

Aparținând grupei metalelor grele, plumbul este un element cunoscut și folosit încă de la începuturile civilizației umane. În zilele noastre continuă a fi utilizat într-o paletă largă de industrii cum sunt cea a armamentului și a explozibililor, a acumulatorilor, în industria chimică sau a ceramicii. Cele mai multe dintre cazurile de intoxicație cu plumb se datorează expunerii ocupaționale la acest toxic.

Județul Sibiu ocupa de ani buni locuri fruntașe în ceea ce privește morbiditatea profesională prin saturnism cronic din România, datorită funcționării întreprinderii de metalurgie neferoasă "Sometra" S.A. din localitatea Copșa Mică. Constituită ca unitate economică la începutul anilor 1940, în prezent aparținând grupului grecesc Mitylineos Holding, întreprinderea are ca profil producerea de plumb și zinc din concentrate miniere, cu valorificarea altor metale însoțitoare. Cu toate măsurile de modernizare din ultimii ani, în secțiile întreprinderii "Sometra" S.A. continuă să existe depășiri importante ale noxei plumb anorganic, care se reflectă într-un număr important de intoxicații profesionale cu plumb și într-un procent important de sechele ale acestei îmbolnăviri.

Efectele plumbului asupra organelor și sistemelor organismului au fost intens studiate de-a lungul timpului, astfel că în prezent sunt recunoscute efectele sale asupra sistemului nervos, cardiovascular, renal, reproducător, alături de mai recente descoperiri privind efectele carcinogene asupra animalelor. Efectele asupra aparatului digestiv au fost sistematizate în sindromul digestiv, cu manifestări cronice sau cronice acutizate de tipul colicii saturnine. În afara acestor manifestări tipice, în saturnismul cronic profesional există un număr important de afecțiuni digestive asociate, fie gastrointestinale, de tipul ulcerului peptic, fie hepatice, de tipul hepatopatiei cronice toxice sau steatozei hepatice. Datele din literatură cu privire la efectele plumbului asupra aparatului digestiv sunt destul de puține și se referă cu precădere la observații rezultate în urma unor experimente pe animale, de aceea am considerat a fi de interes studiul acestor efecte asupra muncitorilor expuși ocupațional la toxic.

Bolile digestive, atât cele gastrointestinale, cât și cele hepatice sunt boli cu determinare plurifactorială în care factori care țin de modul de viață (alimentația, obiceiul de a fuma, de a consuma alcool etc.) se împletesc cu factorii genetici sau infecțioși pentru a produce boala. La muncitorii expuși la plumb este important să cunoaștem și magnitudinea factorului profesional în determinismul bolii digestive, astfel că ne-am propus ca rezultatele studiilor din această lucrare să stea la baza unui program de sănătate care să cuprindă recomandări concrete de supraveghere și control al acestor boli la categoriile cu cel mai înalt risc dintre muncitorii expuși.

Lucrarea de față cuprinde două studii distincte, care au avut obiective diferite. Primul studiu a urmărit explorarea relației dintre expunerea ocupațională la plumb

anorganic și bolile gastrointestinale, respectiv gastroduodenitele cronice și ulcerele peptice cronice. Cel de-al doilea studiu a avut ca obiective cercetarea efectelor plumbului asupra ficatului și a influenței exercitate de către acest toxic asupra sistemelor enzimatice hepatice.

Teza cuprinde un număr de 293 pagini, conținutul ei fiind structurat în 15 capitole. Primele 4 capitole sunt din partea generală și conțin date din literatura de specialitate referitoare la tematica abordată. Următoarele 10 capitole din partea de cercetări personale cuprind studiul despre efectele gastrointestinale, respectiv studiul despre efectele hepatotoxice ale plumbului. Ultimul capitol este un program de sănătate pentru profilaxia bolilor digestive asociate prezente la muncitorii expuși ocupațional la plumb, în care am utilizat datele obținute anterior.

**Capitolul 1** din partea generală cuprinde generalități cu privire la plumb și compușii săi anorganici, profesiunile expuse și reglementările legale în vigoare, dar și date despre expunerea neocupațională la plumb și importanța pentru sănătatea publică.

În **capitolul 2** am sintetizat date cu privire la fiziopatologia intoxicației cu plumb anorganic și date de fiziopatologie a sindroamelor digestive produse de intoxicația cu plumb anorganic. În **subcapitolul 1.1** am abordat tema pătrunderii plumbului în organism, care se face pe cele trei căi: respiratorie, digestivă și transcutanată. Absorbția pe cale respiratorie este foarte periculoasă deoarece plumbul trece direct în circulație, iar absorbția acestuia este practic totală, fie că este vorba de particule metalice, de oxizi, de alți compuși sau de vapori de plumb (1, 2, 3, 4). Gradul de absorbție digestivă a plumbului ingerat depinde de statusul fiziologic al individului expus (vârsta, rația alimentară în general și în particular rația de calciu și fosfor, graviditatea), precum și de caracteristicile fizico-chimice ale compușilor ingerați (mărimea particulelor, solubilitatea, tipul compușilor); plumbul care provine din apă sau alte băuturi se absoarbe mai bine decât plumbul din alimente (5). Absorbția transcutanată de plumb, chiar dacă este posibilă pentru unii compuși organici, în cazul plumbului anorganic este mult mai puțin importantă față de precedentele două căi de absorbție ale toxicului în organism. Practic, dacă pielea este intactă compușii anorganici ai plumbului nu se absorb transcutanat (1,2,4).

În **subcapitolul 2.2.** am prezentat circulația și distribuția plumbului în organism. Plumbul este vehiculat, după absorbție, sub formă de fosfat coloidal sau de difosfoglicerinat de Pb, **fixat în stroma globulară eritrocitară** în proporție de 95-98%, restul de 2-5% fiind distribuit în plasmă. Astfel, în fazele timpurii ale expunerii la plumb plumbemia crește rapid și devine un indicator sensibil al absorbției recente (6, 7, 8). Ulterior, prima depozitare a fracțiunii difuzibile plasmatice este la nivelul organelor

parenchimotoase. Dintre acestea, cea mai importantă depunere se face în **ficat**, organ care, via vena portă, este primul expus după absorbția enterală a toxicelor (tabel nr.1).

**Tabel nr.1**

***Depunerea primară: nivelul relativ de plumb care se depune în organele parenchimotoase***

Organe sau țesuturi	Cantitatea relativă de plumb depozitată
<b>Ficat</b>	<b>33%</b>
Muschii striți	18%
Pielea	16%
Țesutul conjunctiv	11%
Țesut adipos	6,4%
Rinichii	4%
Plămâni	4%
Aorta	2%
Creierul	2%
Alte țesuturi	Sub 1%

***După Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR), 2005(1)***

Depunerea secundară a plumbului este la nivelul spongioasei oaselor, de unde mai poate fi mobilizat, iar depunerea definitivă a plumbului este în compacta oaselor, de unde nu mai poate fi mobilizat.

În **subcapitolele 2.3. și 2.4.** am analizat aspecte legate de metabolizarea și eliminarea plumbului anorganic, care se realizează prin rutele principale reprezentate de urină și fecale; rutele minore de excreție sunt transpirația, saliva, părul și unghiile, laptele matern. În **subcapitolul 2.5.**, intitulat mecanisme de toxicitate a plumbului, am prezentat aceste mecanisme separate pentru fiecare din aparatele și sistemele organismului asupra cărora acest toxic acționează. Indiferent de țesutul țintă asupra căruia se manifestă toxicitatea, dovezile despre **implicarea radicalilor liberi în fiziopatologia intoxicației saturnine** sunt în creștere (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Dintre produșii rezultați în urma alterării biosintezei hemului, acidul aminolevulinic pare a avea un rol central în acest sens, fiind implicat în promovarea peroxidării lipidice, eliberarea fierului din feritină, creșterea metabolismului glicolitic, influențarea activității superoxid dismutazei eritrocitare și cea a glutatation peroxidazei. În **subcapitolul 2.6.**, date de fiziopatologie a efectelor gastrointestinale și hepatice produse de intoxicația cu plumb anorganic, am analizat separat sindroamele digestive prezente în intoxicația cu plumb, respectiv

pseudoabdomenul acut toxic (20) sau colica saturnină, dar și alte efecte gastrointestinale asociate intoxicației cu plumb anorganic: gastrite și duodenite cronice, ulcere peptice cronice. Plumbul cauzează creșterea generării de radicali liberi, care, în lipsa formării de antioxidanți, lipsă deasemenea indusă de expunerea la plumb, au determinat apariția leziunilor inflamatorii la nivelul stomacului la șobolanii intoxicați cu plumb prin apa de băut (21). Plumbul induce scăderea activității unor sisteme enzimatic (superoxid dismutaza, catalaza), precum și depleția de oxid nitric la nivelul mucoasei gastrice, ceea ce predispune stomacul la un impact crescut al radicalilor liberi produși via peroxidare lipidică, cu apariția leziunilor inflamatorii la acest nivel. În ceea ce privește efectele hepatice ale plumbului, ca și ale altor metale grele, acestea se datorează în primul rând acțiunii lor antienzimatic. Plumbul influențează funcția de detoxifiere a ficatului, enzimele de fază I (enzimele din sistemul citocromilor) și de fază II (de tipul glutatation S transferaza, NADPH, glutatationperoxidaza și glutatation reductaza), determină injuria țesutului hepatic, oglindită de creșterea enzimelor de hepatocitoliză și influențează funcția metabolică a ficatului, respectiv *metabolismul lipidic* (cu creșterea nivelului de colesterol total, atât în ficat cât și în sânge (22) și creșteri dependente de doza de plumb a trigliceridelor (23)), *metabolismul proteinelor* (cu hipoproteinemie și hipoalbuminemie prin influențarea capacității ficatului de a încorpora aminoacizii în proteine (24)), *metabolismul hemului* (cu inhibarea producerii de hemoglobină și anemia saturnină, o entitate clinică bine documentată), *metabolismul fierului* (prin inhibarea transferinei la nivel reticulocitar și hepatocitar) *metabolismul oxidativ în ficat* (stimulează peroxidarea lipidică la nivelul ficatului, concomitent cu inhibarea enzimelor antioxidante ca superoxid dismutaza, catalaza, glutatationperoxidaza, glutatation reductaza (9, 25), creșterea de lipoperoxid și a altor oxidanți și induce expresia unor mediatori ai citokinelor, cum este factorul de necroză tumorală (TNF alfa); acești mediatori sunt asociați cu un important declin al concentrației intracelulare de ATP în hepatocite (26) și cu distrucții oxidative ale ADN ului și apoptoză a hepatocitelor (27)).

**Capitolul 3** abordează tabloul clinic al intoxicației cu plumb anorganic (tabel 2) și, cu precădere, aspectele clinice legate de sindromul digestiv din intoxicația cu plumb, cu manifestările sale acute și cronice (în **subcapitolul 3.5**).

