

TOKSIČNI METALI

Pod pojmom toksičnih metala podrazumevamo teške i lake metale.

Konstatovana je veća toksičnost teških metala u odnosu na lake metale, dok mnogi laki metali spadaju u fiziološke i oligo-elemente.

Pod pojmom TEŠKI METALI podrazumevamo metale koji imaju specifičnu težinu $>5 \text{ g/cm}^3$, ovaj kriterijum je samo arbitrarni i ima i drugih kriterijuma i podela.

TEŠKI METALI: $\rho > 5 \text{ g/cm}^3$

Os, $\rho=22.5 \text{ g/cm}^3$	Hg, $\rho=13.5 \text{ g/cm}^3$	Tl, $\rho=11.8 \text{ g/cm}^3$	Pb, $\rho=11.3 \text{ g/cm}^3$	Cu, $\rho=8.92 \text{ g/cm}^3$
Ni, $\rho=8.90 \text{ g/cm}^3$	Co, $\rho=8.83 \text{ g/cm}^3$	Cd, $\rho=8.64 \text{ g/cm}^3$	Fe, $\rho=7.86 \text{ g/cm}^3$	Sn, $\rho=7.28 \text{ g/cm}^3$
Mn, $\rho=7.21 \text{ g/cm}^3$	Zn, $\rho=7.13 \text{ g/cm}^3$	Cr, $\rho=6.9 \text{ g/cm}^3$	Sb, $\rho=6.69 \text{ g/cm}^3$	SiVIAs, $\rho=5.72 \text{ g/cm}^3$

LAKI METALI: $\rho < 5 \text{ g/cm}^3$

Li, $\rho=0.534 \text{ g/cm}^3$	K, $\rho=0.86 \text{ g/cm}^3$	Na, $\rho=0.97 \text{ g/cm}^3$	Ca, $\rho=1.54 \text{ g/cm}^3$
Mg, $\rho=1.74 \text{ g/cm}^3$	Be, $\rho=1.85 \text{ g/cm}^3$	ŽUTI (As ₄) As, $\rho=1.97 \text{ g/cm}^3$	Si, $\rho=2.33 \text{ g/cm}^3$
Al, $\rho=2.70 \text{ g/cm}^3$	Ba, $\rho=3.74 \text{ g/cm}^3$	Sr, $\rho=2.6 \text{ g/cm}^3$	

Od Li jedino je lakši H₂ (na -260^0 C ; H₂, $\rho=0.0736 \text{ g/cm}^3$).

RADIOAKTIVNI METALI (UJEDNO I TEŠKI METALI):

U₉₂²³⁵; U₉₂²³⁸; Ra₈₈²²⁶; Pu₉₄²³⁹ – nalazimo ga u rudama $1:10^{15}$ deo; α emiter, poluvreme raspada 50 godina.

Proučavanjem metala, zapaženo je da se oni veoma razlikuju jedan od drugog (naročito po svojim hemijskim osobinama).

Ipak, metale karakteriše njihova međusobna sličnost u mnogim osobinama:

1. svi se odlikuju tzv. metalnim sjajem
2. metali su neprovidni (neprozirni) izuzev vrlo tankih listića Au i Ag
3. svi su čvrsti na sobnoj temperaturi, sem Hg koja je tečna a Ga i Cs se tope na sobnoj temperaturi ili toplotom ruke

4. svi metali mogu da se pretvore u tečno stanje i parno stanje. Molekuli njihovih para su jednoatomni (kod Li i Na su dvoatomni) za razliku od nemetala, čiji su molekuli višeatomni. Metalne pare se mešaju s drugim gasovima i ponašaju se analogno ostalim gasovitim supstancama
5. dobri su provodnici toplote i elektriciteta
6. imaju sposobnost lake metalne deformacije
7. dobro se rastvaraju jedni u drugima gradeći legure. Univerzalni rastvarač za metale, izuzev Pt i Fe je Hg
8. grade (većina) okside baznog karaktera, a ima i amfoternih (ZnO, Al₂O₃).

HEMIJSKE OSOBINE:

to su redukzione supstance (lako odpuštaju elektrone – pri čemu se same oksiduju) sem plemenitih metala Au, Pt, Ag.

ISTRAŽIVANJE TOKSIČNIH METALA

Danas se susrećemo sa potrebom za istraživanjem toksičnih metala u:

- a.) vazduhu (radna i životna sredina) – prof. toksikologija i ekotoksikologija
- b.) biološki materijal – sudska i profesionalna toksikologija
- c.) vode, sediment, zemljište – ekotoksikologija i zaštita životne sredine
- d.) kontrola namirnica, pomoćna lekovita sredstva, kozmetika, ...
- e.) predmeti opšte upotrebe (npr. migracija metala sa posuđa), igračka, ...

Na raspolaganju su nam brojne instrumentalne tehnike: atomska apsorpciona spektrofotometrija (AAS), polarografske metode, potenciometrija, UV-IR-NMR-MS-VIS spektrofotometrija, hemijske metode (taložne titracije), gravimetrija, radio-jonizujuća analiza (RIA), x-ray analiza, ...

Ključ uspešnosti pojedinih tehnika leži u većini slučajeva u pripremi (prečišćavanju i mineralizaciji) uzoraka.

Kada je u pitanju vazduh kao matriks, to je jednostavnije, ali su i koncentracije analita (metala) mnogo niže, pa je potrebno koristiti osetljiviju instrumentalnu tehniku ili metodu.

Kada je reč o biološkom materijalu (krv, urin, tkivo, kosa, kosti,...) ili pak uzorcima iz životne sredine zemljištu (sedimentu ili vodi) koji sadrže mnoge interferujuće supstance (lipidi, proteini) priprema je kompleksnija i duže traje.

a) ISTRAŽIVANJE U VAZDUHU

Metali u vazduhu su prisutni u obliku para, dimova i prašine u elementarnom stanju ili vezani – u obliku organskih i neorganskih jedinjenja.

Ispitivani vazduh se provlači kroz apsorpcioni rastvor (najčešće 4%-na HNO_3) ili celulozno-nitratni filter.

Za Hg se koristi kiseli rastvor KMnO_4 .

Ako se koristi za apsorpciju 4%-ni rastvor HNO_3 , ovaj rastvor je moguće direktno analizirati pomoću AAS.

Kada se za kolekciju koristi celulozno-nitratni filter, onda se razara pomoću cc HNO_3 do vlažnog ostatka, zatim se rekonstituiše u redestilovanoj vodi i ovaj rastvor se može analizirati pomoću AAS ili spektrofotometrijom (uz dodatak ditizona ili korišćenjem neke pogodne hemijske reakcije kojom nastaje pogodni hromogen za spektrofotometrijsku analizu).

ISTRAŽIVANJE PO TAČKAMA b) – e)

Ovde će biti stavljen akcenat na pripremu biološkog materijala u sudskoj medicini (b)), mada i kod drugih tačaka (c) - e)) priprema će biti veoma slična ili ista a samo u izuzetnim slučajevima različita, što nam diktira i instrumentalna tehnika kojom ćemo analizirati. Ova priprema je uglavnom pogodna za korišćenje AAS kao instrumenta.

