

**UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINA “VICTOR
PAPILIAN”**

Iulia Adina Neamțiu

**Expunerea la plumb anorganic și influența sa asupra sintezei
hemului într-o colectivitate industrială**

REZUMATUL

**TEZEI DE DOCTORAT ÎN VEDEREA OBȚINERII TITULUI
ȘTIINȚIFIC DE DOCTOR ÎN MEDICINĂ
SPECIALITATEA MEDICINA MUNCII**

Conducător științific

Prof. Univ.Dr. Dorin Iosif Bardac

Sibiu 2006

CUPRINS

INTRODUCERE	3
CAP.1 PLUMBUL ANORGANIC ÎN MEDIUL DE VIAȚĂ ȘI MUNCĂ	4
1.1 SCURT ISTORIC	4
1.2 POLUAREA CU PLUMB – SURSE, TRANSPORT ÎN MEDIU	4
1.2.1 Surse naturale de plumb în mediu	4
1.2.2 Surse antropogene de plumb.....	4
1.2.3 Transportul plumbului în mediu	4
CAP.2 ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA SATURNISMULUI CRONIC PROFESIONAL	5
CAP. 3. EFECTE ALE EXPUNERII ORGANISMULUI UMAN LA PLUMB ANORGANIC	6
CAP.4. PARTICULARITĂȚI ȘI MANIFESTĂRI CLINICE ÎN EXPUNEREA OCUPAȚIONALĂ LA PLUMB. DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL ÎN SATURNISMUL CRONIC PROFESIONAL	7
CAP. 5. CARACTERIZAREA CLINICĂ A ANEMIEI DIN SATURNISMUL CRONIC PROFESIONAL. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL	8
CAP.6. PROFILAXIA ÎN SATURNISMUL CRONIC PROFESIONAL	9
CAP.7. CARACTERIZAREA INTREPRINDERII LUATE ÎN STUDIU (SC SOMETRA SA, COPȘA MICĂ)	10
7.1. SCURT ISTORIC AL ZONEI COPȘA MICĂ	10
7.2. DATE DE MEDIU OCUPAȚIONAL	10
CAP.8. CADRUL PROBLEMEI, IPOTEZA DE LUCRU, OBIECTIVELE STUDIULUI. MATERIAL ȘI METODOLOGIE DE LUCRU	11
CAP.9. REZULTATE	14
9.1. EVALUAREA EXPUNERII LA PLUMBUL DIN ATMOSFERA LOCURILOR DE MUNCĂ A SUBIECȚILOR INCLUȘI ÎN EȘANTIONUL INVESTIGAT	14
9.1.2. Monitorizarea în puncte fixe – determinarea nivelelor de plumb din atmosfera locului de muncă.....	14
9.1.3. Monitorizarea personală – determinarea nivelelor de plumb din aer în zona respiratorie la un grup selecționat de subiecți din diferite locuri de muncă.....	15
9.2 EVALUAREA EFECTELOR PE SISTEMUL HEMATOPOETIC ÎN EXPUNEREA PROFESIONALĂ LA PLUMB, LA SUBIECȚII INCLUȘI ÎN EȘANTIONUL INVESTIGAT	18
9.3. EVALUAREA VALORILOR DEHIDRAZEI ȘI SINTETAZEI ACIDULUI DELTA AMINOLEVULINIC LA UN EȘANTION DIN SUBIECȚII INVESTIGAȚI	19
CAP.10. DISCUȚII ȘI CONCLUZII GENERALE	20
CAP.11. PROPUNERI	22
BIBLIOGRAFIE SELECTIVA	23

INTRODUCERE

Expunerea la nivele mari de plumb și apariția intoxicației cu plumb în mediul ocupațional, rămâne o problemă serioasă în special în țările în curs de dezvoltare. Plumbul are o acțiune insidioasă cu potențial de a cauza efecte adverse ireversibile, înainte ca acțiunea sa să fie recunoscută clinic. Dovezile științifice ale toxicității subclinice a plumbului continuă să se acumuleze și în consecință, reducerea expunerii în mediul ocupațional, screeningul regulat, diagnosticul și tratamentul precoce sunt de o critică importanță în prevenirea expunerii ocupaționale la această substanță periculoasă.

Prezenta lucrare își propune să readucă în atenție gravitatea expunerii profesionale la plumb anorganic precum și necesitatea unei monitorizări foarte atente a categoriilor de expuși profesional, în vederea depistării precoce a îmbolnăvirilor, evitarea agravării și apariției complicațiilor la bolnavii intoxicați cronic cu plumb ca urmare a expunerii profesionale, cu accent deosebit pe prevenirea efectelor hematologice.

Contribuția expunerii la plumb anorganic în producerea unor afecțiuni cronice de largă răspândire (hipertensiune arterială, ateroscleroză, coronaropatie), apariția unor cazuri de anemii hemolitice severe precum și a multor altor efecte pe sănătate, justifică interesul major acordat și astăzi acestui factor de risc profesional și extraprofesional.

Lucrarea este structurată în unsprezece capitole din care cinci în partea de cercetări personale.

Partea generală, formată din 6 capitole, sintetizează pe baza a 265 de referințe bibliografice, date recente privind toxicitatea plumbului anorganic și efectele asupra organismului exercitate de acesta, cu referire mai ales la efectele hematologice.

Studiul este prezentat iconografic prin 203 de tabele, 23 figuri și 4 anexe.

Doresc să aduc mulțumiri Domnului Profesor Universitar Doctor Dorin Iosif Bardac pentru îndrumările și profesionalismul cu care m-a călăuzit în această încercare de mare responsabilitate pentru mine.

Mulțumesc, de asemenea, Domnului Profesor Asociat Doctor Eugen Gurzău, membru titular al Academiei de Științe Medicale și tuturor colaboratorilor mei din cadrul Centrului de Mediu și Sănătate Cluj-Napoca, fără de care nu aș fi putut finaliza acest studiu.

CAP.1 PLUMBUL ANORGANIC ÎN MEDIUL DE VIAȚĂ ȘI MUNCĂ

1.1 Scurt istoric

Plumbul a fost extras și utilizat din cele mai vechi perioade ale istoriei.

Cel mai vechi obiect confecționat din plumb este o figurină găsită în Egipt, despre care se consideră că datează din anul 4000 IC (191).