**Tabel nr.2**

***Semne și simptome asociate toxicității plumbului în funcție de nivelul expunerii***

Nivelul expunerii		
Ușoară	Medie	Severă
Mialgii Iritabilitate Parestezii Astenie ușoară	Cefalee Tremor Grețuri, vărsături Astenie generalizată	Encefalopatie Neuropatie motorie Convulsii Coma

Dureri abdominale intermitente Letargie	Dureri abdominale difuze Scădere în greutate Pierderea libidoului Constipație	Colica abdominală Oligurie
---	--	-------------------------------

**Sursa: Staudinger K.C., Roth VS, Occupational lead poisoning, 1998 (28)**

**Capitolul 4**, intitulat „Afecțiuni digestive asociate intoxicației cu plumb anorganic”, tratează asocierile care există între expunerea cronică la plumb și afecțiuni ale tubului digestiv: gastrite, duodenite și colite, ulcer gastric și duodenal, afectarea ficatului și a pancreasului. Existența **gastritei saturnine** este afirmată de unii autori pe baza studiilor experimentale și gastroscopice. În cursul intoxicației secreția și motilitatea gastrică sunt modificate prin creșterea tonusului vagal, urmată de creșterea secreției acide (29). **Ulcerul gastric și ulcerul duodenal** reprezintă un spectru de afecțiuni cu etiopatogenie complexă având ca rezultat final autodigestia mucoasei gastrice sau duodenale de către secreția clorhidropeptică (30). Determinarea bolii este plurifactorială (31,32), în apariția sa, pe lângă factorii genetici, infecțioși (HP), stresul oxidativ, intervenind și factori de mediu: fumatul, consumul de alcool, alimentația, unele medicamente (AINS) și stresul. Asocierea expunerii la plumb ar putea reprezenta încă un factor de risc, date fiind observațiile privind acțiunea de creștere a stresului oxidativ indusă de plumb, dar și acțiunea sinergică alcool-plumb (3, 33, 34). Și **hepatopatia toxică** din intoxicația cronică cu plumb are un mecanism de apariție strâns legat de consumul concomitent de alcool, cu care plumbul acționează sinergic. Unii compuși ai plumbului provoacă experimental leziuni hepatice de tipul **degenerescenței grase a ficatului**, explicabilă dacă avem în vedere rolul pe care *peroxidarea lipidică* l-ar juca în producerea unor intermediari potențial toxici, care ar induce la rândul lor un răspuns inflamator în țesutul hepatic, cu apariția steatohepatitei non alcoolice, plumbul fiind un toxic care crește această peroxidare a lipidelor la nivel hepatic.

În **Partea de cercetări personale** am studiat două categorii de afecțiuni digestive care pot fi asociate cu intoxicația cronică cu plumb anorganic: afecțiunile gastroduodenale și afecțiunile hepatice. Cercetarea a fost efectuată separat pentru aceste entități clinice și a fost structurată în două părți distincte. Primul dintre studii este intitulat „Cercetări privind afecțiunile gastroduodenale la pacienții cu expunere ocupațională la plumb anorganic”, iar cel de-al doilea este intitulat „Cercetări privind efectele hepatotoxice ale expunerii ocupaționale la plumb anorganic”. La finalul celor două studii partea de discuții și de concluzii finale a fost abordată unitar, într-un singur capitol.

**Studiul I. Cercetări privind afecțiunile gastroduodenale la pacienții cu expunere ocupațională la plumb anorganic**

În **capitolul 5** am prezentat ipoteza de lucru, care pleacă de la premiza că datorită proprietăților, toxicocineticii și mecanismelor fiziopatologice de acțiune, plumbul poate deveni un factor etiologic favorizant pentru apariția bolii ulceroase acționând atât prin augmentarea agresiunii clorhidropeptice asupra mucoasei, cât și prin influențarea mecanismelor care constituie cele trei bariere de apărare ale mucoasei digestive.

Scopul acestui studiu este obținerea unor rezultate care să stea la baza realizării unui program de sănătate privind reducerea riscului de apariție a bolilor digestive asociate intoxicației cronice cu plumb, în cadrul căruia controlul periodic al stării de sănătate a muncitorilor expuși să cuprindă recomandări concrete de evaluare a bolilor stomacului și duodenului în funcție de riscurile constatate.

Obiectivele studiului au fost:

- Stabilirea prevalenței afecțiunilor stomacului și duodenului la persoanele cu expunere ocupațională la plumb anorganic în comparație cu un lot martor.
- Evaluarea relației dintre expunerea ocupațională la plumb anorganic și apariția bolilor stomacului și duodenului.

Materialul de studiu (**capitolul 6**) a fost reprezentat de un lot de studiu selectat dintre persoane angajate ale întreprinderii „Sometra” Copsa Mică, care în perioada ianuarie 2005- septembrie 2008 au fost spitalizate în compartimentul de Boli Profesionale al Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu **cu diagnosticul de intoxicație cronică cu plumb anorganic** și un lot martor, selectat dintre angajații întreprinderii Independența S.A. Sibiu, care aparține ramurii industriei constructoare de mașini și care nu au avut expunere la plumb la locul de muncă.

În intervalul menționat, un număr de **270 de internări** efectuate la Spitalul Clinic Jud. de Urgență Sibiu au avut coduri de diagnostic principal (T56.0-Plumb și compușii săi și Y96-Afecțiuni legate de condițiile de muncă) care atestă faptul că persoanele respective au prezentat semne ale intoxicației cronice cu plumb la locul de muncă.

Dintre aceștia a fost selectat un lot de studiu format din **162 de pacienți** internați cu saturnism cronic profesional care au provenit exclusiv de la Sometra Copșa Mică, luând în considerare o singură internare la persoanele care în intervalul studiat au avut mai multe internări în spital.

Având în vedere că studiul de față nu și-a propus evaluarea efectelor alcoolului în apariția bolilor digestive, am formulat criterii stricte (anamnestice, clinice și paraclinice) pentru eliminarea consumatorilor cronici de alcool, ceea ce a dus la selectarea în lotul de studiu numai a consumatorilor moderați, a celor ocazionali și a abștinenților față de consumul de alcool. Astfel, **lotul de studiu** s-a redus la un număr de **124 de pacienți**. Acești pacienți provin din secții cu profil productiv, cu grade diferite de poluare cu plumb a locului de

muncă, la care expunerea la toxic a fost evaluată prin probele biotoxicologice **plumburie și acid delta aminolevulinic urinar**.

Din lotul de studiu am selecționat un număr de **37 de pacienți** al căror loc de muncă a fost în secțiile cu cel mai înalt grad de poluare (Furnal, Aglomerare, Electroliză și Mentenanță) și la care probele biotoxicologice au fost completate prin efectuarea **plumbemiei**. Acesta a constituit **sublotul mic de studiu**, comparabil cu lotul mare de studiu în privința variabilelor vârstă, vechime în muncă, consum de alcool și de țigarete, precum și în privința prevalenței bolilor digestive asociate.

Intreprinderea martor are un număr de **398 de angajați**, dintre care, pe baza unor criteriilor de admitere bine definite, descrise în **subcapitolul 6.1.**, am selecționat un număr de **215 persoane** care lucrează în sectoare cu profil productiv și care au constituit **lotul martor**.

Metodologia de lucru, descrisă în **subcapitolul 6.2.**, a inclus mai multe determinări, realizate prin metode performante:

**- Determinarea plumbului anorganic din atmosfera locurilor de muncă**

Determinarea plumbului prin monitorizarea în puncte fixe s-a realizat prin aspirația aerului cu ajutorul unei pompe tip Gilian, utilizând un ansamblu format din filtru tip Milipore, un ciclon metalic (model pDR-GK2.05) și un rotametrul. Concentrația de plumb din aerul recoltat s-a determinat prin tehnica fluorescenței în raze X (XRF).

**- Determinarea plumbemiei**

Determinarea plumbemiei s-a efectuat utilizând tehnica voltametriei anodice stripate. Această metodă determină nivelul de plumb dintr-o probă de sânge capilar, proba obținându-se facil prin puncția degetului. Citirea se face pe aparatul Lead Care System.

**- Determinarea plumburiei**

Determinarea plumburiei s-a realizat din proba de urină emisă spontan. Metoda folosită este cea spectrofotometrică (spectrofotometrul UV-VIS), principiul metodei fiind extracția cu ditizonă cu care plumbul formează un complex de culoare roșie.

**- Determinarea acidului delta aminolevulinic urinar**

Acidul delta aminolevulinic urinar a fost determinat prin metoda rapidă de dozare spectrofotometrică (spectrofotometrul UV-VIS), al cărei principiu este reacția de condensare cu acetil acetona rezultând un complex pirolic, care se colorează în roșu cu reactiv Ehrlich.

**- Determinarea unor indicatori hematologici: hemoglobina și hematocritul**

Pentru aprecierea valorilor hemoglobinei și hematocritului s-a efectuat hemoleucograma pe analizor automat hematologic - aparat Cobas Mira.

După aceste determinări, metodologia de lucru a constatat în următoarele coordonate principale:

- **Caracterizarea unităților economice luate în studiu**
- **Studiul corelațiilor existente între indicatorii de expunere și cei de efect biologic la lotul de studiu**
- **Analiza morbidității prin ulcer gastric și duodenal la întreprinderea Sometra S.A. comparativ cu morbiditatea în România și în județul Sibiu**
- **Analiza morbidității prin afecțiuni gastroduodenale la lotul de studiu comparativ cu lotul martor**
- **Analiza relației dintre ulcerul gastric și duodenal și expunerea ocupațională la plumb**
- **Analiza factorilor de risc pentru ulcerul gastric și duodenal la lotul martor**
- **Analiza relației dintre gastroduodenita cronică și expunerea ocupațională la plumb**
- **Analiza factorilor de risc pentru gastroduodenita cronică la lotul martor.**

**Metodologia prelucrării statistice a datelor:** pentru realizarea bazei de date s-a utilizat programul Excel. Aceste date au fost ulterior exportate în programul Medcalc, care a fost folosit pentru prelucrarea statistică primară și avansată. Graficele s-au realizat atât în programul Excel, cât și în Medcalc. Analiza statistică primară a urmărit: măsurarea tendinței centrale (media aritmetică, mediana) și măsurarea variabilității (valoarea minimă și maximă, intervalul de valori, deviația standard). Analiza statistică avansată s-a realizat pentru datele care au avut semnificație statistică la analiza primară și am utilizat în acest scop testul regresiei liniare multiple pentru a testa o variabilă dependentă în funcție de mai multe variabile independente cantitative și regresia logistică pentru a testa legătura dintre variabile dependente dihotomice (prezența sau absența bolii) și mai multe variabile independente care pot influența această boală. Oricare ar fi fost metoda de analiză, diferențele sau rezultatele au fost testate și interpretate prin valoarea P ("P value"), considerând cu semnificație statistică nivelul P mai mic de 0,05.

**Caracterizarea unităților economice luate în studiu** a făcut obiectul **capitolului 7**, aici fiind prezentate date generale, fluxul tehnologic, date despre noxa plumb anorganic și spitalizările pentru saturnism cronic profesional de-a lungul timpului în cazul întreprinderii Sometra SA, precum și date generale, fluxul tehnologic și noxe identificate pe locuri de muncă în cazul întreprinderii Independența SA. În același capitol am efectuat o analiză a morbidității prin boli cronice la cele două întreprinderi, care a evidențiat un procent important de boli digestive la Sometra SA.

În **capitolul 9** am prezentat **rezultatele** investigațiilor și ale analizei statistice efectuate.

**Rezultatele determinărilor de plumb anorganic în atmosfera locurilor de muncă de la întreprinderea Sometra S.A. prin monitorizare în puncte fixe (subcapitolul 9.1)** au evidențiat depășiri importante ale valorilor maxime admise pentru plumbul anorganic, în toate secțiile productive ale întreprinderii.

În secția Aglomerare valoare medie a plumbului a fost de  $2,84\text{mg}/\text{m}^3$  cu o deviație standard de  $4,26\text{mg}/\text{m}^3$ , cu maxima de  $14,25$  și minima de  $0,11\text{mg}/\text{m}^3$ . Se poate aprecia că în secția Aglomerare valorile admise ale plumbului în atmosfera locului de muncă sunt depășite în medie de peste 28 de ori.