U sudsko-medicinskoj praksi se koriste telesne tečnosti – krv, urin, likvor, sadržaj želuca, organi (ili delovi organa) a nekada delovi odeće, obuće, zemljište i razni predmeti.

U ovim uzorcima metali se nalaze u obliku svojih jedinjenja (organskih – neorganskih) ili vezani za proteine ili slobodni. Da bi ovi elementi mogli biti istraživani moramo ih prevesti u jone. Na ovaj način će biti pogodni za analizu raznim analitičkim metodama a takođe će neke interferencije biti delimično ili u celosti odstranjene.

Za razaranje su nam na raspolaganju više metoda:

I grupa metoda: ovde se razaranje vrši direktnim žarenjem ili prethodnim mešanjem sa oksidacionim sredstvom pa žarenjem.

II grupa metoda: razaranje se vrši oksidacijom na niskoj temperaturi pomoću različitih oksidacionih sredstava – najčešće se primenjuju mineralne kiseline HNO_3 , HClO_4 , H_2SO_4 , ...

III grupa metoda: neke nove instrumentalne tehnike kao AAS, AAS-GF-ICP, RIA, x-ray, MS, nam pružaju mogućnost analize praktično bez pripreme uzorka, ili samo mehaničke pripreme ili pravljenje odgovarajućeg razblaženja u vodi ili nekom organskom rastvaraču ili ekstrakcija.

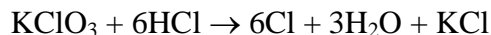
I GRUPA METODA

razaranje žarenjem se samo izuzetno koristi, jer se na ovaj način izgube isparavanjem mnogi elementi (As, Sb, Hg, Pb, Zn, ...).

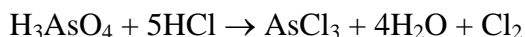
IGRUPA METODA

Obuhvata veliki broj i razne modifikacije, ali jedna od najpoznatijih (i najkorišćenijih) je metoda FRESENIUS – BABO – OGIER.

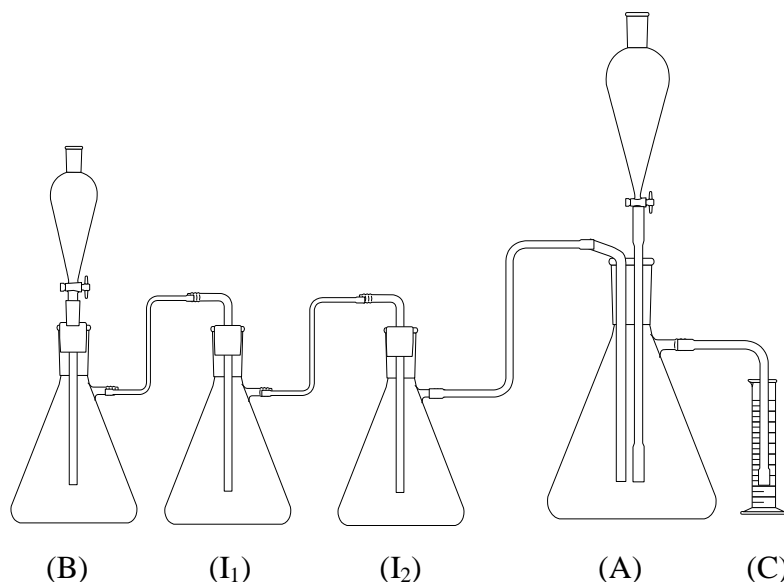
Ovom metodom organske materije se razaraju nascentnim Cl, osnov čini sledeća hemijska reakcija:



Ako se u reakcionoj smeši nalazi u višku HCl a ne KClO₃, postoji opasnost da dođe do gubitka As iz smeše, pošto stvorena arsenova kiselina (H₃AsO₄) sa viškom HCl daje isparljiv arsentrihlorid (AsCl₃):



Zato treba, kod ove metode, da KClO₃ bude uvek u višku imajući u vidu reakciju KClO₃ i HCl i odgovarajući stehiometrijski odnos.



Kada koncentracija HCl u boci A bude dovoljna počinje razaranje prisutnog KClO₃ i razvijanje Cl. Hlor se stvara u samom materijalu koji treba razoriti, to jest deluje u nascentnom stanju, te se razaranje vrši vrlo brzo (1000 – 1500 g/30 minuta). ako se u boci A pojave žuto-zelene pare (to je od viška hlora!), prekida se dovod HCl. Razaranje se vrši samo uz razvijanje CO₂ uz povećanje temperature reakcione smeše. Ako je reakcija burna, potrebno je i spoljašnje hlađenje. Ako razvijanje CO₂ prestane (ili je reakcija suviše spora), dovodi se više HCl a može se i zagrevati smeša sa organima.

Na ovaj način se postiže potpuno razaranje organskih materija: masti ostaju nerazorene.

Nakon razaranja organskih materija dobija se žuto-zelena tečnost i nerazorene masne materije. Topla tečnost se filtrira a dolazi u obzir i ekstrakcija sa nekim organskim rastvaračem (npr. dietiletar).

U filtratu se nalazi Cl u višku i on predstavlja interferenciju pri određivanju mnogih metala. Njega treba eliminisati strujom (uvođenjem u rastvor) sumpordioksida (SO₂). Moguće je koristiti SO₂ iz čelične boce ili se spravlja u laboratoriji pomoću cc H₂SO₄ i drvenog uglja:



SO₂ se uvodi u rastvor koji je dobijen nakon uvođenja Cl uz hlađenje.

Zatim se višak SO₂ oslobađa kuvanjem rastvora do gubitka mirisa SO₂.

Ako smo dobili mrko obojen rastvor, to je znak da razaranje organskih materija nije izvršeno u potpunosti, postupak se ponovi sa malom količinom KClO₃.

Razaranje po metodi FRESENIUS – BABO – OGIER se može primeniti za istraživanje svih metalnih otrova.

Ova metoda je pogodna za razaranje većih količina organa. Razaranje se vrši, kod ove metode, na sobnoj ili samo malo povišenoj temperaturi za razliku od ostalih metoda kod kojih se primenjuju znatno više temperature a kod kojih dolazi do gubitka Hg, As i Sb.

II a) METODE RAZARANJA MALIH KOLIČINA ORGANA

Savremeni instrumenti su dovoljno osetljivi, tako da možemo koristiti male uzorke organa (5 – 20 g) ili telesnih tečnosti – krv (~5 mL); urin (~20 mL). Ovde se za razaranje koristi cc H₂SO₄ uz dodatak različitih oksidacionih sredstava: cc HNO₃, cc HClO₄ ili H₂O₂.