Deși plumbul era bine cunoscut, cantitatea folosită a fost foarte redusă până în epoca Imperiului Roman.

1.2 Poluarea cu plumb – surse, transport în mediu

1.2.1 Surse naturale de plumb în mediu

Plumbul provenind din surse naturale ajunge în mediu ca urmare a degradării materialelor geologice sub acțiunea fenomenelor meteorologice și a emisiilor în atmosferă ca urmare a activității vulcanice, a vehiculării de către vânt a prafului, a fenomenului de aerosolizare la nivelul mării și a incendiilor materialului biogenic și pădurilor. Aceste emisii naturale sunt reduse în comparație cu cele rezultate din activitatea umană (217, 191, 219).

1.2.2 Surse antropogene de plumb

Există un potențial de producere a emisiilor ca urmare a oricărui proces de producție care implică plumbul sau compușii săi (191).

1.2.3 Transportul plumbului în mediu

Particulele mici de plumb emise în aer pot rămâne în atmosferă mai mult de trei săptămâni și în tot acest timp acestea pot fi transportate la sute de kilometri, deși particulele de dimensiuni mari, care pot constitui până la 95% din emisii, se depun la distanțe foarte mici față de sursă (191).

CAP.2 ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA SATURNISMULUI CRONIC PROFESIONAL

Saturnismul este una din primele boli profesionale cunoscute și are ca factor etiologic principal plumbul (19).

Calea inhalatorie este principala cale de pătrundere a plumbului în organism în situația expunerii profesionale.

Ingestia de praf și sol care conțin cantități mari de plumb reprezintă de asemenea, o sursă de aport de plumb pentru subiecții umani, în mediul ocupațional.

Plumbul inhalat se absoarbe începând de la nivelul mucoasei nazale, particulele cu dimensiuni de 1 μm fiind reținute în proporție de 60%, iar cele cu dimensiuni de 0,1 μm , în proporție de 40%. Adulții expuși profesional la plumb absorb aproximativ 5-15% din plumbul ingerat care provine în parte din plumbul inhalat și depus în cavitatea bucală, în parte din plumbul din căile aeriene superioare ajuns în faringe în urma activității de clearance mucociliar și respectiv, în parte din plumbul transportat în cavitatea bucală prin intermediul țigării, mâinilor și alimentelor contaminate cu plumb și în general, rețin mai puțin de 5% din ceea ce se absoarbe (1).

Plumbul absorbit care nu este excretat, se distribuie inițial între trei compartimente: sânge, țesuturi moi (ficat, rinichi, plămâni, splină, mușchi și cord) și țesuturi mineralizate (oase și dinți) care conțin mai mult de 95% din cantitatea de plumb din organism (96).

Plumbul anorganic nu este metabolizat sau biotransformat în organism. Metabolismul plumbului anorganic constă în principal în reacții reversibile cu liganzi incluzând formarea complexelor cu aminoacizi și tioli nonproteici și legarea de diferite proteine (58, 67, 83, 84, 162, 163, 164, 175).

Cea mai mare parte din plumbul care este absorbit în organism este excretat fie prin rinichi (în urină) fie prin bilă (ajungând în final în fecale).

CAP. 3. EFECTE ALE EXPUNERII ORGANISMULUI UMAN LA PLUMB ANORGANIC

Efectele toxice produse de plumb la subiecții umani sunt bine documentate. EPA (US Environmental Protection Agency, (226)) a revăzut și a reevaluat efectele pe sănătate asociate expunerii la plumb și respectiv la compuși conținând plumb. Documentul intitulat “Evaluarea carcinogenității potențiale a plumbului și a compușilor conținând plumb”, (227) realizează o evaluare a dovezilor relaționate asocierii cauzale cancer – expunere la plumb și compuși conținând plumb.

Semnele și simptomele nespecifice ale intoxicației cu plumb includ: pierderea apetitului, gust metalic, constipație, paloare, malaise, fatigabilitate, insomnie, cefalee, iritabilitate, dureri musculoarticulare, tremor fin, colică, lizereu gingival (Burton). Efecte specifice apar în organele și sistemele țintă: sistemul nervos (central și periferic), sistemul hematopoetic, sistemul cardiovascular, rinichi, sistem reproducător și respectiv la organismele în dezvoltare.

La nivelul sistemului hematopoetic, plumbul inhibă activitatea a două enzime implicate în sinteza hemului respectiv dehidrataza acidului delta aminolevulinic (ALAD) și ferokelataza. Inhibiția de către plumb a activității ferokelatazei se materializează în acumularea protoporfirinei IX, care la nivelul eritrocitelor circulante se prezintă sub forma zinc protoporfirinei. În mod indirect, plumbul stimulează activitatea sintetazei acidului delta aminolevulinic (ALAS), enzima mitocondrială care catalizează condensarea glicinei cu succinil coenzima A pentru a forma acidul delta aminolevulinic (ALA), enzimă a cărei activitate este în mod normal inhibată printr-un mecanism de feedback, de nivelul producției de hem.

Consecințele acestor modificări enzimatică induse de plumb sunt următoarele: creșterea nivelului porfirinelor, al coproporfirinei și al acidului delta aminolevulinic urinar. În același timp, în compartimentul seric, crește nivelul acidului delta aminolevulinic, al protoporfirinei libere eritocitare și al zinc protoporfirinei.

Acesta interferare a sintezei hemului de către plumb se va concretiza într-o reducere a nivelului sanguin al hemoglobinei.

Scăderea producției de hemoglobină combinată cu o creștere a distrucției eritrocitare, conduc în plan clinic la apariția anemiei hipocrome, normocitare asociată cu reticulocitoză (fapt observat la muncitori expuși pe termen lung la plumb, modificări apărute la nivele ale plumbemiei mai mari decât cele considerate ca nivele prag pentru inhibiția sau stimularea activității enzimelor implicate în sinteza hemului (222-233).

CAP.4. PARTICULARITĂȚI ȘI MANIFESTĂRI CLINICE ÎN EXPUNEREA OCUPAȚIONALĂ LA PLUMB. DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL ÎN SATURNISMUL CRONIC PROFESIONAL

Există un număr mare de muncitori dintr-o varietate de industrii care sunt expuși ocazional sau în mod regulat la plumb (191).