Valoarea medie a determinărilor plumbului prin monitorizare în puncte fixe în secția Furnal a fost de  $1,93\text{ mg}/\text{m}^3$  cu o deviație standard de  $2,08\text{ mg}/\text{m}^3$ , deci media depășește concentrația admisă de plumb în aerul locului de muncă de cca 19 de ori. Valorile extreme ale intervalului de valori au fost maxima de  $4,74\text{mg}/\text{m}^3$  și minima de  $0,1\text{mg}/\text{m}^3$ .

În secția Electroliză valoarea medie a determinărilor plumbului prin monitorizare în puncte fixe a fost de  $0,52\text{ mg}/\text{m}^3$  cu o deviație standard de  $0,7499\text{ mg}/\text{m}^3$ ; concentrațiile admise de plumb în aerul locului de muncă sunt depășite în medie de peste 5 de ori. Valoarea maximă a determinărilor a fost de  $2,34\text{mg}/\text{m}^3$ , iar valoarea minimă a fost de  $0,09\text{ mg}/\text{m}^3$ .

La Rafinare valoarea medie a determinărilor plumbului prin monitorizare în puncte fixe a fost de  $0,3150\text{ mg}/\text{m}^3$  cu o deviație standard de  $0,0495\text{mg}/\text{m}^3$ , deci se depășesc concentrațiile admise de plumb în aerul locului de muncă de peste 3 ori.

În sectorul Mentenanță monitorizarea în puncte fixe pentru plumbul anorganic relevă depășiri importante ale limitelor admise și pentru acest sector, valoarea medie a determinărilor fiind de  $3,9375\text{ mg}/\text{m}^3$  cu o deviație standard de  $7,2389\text{ mg}/\text{m}^3$ , depășind de cca 39 de ori limita admisă. Valoarea maximă a fost de  $14,79\text{mg}/\text{m}^3$ , iar valoarea minimă de  $0,11\text{mg}/\text{m}^3$ .

**Rezultatele analizei indicatorilor de expunere și de efect biologic (subcapitolul 9.2).**

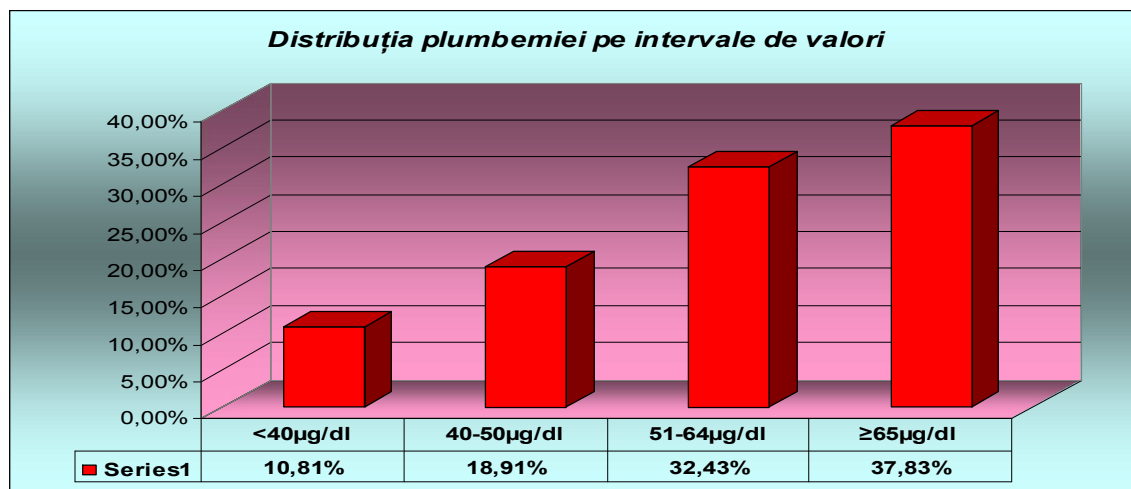
Nivelul mediu al **plumbemiei** (Pbs) la subplotul de studiu a fost de  $56,08\pm 11,14\text{ }\mu\text{g}/\text{dl}$ , valoarea minimă fiind de  $32,7\text{ }\mu\text{g}/\text{dl}$ , iar cea maximă de  $65\text{ }\mu\text{g}/\text{dl}$ . Distribuția valorilor pe intervale este redată în figura nr.1. În tabelul nr.3 sunt redate plumbemiile pe secții.

**Tabel nr.3**

**Valorile medii ale plumbemiei pe secții la întreprinderea Sometra S.A.**

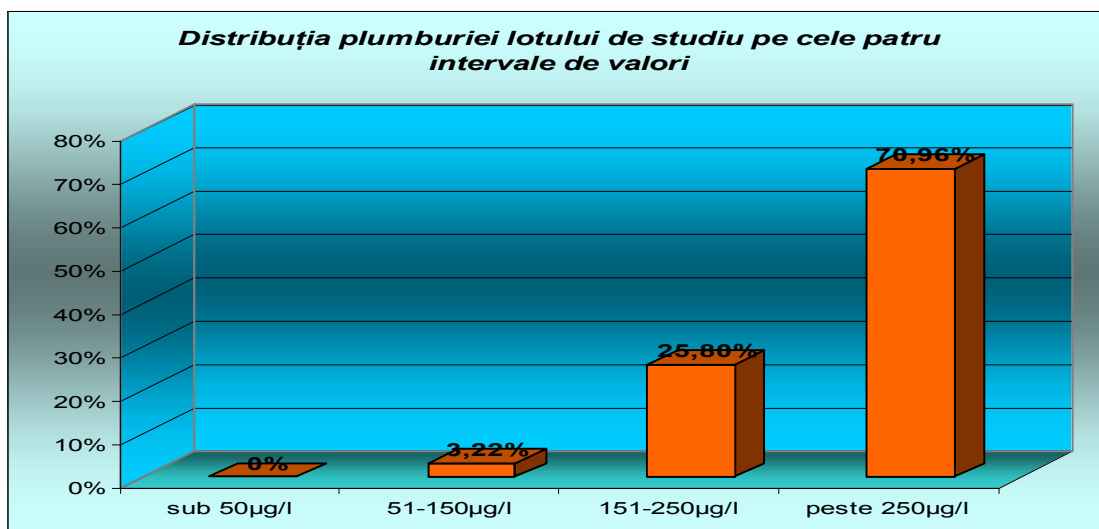
Secția	Media plumbemiei $\mu\text{g}/\text{dl}$	Deviația standard $\mu\text{g}/\text{dl}$
Furnal	59,08	9,98

Aglomerare	57,77	9,54
Mentenanță	54,03	11,93
Electroliză	50,13	14,88



**Fig. nr.1 Distribuția plumbemii la sublotul de studiu**

Valoarea medie a **plumburiei** (Pbu) spontane la lotul de studiu a fost de  $338,27 \pm 139,79$  µg/l, peste 70% dintre pacienți având valori de peste 250 µg/l. Distribuția valorilor plumburiei pe intervale de valori este prezentată în figura nr.2.



**Fig. nr.17. Frecvența relativă a plumburiei subiecților lotului de studiu în cele patru intervale de valori**

În tabelul nr. 4 sunt prezentate mediile plumburiilor pe secții.

**Tabel nr.4**

**Valorile medii ale plumburiei pe secții**

Secția	Media plumburiei µg/l	Deviația standard µg/l
Furnal	369,12	154,71

Aglomerare	325,24	107,85
Mentenanță	323,87	145,78
Electroliză	294,71	82,09
Rafinare	291,00	206,34

Rezultatele determinărilor de **acid delta aminolevulinic urinar (D-ALA)** au evidențiat o valoare medie a D-ALA la lotul de studiu de  $25,37 \pm 14,10$  mg/l, în tabelul nr.5 fiind prezentate valorile medii ale D-ALA pe secții.

**Tabel nr.5**

**Valorile medii ale acidului delta aminolevulinic urinar pe secții**

Secția	Media D-ALA mg/l	Deviația standard mg/l
Furnal	27,25	14,46
Aglomerare	26,94	15,95
Mentenanță	22,44	14,06
Electroliză	24,13	9,5
Rafinare	16,4	14,26

Rezultatele determinărilor unor **indicatori hematologici** au evidențiat că peste 50% din lotul de studiu prezenta anemie, valoarea medie a **hemoglobinei (Hb)** fiind de  $12,52 \pm 1,84$  g/dl, iar a **hematocritului (Ht)** de  $36,73 \pm 5,77$  %.

**Corelații existente între indicatorii de expunere și cei de efect biologic la lotul de studiu.**

Corelațiile cu semnificație statistică pe care le-am identificat la lotul de studiu sunt centralizate în tabelul nr.6. Corelațiile dintre cei doi indicatori de expunere, sau dintre plumburie și acidul delta aminolevulinic urinar se mențin și dacă se face ajustarea pentru vechimea în muncă, prin regresie liniară multiplă.

**Tabel nr.6**

**Corelații semnificative statistic între indicatorii de expunere, cei de efect biologic și vechimea ocupațională la lotul de studiu**

Corelația	P	Mărime lot (N)
Pbu - D-ALA	<0,0001	124
Vechime în muncă - Pbu	0,007	124
Pbs - Pbu	0,0251	37

Între valorile hemoglobinei sau ale hematocritului și cele ale plumburiei spontane, respectiv ale plumbemiei, există o relație de corelație inversă (plumburii / plumbemii mari corespund la valori mici ale Hb și Ht), dar fără semnificație statistică la lotul luat în studiu. Nu am identificat corelații semnificative între indicatorul de efect biologic D-ALA și nivelul plumbemiei.

**Rezultatele analizei morbidității prin ulcer gastric și duodenal la întreprinderea Sometra Copșa Mică comparativ cu morbiditatea prin ulcer gastric și duodenal în România și în județul Sibiu (subcapitolul 9.3)**

Analiza efectuată a evidențiat că există o diferență între morbiditatea prin ulcer în întreprinderea Sometra Copșa Mică comparativ cu morbiditatea din județul Sibiu și din România, în sensul că prevalența maladii ulceroase este mai mare la angajații expuși la plumb din această întreprindere decât în județul Sibiu sau în țară (tabel nr.7) și tendința prevalenței acestei boli este în creștere, ajungând în 2007 la 2,29%.

**Tabel nr. 7**

**Prevalența cazurilor de ulcer peptic în România, în județul Sibiu și la întreprinderea Sometra Copșa Mică în anul 2005**

	Prevalența ulcerului peptic în România	Prevalența ulcerului peptic în județul Sibiu	Prevalența ulcerului peptic în întreprinderea Sometra Copșa Mică
An 2005	1,346%	1,627%.	1,836%

**Rezultatele analizei morbidității prin afecțiuni gastroduodenale la lotul de studiu, comparativ cu lotul martor (subcapitolul 9.4)**

**Vârsta** medie a lotului de studiu a fost de 41,54±7,3 ani, iar cea a lotului martor de 41,66 ±7,11 ani. Din acest punct de vedere nu există diferențe semnificative statistic (test t Student, valoarea P=0,877). Lotul cazurilor a fost format în proporție de 98,39% din bărbați și 1,61% femei, în timp ce lotul martorilor a inclus bărbați în proporție de 98,14% și femei în proporție de 1,86%. **Vechimea** medie la locul de muncă a celor două loturi a fost de 16,53±6,77 ani pentru lotul de studiu și de 17,49±7,20 ani pentru martori. Diferența dintre aceste valori nu este semnificativă statistic (test t Student, P=0,2247). La membrii lotului de studiu o proporție de 33,06% sunt nefumători, în timp ce restul de 66,93% sunt fumători ai unui număr variabil de țigări pe zi. În lotul martorilor procentul nefumătorilor este mai mare, de 39,53%, în timp ce fumătorii sunt în proporție de 60,46%. Diferența dintre numărul de fumători la cele două loturi, analizată prin testul chi square nu este semnificativă statistic (P=0,2843). În ceea ce privește consumul de alcool, **persoanele abstinente din lotul martor** sunt în procent de cca 19%, iar diferența față de **abstinenții din lotul de studiu** (cca 16%) nu este semnificativă statistic (test chi square, P=0,5946), astfel că, din acest punct de vedere **cele două loturi sunt comparabile**.

