



Asimptomatsko oštećenje bubrega kod osoba sa hroničnom profesionalnom ekspozicijom niskim koncentracijama elementarne žive

Asymptomatic renal damages in persons with chronic professional exposure to elementary mercury low concentrations

Stevan Đurić*, Dragan Jovanović†, Rajko Hrvačević†, Zoran Kovačević†, Marija Konjević*

Zdravstveni centar „Južni Banat“, *Odeljenje nefrologije, Pančevo;
Vojnomedicinska akademija, †Klinika za nefrologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Svi oblici žive deluju toksično na većinu organa, a posebno na bubrege. Najznačajniji izvor profesionalne ekspozicije žive su postrojenja za proizvodnju hlora, pri čemu se kao katoda koristi živa. Cilj rada bio je da se dokaže da hronično izlaganje niskim koncentracijama elementarne žive može prouzrokovati asimptomatsko oštećenje bubrega. **Metode.** Kod 40 radnika starosti 45 ± 8 godina zaposlenih u fabrici „HIP-Petrohemija“ Pančevo, koji su u toku radnog procesa izloženi dejstvu žive i 20 radnika starosti 44 ± 7 godina iz fabrike „Panonijaplast“ Pančevo, u čijem procesu proizvodnje nema žive niti drugih nefrotoksičnih materija, izvršene su laboratorijske analize uključujući i testiranje funkcije bubrega i određene su koncentracije žive u urinu. Takođe, sprovedeno je i merenje koncentracije žive u vazduhu radnih prostorija fabrike. **Rezultati.** Utvrđeno je da koncentracija žive na svim ispitivanim radnim mestima u elektrolizi ne prelazi maksimalno dozvoljenu koncentraciju za osmosatnu ekspoziciju. U grupi eksponiranih 40 radnika 75% ispitanika je imalo koncentraciju žive u urinu $< 0,1 \mu\text{mol/l}$, a 25% ispitanika $0,1-0,75 \mu\text{mol/l}$. U kontrolnoj grupi (20 osoba) svi ispitanici su imali koncentraciju žive u urinu $< 0,1 \mu\text{mol/l}$. Utvrđena je pozitivna korelacija između koncentracije žive i koncentracije β_2 -mikroglobulina u urinu ($p < 0,05$), između koncentracije žive u urinu i aktivnosti γ GT ($p < 0,05$) i koncentracije žive u urinu i nivoa retinol binding protein-a (RBP) ($p < 0,01$). **Zaključak.** Kod 25% eksponiranih ispitanika nađena je značajno veća urinarna ekskrecija žive nego kod pripadnika kontrolne grupe. Mada nije statistički značajna, učestalost asimptomatske renalne tubulske lezije i disfunkcije blagog stepena veća je kod eksponiranih osoba, nego kod onih iz kontrolne grupe.

Ključne reči:

živa; profesionalna izloženost; bubreg, insuficijencija; beta 2 mikroglobulin; retinol-vezujući protein; urin; gama glutamil-transferaza.

Abstract

Background/Aim. Any forms of mercury have toxic action on the majority of organs, especially kidneys. The major source of professional exposure to mercury are departments for the production of chlorine which use mercury as cathode. The aim of the study was to prove that chronic exposure to elementary mercury low concentrations could cause asymptomatic damages of the kidneys. **Methods.** A total of 40 workers from the factory „HIP Petrohemija“ Pančevo, of the mean age 45 ± 8 years, who were exposed to the effects of mercury for more than 20 years within the production procedure, and 20 workers from the factory „Panonijaplast“ Pančevo, of the mean age 44 ± 7 years, who were not exposed to mercury nor to other nephrotoxic agents, were submitted to laboratory analysis, renal function testing, and determination of mercury concentration in urine. Mercury concentration was also measured in the air of working premises of the factory. **Results.** The performed measurements confirmed that the concentrations of mercury at any tested working place in the Department of Electrolysis were not more than the maximally permitted concentration for an 8-hour exposition. In the exposed group (40 examinees) 75% of the examinees had mercury in urine in the concentration $< 0.1 \mu\text{mol/l}$, while in 25% of them it was $0.1-0.75 \mu\text{mol/l}$. In the control group (20 examinees) all of the examinees showed to have $< 0.1 \mu\text{mol/l}$ mercury in urine. There was determined a positive correlation between the concentration of mercury in urine and the value of β_2 -microglobulin ($p < 0.05$), as well as between the concentration of mercury in urine and γ GT activity ($p < 0.05$), and between the concentration of mercury in urine and the value of retinol-binding protein ($p < 0.01$). **Conclusion.** In 25% of the examinees excretion of mercury was significantly higher than in the control group. The frequency of asymptomatic renal tubular lesions and dysfunction of moderate extent were found to be higher in the exposed group than in the control one.