În intoxicația cronică cu plumb anorganic, în ordinea apariției și a frecvenței sindroamelor și semnelor clinice, se disting: sindromul astenovegetativ (cerebroastenic), sindromul digestiv cu forma cronică (lizereu gingival – Burton, Pete Gubler) și forma acută, colica saturnină, sindromul nervos, sindromul pseudoreumatic sau guta saturnină și sindromul anemic.

Diagnosticul pozitiv de saturnism rezultă prin integrarea a trei elemente de bază: expunerea profesională la plumb metalic, oxizi de plumb, săruri anorganice de plumb, utilizându-se anamneza, date extrase din carnetul de muncă, rezultatele determinărilor de plumb în aerul locului de muncă; tabloul clinic, unul sau mai multe din sindroamele astenovegetativ, nervos, pseudoreumatic, anemic; examene de laborator și paraclinice ale indicatorilor de expunere (plumbemie, plumburie) și respectiv indicatorilor de efect biologic (acid delta aminolevulinic urinar, hematii cu granulații bazofile, hemoglobina, protoporfirina liberă eritrocitară, coproporfirina urinară, dehidraza acidului delta aminolevulinic, etc.) (19).

Diagnosticul diferențial se realizează astfel: în cazul sindromului astenovegetativ cu surmenajul fizic sau mai ales intelectual, elemente conflictuale recente în familie sau la locul de muncă; în cazul colicii saturnine cu abdomenul acut chirurgical, apendicita

acută, ocluzia intestinală, ulcerul gastric sau duodenal perforat, pancreatita acută (amilazuria), alte colici abdominale: biliară, renală; în cazul sindromului anemic, cu alte anemii care apar ca o consecință a hemoragiilor, stomacului rezecat, subnutriției, în cazul encefalopatiei saturnine, diagnostic diferențial cu alte encefalopatii: hipertensivă, encefalopatia din uremie, neoformațiuni cerebrale, unele meningite și encefalite (19).

CAP. 5. CARACTERIZAREA CLINICĂ A ANEMIEI DIN SATURNISMUL CRONIC PROFESIONAL. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Anemia este o manifestare frecventă a intoxicației cu plumb în cazul copiilor dar este prezentă și în cazul adulților.

Expunerea acută la nivele crescute de plumb a fost asociată cu anemie hemolitică. În cazul expunerii cronice, plumbul induce anemie atât prin interferarea biosintezei hemului cât și prin reducerea duratei de viață a hematiilor. Această anemie prezentă în intoxicația cu plumb poate fi hipocromă normocitară sau microcitară, asociată cu reticulocitoză (12, 13, 14). Această anemie se încadrează în categoria anemiilor hemolitice de cauză extraeritocitară produsă de un agent chimic hemolitic, cu acțiune complexă, care blochează sinteza hemoglobinei. Deci, diagnosticul pozitiv este susținut de: expunerea profesională, tabloul clinic, examinările de laborator (indicatorii hematologici printre care hematiile cu granulații bazofile la un nivel de peste 5000 HGB/1 milion hematii, hipersideremie). Diagnosticul diferențial se face cu alte tipuri de anemii: anemii hemolitice de cauză eritocitară sau extraeritocitară, anemii microcitare hipochrome cum ar fi anemiile feriprive (pierderi de sânge, necesități crescute de fier, carențe de aport, etc.), tulburări în metabolismul fierului, anemii sideroblastice, etc.

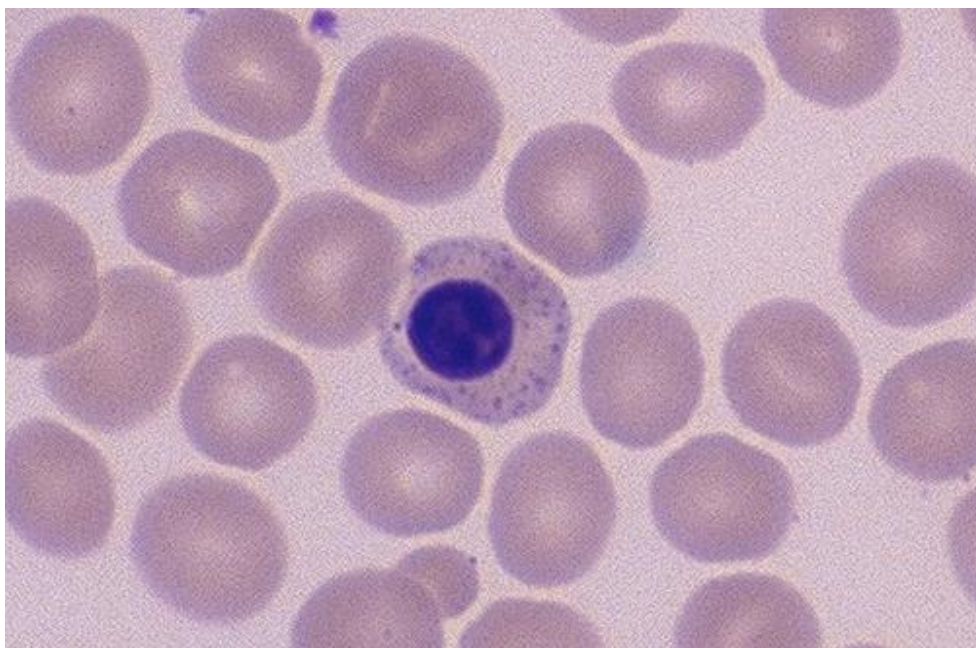


Figura 1. Eritrocite cu granulații bazofile (sursă: Medical Library, University of Utah and New York State Dept. Of Health (102, 103))

CAP.6. PROFILAXIA ÎN SATURNISMUL CRONIC PROFESIONAL

Se realizează prin măsuri tehnice și măsuri medicale. Dintre măsurile tehnice, menționăm: înlocuirea plumbului, oxizilor de plumb, sărurilor anorganice de plumb cu alte substanțe mai puțin toxice, etanșezarea unor procese tehnologice din care rezultă vapori sau pulberi de plumb, ventilația generală și locală pentru diminuarea concentrației de plumb în aerul locului de muncă, separarea în încăperi izolate a surselor de plumb, purtarea corectă a echipamentului individual de protecție, în special a măștii contra prafului, respectarea disciplinei tehnologice și a interdicției de a fuma, a bea și a mânca la locurile de muncă, realizarea posibilităților de igienă individuală (19).