În lotul de studiu un procent de 6,45% din cazuri au fost diagnosticate cu absorbție crescută de plumb, restul de 93,54% având saturnism cronic profesional în diferite stadii de gravitate. Manifestările tipice acute ale sindromului digestiv, reprezentate de **colica**

**saturnină** au fost prezente în procent de **40,32%** (50 de cazuri), iar cea cronică, **lizereul gingival Burton**, a fost descris la un procent de **27,42%** dintre cazuri (34 pacienți). În tabelul nr.8 am centralizat nivelul indicatorilor de expunere și de efect biologic la pacienții cu și fără sindrom digestiv tipic saturnismului cronic.

**Tabel nr.8**

***Indicatorii de expunere și de efect biologic la pacienții cu sindrom digestiv prezent și la cei fără sindrom digestiv***

	Colică saturnină prezentă		Colică saturnină absentă		P (test t Student)	Lizereu gingival prezent		Lizereu gingival absent		P (test t Student)
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
<b>Plumbemia</b> (μg/dl)	58,97	8,52	53,62	12,65	0,1476	58,06	12,65	55,24	11,74	0,4894
<b>Plumburia</b> (μg/l)	366,21	143,6	319,7	134,64	<b>0,0693*</b>	358,31	133,20	331,03	142,03	0,3339
<b>D-ALA</b> (mg/l)	32,45	16,59	20,59	9,62	<b>&lt;0,0001</b>	29,27	15,84	23,90	13,18	<b>0,0583*</b>

\*tendință de semnificație statistică

La lotul de studiu, din totalul de 27 de cazuri de afecțiuni digestive gastrointestinale asociate (12 gastroduodenite și 15 ulcere peptice cronice - 13 duodenale și 2 gastrice), 17 cazuri (63% dintre ele) acompaniază manifestări tipice, acute sau cronice ale saturnismului cronic: 6 dintre ele acompaniază colicile saturnine, 5 lizereul gingival și alte 6 colici și lizereu. Doar 10 dintre cazuri (adică 37%) apar în afara sindromului digestiv tipic, ca manifestări asociate intoxicației cronice cu plumb. La lotul martor, am identificat prin studiul dosarelor medicale un număr total de 20 de afecțiuni gastroduodenale, dintre care 7 gastroduodenite cronice și 13 cazuri de ulcer, toate duodenale. Analiza riscului (odds ratio) de apariție a bolii digestive la lotul de studiu a relevat rezultatele centralizate în tabelul nr.9.

**Tabel nr. 9**

***Riscul de apariție al bolilor stomacului și duodenului la lotul de studiu comparativ cu lotul martor***

Tipul afecțiunii	Odds ratio	95% interval confidență
Boli ale stomacului și duodenului	<b>2,7139</b>	<b>1,4491 – 5,0826</b>
Ulcerul gastric și duodenal	<b>2,1383</b>	0,9818 – 4,6571
Gastroduodenita cronică	<b>3,1837</b>	<b>1,2189 - 8,3152</b>

**Se constată că există un risc semnificativ de apariție a bolii stomacului și duodenului la lotul cu expunere la plumb anorganic, comparativ cu lotul neexpus la**

plumb, risc care este important pentru gastroduodenitele cronice și pentru ulcer. Frația etiologică profesională este de 53,05% pentru ulcerul cronic și de 68,55% pentru gastroduodenitele cronice.

Am constatat că ulcerul apare la o vechime în muncă mai mică la lotul expus la plumb (19,66±5,28 ani), diferența față de lotul martor, neexpus la plumb (23,46±5,15 ani), apropiindu-se de pragul de semnificație statistică (P = 0,0665). Nu am identificat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, consumul ocazional și moderat de alcool și obiceiul de a fuma la persoanele cu ulcer din lotul expus la plumb față de persoanele cu ulcer din lotul neexpus la plumb. Deasemenea, nu există diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, vechimea ocupațională, consumul ocazional și moderat de alcool și obiceiul de a fuma la persoanele cu gastroduodenită cronică din lotul expus la plumb față de persoanele cu această afecțiune din lotul neexpus la plumb.

#### **Rezultatele analizei relației dintre ulcerul gastric și duodenal și expunerea ocupațională la plumb (subcapitolul 9.5)**

Nivelul mediu al *plumbemiei și al plumburiei* este mai mare la cazurile cu ulcer (tabel nr.10), indicatorii de efect biologic (D-ALA, Hb, Ht) neavând valori semnificativ statistic diferite la cele două categorii de pacienți.

#### **Tabelul nr.10**

#### **Comparație între plumbemii și plumburii la subiecții cu ulcer peptic și la cei fără ulcer peptic**

	Pacienți cu ulcer	Pacienți fără ulcer	P
<b>Plumbemia (μg/dl)</b>	61,90±6,93	55,17±11,47	<b>0,0914*</b>
<b>Plumburia (μg/l)</b>	411,83±135,47	328,15±137,92	<b>0,0291</b>

*\*tendință de semnificație statistică*

Corelațiile între ulcerul peptic și indicatorii de expunere sunt centralizate în tabelul 11.

#### **Tabel nr.11**

#### **Analiza statistică privind relația dintre ulcerul peptic și indicatorii de expunere**

Corelația studiată	Mărimea lotului (N)	Coeficient de corelație Spearman (rho)	Nivel de semnificație statistică (P)	95% interval confidență pentru rho
<b>Ulcer - plumbemie</b>	37	0,289	<b>0,0826*</b>	-0,038 la 0,561
<b>Ulcer - plumburie</b>	124	0,215	<b>0,0173</b>	0,040 la 0,377

*\*tendință de semnificație statistică*

Nu am găsit o asocieri semnificative statistic între prezența ulcerului peptic și valorile indicatorului de efect biologic acid delta aminolevulinic urinar, ale hemoglobinei sau hematocritului.

Pentru a detalia relația ulcer – nivel al indicatorilor de expunere am utilizat nivele prag ale acestora, cel de peste 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , peste 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$  și cel mai mare sau egal cu 65 $\mu\text{g}/\text{dl}$  pentru plumbemie, respectiv cel de 150 și 250 $\mu\text{g}/\text{l}$  pentru plumburie. Aplicând testul regresiei logistice am constatat că **la persoanele fumătoare, cu vârsta de peste 45 de ani și la vechimi ocupaționale care depășesc 15 ani plumbemia cu valori mai mari sau egale cu 65  $\mu\text{g}/\text{dl}$  este un factor care crește riscul de apariție a bolii ulceroase; acest risc (OR=13,94) este apropiat de pragul de semnificație statistică (P=0,061). Deasemenea, la marii fumători în vârstă de peste 50ani, riscul de ulcer peptic este semnificativ pentru persoanele cu nivele ale plumburiei de peste 250  $\mu\text{g}/\text{l}$  (OR=8,22, P=0,0508) și cu vechime a expunerii ocupaționale la plumb de peste 15 ani (OR=4,85, P=0,0502).**

**Rezultatele analizei factorilor de risc pentru ulcer gastric și duodenal la lotul martor (subcapitolul 9.6)**

La lotul martor există o corelație pozitivă semnificativă statistic între **ulcerul peptic și vârstă (P=0,0010)**, precum și între **ulcerul peptic și vechimea în muncă (P=0,0013)**. Corelațiile cu consumul de alcool și cu fumatul sunt ne semnificative statistic. Deasemenea, la lotul martor la subiecții fumători și cu vechimea în muncă de peste 15 ani, cel mai important risc pentru apariția ulcerului peptic este legat de **vârsta peste 45 de ani a subiecților, acest risc fiind semnificativ statistic (P=0,040)**; la subiecții fumători în vârstă de peste 50 de ani riscul cel mai important de ulcer peptic este legat de **vechimea ocupațională de peste 15 ani; acest risc are tendință de semnificație statistică (P=0,069)**.

**Rezultatele analizei relației dintre gastroduodenita cronică și expunerea ocupațională la plumb (subcapitolul 9.7)**

Nu am identificat diferențe semnificative statistic între nivelul indicatorilor de expunere și ai celor de efect biologic la pacienții cu gastroduodenită cronică în comparație cu cei fără această boală din lotul de studiu. Deasemenea, nu am identificat asocieri semnificative între prezența gastroduodenitei cronice și expunerea ocupațională la plumb, măsurată prin indicatorii de expunere plumbemie și plumburie și cei de efect biologic, acidul delta aminolevulinic urinar, hemoglobina și hematocritul. **Un risc de gastroduodenită cu tendință de semnificație statistică (P=0,0907) există la persoanele cu vârsta de peste 45 ani și vechimi ale expunerii ocupaționale la plumb de peste 15 ani, la care plumbemia atinge sau depășește pragul de 65 $\mu\text{g}/\text{dl}$ . La persoanele cu vârsta de peste 50 de ani și vechimi ocupaționale de peste 15 ani riscul de gastroduodenită se corelează mai degrabă cu consumul moderat de alcool (OR=3,45, P=0,069) decât cu expunerea la plumb măsurată prin nivelul plumburiei.**

## **Rezultatele analizei factorilor de risc pentru gastroduodenita cronică la lotul martor (subcapitolul 9.8)**

Corelațiile dintre gastroduodenită și vârstă, consum de alcool și fumat la lotul martor sunt pozitive, dar nesemnificative statistic. **Există o corelație pozitivă cu tendință de semnificație statistică între gastroduodenita cronică și vechimea în muncă, care se menține și dacă analiza se face prin regresie logistică, cu ajustare pentru restul factorilor de risc (P=0,061).**

## **Studiul II Cercetări privind efectele hepatotoxice ale expunerii la plumb anorganic**

În acest studiu am pornit de la ipoteza de lucru (**capitolul 10**) conform căreia plumbul poate produce perturbarea fiziologiei metabolismelor, creșterea stresului oxidativ și inducția de mediatori proinflamatori la nivelul ficatului, care conduc la conturarea unor alterări ale funcției ficatului și a unor afecțiuni hepatice asociate saturnismului cronic profesional, cum ar fi steatoza hepatică. Scopul studiului a fost acela ca rezultatele acestuia să fie utilizate pentru realizarea unui program de sănătate care să reducă impactul efectelor toxice ale plumbului asupra ficatului și funcțiilor hepatice. Obiectivele studiului au fost:

- stabilirea prevalenței afecțiunilor hepatice la pacienții cu expunere ocupațională la plumb anorganic în comparație cu un lot martor.
- evaluarea relației dintre expunerea ocupațională la plumb anorganic și apariția hepatopatiilor.
- explorarea funcțiilor hepatice la pacienții cu expunere ocupațională la plumb, comparativ cu un lot martor
- evaluarea relației dintre expunerea ocupațională la plumb și modificarea funcțiilor hepatice.