Key words:

mercury; occupational exposure; renal insufficiency; beta 2 microglobulin; retinol-binding proteins; urine; gamma-glutamyltransferase.

Uvod

Svi oblici žive deluju toksično na većinu organa čoveka, a posebno na bubrege¹⁻³. Živa i njena jedinjenja koriste se u poljoprivredi, farmaceutskoj i hemijskoj industriji, u proizvodnji mernih instrumenata i dr. Najznačajniji izvor profesionalne ekspozicije elementarnoj živi su postrojenja za proizvodnju hlora zasnovana na hidrolizi natrijum hlorida (NaCl), pri čemu se kao katoda koristi živa¹. Sva dosadašnja praćenja sadržaja žive u vazduhu radne sredine u svim elektrolizama pokazuju povećan sadržaj žive i on se kreće od 0,2 do 1 mg/m³, zavisno od starosti elektroliza, godišnjih doba i kapaciteta¹. Metalna živa dospeva u organizam profesionalno izloženih radnika inhalacijom živinih para, a u manjoj meri apsorpcijom preko kože i iz gastrointestinalnog trakta^{4,5}. Nasuprot neorganskim jedinjenjima, organska jedinjenja žive imaju visok stepen apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta (skoro 90%)⁵. Živa se deponuje u bubrezima, jetri, zidu tankog creva, mišićima, slezini, srcu i plućima, a manje količine prodiru i u centralni nervni sistem (CNS) i deponuju se u sivoj moždanoj masi^{6,7}. Najznačajnije kliničke manifestacije akutnog trovanja su: metalni ukus u ustima, proliv, nauzeja, bolovi u trbuhu, glavobolja, a ponekad i krvave stolice. Sve ovo može se smatrati nespecifičnim simptomima. Karakteristični znaci akutnog trovanja su: orofaringealni sindrom i akutna renalna insuficijencija. Pri hroničnoj ekspoziciji najznačajnije su promene funkcije CNS i bubrega. Kod hroničnog trovanja pored nespecifičnih simptoma u vidu slabosti, malaksalosti, stalnog umora, gubitka apetita i gubitka u težini, javljaju se orofaringealni i neuropsihički sindrom.

Cilj rada bio je da se dokaže da hronično izlaganje niskim koncentracijama elementarne žive može prouzrokovati asimptomatsko oštećenje bubrega.

Metode

Grupu ispitanika sačinjavalo je 40 radnika iz hloralkalne fabrike „HIP-Petrohemija“ Pančevo, koji su u toku radnog procesa bili izloženi dejstvu žive. Elektroliza u Pančevu je urađena po OLIN tehnologiji. Kapacitet je 250 tona na dan. Kada se sumiraju svi tokovi u procesu, dolazi se do gubitka 15–45 kg žive na dan.

Kontrolnu grupu činilo je 20 radnika iz fabrike „Panonijaplast“ u sastavu „HIP-Petrohemije“ Pančevo, koja je udaljena od Pančeva 20 km i u čijem procesu proizvodnje nema žive, niti drugih nefrotoksičnih materija.

Pored anamneze i fizičkog pregleda po organskim sistemima, laboratorijskih analiza (sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, glikemija, transaminaze, ukupni proteini), pregleda urina (celokupni pregled urina, koncentracija žive u urinu, klirens endogenog kreatinina, γ GT, mikroalbumini, *retinol binding protein* (RBP) i β_2 -mikroglobulin) i ehosonografskog ispitivanja bubrega, vršeno je i merenje koncentracije žive u vazduhu radnih prostorija fabrike. Za merenje koncentracije žive u vazduhu, korišćen je lični uzimač uzorka (Pumpe, proizvođač Casella, London), a obrada uzorka je rađena metodom besplatne atomske apsorpcione spektrofotometrije na apa-

ratu Perkin-Elmer tip 372. Ispitivanje je vršeno tokom normalnog izvođenja elektrolize. Maksimalna dozvoljena koncentracije za osmosatnu ekspoziciju iznosi 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Koncentracija žive u urinu određivana je na aparatu MAS 50-A/nmB korišćenjem metode bezplamene atomske apsorpcione spektrofotometrije u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika u Novom Sadu.

Statistička značajnost između pojedinih obeležja grupa određivana je primenom Studentovog *t* testa za nezavisne uzorke, odnosno u slučaju pojave visokih vrednosti standardne devijacije Mann-Whitney testom, a značajnost razlike u učestalosti između dve grupe primenom Fišerovog i Kolmogorov-Smirnov testa. Korelacija pojedinih obeležja grupa ispitivana je primenom Pearsonove, odnosno Spearmanove korelacione analize. Obrada podataka izvršena je pomoću komercijalnog statističkog softvera za PC računare (Stat for Windows, R.4.5, Stat Soft, Inc., SAD, 1993).