Măsurile medicale vizează recunoasterea și aprecierea sistemului de intoxicație profesională cu plumb, examenul medical la încadrarea în muncă, controlul medical periodic, educația sanitară.

Având în vedere frecvența sindromului anemic la muncitorii cu saturnism cronic se procedează atât la încadrarea în muncă cât și periodic la efectuarea de examinări medicale care cuprind: examen clinic general, complet; indicatori de expunere (plumbemie, plumburie) și indicatori de efect biologic, în cadrul cărora se înscriu și aceia care semnifică acțiunea toxică a plumbului asupra sistemului hematoformator (inhibă sinteza hemului) respectiv: acidul delta aminolevulinic urinar, uroporfirine, protoporfirina liberă eritocitară și hemograma (19, 130).

CAP.7. CARACTERIZAREA INTREPRINDERII LUATE ÎN STUDIU (SC SOMETRA SA, COPȘA MICĂ)

7.1. Scurt istoric al zonei Copșa Mică

Copșa Mică a luat ființă pe locul actualei biserici evanghelice sub forma unui tum de pază în jurul căruia s-a născut ulterior o mică așezare la confluența Văii Vorumlocului cu râul Târnavă Mare. Datorită unor condiții geografice specifice - relief frământat și inundabilitatea luncii Târnavei - care limitau dezvoltarea spre sud și nord, localitatea s-a păstrat multă vreme în cadrul unor dimensiuni reduse de unde și numele auxiliar al așezării de “mică” (18).

7.2. Date de mediu ocupațional

Societatea Comercială „SOMETRA” S.A. are ca profil de activitate producția de zinc și plumb din concentrate miniere, cu valorificarea metalelor însoțitoare acestora (cadmiu, bismut, stibiu, cupru, aur și argint) și producerea de derivate ale acestora.

În septembrie 1998 are loc privatizarea societății, S.C. „SOMETRA” S.A. devenind membră a Holdingului grec „Mytilineos”, moment din care societatea intră într-un proces de redresare economică și reabilitare tehnică și tehnologică, proces în care pe fondul creșterii accentuate a producției se urmărește și reducerea nivelului de poluare.

CAP.8. CADRUL PROBLEMEI, IPOTEZA DE LUCRU, OBIECTIVELE STUDIULUI. MATERIAL ȘI METODOLOGIE DE LUCRU

Deși proporția intoxicațiilor severe cu plumb, a fost mult redusă în numeroase țări, expunerea ocupațională la plumb având drept consecință intoxicația clinic simptomatică, este încă obișnuită. Printre adulți, expunerea este în general, mare pentru cei care vin în contact strâns cu plumbul, în cadrul proceselor de producție.

În cazul expunerii la nivele crescute de plumb, sunt afectate aproape toate aparatele și sistemele, în primul rând fiind afectat, sistemul nervos central, rinichiul și sistemul hematopoetic, culminând cu moartea, la nivele excesiv de crescute de expunere. La nivele reduse de expunere, sunt afectate sinteza hemului, alte procese biochimice, precum și funcțiile psihologice și neurocomportamentale.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

1. Evaluarea expunerii la plumb la un grup populațional din mediul ocupațional.
2. Evaluarea expunerii complementare celei ocupaționale, contaminarea mediului în care trăiește subiectul fiind foarte importantă, în condițiile în care subiectul își petrece 18 ore din 24 în alt mediu decât cel profesional, care se știe a fi intens contaminat cu plumb.
3. Evaluarea relației doză-răspuns în expunerea la plumb, într-o colectivitate industrială, cu accent pe efectele hematologice.
4. Cuantificarea intervariabilității individuale a sistemului enzimatic implicat în sinteza hemului (dehidraza și sintetaza acidului delta aminolevulinic), în condiții de expunere diferită la plumb.

Eșantionul investigat a inclus 161 de subiecți (din cei 1160 de angajați) selecționați din diferite secții (aglomerare, docimazie, departament energetic, electroliză, rafinare, furnal, mentenanță, stații electrice și aparate de măsură și control (AMC), programare urmărire producție (PUP)) din cadrul SOMETRA SA, dintre care 23 de femei și 138 de bărbați, cu vârste cuprinse între 25 și 56 de ani, media de vârstă fiind de aproximativ 40 de ani. Subiecții din eşantionul investigat au avut o vechime medie la locul de muncă de

aproximativ 13 ani, cel mai mic interval lucrat fiind de 5 luni, respectiv cel mai lung interval lucrat fiind de 32 de ani.

Pentru prelevarea probelor de pulberi fracție respirabilă din atmosfera locurilor de muncă s-a utilizat un ansamblu format din: mini-ciclon pentru segregarea particulelor; filtru MILLIPORE 37 mm, 8 μm ; port filtru; pompa de aspirație; rotametrul calibrat.

Prelevarea s-a realizat pe durata a 2 ore de muncă în cazul monitorizării personale iar în cazul monitorizării în puncte fixe s-au făcut determinări de 30 de minute.

Determinarea concentrației de plumb din probele prelevate din atmosfera locurilor de muncă s-a realizat cu ajutorul unui analizor tip NITON XL 700 utilizând două surse: Cd 109 și Am 241.

Tehnica utilizată pentru determinarea plumbemiei este voltametria anodică stripată, tehnică ce permite analiza plumbemiei cu o sensibilitate de 0,1 $\mu\text{g/dL}$ și cu o acuratețe de 99%, în timp de trei minute. Aparatul utilizat este un Lead Care System, fabricat în 2000, acest tip de aparat fiind utilizat în SUA pentru screening-ul și evaluarea riscului comunitar în expunerea la plumb și aprobat pentru utilizarea în sistemul sanitar din România de către Ministerul Sănătății. Determinarea se face din 50 μl sânge capilar, rezultatele obținându-se pe loc, în decurs de 3 minute.

Tehnica utilizată pentru determinarea plumburiei se bazează pe formarea unui compus colorat cu ditizona și citirea extincției la spectrofotometru UV-VIS (Cintra 5)

Tehnica utilizată pentru determinarea acidului delta aminolevulinic din urină se bazează pe reacția de culoare dintre delta ALA și para-dimetilaminobenzaldehida (după o prealabilă condensare din care rezultă un pirol) cu citirea extincției la spectrofotometru UV-VIS.