În **capitolul 11** am prezentat loturile de studiu și martor și metodologia de lucru. Astfel, **lotul de studiu** a rămas cel folosit în prima cercetare, format din 124 de subiecți, împreună cu subplotul mic format din cei 37 de subiecți proveniți din cele mai poluate secții, la care s-a efectuat în plus plumbemia. La toți cei 124 de subiecți a fost efectuată ecografia hepatică. Deasemenea, s-a calculat indicele de masă corporală (IMC), iar pacienții cu  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  au fost considerați obezi. Analizele de laborator au urmărit, pe lângă parametrii de expunere (plumbemie, plumburie) și de efect biologic legați de expunerea la plumb anorganic (acidul delta aminolevulinic urinar, hemoglobina, hematocritul) și următorii indicatori biochimici: glicemia, transaminazele (ASAT, ALAT), bilirubina, gama glutamiltransferaza, fosfataza alcalină, colinesteraza serică, proteinele totale, colesterolul și trigliceridele. **Lotul martor** a fost format din pacienți internați pe

parcursul unui an calendaristic în **secțiile medicale** ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, comparabil cu lotul de studiu din punct de vedere al vârstei și genului și fără antecedente personale patologice de hepatită cronică de etiologie virală, fără consum de medicamente potențial inductoare ale steatozei, fără intervenții chirurgicale care ar putea fi asociate cu steatoză hepatică. Au fost excluși consumatorii cronici de alcool în cantități mari, dovediți fie de diagnosticul de etilism cronic formulat de medicul curant, fie de criteriile de laborator bine definite în **subcapitolul 11.1**. Astfel, lotul martor a fost format din **148 de subiecți**. La aceștia s-a efectuat ecografia hepatică și a fost calculat indicele de masă corporală (IMC), iar analizele de laborator au urmărit aceiași parametrii biochimici ca și la lotul de studiu.

Metodologia de lucru, detaliată în **subcapitolul 11.2, a cuprins**, în plus față de primul studiu, următoarele determinări:

**- Determinarea glucozei din sânge**

Principiul metodei de determinare a glucozei s-a bazat pe fosforilarea acesteia de către hexokinază în prezența adenzotrifosfatului (ATP) și a ionilor de magneziu, pentru a produce glucozo-6-fosfat și adenzindifosfat (ADP). Enzima glucozo-6-fosfat dehidrogenaza oxidează specific glucozo-6-fosfatul la 6 fosfoglutamat concomitent cu transformarea nicotinamid adenin dinucleotid fosfatului (NADP) în NADP redus (NADPH). NADPH-ul rezultat poate fi detectat spectrofotometric.

**- Determinarea alanin aminotransferazei (ALAT)**

Enzima ALAT catalizează transferul grupării amino de la L alanină la alfa cetoglutarat formând piruvat și L glutamat. Piruvatul este redus la L lactat în prezența NADH și LDH. NADH este oxidat la NAD. Reacția este monitorizată prin măsurarea ratei de descreștere a absorbanței la 340nm datorată oxidării NADH la NAD.

**- Determinarea aspartat aminotransferazei (ASAT)**

ASAT catalizează transferul grupării amino de la L aspartat la alfacetoglutarat formând oxalacetat și L glutamat. Oxalacetatul este redus la L malat în prezența NADH și malat dehidrogenazei. NADH este oxidat la NAD. Reacția este monitorizată prin măsurarea ratei de descreștere a absorbanței la 340nm datorată oxidării NADH la NAD.

**- Determinarea gama glutamil transferazei (GGT)**

Procedura de determinare a GGT este o variantă modificată a metodei descrise de Theodorsen. GGT catalizează transferul grupării gama glutamil de la 3 carboxi 4 nitroanilidă (donor) la glicilglicină (acceptor) formând 3 carboxi 4 nitroanilină. Rata de creștere a absorbției la 412 nm este direct proporțională cu valoarea GGT a probei.

**- Determinarea fosfatazei alcaline serice (FAS)**

Principiul metodei: în prezența ionilor de magneziu și zinc p-nitrofenil fosfatul este separat de către fosfatază în fosfat și p-nitrofenol. Nivelul de p-nitrofenol este direct proporțional cu activitatea catalitică a enzimei și este determinat prin măsurarea absorbantei la 409nm.

**- Determinarea bilirubinei totale (BT)**

Metoda clasică se bazează pe reacția acesteia cu un reactiv diazo cu formarea unui compus colorat, azobilirubina. Această reacție poate fi accelerată prin adăugarea unor substanțe chimice ca metanol, cafeină, dimetilsulfoxid. Modificarea acestei metode include și adăugarea unor surfactanți ca agenți solubilizanți. Bilirubina totală reacționează practic cu agentul diazo în prezența unui surfactant formând azobilirubina. Extincția la 548nm a azobilirubinei este direct proporțională cu concentrația bilirubinei totale.

**- Determinarea bilirubinei directe (BD)**

Metoda se bazează pe reacția acesteia cu un compus diazosulfanilic, reacția fiind accelerată prin adăugarea unui surfactant ca agent solubilizant, cu formarea de azobilirubină. Citirea se face la fel ca la bilirubina totală.

**- Determinarea proteinelor totale (PT)**

Principiul metodei: cuprul bivalent reacționează în soluție alcalină cu legăturile peptidice ale proteinelor formând complexul Cu-proteine caracteristic, colorat în purpuriu. Tartrații de sodiu și potasiu previn precipitarea hidroxidului de cupru, iar iodura de potasiu previne autoreducția cuprului. Intensitatea culorii complexului cupru-proteină este direct proporțională cu concentrația proteinelor și este măsurată prin determinarea creșterii absorbantei la 552nm.

**- Determinarea colinesterazei serice (Che)**

Sub acțiunea catalitică a colinesterazei butiriltiocolina iodată este hidrolizată în tiocolină iodată și butiric. Tiolii reacționează cu 5,5-ditio-bis-2-nitrobenzoat cu formarea unui compus galben.

**- Determinarea colesterolului sangvin (C)**

Reacția de determinare a colesterolului se bazează pe formula lui Allain și Roeschlaub modificată: esterii de colesterol sunt hidrolizați enzimatic de către colesterol-esterază la colesterol și acizi grași liberi. Colesterolul liber este oxidat ulterior de către colesterol-oxidază la 4 colestonă și apă oxigenată. Aceasta din urmă se combină cu acidul hidroxibenzoic și 4 aminoantipirina formând un complex colorat care este măsurat la lungimea de 500nm.

**- Determinarea trigliceridelor sangvine (Tg)**

Principiul metodei constă în hidrolizarea enzimatică a trigliceridelor de către lipază la acizi grași liberi și glicerol. Glicerolul este fosforilat de către glicerolkinază în prezența

ATP formând glicerol 3- fosfat și ADP. Glicerol 3-fosfatul este oxidat la dihidroxiaceton-fosfat de către glicerol fosfat oxidază, reacție din care rezultă apă oxigenată. Într-o reacție de culoare catalizată de peroxidază apa oxigenată reacționează cu 4 aminoantipirina și 4 clorofenol, producând un compus de culoare roșie. Absorbanța acestuia este direct proporțională cu concentrația trigliceridelor din probă.

**- Descrierea metodei ultrasonografice de diagnosticare a steatozei hepatice**

Ecografia hepatică este o metodă non invazivă care poate decela prezența steatozei la o încărcare grasă a hepatocitelor care depășește 10-20% (35). Aspectul sonografic care a determinat stabilirea diagnosticului de steatoză a fost:

- hiperecogenitatea parenchimului hepatic și prezența atenuării posterioare;
- ecostructura hepatică omogenă
- ecostructura hepatică neomogenă, cu plaje mari de hiperecogenitate dispersate în parenchim, care au fost interpretate ca steatoză hepatică parcellară.

După efectuarea acestor determinări, protocolul de lucru a parcurs următorii pași principali:

**- Analiza indicatorilor de expunere și de efect biologic la lotul de studiu, care a fost anterior prezentată, în subcapitolul 9.2.**

**- Analiza morbidității prin afecțiuni hepatice la lotul de studiu, comparativ cu lotul martor**

- **Analiza relației dintre steatoza hepatică și expunerea ocupațională la plumb**
- **Analiza factorilor de risc pentru steatoza hepatică la lotul martor**
- **Analiza relației dintre hepatita cronică toxică și expunerea ocupațională la plumb**

**- Analiza indicatorilor biochimici ai activității metabolice hepatice la lotul de studiu comparativ cu lotul martor**

**- Metodologia prelucrării statistice a datelor.** Programele pentru realizarea bazei de date și pentru prelucrarea statistică și grafică a acestuia au fost prezentate în **subcapitolul 6.2**, iar modul de prelucrare statistică a datelor a fost prezentat pe larg în **capitolul 8**.

În **capitolul 12** au fost consemnate rezultatele studiului cu privire la hepatotoxicitatea plumbului.

**Rezultatele analizei morbidității prin afecțiuni hepatice la lotul de studiu, comparativ cu lotul martor (subcapitolul 12.2).**

Analiza s-a făcut pe tipuri de afecțiuni hepatice prezente în lotul de studiu format din cei 124 de pacienți internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu cu diagnosticul de saturnism cronic profesional; datele rezultate au fost comparate cu morbiditatea prin

afecțiuni hepatice la pacienții din lotul martor, format din subiecți neexpuși la plumb la locul de muncă. Cele două loturi au fost formate din persoane comparabile între ele în ceea ce privește vârsta, genul, consumul de alcool și prezența obezității. Loturile nu au fost asemănătoare în ceea ce privește prezența factorului de risc diabet zaharat, la pacienții din lotul martor procentul acestora fiind semnificativ mai mare decât cel din lotul de studiu. Din lotul de studiu un număr de **46 de pacienți au fost diagnosticați cu steatoză hepatică și 4 pacienți au fost diagnosticați cu hepatopatie cronică toxică. Prevalența afecțiunilor hepatice** (steatoze și hepatopatii cronice toxice) la lotul de studiu a fost de **40,32%**. Prevalența defalcată pe tipuri de afecțiuni hepatice este prezentată în tabelul nr.12.

**Tabel nr.12**

***Prevalența defalcată pe tipuri de afecțiuni hepatice la lotul de studiu***

Afecțiunea hepatică	Prevalența
<b>Steatoze hepatice</b>	<b>37,09%</b>
<b>Hepatopatii cronice toxice</b>	<b>3,22%</b>

La lotul martor am identificat un singur tip de afecțiuni ale ficatului și anume steatoza hepatică. Această maladie a fost prezentă la un număr de 29 de pacienți, ceea ce reprezintă o prevalență a acesteia de **19,59%**.

Riscul (OR) de steatoză la lotul de studiu este centralizat în tabelul nr.13. **Există un risc semnificativ mai mare de steatoză hepatică la lotul cu expunere ocupațională la plumb, comparativ cu lotul neexpus la plumb. Frația etiologică profesională calculată pe baza acestui risc relativ pentru steatoză, este de 58,67%.**

**Tabel nr.13**

***Riscul de steatoză hepatică la subiecții expuși ocupațional la plumb***

<b>Steatoză hepatică</b>
<b>OR=2,42</b>
<b>95% Interval de confidență: 1,4062 - 4,1754</b>

**Vârsta medie a pacienților cu expunere la plumb care au avut steatoză hepatică a fost de 43,41±6,62 ani, fiind mai mică față de vârsta medie a celor cu steatoză din lotul martor (49,44±7,003 ani); diferența este semnificativă statistic (P=0,0003, test t Student). Obezitatea la pacienții cu steatoză din lotul de studiu a fost prezentă la 19,56% dintre aceștia, iar la lotul martor cu steatoză procentul de obezități a fost mult mai mare, de 68,96%; diferența dintre loturi este semnificativă statistic (P=0,0001) (test chi square). Diabetul zaharat a fost prezent ca afecțiune asociată steatozei hepatice numai la lotul martor, într-un procent de 24,13%. Pacienții cu steatoză din lotul expus la plumb nu au avut diabet zaharat asociat. Consumul moderat și ocazional**

de alcool a fost prezent în proporții importante la ambele loturi, dar nu am identificat diferențe semnificative statistic în privința consumului de alcool (ocazional și moderat) la pacienții cu steatoză din lotul de studiu față de cei din lotul martor.