Danas se najčešće koristi sledeća metoda: oko 5 mL krvi (ili 5 – 10 g tkiva) i 10 mL cc HNO₃ i stajanje na sobnoj temperaturi (obično preko noći) a zatim se smeša uparava do vlažnog ostatka. Nakon toga se doda 5 mL cc HNO₃ i ponovi uparavanje, zatim se doda 1 – 3 mL H₂O₂ upari do suva, doda 5 mL razblažene HCl (1:1) ako je potrebno ekstrahuje sa dietiletrom, zatim upari do suva i rekonstituiše sa re-destilovanom vodom i doda nekoliko kapi HCl.

Ovom metodom nije moguće tačno odrediti Hg, Sb, As, Sn, ..., jer dolazi do potpunog ili delimičnog gubitka ovih metala.

III GRUPA METODA

Instrumenti najnovije generacije koji se koriste za analizu metala, zahvaljujući mnogim tehničkim rešenjima i primenom najnovijih otkrića koriste izuzetno male uzorke za analizu. Kod mnogih prethodno prečišćavanje uzorka nije ni potrebno (najbolja priprema je nikakva priprema – već direktna analiza uzorka).

Ovakav način pripreme uzorka nam omogućava atomska apsorpciona spektrofotometrija sa grafitnom kivetom (AAS-GF) i AAS-GF-ICP sa kuplovanom plazmom, pomoću kojih se telesne tečnosti (krv, urin, likvor) mogu direktno analizirati korišćenjem svega ~10 µL uzorka.

RIA – radio-jonizujuća analiza – ova tehnika zahteva blago pranje uzorka u vodi, acetonu, alkoholu, ..., zatim izlaganje jonizujućem zračenju odgovarajuće energije, a zatim određivanje nastale sekundarne radioaktivnosti.

x-ray analizom se određuje struktura kristalne rešetke a Geiger-Müller-ovim brojačem se meri radioaktivnost nekih metala.

ARSEN $As_{33}^{74,9}$

Ovaj metal se javlja u dve alotropske modifikacije: sivi ili metalni As i žuti As.

Arsen ima veliki afinitet prema O_2 te na vlažnom vazduhu sivi As se oksidiše u As_2O_3 . Žuti As isparava već na sobnoj temperaturi. Legira se s Cu i Zn – sjajna bronza, ili olovom (Pb).

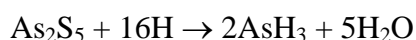
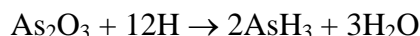
IZVORI EKSPozICIJE I VAŽNA JEDINJENJA

Retko se nalazi u prirodi u elementarnom stanju i u takvom nalazi primenu. Dobija se iz ruda $FeAs_2$ – leukopirit; As_2O_3 – auripigment i As_2S_2 – regular.

$AsCl_3$ – arsentrihlorid – beli arsenik, služi kao poznata sirovina za dobijanje mnogih drugih arsenovih jedinjenja. Upotrebljava se za konzerviranje kože, krzna i drveta.

Zn, Sb, Na, K i Ca soli grade arsenate i arsenite a od njih se prave arsenske boje kao Scheelovo zelenilo i parisko; bečko; francusko; schweinfurtsko zelenilo – Cu-acetoarsenat.

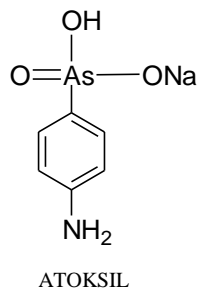
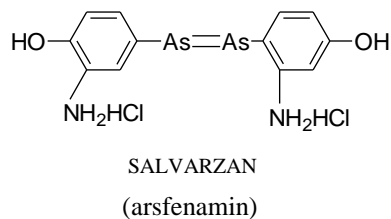
AsH_3 – arsenovodonik (arsin) nastaje delovanjem nascentnog vodonika na As ili njegova rastvorljiva jedinjenja:



To je bezbojan, veoma toksičan gas koji ima miris na beli luk. Budući da se As nalazi kao onečišćenje u mnogim metalima, sumpornoj kiselini (pravi se od pirita a ovaj može da sadrži neka As-jedinjenja kao nečistoće) i acetilenu, to uz prisustvo nascentnog H lako nastaje AsH_3 .

Znatne količine AsH_3 nastaju delovanjem atmosfere vlage na metalne sulfide koji sadrže arsen, takođe pri transportu ferosilicijuma, punjenju olovnih akumulatora (sadržaj As u cc H_2SO_4 ne sme da pređe 0,02%).

Najznačajnija organska jedinjenja As su:



koja se upotrebljavaju kao hemoterapeutici.

U industriji bijnih otrova (BOT) upotrebljavaju se:

$(C_2H_5)AsCl_2$ - etildihlorarsin (kijavac),

$(C_6H_5)_2AsCl$ - difenilhlorarsin, poznat kao Clark I (kijavac),

$ClCH=CH-AsCl_2$ - hlorvinilarsin, poznatiji kao Lewizit (plikavac).

TOKSIKOKINETIKA

Apsorpcija As se odvija preko gastrointestinalnog i respiratornog trakta i preko kože.

U respiratornom traktu se deponuje do 40% inhalirane količine As a resorpcija iz digestivnog trakta zavisi od rastvorljivosti As-jedinjenja, pH, ... i kreće se od 40 – 90%. Preko kože se apsorbuje arsenova kiselina (H_3AsO_4) i $AsCl_3$.

As se transportuje krvlju najvećim delom vezan za hemoglobin eritrocita. Početna akumulacija je najveća u jetri, bubrezima i plućima a dugotrajna depozicija najveća je u koži, kosi, noktima, epitelu GIT-a, zubima, skeletu.

Biotransformacija neorganskih As-jedinjenja podrazumeva oksidaciju $As^{3+} \rightarrow As^{5+}$ i ekskreciju urinom, redukciju arsenata (Na_3AsO_4) u rasenite (Na_3AsO_3) i metilaciju.

As se ekskretuje urinom (najveći deo) a samo manji deo fecesom.

Urinarna ekskrecija se odvija u tri faze:

I faza: 66% sa biološkim poluvremenom od 2 dana

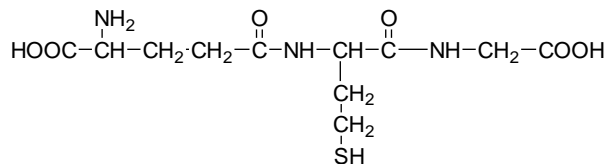
II faza: 30% sa biološkim poluvremenom od 9 dana

III faza: 3,7% sa biološkim poluvremenom od 38 dana

Normalna količina As u urinu neeksponovane populacije iznosi od 5 – 50 $\mu g/L$.

TOKSIKODINAMIKA

Mehanizam toksičnih efekata As se objašnjava njegovim velikim afinitetom prema atomu sumpora u sulfhidrilnim grupama(-SH) brojnih enzima, uključujući i one koji su vezani za ćelijsku respiraciju, metabolizam glutationa:



i obnavljanje DNA.

