno je povišen QO_2 u jetri i koštanoj moždini, dok je QO_2 bubrega normalan, Websterova je proba stalno negativna, ali postaje pozitivnom uz davanje alkohola. Oslabljeno je djelovanje fosfataze u krvi i jetri.

3. Sva su ispitivanja suglasno dokazala progresivno oštećenje jetre u upravnom omjeru s progresijom otrovanja. Histološki pregledi su potvrdili kliničke pojave i funkcionalna poremećenja.

4. U terapijskom je pravcu dokazano zaštitno djelovanje metionina, osobito kod intravenozne aplikacije, a isto tako i lipokaika. Povoljno se djelovanje osobito očituje, kad se oba lijeka daju istodobno i neposredno iza prvih pojava otrovanja. Isto su tako i kompleksi vitamina B, ekstrakti jetre i u manjoj mjeri nikotinska kiselina pokazali povoljno djelovanje kod otrovanja.

*Institut za medicinu rada
Napulj*

LITERATURA

- Caccuri S. e Sessa T.: Rassegna Medica e d'Infortunistica e Patologia del lavoro no 3, 1949.
Coppa S. e Bellucci Sessa F.: Folia Medica no 3, 1949.
Cortese O. e Di Lauro S.: Folia Medica no 5, 1949.
Di Lauro S.: Lavoro Umano Vol. VIII, 1949.
Di Lauro S.: Folia Medica no 2, 1950.
Di Lauro S.: Folia Medica no 5, 1950.
Di Lauro S. e Bellucci Sessa F.: Folia Medica no 1, 1950.
Di Lauro S. e Bellucci Sessa F.: Folia Medica no 11, 1950.
Di Lauro S. e Sessa T.: Folia Medica no 9, 1949.
Di Lauro S. e Sessa T.: Folia Medica no 1, 1951.
Fimiani R.: Folia Medica no 11, 1949.
Graziani G.: Folia Medica no 12, 1948.
Graziani G.: Folia Medica no 9, 1949.
Graziani G. Lavoro Umano Vol. VII, 1949.
Masturzo A.: Folia Medica no 9, 1949.
Masturzo A.: Pathologica Vol. XLII no 667—668, 1950.
Pecora L.: Folia Medica no 2, 1949.
Peccora L.: Folia Medica no 2, 1950.
Sessa T. e Di Lauro S.: Folia Medica no 9, 1949.
Sessa T. e Di Lauro S.: Folia Medica no 10, 1950.
Sessa T. e Longo O.: Folia Medica no 9, 1949.
Sessa T. e Longo O.: Folia Medica no 12, 1949.

RIASSUNTO

CONTRIBUTI ORIGINALI ALLA PATOLOGIA DA TRITOLO

Nell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Napoli sotto la direzione dell'autore furono disposte fin dal 1946 ricerche sull'azione del tritolo sull'uomo e sugli animali.

Dopo un breve riferimento sulla composizione chimica, sul processo della produzione e sulle operazioni di scaricamento dei proiettili a tritolo dalla munizione fuori uso, l'A. mette in rilievo il gran numero di intossicazioni da tritolo verificatisi negli Stati Uniti, in Inghilterra ed in Francia durante la Prima guerra mondiale. L'impressionante cifra di decessi impose l'obbligo di denunziare ogni caso di intossicazione già nel 1916 negli Stati Uniti ed in Inghilterra. L'introduzione delle misure di sicurezza nella produzione fece sì, che durante la Seconda guerra mondiale le denunzie ed i casi mortali diminuissero in modo assai cospicuo.

L' A. poi espone le diverse opinioni dei vari AA. circa il meccanismo di penetrazione del tritolo nell' organismo umano. Gli studiosi inglesi danno massima importanza alla penetrazione del tossico per via cutanea, mentre gli americani ammettono che l' inalazione di vapori del tritolo costituisca il meccanismo principale di penetrazione.

Circa la sintomatologia dell' intossicazione da tritolo si ha dispnea da sforzo, vertigini, cefalea, astenia. Da parte dell' aparato digerente si manifestano inappetenza, nausea, periodi di stipsi, alterati i diarrea. Molto più importante è l' epatite tossica con itterizia e non sono rari i casi di atrofia giallo-acuta con una rilevante mortalità del 25—30%. Vengono inoltre accusati crampi ai polpacci, costrizione toracica, fastidi all' ipocondrio destro che indica la compartecipazione del fegato. Spesse le lesioni cutanee quali dermatiti, papule, vescicole specie nelle parti più sensibili.

In base a numerose ricerche sperimentali e cliniche eseguite nell' Istituto risulta concordemente dimostrata la tossicità del tritolo che si manifesta nella progressiva compromissione del fegato in proporzione alla progressione dell' intossicazione. Delle alterazioni si manifestano pure negli altri organi.

Istologicamente furono messi in rilievo processi degenerativi, necrobiotici e reattivi.

A carico della crasi ematica vi è anemia grave, per lo più ipercromica, leucocitosi, reticolocitosi e piastrinopenia, mentre nel midollo osseo si manifesta una tumultuosa ed atipica attività eritroblastica.

Le proteine totali e le globuline sono diminuite, l' azoto residuo e l' aminoacidemia dimostrano un lieve aumento.

Terapeuticamente è dimostrata l' azione protettiva della metionina, specialmente se somministrata per via endovenosa e del lipocafè. Il complesso B, gli estratti epatici e, in grado minore, l' acido nicotinico hanno mostrato pure azioni favorevoli.

Istituto di Medicina del Lavoro,
Università di Napoli
Napoli