Cele 4 cazuri de **hepatopatie cronică toxică** au apărut la o vârstă medie de 41,75±7,97 ani, deci mai devreme decât media steatozelor din lotul de studiu. Toate cazurile au fost bărbați și toți au fost consumatori ocazionali sau moderați de alcool.

**Rezultatele analizei relației dintre steatoza hepatică și expunerea ocupațională la plumb (subcapitolul 12.3).**

Valorile medii ale vechimii în muncă și ale indicatorilor de expunere și de efect biologic la cazurile cu steatoză hepatică din lotul de studiu sunt centralizate în tabelul nr.14.

**Tabel nr.14**

**Comparație între indicatorii de expunere și de efect biologic, precum și între vechimile ocupaționale la subiecții cu steatoză hepatică și la cei fără steatoză**

	Pacienți cu steatoze	Pacienți fără steatoze	P
<b>Plumbemia (µg/dl)</b>	61,3286±7,0610	52,8883±12,0623	<b>P = 0,0110</b>
<b>Plumburia (µg/l)</b>	381,8978±121,7830	312,5449±144,024	<b>P = 0,0071</b>
<b>D-ALA(mg/l)</b>	28,7109±14,4480	23,4109±13,6063	<b>P = 0,0427</b>
Hb (g/dl)	12,1804±1,7034	12,7244±1,8990	P = 0,1123
Ht (%)	35,9889±5,1402	37,3410±5,5991	P = 0,1833
<b>Vechimea ocupațională</b>	20,0870±5,5330	14,4337±6,5855	<b>P &lt; 0,0001</b>

Corelațiile între steatoza hepatică și vechimea ocupațională, precum și cele cu indicatorii de expunere și efect biologic sunt centralizate în tabelul nr.15.

**Tabel nr.15**

**Analiza statistică privind relația dintre steatoza hepatică și indicatorii de expunere și de efect biologic la pacienții din lotul de studiu**

Corelația studiată	Mărimea lotului (N)	Coefficient de corelație Spearman (rho)	Nivel de semnificație statistică (P)	95% interval confidență pentru rho
<b>Steatoză – plumbemie</b>	37	0,373	<b>P=0,0252</b>	0,056 la 0,622
<b>Steatoză - plumburie</b>	124	0,306	<b>P=0,0007</b>	0,137 la 0,457
<b>Steatoză–D-ALA</b>	124	0,187	<b>P=0,0383</b>	0,011 la 0,352
Steatoză – Hb	124	-0,140	P=0,1206	-0,309 la 0,037
Steatoză – Ht	124	-0,105	P=0,2434	-0,276 la 0,072

Pentru a vedea dacă aceste corelații rămân semnificative statistic am analizat și ceilalți factori de risc care au un rol în apariția steatozei, respectiv prezența consumului de alcool

și a obezității, colesterolul și trigliceridele pacienților, prin aplicarea metodei regresiei logistice. Această analiză a evidențiat următoarele:

- pentru relația cu plumbemia: **această relație se menține semnificativă și nu este influențată de prezența concomitentă a celorlalți factori de risc pentru steatoză, respectiv obezitatea, consumul de alcool (ocazional și moderat), colesterolul, trigliceridele și vârsta.** Deasemenea, există un risc important de steatoză hepatică la persoanele cu vechimea în muncă de peste 15 ani (OR=137,67, P=0,01) și ale căror plumbemii depășesc 50 μg/dl (OR=22,94, P=0,06); aceste riscuri nu sunt influențate de prezența obezității, de nivelele ale colesterolului de peste 200mg/dl și ale trigliceridelor de peste 149mg/dl.
- pentru relația cu plumburia: **această relație este semnificativă, nefiind influențată de prezența concomitentă a celorlalți factori de risc pentru steatoză.** La pacienții expuși la plumb, riscul de steatoză este influențat de vechimea expunerii ocupaționale la plumb de peste 10 ani (OR=9,36 și P=0,005) și plumburia de peste 200μg/l (OR=8,33 și P=0,04). Dacă vechimea ocupațională este mai mare, de peste 15 ani, riscul reprezentat de nivelul plumburiei de peste 200 μg/l este mai mare (OR=11,73, P=0,02).
- pentru relația cu D-ALA: **această relație este semnificativă, nefiind influențată de prezența concomitentă a celorlalți factori de risc pentru steatoză.** Riscul de steatoză este semnificativ la vechimi de peste 10 ani ale expunerii ocupaționale la plumb (OR=12,48, P=0,0018) și la cei cu nivelul acidului delta aminolevulinic urinar mai mare de 15mg/l (OR=4,72, P=0,0112). Riscul legat de nivelul de peste 15 mg/l al acidului delta aminolevulinic urinar este și mai important (OR=5,22, P=0,0080) la persoanele cu vechimi ocupaționale cu expunere la plumb de peste 15 ani.
- în nici una din analizele pe care le-am efectuat la lotul de studiu nu apar corelații semnificative între prezența steatozei non alcoolice și condițiile care sunt obișnuit asociate acesteia: obezitatea, colesterolul și trigliceridele; analiza pentru diabetul zaharat nu s-a efectuat pentru că nici unul din cazurile de steatoză la cei expuși la plumb nu au avut și diabet asociat. În schimb, corelațiile cu indicatorii de expunere, cu cei de efect biologic și cu vechimea expunerii la plumb la locul de muncă sunt evidente.

#### **Rezultatul analizei factorilor de risc pentru steatoza hepatică la lotul martor (subcapitolul 12.4)**

La nivelul lotului fără expunere ocupațională la plumb anorganic am studiat relația dintre prezența steatozei și variabilele consum ocazional și moderat de alcool, obezitate,

diabet zaharat, colesterol, trigliceride și vârstă. Am constatat că există relații semnificative statistic între **steatoză – vârstă (P<0,0001)**, **steatoză –obezitate (P<0,0001)**, **steatoză-diabet zaharat (P=0,0004)**, **steatoză-colesterol (P<0,0001)**, **steatoză-trigliceride (P=0,0011)**. La pacienții cu steatoză din lotul martor se păstrează modelul „clasic” de steatoză în care obezitatea, diabetul zaharat și dislipidemiile, componente ale sindromului metabolic, sunt condițiile cele mai frecvent asociate cu steatoza hepatică non alcoolică. Pentru analiza riscului reprezentat din fiecare din aceste condiții asociate, am utilizat testul regresiei logistice, care a evidențiat că **obezitatea, colesterolul și diabetul zaharat sunt factori de risc majori, semnificativi statistic, pentru apariția steatozei hepatice la lotul neexpus la plumb. Această asociere rămâne valabilă și dacă se face corecția pentru vârstă.** Dacă în model se folosesc nivele prag ale variabilelor: colesterol (peste 200mg/dl) și trigliceride (peste 149mg/dl) se constată că **riscul reprezentat de obezitate, diabetul zaharat și hipercolesterolemie sunt semnificative statistic, iar riscul legat de hipertrigliceridemia are tendință de semnificație statistică.**

#### **Rezultatul analizei relației dintre hepatopatia cronică toxică și expunerea ocupațională la plumb ( subcapitolul 12.5)**

Analiza statistică s-a efectuat pe modelul regresiei logistice pentru a aprecia impactul fiecăruia din factorii potențiali de risc, respectiv consumul de alcool (ocazional și moderat), vechimea în muncă, vârsta și expunerea la plumb, măsurată prin plumburie, nivelul acidului delta aminolevulinic urinar și prezența anemiei, în apariția celor 4 cazuri de hepatopatie din lotul de studiu. Se constată că dacă în ceea ce privește vârsta, vechimea ocupațională și nivelul mediu al plumburiei nu există diferențe semnificative între cele două categorii de pacienți, **nivelul mediu al acidului delta aminolevulinic urinar este mai mare la pacienții cu hepatopatie cronică toxică în comparație cu cei fără această afecțiune; diferența tinde să aibă semnificație statistică (P=0,053).** Deasemenea, **sindromul anemic este mai important la cei cu hepatopatie decât la cei fără hepatopatie; diferența între valorile medii ale hematocritului la cele două categorii de pacienți tinde să aibă semnificație statistică (P=0,056).**

Analiza prin testul regresiei logistice a relației dintre hepatopatia cronică toxică carențială și indicatorii de expunere și de efect biologic, cu introducerea în model concomitent a factorilor de risc potențiali, enumerați mai sus, nu a identificat factori de risc semnificativi pentru hepatopatia cronică toxică nici în ceea ce privește expunerea la plumb anorganic la locul de muncă, nici în ceea ce privește vârsta sau consumul moderat de alcool al pacienților.

#### **Rezultatul analizei indicatorilor biochimici ai activității metabolice hepatice la lotul de studiu comparativ cu lotul martor (subcapitolul 12.6)**

- **Analiza sindromului de hepatocitoliză la lotul de studiu comparativ cu lotul martor:** Sindromul de hepatocitoliză este prezent într-un procent mai mare la lotul cu expunere la plumb, comparativ cu lotul martor, dar diferența dintre ele este ne semnificativă statistic. **Valorile ASAT la lotul cu expunere ocupațională la plumb sunt mai mari decât cele de la lotul martor, diferența dintre loturi fiind semnificativă statistic (P=0,0011); totuși valorile ASAT nu se corelează pozitiv decât cu un singur indicator al expunerii la plumb, și anume cu plumbemia , iar corelația nu este semnificativă statistic.**
- **Analiza enzimelor de colestază:** atât gama glutamil transferaza cât și fosfataza alcalină au fost semnificativ statistic mai mici la lotul de studiu față de lotul martor (pentru ambele  $P < 0,0001$ ). Diferența între lotul de studiu și lotul martor în ceea ce privește numărul de cazuri cu FAS sub limita normală este semnificativă statistic (P=0,007). Există o corelație *negativă* (FAS scăzut când D-ALA crește) cu tendință de semnificație statistică (P=0,0853) între acidul delta aminolevulinic urinar și FAS, în condițiile ajustării pentru vârstă și vechime în muncă.
- **Analiza metabolismului bilirubinic:** la pacienții cu expunere la plumb predomină hiperbilirubinemiile structurale, asociate steatozei sau hepatopatiei toxice, în timp ce la lotul martor aceste hiperbilirubinemii sunt mult mai puține, predominând cele funcționale, care apar pe ficat nelezat. Din acest punct de vedere diferența dintre cele două loturi este semnificativă statistic (P=0,002402). Există o corelație pozitivă, semnificativă statistic între nivelul bilirubinei și plumburie, atât în modelele simple, cât și în cele ajustate pentru vârstă și vechime în muncă (P=0,02).
- **Analiza metabolismului glucidic:** nu am identificat deosebiri semnificative în ceea ce privește valorile glicemiei la loturile comparate și nici în ceea ce privește numărul de hiperglicemii la cele două loturi; deasemenea nu am găsit corelații cu semnificație statistică între glicemie și vreunul dintre indicatorii expunerii ocupaționale la plumb.
- **Analiza metabolismului lipidic:** hipercolesterolemia la lotul de studiu se corelează pozitiv cu toți indicatorii de expunere și de efect biologic, iar corelația pozitivă cu vechimea expunerii la plumb are tendință de semnificație statistică (P=0,079). La cei care nu au expunere la plumb anorganic atât colesterolul cât și trigliceridele se corelează pozitiv și semnificativ statistic cu vârsta pacienților. Trigliceridele pacienților din lotul expus la plumb au valori semnificativ statistic mai mari decât cele ale

pacienților din lotul neexpus la plumb ( $P=0,0357$ ). Trigliceridele se corelează pozitiv și semnificativ statistic cu vechimea expunerii ocupaționale la plumb ( $P=0,0351$ ). În modelele în care, pe lângă ajustarea pentru vârstă, au fost introduse concomitent plumburia, respectiv acidul delta aminolevulinic urinar, corelația dintre trigliceride și vechimea expunerii ocupaționale la plumb se păstrează pozitivă și cu tendință de semnificație statistică ( $P=0,0825$ , respectiv  $P=0,0558$ ).

