

R. KOVAČEVIĆ, S. MILAČIĆ,
D. JOVIČIĆ, I. TANASKOVIĆ

UDC:616-057-099:669.01=861

Savremeni aspekti patogenetskih mehanizama delovanja metala na ljudski organizam tokom profesionalne ekspozicije

ISTORIJAT

Nalazi na mumificiranim ostacima preistorijskog čoveka i zapisi u staroegipatskim papirusima od pre četiri hiljade godina ukazuju da je vavilonska, egipatska i feničanska civilizacija poznavala neke specifične bolesti zanimanja. Upotreba olova u lončarstvu poznata je u starom Egiptu već između 7000-5000 god. pre n.e. a Hipokrat i Nikandar opisuju abdominalne kolike i druge simptome delovanja olova kod radnika na livenju i ekstrakciji olova. Prvi zapisi o upotrebi žive u verskim obredima potiču od Aristotela u IV veku pre n.e. a Plinije i Dioskurid opisuju stetno delovanje žive u rudnicima i pri preradi zive i prve zaštitne "maske" u rudnicima cinabarita.

U svom glasovitom delu "De morbis artificum diatriba", objavljenog 1700. godine Bernardino Ramazzini (1633-1714) je detaljno opisao trovanje lončara olovom i trovanje živom pri izradi ogledala i mogućnost prodiranja žive kroz kožu pri upotrebi živinih masti.

U XVIII veku ističu se dela Scopolija o trovanju živom, zatim Percivala Pota o raku skrotuma kod dimničara, Cadwaladera, Huntera i Luzuirage o trovanjima olovom iz žestokih alkoholnih pića, vina i iz olovnih cevi.

TOKSIKOKINETIKA I TOKSIKODINAMIKA METALA

Metali, kao i svaka hemijska materija koja, dospевši u organizam, svojim fizičko-hemijskim osobinama izaziva promene i brojna oštećenja struktura ili funkcija jednog ili više organa ili sistema. U organizam se može uneti bilo koja veća količina odjednom ili u kraćim vremenskim razmacima, bilo kao niz malih količina tokom dužeg vremenskog perioda.

Adresa autora: R. Kovačević, KCS – Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu "Dr Dragomir Karajović", Beograd, Deligradska 29

Prodiranje metala iz spoljašnje sredine do mesta delovanja i ispoljavanje toksičnih efekata predstavlja proces koji uključuje fazu ekspozicije (kontakt u spoljašnjoj sredini), fazu toksikokinetike (apsorpcija, distribucija, depozicija, dezintegracija, transformacija i eliminacija) i toksikodinamičku fazu.

Sa kliničkog aspekta, trovanja metalima se mogu podeliti na akutna, subakutna i hronična. U profesionalnim uslovima akutna trovanja su retka i javljaju se pri havarijama, kada se za kratko vreme u organizam unesu veće količine otrova. Mnogo češća su hronična profesionalna trovanja. Metali mogu dospeti u organizam inhalacijom, ingestijom ili preko kože. Apsorpcija preko sluzokože oka, usnog otvora, usmine, intravenska infuzija ili implantacija strane materije izuzetno su retki načini unošenja otrova. U profesionalnim uslovima inhalacija i apsorpcija preko sluzokože disajnih puteva predstavlja dominantan put ulaska. Toksični efekti mogu se ispoljiti na mestu kontakta kao direktno oštećenje respiratornog epitela ili se, nakon apsorpcije, ispoljavaju kao sistemska bolest. Pluća imaju veliku resorptivnu površinu (50-100 m²), brz protok krvi (4-5 l/min.) i malu difuzionu distancu. Ostali putevi ulaska metala u organizam u profesionalnim uslovima sekundarnog su karaktera. Većina hemijskih supstanci, pa i metali, vezuju se u cirkulaciji za proteine plazme, naročito za albumine i globuline. Veličina kompleksa supstanca-protein onemogućava transport ksenobiotika u ćeliju. Nevezane supstance brzo postižu ravnotežu između koncentracija u plazmi i tkivu. Međutim, toksične supstance se mogu vezivati i za proteine unutar ćelija, što znatno utiče na biološki poluzivot supstanci. Apsorpcija metala, po pravilu, posebno kadmijuma, indukuje sintezu intracelularnih proteina male molekulske težine – metalotioneina, koji, vezujući se s metalima, smanjuju njihovu aktuelnu toksičnost. Međutim, kompleks metalotionein – metal postepeno se transportuje u bubrege, gde se