Metoda utilizată pentru numărarea hematiilor este metoda impedanței. Se realizează numărarea și se determină mărimea celulei prin măsurarea modificării impedanței în momentul în care celula trece printr-o apertură.

Determinarea s-a realizat cu ajutorul unui analizor automat ABACUS.

Metoda utilizată pentru determinarea hemoglobinei este metoda Drabkin (metoda cianmethemoglobinei). Se utilizează proba diluată 1:96, lizată. Prin liză se eliberează hemoglobina din celule iar ionul Fe^{2+} este oxidat la Fe^{3+} care va forma

methemoglobina. Aceasta în reacție cu cianura de potasiu formează cianmethemoglobina. Măsurarea concentrației de hemoglobină se realizează fotometric.

Hematocritul (Ht) se calculează pe baza valorilor numărului de hematii și respectiv a volumului mediu corpuscular conform formulei: $\%Ht = \text{număr de hematii} \times \text{volum mediu corpuscular} \times 100$.

Fierul s-a determinat colorimetric. Fe^{3+} formează cu cromazurolul B un compus colorat. Concentrația de fier se determină fotocolorimetric prin citirea extincției la lungimea de undă de 630 de nm. Se utilizează următoarea formulă de calcul: $\text{micrograme fier/dl} = \text{absorbanța proba} \times \text{concentrația standardului} / \text{absorbanța standardului}$.

Proteinele totale s-au determinat prin metoda biuretului. În mediu alcalin, legăturile peptidice ale proteinelor interacționează cu ionii cuprici și formează complexe colorate în albastru. Proteinele se determină fotocolorimetric prin citirea extincției la lungimea de undă de 546 de nm. Se utilizează următoarea formulă de calcul: $\text{grame proteine totale/dl} = \text{absorbanța proba} \times \text{concentrația standardului} / \text{absorbanța standardului}$.

Determinarea celor două enzime (dehidraza și sintetaza acidului delta aminolevulinic) s-a realizat prin spectrometrie cu dispozitivul Spectra 2000, după digestia probei de sânge integral, adaugarea de ser specific și diluarea probei. Proba de sânge venos utilizată la determinare a fost recoltată pe venoject confecționat din material liber de metale.

Prelucrarea bazelor de date s-a realizat după un program creat în Stata 5.0. Datele de mediu ocupațional (nivelele concentrațiilor de plumb în atmosfera locurilor de muncă) precum și cele de sănătate (rezultatele determinărilor hematologice) s-au introdus inițial în baza de date creată în Excel de unde au fost ulterior importate în Stata 5.0., unde au fost utilizate în prelucrare.

Datele au fost analizate folosind următoarele teste statistice sumare: măsurarea tendinței centrale (valoarea medie și mediana, frecvențe), măsurarea variabilității (interval - valoare minimă și valoare maximă, distribuția percentilelor, deviația standard, Skewness, Kurtosis).

Graficele s-au executat în programele Excel și Stata versiunea 5.0.

Procesarea datelor s-a realizat prin analiza multistratificată și multifactorială (model de regresie lineară univariată și multivariată și prin estimare logistică) care compară la nivel individual și de grup expunerea cu efectele, corectând pentru toți factorii de eroare.

CAP.9. REZULTATE

9.1. Evaluarea expunerii la plumbul din atmosfera locurilor de muncă a subiecților incluși în eșantionul investigat

9.1.2. Monitorizarea în puncte fixe – determinarea nivelelor de plumb din atmosfera locului de muncă

Nivelele de plumb în atmosfera locurilor de muncă înregistrate în cadrul monitorizării în puncte fixe, au fost cuprinse în intervalul 0-14,25 mg/m³, concentrațiile înregistrând o valoare medie de 0,72 mg/m³ cu o deviație standard de 1,57 mg/m³ (tabel 1). Mai mult de jumătate din subiecții incluși în eșantionul investigat (un procent de 50,93%-82 de subiecți) desfășoară activități în medii ocupaționale în care concentrațiile de plumb în aer au fost cuprinse între 0,1-0,75 mg/m³ în timp ce un procent de 14,29% (23) din subiecții investigați desfășoară activități în medii ocupaționale în care concentrațiile de plumb în aer s-au situat peste 0,75 mg/m³. Un număr de 56 de subiecți (34,78%) își desfășoară activitatea în medii ocupaționale în care concentrațiile de plumb în aer au fost sub valoarea de 0,1 mg/m³, valoare care reprezintă limita maximă admisă pentru plumb în atmosfera locului de muncă (tabel 2) (149).

Tabel 1. Nivelele de plumb din aer la locul de muncă

Conc. de Pb în aer-monit. în pct. fixe	Nr. subiecți	Media	Deviația standard	Valoarea minimă	Valoarea maximă
	161	0,72	1,57	0	14,25

Tabel 2. Nivelele de plumb din aer la locul de muncă pe categorii de concentrații

Pb în aer - monitorizare în puncte fixe (mg/mc)	Frecvența	Procent (%)
<0,1	56	34,78
0,1-0,75	82	50,93
>0,75	23	14,29
Total	161	100

9.1.3. Monitorizarea personală – determinarea nivelelor de plumb din aer în zona respiratorie la un grup selecționat de subiecți din diferite locuri de muncă

În cadrul monitorizării personale, s-au înregistrat valori ale concentrațiilor plumbului în aer, în zona respiratorie a subiecților investigați cuprinse în intervalul 0-1,34 mg/m³, cu o valoare medie de 0,60 mg/m³ și o deviație standard de 0,35 mg/m³ (tabel 3). Un procent de 61,64% (45) din subiecții la care s-a realizat monitorizarea personală desfășoară activități în medii ocupaționale în care concentrațiile de plumb în aer în zona respiratorie au fost de peste 0,75 mg/m³ în timp ce un procent de 17,81% (13) din subiecții la care s-a efectuat monitorizarea personală, desfășoară activități în medii ocupaționale în care concentrațiile de plumb în aer s-au situat în intervalul 0,1-0,75 mg/m³. Un număr de 15 subiecți (20,55%) își desfășoară activitatea în medii ocupaționale în care concentrațiile de plumb în aer în zona respiratorie, au fost sub valoarea de 0,1 mg/m³ (tabel 4).