- **Analiza metabolismului proteic:** la lotul expus la plumb există un procent mai mare de hipoproteinemii, iar nivelul colinesterazei serice este mai mic decât la cei care nu au expunere la plumb. Nu am identificat însă diferențe semnificative între proteinemii sau nivelul colinesterazei serice la cei expuși și la cei neexpuși la plumb și nici corelații semnificative între proteinemie sau colinesteraza serică și indicatorii de expunere, de efect biologic sau vechimea ocupațională.

În **capitolul 13, al discuțiilor**, am subliniat faptul că studiile de față au demonstrat că asociat manifestărilor digestive tipice, în saturnismul cronic este prezent adesea sindromul dispeptic de tip ulceros, prevalența ulcerelor gastrice și duodenale la muncitorii expuși ocupațional la plumb fiind mai mare decât prevalența acestora la nivelului județului Sibiu sau la nivelul României. Deasemenea afectarea hepatică a fost o altă asociere pe care am constatat-o, hepatotoxicitatea plumbului manifestându-se atât clinic prin numărul crescut de steatoze hepatice asociate intoxicației cu plumb anorganic, cât și prin perturbările biochimice pe care plumbul le produce la nivelul sistemelor enzimatică care funcționează la nivelul hepatocitului. Date fiind aceste constatări, în ultimul capitol al tezei am prezentat un program pentru profilaxia bolilor digestive asociate, la muncitorii expuși ocupațional la plumb anorganic. Asocierile cu semnificație statistică pe care le-am identificat la lotul cu expunere la plumb în cele două studii efectuate în partea de cercetări personale sunt centralizate în tabelul nr.16.

**Tabel.nr.16**

***Asocierile cu semnificație statistică între variabilele cercetate în studiile privind afecțiunile gastroduodenale și efectele hepatotoxice la pacienții cu expunere ocupațională la plumb anorganic***

Nr. crt.	Variabilele cercetate	P
1.	<b><i>Plumbemie- plumburie</i></b>	<b><i>0,0251</i></b>
2.	<b><i>Plumbemie – plumburie (cu ajustare pentru vechimea în muncă)</i></b>	<b><i>0,0470</i></b>
3.	<b><i>Plumburie – acid delta aminolevulinic urinar</i></b>	<b><i>&lt;0,0001</i></b>
4.	<b><i>Plumburie – acid delta aminolevulinic urinar (cu ajustare pentru vechime în muncă)</i></b>	<b><i>&lt;0,0001</i></b>
5.	<b><i>Plumburie – vechime în muncă</i></b>	<b><i>0,007</i></b>

6.	<b>Afecțiuni gastroduodenale – stadiul III de saturnism</b>	<b>0,0907*</b>
7.	<b>Afecțiuni hepatice – stadiul III de saturnism</b>	<b>P=0,0910*</b>
7.	<b>Ulcer peptic- plumbemie</b>	<b>0,0826*</b>
8.	<b>Ulcer peptic - plumbemie peste 65µg/dl</b>	<b>0,037</b>
9.	<b>Ulcer peptic - plumbemie peste 65µg/dl(cu ajustare pentru fumat, vârstă, vechime muncă)</b>	<b>0,061*</b>
10.	<b>Ulcer - plumburie</b>	<b>0,0173</b>
11.	<b>Ulcer - plumburie (cu ajustare pentru fumat,consum de alcool, vârstă, vechime muncă)</b>	<b>0,0784*</b>
12.	<b>Ulcer peptic –plumburie peste 250µg/l</b>	<b>0,037</b>
13.	<b>Ulcer peptic – plumburie peste 250µg/l (cu ajustare pentru fumat,consum de alcool, vârstă, vechime muncă)</b>	<b>0,0508*</b>
14.	<b>Ulcer peptic - vechime peste 15 ani (cu ajustare pentru fumat, consum de alcool, vârstă și plumburie)</b>	<b>0,0502*</b>
15.	<b>Gastroduodenita cronică - Plumbemie peste 65µg/dl (cu ajustare pentru fumat, vârstă, vechime muncă)</b>	<b>0,0907*</b>
17.	<b>Steatoză hepatică - plumbemie</b>	<b>0,0110</b>
18.	<b>Steatoză hepatică – plumbemie (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0275</b>
19.	<b>Steatoză – plumbemie peste 50 µg/dl, la persoane cu vechime ocupațională de peste 15 ani (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0640*</b>
20.	<b>Steatoză - plumburie</b>	<b>0,0007</b>
21.	<b>Steatoză – plumburie (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0214</b>
22.	<b>Steatoză – plumburie peste 200µg/l, la persoane cu vechimi ocupaționale de peste 10 ani (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0496</b>
23.	<b>Steatoză – plumburie peste 200µg/l, la persoane cu vechimi ocupaționale de peste 15 ani (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0231</b>
24.	<b>Steatoză – D-ALA</b>	<b>0,0383</b>
25.	<b>Steatoză – D-ALA (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0467</b>
26.	<b>Steatoză – D-ALA peste 15mg/l, la persoane cu vechimi ocupaționale de peste 10 ani (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0112</b>
27.	<b>Steatoză – D-ALA peste 15mg/l, la persoane cu vechimi ocupaționale de peste 15 ani (cu corecție pentru variabilele care pot influența prezența steatozei)</b>	<b>0,0080</b>
28.	<b>Corelația negativă FAS - D-ALA (cu corecție pentru vechime și vârstă)</b>	<b>0,0836*</b>
29.	<b>Bilirubină totală – plumburie (cu corecție pentru vechime și vârstă)</b>	<b>0,0237</b>
30.	<b>Colesterol peste 200mg/dl – vechimea expunerii ocupaționale la plumb</b>	<b>0,0790*</b>
31.	<b>Trigliceride – vechimea expunerii ocupaționale la plumb</b>	<b>0,0351</b>

\* tendință de semnificație statistică

În tabelul nr.17 am centralizat cele mai semnificative diferențe dintre lotul expus și neexpus la plumb cu privire la unii indicatori biochimici ai funcției hepatice.

**Tabel nr.17**

**Centralizarea diferențelor semnificative statistic dintre lotul cu expunere la plumb și lotul fără expunere la plumb din studiul cu privire la efectele hepatotoxice ale plumbului**

Nr. crt.	Variabilele cercetate	Diferențe semnificative, P
1.	ASAT la lotul de studiu mai mare ca ASAT la lotul martorilor	0,0011
2.	GGT la lotul de studiu mai mic decât GGT la lotul martorilor	< 0,0001
3.	FAS la lotul de studiu mai mic decât FAS la lotul martorilor	< 0,0001
4.	Nr. cazuri cu FAS sub limita inferioară a normalului mai multe decât nr. martori cu FAS sub limita inferioară a normalului	0,007126
5.	Nr. cazuri cu hiperbilirubinemii structurale mai multe decât număr martori cu hiperbilirubinemii structurale	0,002402
6.	Tg la lotul de studiu mai mari ca Tg la lotul martorilor	0,0357

#### Capitolul 14 Concluzii finale

1. Peste 70% din pacienții lotului de studiu provenit de la Sometra Copșa Mică au avut valorile plumburiei situate în zona valorilor sever crescute (peste 250μg/l); peste 70% dintre subiecții cercetați au avut nivelul plumbemiei peste valoarea de 50 μg/dl; peste 57% din pacienții lotului de studiu au avut valorile acidului delta aminolevulinic urinar situate peste nivelul de 20mg/l; la peste 55% din subiecții lotului de studiu a fost prezent sindromul anemic.
2. Există o corelație semnificativă statistic între nivelul plumbemiei și nivelul plumburiei, valabilă și dacă se face ajustarea pentru vechimea în muncă; acidul delta aminolevulinic urinar se corelează la nivel semnificativ statistic cu plumburia.
3. Există un risc semnificativ de apariție a bolilor stomacului și duodenului la lotul cu expunere la plumb anorganic, comparativ cu lotul neexpus la plumb. Deasemenea, există un risc semnificativ de steatoză hepatică la persoanele expuse la plumb, comparativ cu cele neexpuse la acest toxic.
4. Prevalența ulcerului peptic la întreprinderea Sometra Copșa Mică este mai mare decât prevalența ulcerului peptic din județul Sibiu și din România; tendința pentru intervalul cercetat este de creștere a prevalenței.
5. Ulcerul apare la o vechime în muncă mai mică la lotul expus la plumb, diferența față de lotul neexpus la plumb apropiindu-se de pragul de semnificație statistică.
6. Nivelul mediu al *plumbemiei este mai mare la cazurile cu ulcer*, diferența față de cei fără ulcer având tendință de semnificație statistică. *Plumburia* are valori medii semnificativ mai mari la pacienții cu ulcer, comparativ cu cei fără ulcer din lotul de studiu.

7. Există o corelație pozitivă, cu tendință de semnificație statistică între prezența ulcerului peptic și plumbemie ( $P=0,0826$ ). Această relație este semnificativă statistic ( $P=0,037$ ) la nivelele ale plumbemiei de peste  $65\mu\text{g/dl}$ . Există o corelație pozitivă semnificativă statistic între ulcerul peptic și plumburie ( $P=0,0173$ ). Această asociere există și este semnificativă statistic la pacienții la care nivelul plumburiei depășește  $250\mu\text{g/l}$  ( $P=0,037$ ).
8. La persoanele la care nu există expunere ocupațională la plumb există corelații semnificative statistic între ulcer și vârstă și între ulcer și vechimea ocupațională.
9. Steatoza hepatică apare la vârste medii semnificativ mai mici la persoanele expuse la plumb în comparație cu cei care nu au această expunere. Dintre condițiile asociate cu steatoza, obezitatea este mai rară la persoanele expuse la plumb, diferența față de cei neexpuși fiind semnificativă statistic. Deasemenea, diabetul zaharat nu a fost asociat la nici unul din cazurile cu steatoză și cu expunere la plumb, în schimb a însoțit cca o pătrime din cazurile cu steatoză neexpuse la toxic.
10. Pacienții cu steatoză hepatică au avut valorile medii ale *indicatorilor plumbemie și plumburie, dar și ale acidului delta aminolevulinic urinar* mai mari decât pacienții fără steatoză hepatică, diferența fiind semnificativă statistic.
11. Există corelații pozitive semnificative statistic între prezența steatozei hepatice și plumbemie, plumburie și respectiv, acidul delta aminolevulinic urinar.
12. La persoanele care nu au expunere ocupațională la plumb există corelații semnificative statistic între steatoza hepatică și obezitate, diabet zaharat, colesterol, trigliceride și vârstă.
13. La lotul de studiu ASAT este semnificativ mai mare față de lotul neexpus la plumb ( $P=0,0011$ ); totuși valorile ASAT nu se corelează pozitiv decât cu un singur indicator al expunerii la plumb, și anume cu plumbemia, iar corelația nu este semnificativă statistic.
14. Ambele enzime „de colestază” studiate, GGT și FAS au avut valori semnificativ mai mici la lotul expus la plumb în comparație cu lotul neexpus. Mai mult decât atât, numărul de persoane cu FAS scăzut sub limita inferioară a normalului la lotul de studiu este semnificativ mai mare decât al acelor cu FAS scăzut din lotul martor. Există o corelație *negativă* cu tendință de semnificație statistică între acidul delta aminolevulinic urinar și FAS, în condițiile ajustării pentru vârstă și vechime în muncă.
15. Există o corelație pozitivă și semnificativă statistic între bilirubina totală și plumburie, care se menține și după ajustarea pentru vârstă și vechime în muncă. La pacienții cu expunere la plumb predomină hiperbilirubinemiile structurale

(asociate steatozei sau hepatopatiei toxice) în timp ce la lotul martor aceste hiperbilirubinemii sunt mult mai puține, predominând cele funcționale, care apar pe ficat nelezat.