razlaže u proksimalnim tubulima. Tu se oslobođeni metalotionein kao protein katabolise a oslobođeni metal se vezuje za renalne metalotioneine ili druge intracelularne tiole, uključujući kritične proteine. Kumuliranjem u bubrežnom korteksu na ovaj način objašnjava se dug biološki poluživot kadmijuma (oko 30 godina). Toksični efekti se ispoljavaju kada koncentracije metala nadmaše kapacitete metalotioneina za vezivanje metala.

Izlučivanje metala iz organizma odvija se na više načina: izdahnutim vazduhom, preko bubrega urinom, preko žuči, sluzokože digestivnog trakta, znojnih i lojnih žlezda, preko mlečnih žlezda i ugrađivanjem u dlake i nokte. Brzina i veličina ekskrecije zavisi od fizičko-hemijskih osobina, naročito od Nernstovog koeficijenta, konstante disocijacije, polarnosti, stereokonfiguracije, veličine molekula i dr., zatim od nivoa ekspozicije i vremena proteklog od prestanka ekspozicije, puteva ulaska, distribucije, kumulacije, profuzije tkiva i dr. Urinarna i bilijarna ekskrecija su dominantni a ostali putevi izlučivanja metala manje su važni. Izlučivanje preko mlečnih žlezda (metali, organski rastvarači, pesticidi) od toksikološkog značaja je za majke dojilje. Depozicija teških metala i drugih elemenata u dlakama i noktima predstavlja proces detoksikacije i ujedno eliminacije iz organizma i može poslužiti kao biološki pokazatelj stepena ekspozicije.

Klinička slika trovanja metalima zavisi od količine unetog metala, puteva unošenja i individualnih osobina otrovanog (pol, godine starosti, fiziološka stanja, postojanje interkurentnih bolesti, prethodna bolesna stanja, genetske varijacije i dr.). Od brojnih somatskih poremećaja najveći značaj imaju oštećenja bubrega, trbušnih parenhimatoznih organa, nadbubrega, poremećaji hematopoeze, respiratornog i neurološkog sistema i imunološkog aparata. Najteža i to specifična stanja nastaju kao posledica mutagenih, teratogenih i kancerogenih dejstava. U dokazane kancerogene, koji izazivaju malignitete kod ljudi, spada i šest metala: arsen, berilijum, hrom, kadmijum, mangan i nikel. Arsen izaziva malignitete disajnih puteva i kože. Rak pluća je relativno često obolenje kod radnika u proizvodnji pesticida koji sadrže arsenova jedinjenja i kod radnika u topionicama bakarne rude koja sadrži visok procenat arsena. Radne operacije u kojima se pojavljuje šestovalentni hrom povećavaju rizik od nastanka karcinoma pluća. Pri proizvodnji i preradi nikla učestalija je pojava karcinoma pluća i paranazalnih šupljina. Dokazi o malignim efektima kadmijuma i berilijuma relativno su skorijeg datuma (1993.); utvrđeno je da ka-

dmijum u proizvodnji nikel-kadmijumskih baterija i u topionicama kadmijuma povećava rizik od karcinoma pluća i karcinoma prostate. Slični dokazi postoje i o berilijumu kao uzročniku karcinoma pluća. Prema preporukama Međunarodne agencije za istraživanja raka (International Agency for Research on Cancer – IARC), sve hemijske materije koje imaju kancerogeno dejstvo na ljude podeljene su u četiri kategorije. Samo u I grupi, u koju su razvrstane materije za koje postoje pouzdani dokazi da su kancerogene za ljude, nalazi se šest nabrojanih metala.

PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA POJEDINIH METALA

Aluminijum. Patofiziološki mehanizam delovanja aluminijuma nije potpuno razjašnjen. Smatra se da je aluminijum jedan od etioloških činilaca u nastanku dijalične encefalopatije i Alzheimerove demencije. Opisana je i encefalopatija udružena sa fibrozom pluća kod radnika izloženog aluminijumskom prahu. Pojava amiotrofične lateralne skleroze i Parkinsonove demencije takođe se vezuje za akumulaciju aluminijuma u mozgu. Objasnjava se deficitom kalcijuma i magnezijuma u hrani i vodi i visokim procentom aluminijuma i mangana.

Antimon. Antimon deluje iritativno na sluzokožu disajnih puteva, digestivnog trakta i oka, kao i na kožu. Hronicne manifestacije su posledica lokalnih i sistemskih efekata. To su simptomi i znaci hroničnog konjuktivitisa, rinitisa sa perforacijom nosne pregrade, faringitisa, traheobronhitisa i pneumonitisa. Često se razvija i hronična opstruktivna bolest pluća.

Bakar. Mehanizam toksičnih efekata bakra nije potpuno razjašnjen. Bakar i njegova jedinjenja deluju lokalno iritativno na sluzokožu gornjih disajnih puteva i digestivnog trakta. Hronična inhalacija izaziva fibrozu pluća. Sistemski efekti se ispoljavaju na parenhimskim organima u vidu degeneracije i nekroze hepatocita, kongestije i nekroze glomerula i proksimalnih tubula s pojavom akutne bubrežne insuficijencije. Neurotoksični efekti se ispoljavaju kako na CNS-u tako i na periferiji kao senzitivna i motorna polineuropatija. Na oku se, pored katarakte sociva u obliku suncokreta, javlja i karakterističan Kayser-Fleischerov prsten (zlatnobraon ili zelena prebojenost) na kornei. Hematotoksični efekti bakra manifestuju se hemolitičkom anemijom s intravaskularnom hemolizom, zatim leukopenijom i trombocitopenijom kada je izrazen poremećaj jetrenih funkcija sa splenomegalijom i posledica su hipersplenizma. Na

koži se ispoljava kontaktni dermatitis i diskoloracija kože sa pojavom zelene kose što su znaci egzogene depozicije bakra, a ne sistemski efekti.

Berilijum. Mehanizam delovanja berilijuma nije potpuno objašnjen. Jon berilijuma je najjači poznat nekompetitivni inhibitor alkalne fosfataze. Takođe, inhibira i druge fosfataze koje su veoma brojne. Interakcija jona berilijuma sa DNA možda je interferencija s metabolizmom nukleinskih kiselina na nivou transkripcije. Berilijum vezan za proteine ispoljava antigenska svojstva i pokreće imunološku reakciju u plucima i kozi. Rastvorljiva jedinjenja berilijuma (fluoridi, sulfati, hloridi) ispoljavaju iritativne efekte na koži i sluzokožama. U sistemske efekte berilijuma spadaju degeneracija i nekroza hepatocita, oštećenja kore nadbubrežne žlezde, osteoskleroza dugih kostiju i karlice i makrocitna anemija. Berilijum i njegova jedinjenja izazivaju rak pluća kod čoveka, pa su prema IARC svrstani u I grupu, grupu dokazanih kancerogena.

Cink. Cink i njegova jedinjenja deluju iritativno na kožu i sluzokožu respiratornog i digestivnog trakta, oštećuju jetru, bubrege (akutna tubularna nekroza, intersticijalni nefritis), miokard (poremećaj intraatrijalnog i intraventrikularnog sprovođenja, hipoksija, hipertrofija), funkciju limfocita i neutrofilnih granulocita, centralni i periferni nervni sistem, pankreas, kao i metabolizam ugljenih hidrata, proteina i masti.