Pretpostavlja se da se As kompetitivno vezuje umesto neorganskih fosfata u reakciji fosforilacije gradeći nestabilne ester koji se spontano dekomponuju.

U kompeticiji sa fosforom As ometa oksidativnu fosforilaciju nehidrolitičkim putem ometa energetske funkcije mitohondrija.

Afinitetom prema -SH grupama, objašnjava se inhibicija enzimske aktivnosti, kao i akumulacija u tkivima bogatim keratinom (kosa, koža, nokti, epitel digestivnog trakta*).

* na osnovu ovog se može objasniti postepeno navikavanje na As-jedinjenja kod osoba koja namerno unose male količine As-jedinjenja – dolazi do smanjene resorpcije ovih jedinjenja usled zasićenja epitela digestivnog trakta.

Kompeticija s fosforom objašnjava kumulaciju As u skeletu.

Sistemske efekte se ispoljavaju kao masna infiltracija, nekroza i ciroza jetre, tubula i kortikalna nekroza bubrega, oštećenje periferne cirkulacije i oštećenje kože (edem, hiperkeratoza, hiperpigmentacija).

AsH₃ se unosi u organizam inhalacijom, rastvara se u plazmi i dospeva u tkiva gde ispoljava svoja toksična dejstva vezujući se sa -SH grupe (jetra, bubrezi, srce, CNS). Izaziva vrlo izraženu hemolizu eritrocita. Istovremeno nastaje i methemoglobinemija. Hronični efekti AsH₃ ispoljavaju se u pojavi hemolitičke anemije, oštećenja jetre, bubrega i perifernih nerava.

BIOLOŠKI MONITORING

U biološke markere ekspozicije ubrajaju se koncentracije ukupnog neorganskog As, CH₃-arsenske i (CH₃)₂-arsenske kiseline i arsenobetaina u urinu.

Koncentracija ukupnog neorganskog As u urinu neeksponovanih osoba je obično ispod 1 µg/L.

JEDAN SLUČAJ HRONIČNOG TROVANJA ARSEKOM OSOBE SA PODRUČJA SA POVEĆANOM KONCENTRACIJOM ARSENA U PIJAČOJ VODI

Osoba starosti oko 15 godine (ženskog pola), žali se na GIT smetnje i bolove u stomaku što je posle izvesnih pretraživanja pokazalo na sumnju hroničnog trovanja As.

Posle oko nedelju dana nakon prijema pacijenta uzet je urin i krv i određivan je As (AAS – hidridna tehnika).

Nađene su sledeće vrednosti:

As u punoj krvi (vađena sa heparinom) 1,25 $\mu\text{mol/L}$

As u urinu (slučajni uzorak) 5,90 $\mu\text{mol/L}$

Biološke vrednosti:

As WB (puna krv, vađena sa heparinom) 0,03 – 0,83 $\mu\text{mol/L}$ (opšta populacija)
kod profesionalno eksponiranih 0,93 $\mu\text{mol/L}$

kod hroničnog trovanja 1,33 – 6,65 $\mu\text{mol/L}$

kod akutnog trovanja 7,98 – 124 $\mu\text{mol/L}$

As u urinu, kod profesionalno eksponiranih 0,93 $\mu\text{mol/L}$

As u 24 časovnom urinu (opšta populacija) 0,07 – 0,67 $\mu\text{mol/d}$

ANALITIKA

Metoda za analizu biološkog materijala (i koncentracija As u ovim uzorcima) koja je danas u primeni je AAS – hidridna tehnika.

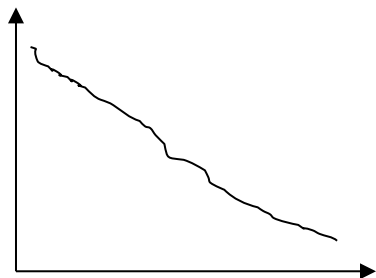
U kiseloj sredini pomoću NaBH_4 se izvrši redukcija As-jedinjenja (As_2O_3 ili Na_3AsO_3 , Na_3AsO_4) pri čemu nastaje AsH_3 koji se zatim pomoću nekog inertnog gasa (He ili N_2) potisne u kvarcnu kivetu koja se greje u plamenu AAS (ili električnim putem zagreva do optimalne temperature). Na ovom mestu (i ovoj temperaturi) dolazi do pirolize AsH_3 i nastanku As. Kako je kiveta postavljena na optičkom putu monohromatske svetlosti $\lambda=193,7$ nm (podešeni su i ostali parametri ove instrumentalne tehnike za analizu As) moguće je odrediti koncentraciju As. Osetljivost ove tehnike je oko 1,1 ng.

RIA METODA (radio-jonizaciona analiza)

As je moguće ovom izuzetno osetljivom metodom odrediti u kosi.

Pramen kose je potrebno odseći od korena. Onda je kosu potrebno oprati acetonom, etil-alkoholom i destilovanom vodom a zatim acetonom i osušiti. Obeleži se na svaki 1 cm pamučnim koncem i podvrgne neutronsom zračenju (određene energije) u toku 8 dana. Zatim se vrši merenje nastalog sekundarnog

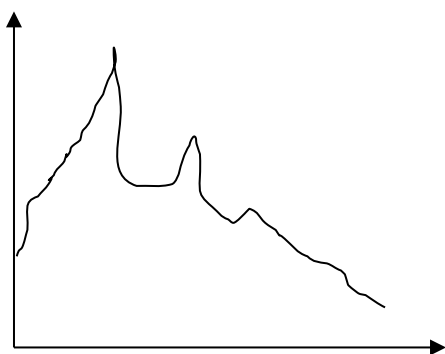
zračenja pomoću Geiger-ovog brojača na svaka 2 mm dužine kose. Broj dezintegracija (na minut) se nanosi na ordinatu a dužina kose na abscisu pri čemu dobijamo za kosu koja ne sadrži As sledeći prikaz:



DUŽINA KOSE (cm)

Pored As nastaju i drugi radioaktivni elementi, ali u kosi koja ne sadrži As ta radioaktivnost će biti ravnomerno raspoređena.

Ako je u kosi došlo do deponovanja (u određenim vremenskim periodima) As grafički prikaz je sledeći:



Iz ovoga se može zaključiti da kosa sadrži povećane količine As. Takođe se može zaključiti na kojoj udaljenosti od korena se nalazi (nalaze) nenormalne koncentracije As a na osnovu brzine rasta kose, kada je to deponovanje nastalo.

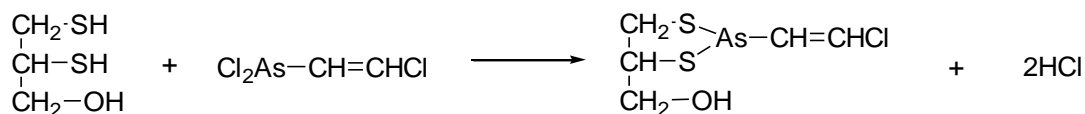
Postoje još Marsh-ova proba i Gutzeit-ova proba ($\text{AsH}_3 + \text{AgNO}_3 \rightarrow$ žuto obojenje).