Rezultati

Ispitano je 40 radnika iz grupe eksponiranih (grupa II), starosti 45 ± 8 godina (raspon 30–60 godina), kao i 20 radnika kontrolne grupe (grupa I), starosti 44 ± 7 godina (raspon 37–55 godina). Prosek radnog staža u grupi eksponiranih bio je 20,97 godina, a prosek radnog staža u kontrolnoj grupi 20,70 godina. Svim radnicima iz grupe eksponiranih pogon elektrolize u HIP Petrohemiji bio je prvo radno mesto.

Ispitivanjem je utvrđeno da koncentracija žive na svim ispitivanim radnim mestima u elektrolizi ne prelazi maksimalno dozvoljenu koncentraciju za osmosatnu ekspoziciju (tabela 1).

Tabela 1

Koncentracija žive u radnom prostoru elektrolize

Mesto merenja	MDK ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Izmerena koncentracija ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Komandna soba-elektrolize	50	10,7
Hala ćelija-dekompozer	50	31,5
Hala ćelija-kota 0	50	28,4
Radion. mašinbr. II-radni sto	50	13,3
Manipulant sirov. i proizvodnje	50	< 4,4
Menza	50	5,1
Kancelarija direktora	50	< 3,7
Kancelarija ing. proizvodnje	50	< 5,0
Kancelarija ing. održavanja	50	< 4,8

MDK – maksimalno dozvoljena koncentracija

Napomena: merenje je izvršeno na temperaturi od 18,4 °C, uz relativnu vlažnost 48% i strujanje vazduha 0,4 m/s.

U tabeli 2 prikazani su karakteristični parametri, a u tabeli 3 koncentracija žive u urinu kod obe grupe ispitanika. Iz navedenih vrednosti uočljivo je da nema statistički značajne razlike u godinama starosti, dužini radnog staža i vrednostima biohemijskih parametara između posmatranih grupa. U grupi eksponiranih zabeležena je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na prikazane intervale koncentracije žive u urinu ($p < 0,05$). U kontrolnoj grupi svi ispitanici imali su koncentraciju žive u urinu $< 0,1 \mu\text{mol}/\text{l}$. U

Tabela 2

Karakteristike i biohemijski parametri ispitanika

Parametri	Kontrolna grupa	Grupa eksponiranih	t ili z* vrednost	p
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$		
Životno doba (godine)	44,45±5,68	45,00±6,45	0,3224	0,7476
Radni staž (godine)	20,70±7,16	20,97±6,83	0,1445	0,8855
Sistolni pritisak (mm/Hg)	122,25±19,36	126,12±16,69	0,8032	0,4251
Dijastolni pritisak (mm/Hg)	82,50±13,71	86,25±9,91	1,2112	0,2307
Albuminurija (mg/l)	13,42±32,74	17,87±32,41	1,9900*	0,0567
γ GT (IJ/l)	14,35±12,97	20,65±25,12	0,4793*	0,6316
RBP (μ g/l)	73,60±63,90	82,03±53,80	0,9096*	0,3629
β_2 -mikroglobulin (ng/ml)	83,27±76,25	103,08±83,20	1,1761*	0,2395
Urea (mmol/l)	5,00±1,22	5,09±1,09	0,3041	0,7620
Kreatinin (μ mol/l)	84,26±9,24	79,73±10,31	1,6561	0,1030
Klirens kreatinina (ml/min)	112,47±40,89	112,68±32,29	0,0216	0,9827
Uzdužni promer d. bubrega (mm)	109,06±10,98	106,60±9,59	0,8583	0,3944
Uzdužni promer l. bubrega (mm)	111,11±8,12	113,32±9,18	0,8739	0,3859
Debljina parenhima desno (mm)	16,76±3,49	17,18±3,61	0,4149	0,6798
Debljina parenhima levo (mm)	20,27±3,82	20,20±3,65	0,0735	0,9416

*Mann-Whitney test; RBP – retinol binding protein

Tabela 3

Koncentracija žive u urinu ispitanika uključenih u studiju

Koncentracija žive u urinu (μ mol/l)	Kontrolna grupa		Grupa eksponiranih		p*
	broj	%	broj	%	
< 0,1	20	100,0	30	75,5	0,0238
0,1–0,75			10	25,0	
> 0,75					
Ukupno	20	100,0	40	100,0	