Tabel 3. Nivelele de plumb din aer în zona respiratorie la un grup selecționat de subiecți din diferite locuri de muncă

Conc. de Pb în aer- monit. pers.	Nr. subiecți	Media	Deviația standard	Valoarea minimă	Valoarea maximă
	73	0,60	0,35	0	1,34

Tabel 4. Nivelele de plumb din aer în zona respiratorie la un grup selecționat de subiecți din diferite locuri de muncă pe categorii de concentrații

Pb în aer - monitorizare personală (mg/mc)	Frecvența	Procent (%)
<0,1	15	20,55
0,1-0,75	13	17,81
>0,75	45	61,64
Total	73	100

Plumbemia s-a determinat la toți cei 161 de subiecți incluși în eșantionul investigat. Valoarea minimă a plumbemiei a fost de 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$, iar valoarea medie de 52,21 $\mu\text{g}/\text{dl}$ cu o deviație standard de 13,79 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (tabel 5). Majoritatea subiecților investigați (87 de subiecți reprezentând un procent de 54,03) s-au încadrat în categoriile de plumbemie 55-65 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (47 de subiecți – 29,19%) și respectiv peste 65 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (40 de subiecți – 24,84%). Cel mai mic număr de subiecți (11 – 6,83 %) s-au încadrat în categoria de plumbemie <30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (tabel 6). Raportat la valoarea de 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ a plumbemiei, valoare care reprezintă limita maxim admisă în mediul ocupațional, doar 37 (22,98%) din subiecții investigați au avut plumbemia sub această valoare, în timp ce restul de 124 (77,01%) au avut plumbemia peste această valoare (tabel 6).

Tabel 5. Plumbemia

Plumbemia	Nr. subiecți	Media	Deviația standard	Valoarea minimă	Valoarea maximă
	161	52,21	13,79	15	65

Tabel 6. Plumbemia pe categorii

Plumbemia ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Frecvența	Procent (%)
<30	11	6,83
30-40	26	16,15
40-55	37	22,98
55-65	47	29,19
>65	40	24,84
Total	161	100

Plumburia s-a determinat la 85 din cei 161 de subiecți incluși în eșantionul investigat. Valoarea minimă a plumburiei a fost de 70,6 $\mu\text{g}/\text{l}$, valoarea medie de 280,16 $\mu\text{g}/\text{l}$ cu o

deviație standard de 194,37 $\mu\text{g/l}$, iar valoarea maximă de 964,3 $\mu\text{g/l}$ (tabel 7). Un procent de 56,47 din subiecții investigați (48 de subiecți) s-au încadrat în categoriile de plumburie sub 150 $\mu\text{g/l}$ (26 de subiecți – 30,59%) și respectiv 200-300 $\mu\text{g/l}$ (22 de subiecți – 25,88%). Cel mai mic număr de subiecți (9 – 10,59%) s-au încadrat în categoria de plumburie 300-400 $\mu\text{g/l}$ (tabel 8). Raportat la valoarea de 150 $\mu\text{g/l}$ a plumburiei, valoare care reprezintă limita maxim admisă în mediul ocupațional, 26 (30,59%) din cei 85 de subiecți la care s-a făcut determinarea, au avut plumburia sub această valoare, în timp ce restul de 59 (69,41%) au avut plumburia peste această valoare (tabel 8).

Tabel 7. Plumburia ($\mu\text{g/l}$)

Plumburia	Nr. subiecți	Media	Deviația standard	Valoarea minimă	Valoarea maximă
	85	280,16	194,37	70,6	964,3

Tabel 8. Plumburia pe categorii

Plumburie	Frecvența	Procent (%)
<150	26	30,59
150-200	11	12,94
200-300	22	25,88
300-400	9	10,59
>400	17	20,00
Total	85	100

La o vârstă mai înaintată, vechime mai mare și concentrații mai mari de plumb în aer la locul de muncă (intensitatea, frecvența și durata expunerii) avem indicator specific și direct al expunerii mai crescute (frecvența mai mare în ultima categorie de plumbemie (peste 65 $\mu\text{g/dl}$), frecvența mai mică în categoria a doua (30-40 $\mu\text{g/dl}$) și a treia (40-55 $\mu\text{g/dl}$) și de asemenea, valori inferioare ale frecvenței în categoriile unu (sub 30 $\mu\text{g/dl}$) și doi față de trei și patru (55-65 $\mu\text{g/dl}$).

Marea majoritate a muncitorilor investigați se situează în a doua categorie de plumburie (peste 150 $\mu\text{g/l}$). Plumburia cu valori crescute ar constitui încă un argument care confirmă faptul că expunerea de foarte lungă durată a condus la încărcarea depozitelor din țesuturile mineralizate care nu mai pot înmagazina noi cantități de plumb, acestea ajungând să se elimine.

9.2 Evaluarea efectelor pe sistemul hematopoetic în expunerea profesională la plumb, la subiecții incluși în eșantionul investigat

Din cei 158 de subiecți la care s-a determinat acidul delta aminolevulinic în urina, cea mai mare parte (102 subiecți, corespunzând unui procent de aproximativ 64%) au prezentat valori ale acestui biomarker de efect situate peste valoarea maxim admisă (sub 10 mg/l) (tabel 9).

Tabel 9. Frecvența distribuției subiecților pe categorii ale acidului delta aminolevulinic

delta ALA (mg/l)	Frecvența	Procent
<=10	56	35,44%
>10	102	64,56%
Total	158	100,00%

Acidul delta aminolevulinic (DALA) determinat în urină, înregistrează valori peste cele considerate a fi corespunzătoare, într-un procent ridicat, în rândul tuturor grupurilor de angajați.

Hemoglobina a înregistrat valori normale (12-16 g/dl) la 19 (82,61%) din cele 23 de persoane de sex feminin investigate (tabel 10).

Tabel 10. Hemoglobina la persoanele de sex feminin – frecvența distribuției subiecților

Hemoglobina (g/dl)	Frecvența	Procent
12-16	19	82,61
<12	4	17,39
Total	23	100,00

În cazul subiecților de sex masculin, hemoglobina a înregistrat valori normale (13-18 g/dl) la 110 (79,71%) din cei 138 de subiecți investigați (tabel 11).

Tabel 11. Hemoglobina la persoanele de sex masculin – frecvența distribuției subiecților

Hemoglobina (g/dl)	Frecvența	Procent
13-18	110	79,71%
<13	28	20,29%
Total	138	100,00%

Hemoglobina înregistrează frecvențe importante sub limita minimă, în cazul majorității grupurilor de angajați investigate.