TERAPIJA

Kod akutnog trovanja izazvanom parama i prašinom As potrebno je sprovesti reanimaciju u slučaju respiratorne insuficijancije i terapiju u slučaju plućnog edema.

Ingestirani otrov je potrebno odstraniti provociranim povraćanjem i ispiranjem želuca. Dekontaminirati kožu.

Kao antidot davati BAL (dimerkaptopropanol) u dozi 3 – 5 mg/kg telesne mase na svakih 4 h prva dva dana a zatim po 3 mg/kg i.m. na svakih 12 h uz praćenje koncentracije As u urinu.



hlorvinilarsin

Lečenje trovanja AsH_3 usmereno je na borbu protiv akutne bubrežne insuficijencije (dijaliza), davanje eritrocita i O_2 . Davanje BAL-a nema efekta.

Lečenje hronično otrovanih je simptomatsko, uz ponavljanje davanja penicilamina, a u težim slučajevima u kombinaciji sa BAL-om.

Olovo $Pb_{82}^{207,19}$

Ovaj metal spada u IV grupu elemenata u periodnom sistemu. Njegova spec. težina je $\rho=11,3 \text{ g/cm}^3$ a tačka topljenja $327,5^0 \text{ C}$, na ovoj temperaturi Pb lako isparava, na šta treba obratiti pažnju.

IZVORI EKSPozICIJE

Nalazimo ga u obliku ruda: galenit (PbS), ceruzit $PbCO_3$, ... Mogućnost trovanja pri vađenju ruda je minimalna, jer se nalazi u nerastvornom obliku.

Najveću potencijalnu opasnost predstavlja PbO koji se stvara pri topljenju, u štamparijama, zavarivanju i industriji akumulatora.

Proizvodnja, održavanje i reparacija akumulatora predstavljaju danas glavni izvor profesionalnog trovanja olovom. Reč je o parama Pb, dimovima i prašinama Pb-oksida koji se stvaraju pri pravljenju Pb-praha, paste, Pb-rešetaka i ploča, kao i pri njihovom sušenju i varenju.

Pb_3O_4 – minijum se koristi u zaštiti metala (gvožđa) od korozije.

Organo-Pb jedinjenja: $Pb(C_2H_5)_4$ i $Pb(CH_3)_4$ se dodaju kao antidetonatori benzinu koji služi kao gorivo kod Otto-motora sa unutrašnjim sagorevanjem. Profesionalni rizik postoji pri proizvodnji i manipulisanju sa ovim jedinjenjima.

Neprofesionalni rizik je unošenje kontaminirane hrane, udisanje zagađenog vazduha i upotreba predmeta obojenih ili izrađenih od Pb-jedinjenja.

Neprofesionalnu ugroženost povećava upotreba benzina s Pb-antidetonatorima, koji zagađuju čovekovu okolinu u urbanim naseljima i pored prometnih puteva.

TOKSIKOKINETIKA

Olovo se unosi u organizam inhalacijom i ingestijom, apsorpcija preko kože samo u slučaju ekspozicije $(C_2H_5)_4$ i $Pb(CH_3)_4$.

Pb pare i čestice veličine od $0,01 - 0,1 \mu\text{m}$ skoro se potpuno resorbuju u procesu difuzije.

U digestivni trakt Pb se unosi kontaminiranom hranom, vodom i preko prljavih ruku. Apsorpcija ingestiranog Pb varira od $10 - 40\%$ i zavisi od drugih sastojaka hrane.

Dijeta s malim unošenjem vitamina D, Fe i P i unošenje mleka povećavanju apsorpciju Pb.

Nakon apsorpcije Pb se transportuje krvlju, najvećim delom vezano za eritrovite. Pb se u početku vezuje za opnu eritrocita najverovatnije za fosfatne ligande, odakle, posle kratkog vremena, prodire u eritrocite pasivnim transportom. U eritrocitu se oko 90% Pb vezuje za hemoglobin.

Olovo u jonizovanom stanju (oko 0,3 – 0,4% Pb u krvi) predstavlja metabolički aktivan centar čitave količine Pb u telu i odgovorno je za toksične efekte. Ukupna količina Pb u celokupnoj krvi čini oko 2% ukupne količine Pb u organizmu.

Distribucija Pb u tkiva rezultat je koncentracionog gradijenta i specifičnog afiniteta tkiva prema Pb. Oko 90% čitavog "tereta" Pb u ljudskom organizmu vezano je u kostima.

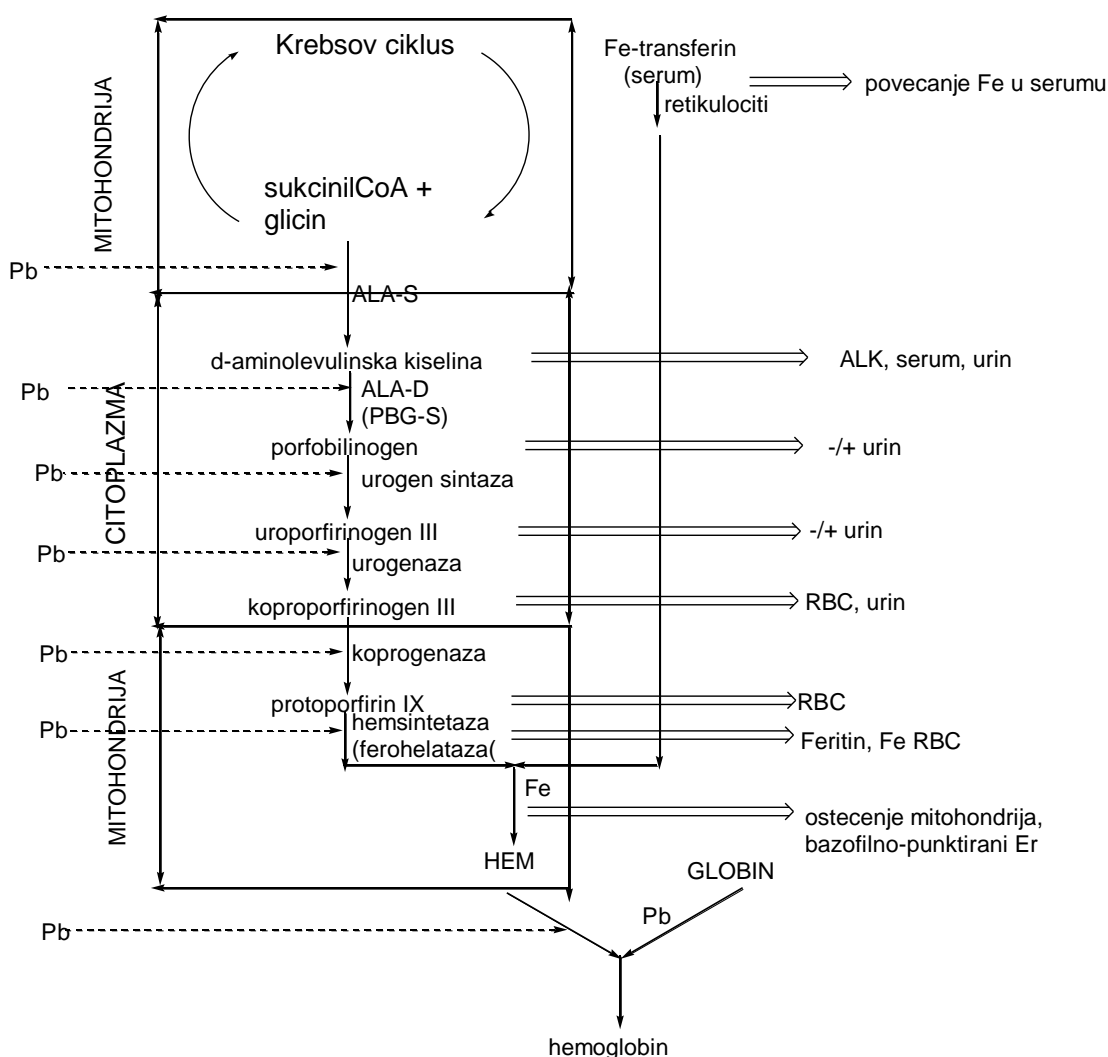
Biološki poluživot Pb u krvi iznosi oko 20 dana, u nekim tkivima i izmenjivoj frakciji kostiju 30 – 40 dana a u neizmenjivoj frakciji kostiju 10 – 20 godina.