*Fišerov test

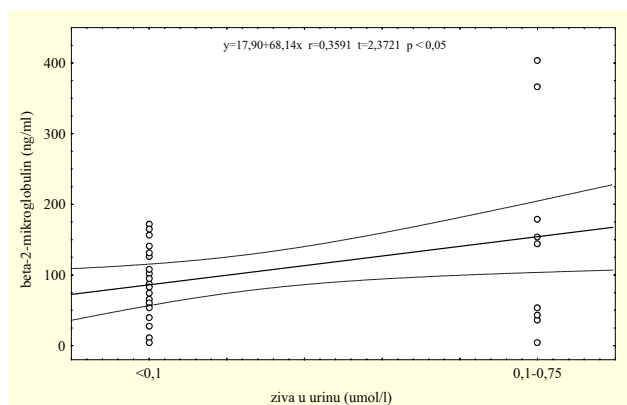
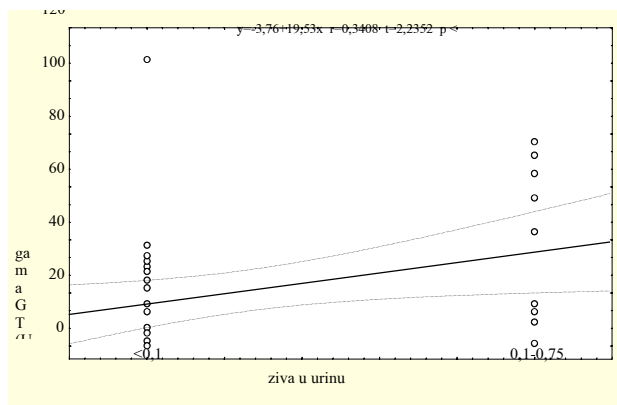
grupi eksponiranih 75% ispitanika imalo je koncentraciju žive u urinu < 0,1 μ mol/l, a 25% ispitanika 0,1–0,75 μ mol/l. Srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska u grupi eksponiranih nije bila statistički značajno različita u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0,42$), kao ni vrednost dijastolnog krvnog pritiska ($p = 0,23$). Srednja vrednost albumina u urinu u grupi eksponiranih ne razlikuje se značajno od srednje vrednosti u kontrolnoj grupi ($p = 0,057$). Takođe, vrednost aktivnosti γ GT ($p = 0,63$) i RBP slična je u obe grupe ispitanika ($p = 0,36$). Srednja vrednost β_2 -mikroglobulina u grupi eksponiranih bila je 103,08 ng/ml i ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na vrednost u kontrolnoj grupi (82,27 mg/ml) ($p = 0,23$). Nije bilo statistički značajne razlike srednjih vrednosti koncentracija ureje i kreatinina između

grupe eksponiranih i kontrolne grupe. Na slici 1 prikazana je pozitivna korelacija između koncentracije žive u urinu i vrednosti β_2 -mikroglobulina ($p < 0,05$).

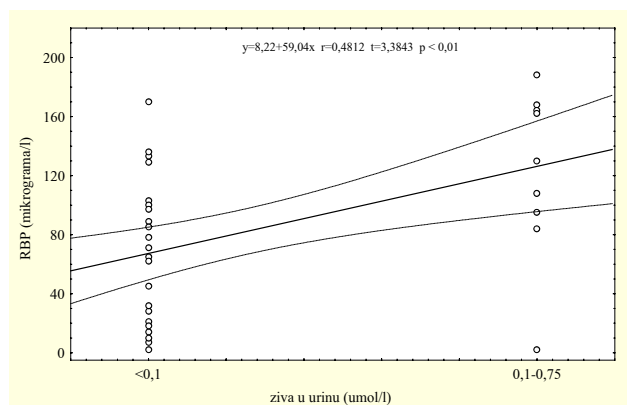
Registrovana je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije žive u urinu i aktivnosti γ GT ($p < 0,05$) (slika 2).

Takođe, utvrđena je statistički pozitivna korelacija između koncentracije žive u urinu i vrednosti RBP ($p < 0,01$) (slika 3).

Urađena je ehosonografija bubrega grupe eksponiranih i kontrolne grupe. Prosečan uzdužni promer desnog bubrega kod eksponirane grupe je bio 106,60±9,59 mm, a debljina parenhima 17,18±3,61 mm. Kod levog bubrega prosečan uzdužni promer je bio 113,32±9,18 mm, a debljina parenhima

Sl. 1 – Korelacija koncentracije žive u urinu sa koncentracijom β_2 -mikroglobulina u urinuSl. 2 – Korelacija koncentracije žive u urinu sa aktivnosti γ GT u urinu

20,20±3,65 mm. Prosečan uzdužni promer desnog bubrega kod kontrolne grupe bio je 109,06±10,98 mm, debljina parenhima 16,76±3,49 mm, a kod levog bubrega prosečna dužina bila je 111,11±8,12 mm, a debljina parenhima 20,27±3,82 mm.