Hrom. Mehanizam delovanja hroma nije jasan. Trovalentni oblik hroma neophodan je u normalnom metabolizmu glukoze. Sestovalentna jedinjenja hroma izazivaju iritaciju kože i sluzokožu. Akutni iritativni efekti ispoljavaju se na očima i gornjim delovima disajnih puteva. Pri dugotrajnom delovanju iritaciju prati rinoreja, ulceracije i nekroza donjeg prednjeg dela nosne pregrade, koja se završava perforacijom. Uz iritativne efekte ili nezavisno od njih razvijaju se alergijske manifestacije u vidu kontaktnog dermatitisa i profesionalne astme. Kao sistemski efekti hroma opisane su ulcerativne promene na želucu, duodenumu, kolonu i rektumu (hromna enteropatija), zatim promene u jetri i bubrežima. Dugotrajna inhalacija šestovalentnih jedinjenja hroma povećava rizik od karcinoma disajnih organa (paranzalnih šupljina, larinksa, pluća).

Kadmijum. Prasina i pare kadmijuma i njegovih jedinjenja deluju iritativno na sluzokožu respiratornog i digestivnog trakta. Visoke koncentracije uzrokuju pojavu metalne groznice, toksičnog pneumonitisa i toksičnog edema pluća. Pri hroničnoj ekspoziciji, pored lokalnih iritativnih efekata, javljaju se sistemski efekti na bubrežima, jetri, kostima i u perifernoj krvi. Osteomalacija i

osteoporoza posledica su oštećenja funkcije bubrega, povišenih koncentracija paratireoidnog hormona i inhibicije nekih od veova važnih enzima. Nastanak anemije se vezuje za smanjenu apsorpciju gvožđa u digestivnom traktu i ubranu hemolizu. Profesionalna ekspozicija kadmijumu povećava rizik od karcinoma prostate i pluća, naročito kadmijumoksid, stoga je IARC svrstala kadmijum u I grupu kancerogena za čoveka.

Kalaj. Neorganska jedinjenja kalaja manje su toksična od organskih. Inhaliranje prašine ili para kalaja i njegovih oksida izaziva neznatan nadražaj disajnih puteva i pojavu benigne pneumokonioze (stanoze). Inhaliranje legura kalaja dovodi do pojave metalne groznice. Sistemski efekti organskih jedinjenja kalaja ispoljavaju se kao oštećenje jetre (masne promene, nekroza), žučnih puteva (opstrukcija), pankreasa, bubrega, timusa (atrofija) i centralnog nervnog sistema.

Mangan. Inhalacija para i čestica metalnog mangana i njegovih jedinjenja izaziva nadražaj sluzokože disajnih puteva i povećava sklonost ka infekciji. Mangan pri hroničnoj ekspoziciji, kao jak neurotoksični agens, izaziva degeneraciju nukleusa kaudatusa, putamena, globusa palidusa, korpusa strijatusa i nukleusa strijatusa.

Nikl. Inhaliranje nikla i njegovih jedinjenja izaziva toksične efekte na disajnim putevima u vidu iritacija, senzibilizacija i fibroza. Može se razviti hiperreaktivnost i hipersenzibilizacija disajnih puteva, intersticijalna fibroza pluća i emfizem. Na koži nikl i njegova jedinjenja izazivaju iritaciju i alergijske manifestacije. Profesionalna ekspozicija oksidu, supsulfidu i rastvorljivim solima nikla i karbonilu nikla povećava rizik od karcinoma nosa, larinksa, pluća i želuca. Prema klasifikaciji IARC sva jedinjenja nikla razvrstana su u grupu 1 kao karcinogeni za čoveka, metalni nikl je razvrstan u grupu 2B kao mogući kancerogen za čoveka.

Olovo. Mehanizam toksičnog delovanja olova višestruk je. Kao i mnogi drugi teški metali, olovo gradi komplekse s ligandima koji sadrže sumpor, azot ili kiseonik kao donor elektrona. Posebno je značajna interakcija olova sa sulfhidrilnim grupama, aminima i prostim aminokiselinama. Hematotoksični, neurotoksični, nefrotoksični i hepatotoksični efekti olova najbolje su proučeni od svih metala. Nema sigurnih dokaza o kancerogenom delovanju olova na čoveka. Međutim, ima podataka da olovo i njegova jedinjenja (olovni fosfat, olovni acetat, olovni subacetat) mogu izazvati maligne tumore bubrega pri dugotrajnoj ekspoziciji životinja.