Oko 76% Pb iz organizma eliminiše se preko bubrega, i to najvećim delom glomerulskom filtracijom. Ostatak se eliminiše preko gastrointestinalnog trakta.

TOKSIKODINAMIKA

Posebno je značajna interakcija Pb sa –SH grupama, aminima i strukturno jednostavnijim aminokiselinama.

Naročito je izraženo inhibitorno delovanje Pb na enzime koji regulišu biosintezu hema.



Inhibicija aktivnosti dehidrataze δ -aminolevulinske kiseline (D-ALA) najraniji je i najosetljiviji pokazatelj delovanja Pb.

Da bi došlo do porasta protoporfirina IX u eritrocitima periferne krvi treba da prođe neko vreme, simultanim određivanjem ALA-D i EPP-IX mogu se odrediti dimenzije delovanja Pb (intenzitet koji pokazuje ALA-D, i trajanje koje pokazuje EPP-IX).

Pb ometa normalan metabolizam Fe sprečavajući njegovo prenošenje sa transferina u eritroblaste i retikulocite.

BIOLOŠKI MONITORING

Kao biološki markeri ekspozicije Pb koriste se određivanja koncentracije Pb u krvi, urinu, kosi, noktima, kao i izlučeno Pb pod uticajem helata.

Neinvazivnim merenjem Pb u kostima fluorescentnom tehnikom sa x-zracima procenjuje se ukupna količina Pb u organizmu, koja u neizloženoj populaciji ne prelazi 70 $\mu\text{g/g}$ vlažne mase kostiju.

U biološke markere efekata Pb ubrajaju se aktivnost ALA-D, slobodni EPP-IX i δ -ALK, PBG i koproporfirin u urinu. Porast EPP-IX ukazuje na raniju ekspoziciju.

TERAPIJA

Lečenje od olovne encefalopatije treba započeti BAL-om ili BAL u kombinaciji sa CaNa_2EDTA .

Kod trovanja Pb-alkilima specifične terapije nema, davanjem helata postiže se neznatno poboljšanje. Daju se velike doze sedativa i koriguje acido-bazno stanje.

ŽIVA $\text{Hg}_{80}^{200,61}$

Jedini je metal koji je u tečnom stanju na sobnoj temperaturi; temperatura topljenja je $-38,9^{\circ}\text{C}$ a ključanja 357°C . Meša se sa drugim metalima gradeći amalgame (legure).

IZVORI EKSPOZICIJE

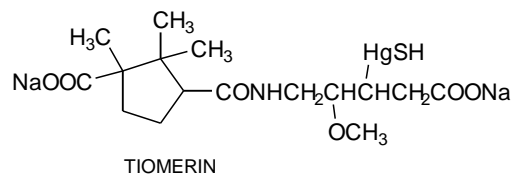
Najznačajniji izvor profesionalne ekspozicije elementarnoj Hg jesu postrojenja za proizvodnju Cl_2 zasnovana na hidrolizi NaCl, pri čemu se kao katoda koristi Hg. U ovim postrojenjima se upotrebljavaju velike količine Hg, i do nekoliko tona.

Takođe proizvodnja i priprema živinih amalgama predstavlja značajan izvor profesionalne ekspozicije.

Sublimat žive (HgCl_2) se koristi kao fungicidna komponenta u impregnaciji drveta i kao aditiv s fungicidnim svojstvima u konzerviranju biljaka i životinja.

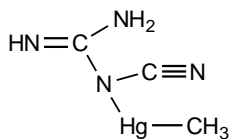
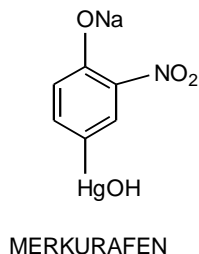
Živin fulminat ($\text{Hg}(\text{CNO})_2$) se upotrebljava u vojnoj industriji za proizvodnju detonatora.

Neka organska jedinjenja Hg imaju diuretička svojstva, pa se koriste u medicini.



postoje još i EZIDRON, SALIGRAM, NOVASUROL.

Organska jedinjenja Hg koja imaju fungicidna svojstva, nalaze primenu u poljoprivredi:



Ova jedinjenja se u obliku preparata koriste u impregnaciji pšeničnih zrna koja služe za setvu. Ovi preparati pored tog što uništavaju parazite gljiva (kukolj), utiču i na klijavost semena.

Glavni izvor Hg u opštoj populaciji jeste kontaminirana hrana.

Spiranjem zemljišta na kome su usevi bili zaštićeni pesticidima na bazi Hg velike količine Hg dospevaju u vodotokove. Zatim u lancu ishrane, Hg dospeva u vodene biljke, alge mikroorganizme (koji je prevode u njena alkilna jedinjenja), pa zatim u ribe u čijim se mišićima ova jedinjenja deponuju. Korišćenjem kontaminirane ribe Hg dospeva u ljudski organizam.

Najpoznatiji slučaj trovanja Hg nastao je opisanim mehanizmom u Japanu (Minimata).

Stanovništvo je eksponovano Hg koju postepeno "otpuštaju" amalgami koji se koriste u stomatologiji, kao i onoj koja isparava sa površina zaštićenih Hg-bojama.

TOKSIKOKINETIKA

Najznačajniji put ulaska Hg u organizam je respiratorni put, no ne treba zanemariti ni činjenicu da se Hg apsorbuje i preko kože kao i (u manjoj meri) preko gastrointestinalnog trakta.