Sl. 3 – Korelacija koncentracije žive u urinu i vrednosti retinol-binding protein-a (RBP) u urinu

Kod ispitanika u eksponiranoj i kontrolnoj grupi nisu nađeni bubrežni kamenci, niti znaci hidronefroze.

Diskusija

Svi oblici žive deluju toksično na većinu organa čoveka, a posebno na bubrege¹⁻³. Najosetljiviji deo nefrona na toksična dejstva žive je *pars recta* proksimalnih tubula⁸⁻¹⁰. Proučavanja na životinjama i iskustva sa radnicima koji su bili izloženi dejstvu žive, pokazuju da izlaganje visokim koncentracijama neorganske žive može uzrokovati bubrežno oštećenje^{1,3,11}. Ima manje podataka o efektima na bubrege posle dugog izlaganja relativno niskim koncentracijama neorganske žive. Step en oštećenja bubrežne funkcije zavisi od intrarenalne akumulacije žive, a markeri oštećenja bubrežne funkcije bolje korelišu sa urinarnom ekskrecijom žive^{12,13}. Koncentracija žive u urinu koreliše sa povećanom ekskrecijom albumina, proteina i intraćelijskih enzima, kao što su laktat dehidrogenaza (LDH), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) i N-acetil-beta-D-glukozaminidaza (NAG)¹²⁻¹⁴. Sa progresijom bubrežnog oštećenja povećava se urinarna ekskrecija žive, što je u korelaciji sa stepenom akutnog tubularnog oštećenja¹²⁻¹⁷. U našem radu pokazali smo da urinarna koncentracija žive pozitivno koreliše sa aktivnošću γ GT i vrednostima β_2 -mikroglobulina i RBP u urinu.

Biološka i toksikološka aktivnost živinih jona u bubrežima uglavnom se može objasniti molekulskim interakcijama. Iako brojne biološke efekte živinih jedinjenja u tkivu bubrega možemo pripisati vezivanju žive za plazma membranu ili intracelularne tiole, mnoga otkrića ukazuju na to da ovo nije jedini mehanizam dejstva^{12,17}. Dokazano je da promenom u metabolizmu intracelularnih tiola, živa može izazvati oksidativni stres, peroksidaciju lipida, disfunkciju mitohondrija i promene u metabolizmu hema^{13,17}. Posle ulaska žive ili njenih metil jona u ćelije proksimalnih tubula

(transportom kroz četkastu ili bazolateralnu membranu ili zajedno) dolazi do njihovog spajanja sa jedinjenjima koja sa drže tiol (uglavnom sa glutationom i metalotioneinom)¹⁸. Dolazi do promene u propustljivosti membrane za Ca^{2+} jone i inhibicije funkcije mitohondrija¹⁸. Živa indukuje sintezu glutationa, mnogih enzima zavisnih od glutationa, metalotioneina i nekoliko tzv. stres proteina (u bubrežima, jetri)¹⁸. *Pars recta* proksimalnog tubula je primarno mesto oštećenja dejstvom žive, ali i drugi segmenti nefrona mogu biti zahvaćeni. Eksperimentno je dokazano da urinarna ekskrecija žive koreliše sa stepenom oštećenja *pars recta* segmenata proksimalnih tubula tokom akutne nefropatije uzrokovane jedinjenjima neorganske žive^{19,20}.

Oštećenje glomerula prati imunološka aktivnost i stvaranje autoantitela na bazalnoj membrani glomerula²¹. Uloga žive u patogenezi ovog oštećenja dokazana je u eksperimentima na životinjama, a u nekim izveštajima navodi se da izlaganje živi može dovesti do glomerulonefritisa i do nefrotskog sindroma i kod ljudi^{21,22}. Ni kod jednog našeg ispitanika nije utvrđeno postojanje kliničko-laboratorijskih parametara koji bi upućivali na leziju glomerula.

Bencko i sar.²² pokazali su da kod radnika izloženih dejstvu žive postoji povećana koncentracija serumskih proteina, u odnosu na radnike koji nisu izloženi dejstvu žive, ali u njihovom izveštaju nisu dati detalji koncentraciji žive u krvi i u urinu. Koncentracija ukupnih proteina u serumu naših ispitanika bila je u granicama normalnog.