În general, se poate afirma că efectele merg mână în mână cu expunerea, cu alte cuvinte, cu cât expunerea este mai intensă, frecventă și de lungă durată, cu atât efectele apar mai frecvent în rândul eșantionului investigat.

9.3. Evaluarea valorilor dehidrazei și sintetazei acidului delta aminolevulinic la un eșantion din subiecții investigați

Tabel 12. Valori determinate ale dehidrazei și respectiv sintetazei acidului delta aminolevulinic

Nr.	Caz/control	ALAD (μg/dl)	ALAS (nmol/h/g)
1	control	41,35	0,386
2	caz	26,93	0,421
3	control	25,71	0,628
4	caz	39,00	0,372
5	control	38,00	0,424
6	caz	40,01	0,478
7	control	32,43	0,287
8	control	31,25	0,321
9	control	35,02	0,532
10	control	34,32	0,546
11	caz	36,11	0,622
12	caz	40,12	0,644

Tabelul 12 prezintă valorile determinate pentru două enzime implicate în sinteza hemului și anume dehidraza și respectiv sintetaza acidului deltaaminolevulinic care, precum se observă din tabel, au fost determinate la un eșantion de șapte subiecți dintr-un lot martor și respectiv la un eșantion de cinci subiecți dintr-un lot de cazuri.

Un procent sub 50% din subiecții investigați au avut valorile dehidrazei și respectiv sintetazei acidului delta aminolevulinic în limite normale.

CAP.10. DISCUȚII ȘI CONCLUZII GENERALE

- 1. În cadrul SC SOMETRA SA Copșa Mică au fost investigați 161 de muncitori provenind din nouă secții de producție, având media de vârstă de aproximativ 40 de ani și vechimea în muncă de aproximativ 13 ani;**
- 2. S-au folosit trei metodologii de lucru performante privind:**
 - 📊 determinarea concentrației plumbului din atmosfera locului de muncă – fluorescența în raze X,**
 - 📊 dozimetria – determinarea plumbemiei (votametrie anodica stripata), plumburiei, acidului delta aminolevulinic în urină, număr de hematii, hemoglobină, hematocrit, fier seric, proteine totale, dehidraza și sintetaza acidului delta aminolevulinic,**
 - 📊 prelucrarea statistică a bazei de date prin măsurarea tendinței centrale (valoarea medie și mediana, frecvențe), măsurarea variabilității (interval - valoare minimă și valoare maximă, distribuția percentilelor, varianța, deviația standard, Skewness, Kurtosis); compararea datelor prin testul chi² și testul t; prelucrare avansată prin modelul de regresie lineară univariată și multivariată și prin estimare logistică (regresia logistică univariată și multivariată);**
- 3. Expunerea mai intensă, reflectată prin nivelul plumbului în aer (peste limita admisă în mediul ocupațional de 0,1 mg/m³) și plumbemie (peste 65μg/dl) se regăsește mai frecvent la secțiile aglomerare și electroliză;**

4. **Relația variabile comportamentale (utilizarea dușului la ieșirea din schimb), măsuri tehnicoadministrative (ventilație, curățenie) versus nivelul plumbului în aer la locul de muncă și respectiv nivelul plumbului în organism, apare semnificativă statistic;**
5. **La secțiile cu risc crescut (aglomerare, electroliză) expunerea este urmată de efecte la nivel hematologic (număr de hematii, hematocrit, hemoglobină sub limita minimă a intervalului de normalitate, acidul delta aminolevulinic sub valorile corespunzătoare în condiții de expunere ocupațională) la un număr important din muncitorii secțiilor investigate;**
6. **Procesarea datelor a evidențiat existența unei corelații pozitive și semnificative statistic între biomarkerul de expunere reprezentat de plumbemie și cel de efect reprezentat de acidul delta aminolevulinic și totodată, o corelație negativă și semnificativă statistic între plumbemie și plumburie și alți doi biomarkeri de efect reprezentați de hematocrit și hemoglobină;**
7. **Biomarkerul de efect reprezentat de acidul delta aminolevulinic apare corelat pozitiv și puternic semnificativ statistic cu nivelele de plumb în aer;**
8. **Sub 50% din subiecții investigați au valorile dehidrazei și respectiv sintetazei acidului delta aminolevulinic în limite normale;**
9. **Nivelul valorilor dehidrazei acidului delta aminolevulinic scade în timp ce nivelul valorilor sintetazei acidului delta aminolevulinic crește cu creșterea plumbemiei și respectiv cu creșterea concentrației de plumb în aer;**
10. **Dehidraza și sintetaza acidului delta aminolevulinic ar putea constitui în viitor, indicatori de apreciere a susceptibilității individuale la acțiunea plumbului anorganic;**
11. **Trebuie elaborat și implementat de urgență un program de conformare pe sănătate, cu caracter interdisciplinar și interinstituțional, care să cuprindă măsurile tehnice, organizatorice și medicale prezentate în capitolul “Propuneri”;**

12. Caracterul de noutate al acestei lucrări constă în identificarea și descrierea unei situații privind expunerea ocupațională la plumb, asociată mai frecvent decât menționează literatura de specialitate existentă, cu următoarele:

- a) frecvențe relativ crescute ale angajaților cu deficite de sinteză a hemului,**
- b) asocierea între indicatorii de expunere și indicatorii de efect biologic este întotdeauna prezentă și semnificativă indiferent de modul de abordare a acestei relații (comparații între indicatori la nivel individual și/sau global), ceea ce reprezintă o contribuție majoră a acestei lucrări.**

CAP.11. PROPUNERI

Expunerea muncitorilor de la SOMETRA la potențialii contaminanți toxici din aer, este o problemă serioasă și de profil complex. În această privință, intoxicația cu plumb este cea mai serioasă problemă, întrucât plumbul poate fi acumulat în organismul uman. Rezultatele clinice și de laborator au demonstrat, dincolo de orice dubiu, că expunerea crescută la plumb poate cauza serios, uneori permanent, afectarea stării de sănătate a angajaților.