Pare elementarne Hg gotovo se 100% apsorbuju u plućnim alveolama.

Apsorpcija neorganskih jedinjenja Hg zavisi od rastvorljivosti tih jedinjenja u vodi.

Organska jedinjenja Hg (naročito CH₃- i CH₃CH₂-) imaju visok stepen apsorpcije u plućnom parenhimu.

GIT – put apsorpcije je manje značajan, a u slučaju elementarne Hg kao i većine neorganskih jedinjenja, gotovo da uopšte nema značaja.

Neorganska jedinjenja Hg se apsorbuju između 7 i 15%, pa ipak ovakav stepen apsorpcije omogućava da se i relativno male količine Hg koje dospeju u digestivni trakt, prouzrokuju povišene koncentracije Hg u krvi.

Organska jedinjenja Hg imaju znatno veći stepen apsorpcije iz GIT-a skoro 90%.

Organska jedinjenja Hg apsorbuju se preko kože u nešto većoj meri od neorganskih, ali je njihova apsorpcija ovim putem relativno zanemarljiva (maksimalno do 5%). Apсорpcija se odvija preko folikula dlake i njihovih lojnih žlezda.

Posle apsorpcije, u prvoj fazi metalna Hg se pretežno nalazi u eritrocitima, gde se uz katalitičko delovanje katalaze oksiduje u jon dvovalentne Hg^{2+} .

Zbog svoje liposolubilnosti, elementarna Hg prolazi kroz membrane, pa i kroz hematoencefaličnu i placentarnu barijeru. Po prelasku kroz hematoencefaličnu barijeru, Hg se oksidiše u Hg^{2+} , ovaj oblik je liposolubiln, i ne može da napusti centralni nervni sistem.

Hg se u krvi vezuje za proteine plazme (uglavnom albumine). U sledećoj fazi uspostavlja se ravnoteža između koncentracije Hg u cirkulaciji i u depoima (ova faza traje 2 -3 dana). Hg se deponuje u bubrezima, jetri, zidu tankog creva, mišićima, srcu i plućima.

Hg poseduje poseban afinitet prema tubulocitima distalnog dela proksimalnih tubula i u njima se akumulira vezana za metalotioneine. Treba istaći da za razliku od Cd, koji dovodi do indukcije sinteze metalotioneina u jetri i bubrezima, Hg dovodi do indukcije njihove sinteze samo u bubrezima.

Biološki poluživot elementarne Hg, neorganskih jedinjenja i organskih jedinjenja (s radikalom dugog niza) kreće se od 37 – 60 dana. Metalna jedinjenja Hg imaju duži biološki poluživot – oko 90 dana.

TOKSIKODINAMIKA

Toksične osobine Hg uglavnom su posledica inaktivacije enzima koji imaju –SH grupa. Do inaktivacije dolazi zbog formiranja kovalentnih veza Hg sa S i nastanka merkaptida.

Kao posledica inaktivacije enzima remeti se metabolizam, što izaziva pojačavanje procesa peroksidacije lipida. Zbog ove pojave, nastaju oštećenja ćelijskih membrane i sledstveno tome poremećaji u njihovim funkcijama – nefrotično dejstvo Hg na nivou tubula.

Nefrotični efekti Hg posledica su vezivanja za –SH grupe enzima i proteina. Vezivanje za –SH grupe enzima smanjuje njihovu aktivnost (dehidrogenaze su naročito bogate –SH grupama), što void ka različitim metaboličkim poremećajima i povećanoj produkciji slobodnih radikala. Usled toga se intenzivira peroksidacija lipida u nervnom sistemu i nastaju oštećenja ćelijskih membrana.

BILOŠKI MONITORING I ANALITIKA

Kod akutnog trovanja Hg (elementarnom, organskim i neorganskim jedinjenjima) povišena je koncentracija Hg u krvi (20 $\mu g/L$). Koncentracija Hg kod ove vrste trovanja nije značajna za dijagnostiku akutnog trovanja.

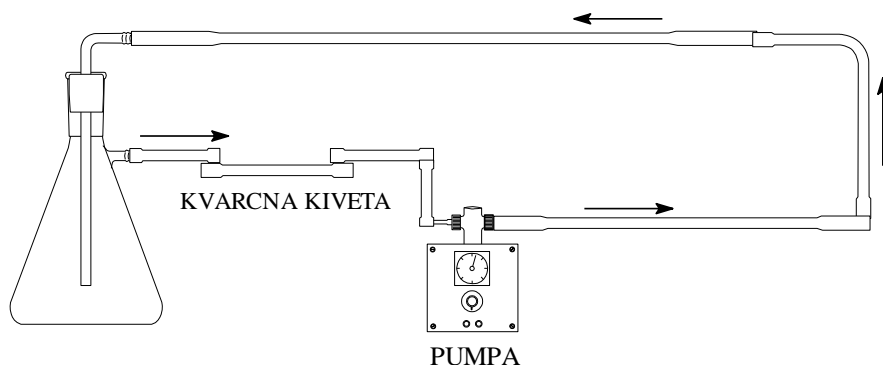
Hronično trovanje elementarnom Hg, njenim neorganskim i organskim jedinjenjima s radikalima dugog lanca odlikuje se porastom koncentracije Hg u urinu ($50 \mu\text{g/L}$).

Analiza Hg biološkog materijala (u urinu i krvi) je relativno pouzdana metoda a pri tom treba imati u vidu da povišene koncentracije ($>200 \mu\text{g/L}$ za urin i $>50 \mu\text{g/L}$ za krv) potvrđuju trovanje Hg a normalne vrednosti ne isključuju trovanje.

Određivanje Hg u biološkom materijalu se vrši tehnikom bezplamene ("Cold Vapour" - hladne pare) atomske apsorpcione spektrofotometrija (AAS).

Uzorak se razori (urin; ili krv posle FRESSENIUS – BABO – OGIER mineralizacije) postupkom vlažne digestije sa H_2SO_4 i rastorom KMnO_4 se oksiduje, na sobnoj temperaturi.

Dodatkom SnCl_2 redukuje se jonska Hg^{2+} do elementarne Hg koja se vazdušnom strujom (pomoću pumpe) potisne (u obliku pare) u kvarcnu kivetu koja se nalazi na optičkom putu svetlosti $\lambda=253,7 \text{ nm}$.



TERAPIJA

U terapiji pri akutnom trovanju Hg (i njenim jedinjenjima) pored mera za sprečavanje apsorpcije primenjuje se dimerkaprol (British antilewisite – BAL).

U slučaju hroničnog trovanja Hg (i njenim jedinjenjima) primenjuje se D-penicilamin.

KADMIJUM $\text{Cd}_{48}^{112,4}$

Kadmijum je mek, srebrnastobeli metal. lako je topljiv; t.t.= 321°C , ima relativno visok napon pare te pri zagrevanju lako isparava.