U saopštenjima više autora nije bilo povećanja albumina u urinu pri prosečnim koncentracijama žive u urinu oko 67 $\mu\text{g/g}$ kreatinina²³, niti u grupi od 60 radnika u hloralkalnoj fabrici u Finskoj pri srednjim vrednostima žive u urinu od 10,1 nmol/mmol kreatinina²⁴. Praćenjem nivoa albuminurije kod naših ispitanika ni u jednom slučaju nismo utvrdili porast nivoa pri urinarnim koncentracijama žive do 0,75 $\mu\text{mol/l}$.

Povećana izlučivanja manjih proteina kao što su Tam Horsfalov protein, β_2 -mikroglobulin, RBP i razni enzimi, često su korišćeni kao indikatori oštećenja tubula. Buchet i sar.²⁵ su opisali blago povećanje β_2 -mikroglobulina u plazmi, što je bez pratećeg povećanja urinarnog β_2 -mikroglobulina objašnjeno redukcijom jačine glomerulske filtracije u grupi koja je izložena dejstvu žive. Stonard i sar.²³ našli su normalnu koncentraciju β_2 -mikroglobulina u plazmi, ali nižu koncentraciju β_2 -mikroglobulina u urinu u grupi izloženoj živi u odnosu na kontrolnu. Ovo je objašnjeno mogućom degradacijom proteina u urinu od strane proteaza oslobođenih iz oštećenih ćelija tubula. U našem radu dokazali smo povećanu vrednost β_2 -mikroglobulina u urinu grupe eksponiranih u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$). Takođe, dobili smo pozitivnu korelaciju između vrednosti žive u urinu i vrednosti β_2 -mikroglobulina u urinu ($p < 0,05$). Dakle, ukoliko se povećana koncentracija β_2 -mikroglobulina u urinu prihvata kao parametar tubulske lezije, onda ovaj parametar bolje koreliše sa urinarnom koncentracijom žive, nego sa dužinom ekspozicije živi⁶. Naime, naši rezultati, kao i rezultati drugih autora, pokazuju da se renalna tubulska lezija može javiti već posle dve do tri godine ekspozicije živi, a može biti odsutna i kod ekpozicija dugih po 20 godina⁶. Dakle, za po-

javu tubulske lezije nije važna dužina ekspozicionog staža, već urinarna koncentracija žive.

Roel i sar.²⁶ dokazali su povećano izlučivanje RBP u urinu kod radnika izloženih dejstvu žive. Bernard i sar.²⁷ pokazali su da je povećano izlučivanje RBP u urinu osetljiv pokazatelj početnog oštećenja tubula, a da nivo RBP dobro koreliše sa vrednosti β_2 -mikroglobulina u urinu. Dokazano je da je RBP mnogo stabilniji nego β_2 -mikroglobulin u uzorku urina sa niskim pH (<5,5).¹⁰ U grupi eksponiranih utvrđeno je povećanje urinarne koncentracije RBP i pozitivna korelacija njegovih vrednosti sa vrednostima urinarne koncentracije žive ($p < 0,01$).

Tokom ranih faza nefropatije uzrokovane živom, pre nekroze tubula, ćelije duž proksimalnih tubula prolaze kroz razne promene i počinju da gube nešto od svoje luminalne membrane.²⁸ U nekoliko ranijih studija pokazano je da je urinarna ekskrecija enzima četkastog pokrovnog epitela (alkalna fosfataza i γ GT) povećana u urinu kod nefropatije uzrokovane živom.^{29,30} Kada oštećenje tubula postane ozbiljno i nekroza epitelnih ćelija tubula postane očigledna, dolazi do urinarne ekskrecije određenog broja intracelularnih enzima: LDH, AST, ALT, NAG.^{14,16,31,32} U praćenju efekata žive na bubrežne tubule najčešće se određuje aktivnost sledećih ni enzima: γ GT, NAG, β -galaktozidaze.³³⁻³⁵ Neki autori opisuju povećano izlučivanje NAG i γ GT pri srednjim vrednostima žive u urinu iznad 100 $\mu\text{g/g}$ kreatinina²⁴, a drugi kada je koncentracija žive u urinu iznad 140 $\mu\text{g/g}$ kreatinina.⁸ Hronično izlaganje niskim koncentracijama žive može prouzrokovati asimptomatske znakove nefrotoksičnosti, a NAG je potvrđen kao jedan od najosetljivijih indikatora oštećenja bubrežnih tubula.³⁶ Naši rezultati pokazuju porast aktivnosti γ GT u grupi eksponiranih, kao i pozitivnu korelaciju sa koncentracijom žive u urinu. Kod naših ispitanika pratili smo koncentracije tri proteina u urinu (albumina, β_2 -mikroglobulina i RBP) i aktivnost kod jednog enzima tubula (γ GT). Cilj je bio da dokažemo oštećenje tubula i, eventualno, glomerula u asimptomatskoj fazi. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da nema statistički značajne razlike u koncentraciji ureje i kreatinina u serumu, kao i u vrednostima klirensa kreatinina kod grupe eksponiranih i kontrolne grupe. Povećano izlučivanje RBP i β_2 -mikroglobulina u urinu, koje je bilo u pozitivnoj korelaciji za urinarnom koncentracijom žive, ukazuje na oštećenje reapsorptivne funkcije proksimalnih tubula. S druge strane, utvrđeno povećanje aktivnosti γ GT kod radnika u hlorkalnoj fabrici, koje je takođe pozitivno koreli-

rano sa koncentracijom žive u urinu, ukazuje na oštećenje ćelija tubula.