Živa. Inhibicija enzima bogatih sulfhidrilnim i selenohidrilnim grupama je osnovni mehanizam

toksičnog delovanja žive. Dobro je poznato da je živa jedan od najjačih neurotoksičnih i nefrotoksičnih agenasa. Takođe, živa je svrstana u potencijalno kancerogene materije.

LITERATURA

- [1] Bulat P. Kadmijum. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 704-709.
- [2] Bulat P. Mangan. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 714-717.
- [3] Bulat P. Živa. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 739-744.
- [4] Kovačević R, Milačić S, Pavlović M, Pantelić G. Savremeni aspekti patogenetskih mehanizama delovanja hemijskih i radioaktivnih materija na ljudski organizam. Knjiga radova Konferencija "Zaštita materijala metalnim i nemetalnim prevlakama". Beograd: Savez inženjera i tehničara za zaštitu materijala Srbije, Savez inženjera i tehničara za zaštitu materijala Jugoslavije, novembar 2001: 59-68.
- [5] Kovačević R, Milačić S, Pantelić G, Jovičić D. Uranijum – karakteristike, dejstva i posledice agresije NATO alijanse na Jugoslaviju 1999. godine. Knjiga radova VII YUCORR 2004 Zaštita materijala metalnim, nemetalnim i organskim prevlakama. Tara: Savez inženjera i tehničara za zaštitu materijala Srbije, Savez inženjera i tehničara za zaštitu materijala Srbije i Crne Gore, 17-20 maj 2004: 7-16.
- [6] Perunicic B. Antimon. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 677-680.
- [7] Peruničić B. Berilijum. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 686-690.
- [8] Peruničić B. Hrom. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 701-704.
- [9] Peruničić B. Nikl. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 719-722.
- [10] Vidaković A. Profesionalna toksikologija: Udruženje toksikologa Jugoslavije, 2000: 3-50, 246-349.
- [11] Vidaković A. Aluminijum. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 673-677.
- [12] Vidaković A. Bakar. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 684-686.
- [13] Vidaković A. Cink. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 690-692.
- [14] Vidaković A. Kalaj. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 710-711.
- [15] Vidaković A. Olovo. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 722-731.
- [16] Peruničić B. Antimon. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 677-680.
- [17] Peruničić B. Berilijum. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 686-690.
- [18] Perunicic B. Hrom. U: Vidakovic A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruzenje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 701-704.
- [19] Peruničić B. Nikl. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 719-722.
- [20] Bulat P. Kadmijum. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 704-709.
- [21] Bulat P. Mangan. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 714-717.
- [22] Bulat P. Živa. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Beograd: Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, 1997: 739-744.
- [23] Kovacevic R, Milacic S, Pavlovic M, Pantelic G. Savremeni aspekti patogenetskih mehanizama delovanja hemijskih i radioaktivnih materija na ljudski organizam. Knjiga radova Konferencija "Zastita materijala metalnim i nemetalnim prevlakama". Beograd: Savez inženjera i tehnicara za zastitu materijala Srbije, Savez inženjera i tehnicara za zastitu materijala Jugoslavije, novembar 2001: 59-68.
- [24] Kovačević R, Milačić S, Pantelić G, Jovičić D. Uranijum – karakteristike, dejstva i posledice agresije NATO alijanse na Jugoslaviju 1999. godine. Knjiga radova VII YUCORR 2004 Zaštita materijala metalnim, nemetalnim i organskim prevlakama. Tara: Savez inženjera i tehnicara za zaštitu materijala Srbije, Savez inženjera i tehnicara za zaštitu materijala Srbije i Crne Gore, 17-20 maj 2004: 7-16.