Na vlažnom vazduhu postepeno se prekriva oksidom i gubi sjaj. Ovaj oksid je skoro nerastvoran u vodi a u kiselinama se lako rastvara dajući soli.

IZVORI EKSPOZICIJE

Glavnina svetske proizvodnje Cd koristi se u zaštiti od korozije.

Kadmijumu su naročito izloženi radnici tokom sečenja (aparata za autogeno zavarivanje) i termičke obrade metalnih konstrukcija koje su od korozije zaštićene Cd.

Značajan izvor profesionalne ekspozicije Cd predstavlja proizvodnja Ni-Cd baterija i akumulatora.

Glavni izvor ekspozicije Cd jeste kontaminirana hrana (žitarice i pirinač) koji potiču iz područja u kojima je zemljište kontaminirano Cd.

Zbog osobine Cd da se deponuje u tkivu jetre i bubrega, životinjska ishrana bogata ovim namirnicama može predstavljati značajan izvor Cd.

Kako cigarete sadrže između 1 – 2 µg Cd (od kojih se 10% apsorbuje u plućima), pušenje duvana znatno doprinosi ukupnoj ekspoziciji Cd. Strastveni pušači imaju prosečno 2 puta veće depoe Cd u organizmu od nepušača.

TOKSIKOKINETIKA

Inhalacija je glavni put ulaska u organizam kod osoba profesionalno izloženih kadmijumu a ukupnoj ekspoziciji doprinosi i apsorpcija preko GIT-a.

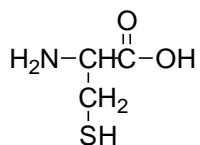
Posle apsorpcije Cd dospeva u cirkulaciju kojom se transportuje do depoa. U krvi se distribuira između eritrocita (u kojima se nalazi 90% Cd u cirkulaciji) i plazme (10%).

Najznačajniji depoi Cd u organizmu su bubrezi, jetra i mišići. U tkivima Cd se nalazi vezan za metalotioneine. Njihovu sintezu u jetri i bubrezima indukuju joni Cd, što smanjuje toksične efekte Cd. Pored protetivne uloge, smatra se da metalotioneini imaju značajnu ulogu u transportu ovog metala.

METALOTIONEINI

Smatra se da živi organizmi imaju razvijen mehanizam korišćenja esencijalnih oligo-elemenata, kao što su Zn i Cu, za određene biološke funkcije i mehanizam smanjenja citotoksičnosti jona neesencijalnih metala kao što su Cd i Ba.

Sposobnost vezivanja viška i ograničavanje koncentracije slobodnih jona metala ostvaruje se uglavnom pomoću polipeptida bogatih cisteinom:



kao što je polipeptid fitohelatin (u biljkama) i metalotioneini (kod životinja).

Metalotioneini se klasifikuju prema strukturnim osobinama:

- sadrže visok procenat teških metala 4 – atoma;
- visok procenat cisteina (23 - 33 mol %).

Imaju malu molekulska masu 10 000 Da.

Grupišemo ih u dve grupe: MT-I i MT-II.

Primarna uloga jeste u zaštiti od toksičnih efekata Zn, Cd i drugih metala.

Metalotioneini mogu potencijalno da vežu do 7 g Zn ili drugih metala po mol-u tioneina.

Metali su spojeni s metalotioneinima u termodinamičke stabilne komplekse isključivo tiolskim vezama za svih 20 cisteinskih rezidua.

Njihov poluživot je kratak – nekoliko sati. Metal se oslobađa iz kompleksa delovanjem glutationdisulfida na tiolske ligande, pri čemu dolazi do međusobne izmene tiol/disulfide.

Cd se eliminiše iz organizma preko GIT-a i urinom u vidu kompleksa s metalotioneinima.

TOKSIKODINAMIKA

Cd ima veliki afinitet prema –SH grupama proteina. Pri vezivanju Cd nastaju promene u tercijalnoj i kvaternarnoj strukturi proteina i izmene funkcionalnih svojstava.

Usled hroničnog izlaganja Cd nastaje karakteristično bubrežno oštećenje. Cd je karcinogen.

BIOLOŠKI MONITORING **U=15 µg/L;** **K=15 µg/L**

Koncentracija Cd u krvi osoba koje su aktuelno izložene Cd dobro reprezentuje prosečnu ekspoziciju tokom nekoliko prethodnih meseci.

Analizom urina kod osoba kod kojih još nije došlo do zasićenja mesta za vezivanje Cd dobija se dosta precizna informacija o koncentraciji Cd u deponima.

Analiza se vrši AAS tehnikom.

TERAPIJA

Lečenje obolelih od akutnog trovanja Cd pored simptomatske terapije preporučuje se primena CaNa_2EDTA .

ALUMINIJUM Al_{13}^{27}

Vrlo je rasprostranjen u prirodi. U sastavu zemljine kore učestvuje sa 7,43% i po rasprostranjenosti dolazi na III. mesto odmah posle O_2 i Si.

Od neorganskih jedinjenja $Al_2(SO_4)_3$ se koristi u industriji papira, bojenju tkanina, prečišćavanje voda za piće. Organska jedinjenja Al (acetate, acetotartarati) koriste se u farmaceutskoj industriji.

TOKSIKOKINETIKA

Al se u organizam unosi inhalacijom i ingestijom.

Hranom i vodom dnevno se unese 10 – 160 μg Al uglavnom u nerastvornom obliku a eliminiše se fecesom.

Al se vezuje za albumine plazme (~80%) verovatno na istom mestu na kome se vezuje i Ca.

Eliminiše se iz organizma urinom i fecesom.

TOKSIKODINAMIKA

Smatra se da je Al jedan od etioloških činilaca Alzheimer-ove demencije, mada njegov patofiziološki mehanizam nije potpuno razjašnjen.

Al se najverovatnije vezuje, preko fosfatnih i –OH grupa za DNA i RNA stvarajući aluminijsko-proteinske komplekse s nukleinskim kiselinama. Rezultat toga je kompromitovana genska modulacija, transkripcija i sinteza proteina.

Al ometa katalitičku aktivnost heksokinaze.

Al takođe reducira enzimsku aktivnost ATP, aktivnost koja reguliše membranski transport K^+ i Na^+ (jonska pumpa).

BIOLOŠKI MONITORING Al

Određivanje koncentracije Al u krvi i urinu mogu poslužiti kao dobar biomarker ekspozicije.

Koncentracija Al u krvi se kreće od 4 – 10 $\mu g/L$ a kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijancijom znatno više i do 200 $\mu g/L$.

Kod zdravih osoba u urinu nađene su koncentracije Al od 3 -30 $\mu g/L$ a kod eksponiranih od 100 – 300 $\mu g/L$.

Koristi se AAS-GF kao instrumentalna tehnika analize.

TERAPIJA

Sredstvo za brzu eliminaciju kumuliranog Al jeste deferoksamin (DFO), helat koji vezuje Fe, Al i neke druge elemente u tragovima.