Uprkos svim merama zaštite i dozvoljenim koncentracijama žive u radnoj okolini, značajan procenat radnika u hlorkalnoj fabrici u Pančevu ima koncentraciju žive u urinu koja se kreće u rasponu od 0,1–0,75 $\mu\text{mol/l}$. Kod određenog broja ovih radnika, registrovani su znaci asimptomatske tubulske lezije i disfunkcije blagog stepena. Drugi mogući tipovi renalne lezije, uključujući glomerulsku leziju i poremećaj globalne bubrežne lezije, nisu registrovani ni kod jednog ispitanika. Registrovana tubulska lezija i posledična disfunkcija ne ostavljaju značajnije posledice po zdravlje ovih radnika. Dugoročno praćenje može objasniti značaj ove lezije i njen uticaj na globalno zdravstveno stanje radnika. Takođe, neophodna su dodatna ispitivanja koja bi objasnila pojavu različitih koncentracije žive u urinu kod radnika u istoj fabrici. Nije jasno da li se možda radi o drugim izvorima unosa žive u organizam (amalgamske plombe i sl.) ili o individualnim različitostima metabolizma žive unete u organizam iz radne sredine. Određivanje aktivnosti enzima u urinu (γ GT) i nisko molekulskih proteina (β_2 -mikroglobulina i RBP) potvrdilo je da su oni najosetljiviji indikatori oštećenja bubrežnih tubula. Registrovanje asimptomatske tubulske lezije zahteva reviziju mera zaštite na radu i otkrivanje drugih eventualnih izvora unosa žive u organizam. Tokom istraživanja došlo se do saznanja da je tehnologija proizvodnje hlora i baze sa živinim ćelijama opasna tehnologija i da je treba zameniti membranskom tehnologijom koja u svom procesu ne koristi jedinjenje žive.

Zaključak

Kod 25% ispitivanih radnika zaposlenih u hlorkalnoj fabrici u Pančevu, uprkos svim merama zaštite nađena je povećana ekskrecija žive u urinu, značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Učestalost asimptomatske renalne tubulske lezije i disfunkcije blagog stepena veća je u grupi eksponiranih, u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika, ali ne i statistički značajno. Postojanje nedozvoljenog nivoa koncentracije žive u urinu kod dela radnika, nameće potrebu kontinuiranog praćenja njihovog zdravstvenog stanja, reevaluaciju i unapređenje postojećih mera zaštite i eventualno uvođenje novih, manje opasnih tehnologija u proizvodnju hlora.

L I T E R A T U R A

1. Adamov Z. The effects of the long term mercury expositio of workers [thesis]. Belgrade: School of Medicine; 1984. (Serbian)
2. Aguado S, de Quirós IF, Marín R, Gago E, Gómez E, Fernández-Vega F, et al. Acute mercury vapour intoxication: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(2): 133–6.
3. Oliveira DB, Foster G, Savill J, Syme PD, Taylor A. Membranous nephropathy caused by mercury-containing skin lightening cream. *Postgrad Med J* 1987; 63(738): 303–4.
4. Newton JA, House IM, Volans GN, Goodwin FJ. Plasma mercury during prolonged acute renal failure after mercuric chloride ingestion. *Hum Toxicol* 1983; 2(3): 535–7.
5. Clarkson TW, Magos L. The effect of sodium maleate on the renal deposition and excretion of mercury. *Br J Pharmacol Chemother* 1967; 31(3): 560–7.
6. Cember H, Gallagher P, Faulkner A. Distribution of mercury among blood fractions and serum proteins. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968; 29(3): 233–7.
7. Himeno S, Watanabe C, Suzuki T. Urinary biochemical changes in workers exposed to mercury vapor. *Ind Health* 1986; 24(3): 151–5.
8. Zalups RK. Method for studying the in vivo accumulation of inorganic mercury in segments of the nephron in the kidneys of rats treated with mercuric chloride. *J Pharmacol Methods* 1991; 26(2): 89–104.