Informațiile disponibile legate de sănătatea muncitorilor de la SOMETRA, arată necesitatea îmbunătățirii măsurilor de management integrat: sănătate și securitate în muncă și protecția mediului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. ACSH (American Council on Science and Health), Lead and Human Health, 1997
12. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicit. U.S. Department Of Health & Human Services, 1992
13. ATSDR/CDC, Subcommittee report on biological indicators of organ damage. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 1999
14. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Case Studies in Environmental Medicine – Lead toxicity, revision date, october 2000
18. Bardac D., Brezai C., Florescu E., Fodor I., Gurzău E., Marchian D., Muntean C., Obădău C., Resiga E., Szasz A., Selejean R., Vulcu L., Copșa Mică, Elemente de monografie medicală și socială, vol.1, Casa de prese și editura “Tribuna”, Sibiu, 1999
19. Bardac D.I., Stoia M., Resiga E.N., Gurzău E.S., Gurzău A.E., Vulcu L., Obădău C., Frâncu V., Păuncu E.A., Tarsia D., Elemente de medicina muncii și boli profesionale, Sibiu, Editura Mira Design, pp.30, 2003
58. DeSilva P.E., Determination of lead in plasma and studies of its relationship to lead in erythrocytes, Br J Ind Med 38, 209–17, 1981
67. Everson J., Patterson C.C., "Ultra-clean" isotope dilution/mass spectrometric analyses for lead in human blood plasma indicate that most reported values are artificially high. Clin Chem 26:1603-1607, 1980
83. Goering P.L., Metal constitution of metallothionein influences inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase (porphobiligen synthase) by lead, Biochem J 245:339-345, 1987
84. Goering P.L., Mistry P., Fowler B.A., A high affinity lead binding protein attenuates lead inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase: Comparison with a renal lead-binding protein, J Pharmacol Exp Ther 237:220-225, 1986
96. Habal R, Toxicity, Lead, Department of Emergency Medicine, New York Medical College, 2004

- 102.<http://medlib.med.utah.edu/NetBiochem/hi4.htm>
- 103.<http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML>
- 130.Ministerul Muncii și Solidarității Sociale, Ministerul Sănătății și Familiei, Norme generale de protecție a muncii, 2002
- 149.Neamțiu I., Bardac D.I., Gurzău E.S., Evaluarea expunerii la plumb la un grup populațional din mediul ocupațional, Acta Medica Transilvanica, vol.II, nr.2, pag. 99-100, 2006
- 150.Neamțiu I., Bardac D.I., Gurzău E.S., Evaluarea influenței plumbului asupra sintezei hemului în cadrul expunerii profesionale, Acta Medica Transilvanica, vol.II, pag.103-105, 2006
- 162.Ong C.N., Lee W.R., Distribution of lead-203 in human peripheral blood *in vitro*, Br J Ind Med 37:78-84, 1980a
- 163.Ong C.N., Lee W.R., High affinity of lead for fetal hemoglobin, Br J Ind Med 37:292-298, 1980c
- 164.Ong C.N., Lee W.R., Interaction of calcium and lead in human erythrocytes, Br J Ind Med 37:70-77, 1980b
- 175.Raghavan S.R.V., Gonick H.C., Isolation of low-molecular-weight lead-binding protein from human erythrocytes, Proc Soc Exp Biol Med 155:164-167, 1977
- 191.Saryan L.A., Zenz C., Lead and Its Compounds, In Carl Zenz, Occupational Medicine, 3rd ed., pp. 506-541. Mosby, 1994
- 194.Schwartz B.S., Lee B.K., Stewart W., Ahn K.D., Springer K., Kelsey K., Association of δ -aminolevulinic acid dehydratase genotypes with plant, exposure duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers, Am J Epidemiol 142, 738-45, 1995
- 195.Schwartz B.S., Lee B.K., Stewart W., Sithisarakul P., Strickland P.T., Ahn K.D., Springer K., δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype modifies four hour urinary lead excretion after oral administration of dimercaptosuccinic acid, Occup Environ Med 54, 241-6, 1997
- 217.Thornton I., Jones T.H., Sources of lead and associated metals in vegetables grown in British urban soils: uptake from the soil versus air deposition, In:Trace

- Substances in Environmental Health-XVIII, ed. Hemphill, D.D., University of Missouri, Columbia, Missouri, 303-310, 1984
- 218.Thornton I., Rautiu R., Brush S., Lead the facts - An independent report on lead and its industry, London, UK, pp 81-108, 2001
- 219.Tomoda A., Nobel N.A., Lachant N.A., Tanaka K.R., Hemolytic anemia in hereditary pyrimidine 5'- nucleotidase deficiency: nucleotide inhibition of G6PD and the pentose phosphate shunt, *Blood* 60, 1212-8, 1982
- 221.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Air Quality Criteria for Lead. Vol. I of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. EPA-600/8-83/028aF. Available from NTIS, Springfield, VA, PB87-142378, 1986a
- 222.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Determination of reportable quantities for hazardous substances, Code of Federal Regulations. 40 CFR 117, 1986b
- 223.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Air Quality Criteria for Lead. Vol. III of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. EPA-600/8-83/028cF. Available from NTIS, Springfield, VA, PB87-142378, 1986c
- 224.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Air Quality Criteria for Lead. Vol. IV of IV. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. EPA-600/8-83/028dF. Available from NTIS, Springfield, VA, PB87-142378, 1986d
- 225.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Test methods for evaluating solid waste SW-846: Physical/chemical methods. Method Nos. 7420 and 7421. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response, 1986e
- 226.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Air Quality Criteria for Lead: Supplement to the 1986 Addendum. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. EPA-600/8-89/049F, 1990

- 227.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Evaluation of the Potential Carcinogenicity of Lead and Lead Compounds. Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/8-89/045A, 1989a
- 228.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Code of Federal Regulations. 40 CFR 261.5, 1986c
- 229.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Department of Environment and Conservation (NSW), Lead safe, 2001
- 230.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Code of Federal Regulations. 40 CFR 266, Appendices IV and VII, 1991c
- 231.U.S. Environmental Protection Agency, Superfund record of decision (EPA Region 5): Forest waste disposal site, Genesee County, Michigan. PB87-189890, 1986d
- 232.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Technical support document: Parameters and equations used in integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children (v0.99d), EPA/540/R-94/040, PB94-963505, 1994b
- 233.U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Guidance manual for the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. U.S. Environmental Protection EPA/540/R-93/081, PB93-963510, 1994a