9. *Zalups RK, Barfuss DW*. Transport and toxicity of methylmercury along the proximal tubule of the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121(2): 176–85.
10. *Berlin M*. Mercury. In: *Friberg Nordberg GF, Vonk VB*, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. Vol II. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 387–445.
11. *Gritzka TL, Trump BF*. Renal tubular lesions caused by mercuric chloride. Electron microscopic observations: degeneration of the pars recta. *Am J Pathol* 1968; 52(6): 1225–77.
12. *Lund BO, Miller DM, Woods JS*. Studies on Hg(II)-induced H₂O₂ formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(10): 2017–24.
13. *Majkic-Singhn N*. Enzymes in the renal diseases. In: *Clinical enzymology*. Editor: AID Praktikum Belgrade; 1993. p. 334–5. (Serbian)
14. *Maruhn D*. Rapid colorimetric assay of beta-galactosidase and N-acetyl-beta-glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; 73(3): 453–61.
15. *Meyer BR, Fischbein A, Rosenman K, Lerman Y, Drayer DE, Reidenberg MM*. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 1984; 76(6): 989–98.
16. *Fukino H, Hirai M, Hsueh YM, Yamane Y*. Effect of zinc pretreatment on mercuric chloride-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 73(3): 395–401.
17. *Conner EA, Fowler BA*. Mechanisms of metal-induced nephropathy. In: *Hook JB, Goldstein RS*, editors. *Toxicity of the Kidney*. 2nd ed. New York: Raven press; 1993. p. 437–57.
18. *Zalups RK*. Renal accumulation and intrarenal distribution of inorganic mercury in the rabbit: effect of unilateral nephrectomy and dose of mercuric chloride. *J Toxicol Environ Health* 1991; 33(2): 213–28.
19. *Zalups RK, Cherian MG*. Renal metallothionein metabolism after a reduction of renal mass. I. Effect of unilateral nephrectomy and compensatory renal growth on basal and metal-induced renal metallothionein metabolism. *Toxicology* 1992; 71(1–2): 83–102.
20. *Hultman P, Eneström S*. Mercury induced B-cell activation and antinuclear antibodies in mice. *J Clin Lab Immunol* 1989; 28(3): 143–50.
21. *Hultman P, Eneström S*. Dose-response studies in murine mercury-induced autoimmunity and immune-complex disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113(2): 199–208.
22. *Bencko V, Wagner V, Wagnerová M, Ondrejčák V*. Immunological profiles in workers occupationally exposed to inorganic mercury. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1990; 34(1): 9–15.
23. *Stonard MD, Chater BV, Duffield DP, Nevitt AL, O'Sullivan JJ, Steel GT*. An evaluation of renal function in workers occupationally exposed to mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 52(2): 177–89.
24. *Piikivi L, Ruokonen A*. Renal function and long-term low mercury vapor exposure. *Arch Environ Health* 1989; 44(3): 146–9.
25. *Buchet JP, Roels H, Bernard A, Lauverys R*. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, calcium or mercury vapor. *J Occup Med* 1980; 22(11): 741–50.
26. *Roels H, Gennart JP, Lauverys R, Buchet JP, Malchaire J, Bernard A*. Surveillance of workers exposed to mercury vapour: validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *Am J Ind Med* 1985; 7(1): 45–71.
27. *Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauverys RR*. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987; 33(6): 775–9.
28. *Zalme RC, McDowell EM, Nagle RB, McNeil JS, Flamenbaum W, Trump BF*. Studies on the pathophysiology of acute renal failure. II. A histochemical study of the proximal tubule of the rat following administration of mercuric chloride. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1976; 22(3): 197–216.
29. *Canon VT, Zalups RK and Barfuss DW*. The role of gamma GT on the disappearance of mercuria from the lumen of proksimal tubular segments perfused with GSH and mercury. *Toxicol Sci* 1998; 42: 377.
30. *Cannon VT, Barfuss DW, Zalups RK*. Molecular homology and the luminal transport of Hg²⁺ in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(3): 394–402.
31. *Bernard A, Lauverys R*. Epidemiological application of early markers of nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1989; 46(1–3): 293–306.
32. *Flynn FV*. Assessment of renal function: selected developments. *Clin Biochem* 1990; 23(1): 49–54.
33. *Morgan DB*. Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance. *Ann Clin Biochem* 1982; 19 (Pt 4): 307–13.
34. *Price RG*. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982; 23(2–3): 99–134.
35. *Vanderlinde RE*. Urinary enzyme measurements in the diagnosis of renal disorders. *Ann Clin Lab Sci* 1981; 11(3): 189–201.
36. *Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O*. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 1992; 49(6): 394–401.

Rad je primljen 15. V 2008.