16. Hipercolesterolemia la lotul de studiu se corelează pozitiv cu vechimea expunerii la plumb, această corelație având tendință de semnificație statistică. Trigliceridele la lotul expus la plumb sunt semnificativ mai mari decât la lotul neexpus la plumb. Nivelul lor se corelează pozitiv la un nivel semnificativ statistic cu vechimea expunerii la plumb. Colesterolul și trigliceridele la persoanele neexpuse la plumb se corelează semnificativ cu vârsta acestora.
17. Considerăm că bolile digestive studiate (ulcerul peptic, gastroduodenitele cronice, steatoza hepatică) având fracția etiologică profesională de peste 20% sunt boli legate de profesie.

### **Capitolul 15 Program pentru profilaxia bolilor digestive asociate, la muncitorii expuși ocupațional la plumb anorganic**

Planurile de prevenție, sănătate și securitate în muncă într-o întreprindere de metalurgie neferoasă care are ca profil de activitate producția de plumb din concentrate miniere și la care nivelul noxei plumb anorganic depășește deseori cu mult concentrațiile maxime admise la diferitele locuri de muncă trebuie să cuprindă toată gama de măsuri complexe de profilaxie primară pentru reducerea expunerii la plumb și prevenirea apariției intoxicației lucrătorilor. Apariția saturnismului cronic în stadiile I și II impune măsurile necesare pentru profilaxia secundară, cea care are ca scop prevenirea complicațiilor și sechelelor din intoxicația cronică cu plumb, nefroza cronică, arteriopatia cronică, HTA etc. Asocierea bolilor digestive cronice ale stomacului și intestinului, precum și a celor hepatobiliare predominant cu stadiul III de saturnism impune adoptarea unor măsuri de supraveghere țintită și de profilaxie a acestor boli încă din stadiile incipiente ale expunerii ocupaționale la plumb.

#### **MĂSURI DE PROFILAXIE TEHNICO – ORGANIZATORICE. EVALUAREA ȘI CONTROLUL MEDIULUI OCUPATIONAL**

- 1. Măsurile tehnico organizatorice pentru reducerea poluării în aerul atmosferic**  
- sunt prevăzute în anexele autorizației integrate de mediu pe baza căreia funcționează întreprinderea.
- 2. Monitorizarea aerului în fiecare secție și la fiecare loc de muncă** este o măsură de prevenire a riscului profesional, pentru a avea informația necesară în vederea recomandării celei mai potrivite măsuri de protecție respiratorie. Echipamentul de recoltare și metoda de recoltare a aerului trebuie să respecte normele legale. Se

va ține cont de toate căile de pătrundere a plumbului în organism (inhalatorie și digestivă).

**3. Măsurile tehnico organizatorice care trebuie să asigure minimalizarea expunerii la plumb la locul de muncă,** includ măsuri care se referă la eliminarea riscului reprezentat de fracțiile respirabile de plumb, sau reducerea nivelului acestora.

**a. Echipamentul de protecție**

**b. Protecția respiratorie**

**4. Evaluarea nivelului de igienă la locul de muncă-** angajatorul are obligația prin lege de a asigura facilități de spălare a personalului la locul de muncă, inclusiv cabine de duș, astfel încât muncitorul să se debaraseze de particulele de plumb acumulate pe piele sau pe păr. Toți lucrătorii trebuie să se spele pe mâini și pe față înainte de a mânca, de a bea sau de a fuma și nu trebuie să mănânce să bea sau să fumeze în incinta unde se desfășoară procesul tehnologic. Trebuie interzis accesul în zona de producție cu mâncare sau cu țigări.

Salopetele contaminate cu plumb trebuie scoase înainte de a mânca. Schimbarea ținutei de stradă cu echipamentul de lucru (inclusiv încălțăminte) trebuie să se facă înainte de intrarea la locul de muncă, iar hainele de stradă trebuie păstrate separat în vestiare curate organizate de către angajator.

**5. Asigurarea calității rației alimentare** urmărește mai ales suplimentarea proteică a acesteia. Alimentația trebuie să fie bogată și în vitamine, fier, fosfor, zinc și calciu, iar igiena alimentației trebuie respectată începând cu spălarea mâinilor și terminând cu locul de servire al mesei, organizat separat în spații curate și special amenajate. Alimentația de protecție (lapte) se va consuma în aceste spații anume amenajate în incinta întreprinderii.

## SUPRAVEGHEREA ȘI MĂSURILE MEDICALE

### 1. **Supravegherea medicală**

Determinarea plumbemiei rămâne cel mai important indicator de expunere personală la plumb în mediul ocupațional. Organizarea monitORIZĂRII acestui indicator de expunere are ca scop principal asigurarea că măsurile de supraveghere a calității aerului la locul de muncă, măsurile tehnice și administrative, cele de protecție și de igienă personală sunt efective în prevenirea intoxicației cu plumb. În acest sens, conform legii (36), determinarea plumbemiei se organizează anual. La aceasta se adaugă măsuri obligatorii de monitorizare biologică prin efectuarea hemogramei anual, determinarea acidului delta aminolevulinic urinar anual și a creatininei sangvine anual. Față de aceste recomandări standard, medicul de medicina muncii poate aprecia necesitatea unor testări mai dese, în

lumina căroră se va face și interpretarea recomandărilor specifice de menținere sau de îndepărtare a persoanei de la locul de muncă.

Având în vedere incidența crescută a bolilor digestive asociate diferitelor stadii de saturnism cronic profesional, considerăm că medicul împreună cu personalul responsabil cu sănătatea și securitatea în muncă trebuie să stabilească categoriile de risc în care se încadrează angajații, pentru a stabili măsuri suplimentare de evaluare a tractului gastrointestinal și a ficatului la angajații expuși la plumb.

Parametrii care pot orienta pentru încadrarea în categorii de risc pentru ulcerul peptic la muncitorii de la Sometra S.A. sunt:

1. vârsta : peste 45 de ani
2. vechimea ocupațională cu expunere la plumb: peste 15 ani
3. nivelul plumbemiei: mai mare sau egal cu  $65\mu\text{g}/\text{dl}$
4. nivelul plumburiei: mai mare sau egal cu  $250\mu\text{g}/\text{l}$
5. prezența concomitentă a fumatului (vechimea fumatului și numărul de țigarete fumate zilnic).

Parametrii care pot orienta pentru încadrarea în categorii de risc pentru steatoza hepatică și afectarea funcțiilor hepatice la muncitorii de la Sometra S.A. sunt:

1. vechimea ocupațională cu expunere la plumb: peste 15 ani
2. plumbemia : peste  $50\mu\text{g}/\text{dl}$
3. plumburia: peste  $200\mu\text{g}/\text{l}$
4. acidul delta aminolevulinic urinar: peste  $15\text{mg}/\text{l}$
5. prezența concomitentă, dar nu obligatorie, a unuia sau mai multora dintre factorii de risc pentru steatoză: obezitate ( $\text{IMC}\geq 30$ ), diabetul zaharat de tip II, dislipidemiile sau consumul de alcool.

Propunem deci completarea controlului medical periodic pentru categoriile la risc cu :

- a. monitorizarea clinică atentă a aparatului digestiv: anamneza ținută, identificarea hepatomegaliei;
- b. efectuarea unei baterii minime de teste, mai ales la persoanele cu vechimi ocupaționale mai mari de 15 ani: transaminazele, gamaglutamiltranspeptidaza, fosfataza alcalină, bilirubina totală, proteine totale, trigliceride, colesterol, glicemia.
- c. efectuarea unei ecografii hepatice anual, mai ales la persoanele cu vechime ocupațională de peste 15 ani.

Ținând cont că bolile digestive asociate au determinare plurifactorială este utilă cunoașterea stării aparatului digestiv de la angajare, astfel că aceste determinări pot fi realizate începând cu examenul medical la angajare pentru toți lucrătorii, urmând ca ulterior, după segregarea lor în categorii de risc acestea să fie reluate. Tot de la angajare

se vor consemna indicele de masă corporală, obiceiul de a fuma și de a consuma alcool, istoricul familial (mai ales pentru ulcer).

## **2. Măsurile medicale de protecție**

Aceste măsuri țin cont de nivelul plumbemiei:

- a. plumbemia mai mare sau egală cu 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ : anunțarea angajatului și efectuarea examenului clinic, cu supraveghere clinică și a plumbemiei la 2-3 luni.
- b. plumbemia mai mare sau egală cu 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$  : îndepărtarea temporară a angajatului de la locul de muncă respectiv și dispensarizare. Dacă media a trei determinări ale plumbemiilor depășesc acest nivel, sau plumbemia este mai mare de 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  : îndepărtarea angajatului de la locul de muncă și investigarea complexă pe aparate și sisteme; tratament etiologic, patogenetic și simptomatic în condiții de spitalizare.
- c. plumbemia sub 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  : reinsertia profesională.

## **3. Informarea și educarea în privința măsurilor de profilaxie primară**

Medicului îi revine sarcina organizării informării angajaților asupra unor cunoștințe de bază privind:

- efectele adverse potențiale ale expunerii la plumb; rolul consumului de alcool în potențarea acestor efecte
- recunoașterea timpurie a simptomelor de intoxicație cu plumb
- importanța respectării practicilor de igienă personală în reducerea expunerii profesionale la plumb: încurajarea opririi fumatului, încurajarea practicilor de spălare a mâinilor înainte de a mânca sau de a fuma pentru a diminua pătrunderea toxicului pe cale digestivă,
- utilizarea adecvată a echipamentului de protecție.

## **4. Măsurile medicale față de pacienții cu boli digestive constituite**

Față de acești pacienți se aplică măsuri de profilaxie terțiară.

La pacienții cu ulcere peptice este importantă prevenirea recidivelor prin măsuri igienico dietetice și prin respectarea terapiei medicamentoase.

La pacienții cu steatoză hepatică este importantă luarea acelor măsuri care să împiedice progresia spre steatohepatită și fibroză a ficatului, pentru a preveni instalarea cirozei. Dacă se pornește de la premiza că steatoza este secundară expunerii la toxic, o primă măsură ar fi îndepărtarea cauzei, sau măcar expunerea la nivele acceptabile de plumb la locul de muncă. În al doilea rând, se va urmări corectarea celorlați factori de risc, acolo unde sunt prezenți. Controlul obezității, una din cele mai importante indicații terapeutice conservatoare, presupune unele restricții dietetice și încurajarea activității fizice. Referitor la dietă, mai importantă este calitatea acesteia și modul de combinare al carbohidraților cu grăsimile decât cantitatea lor. Controlul hiperlipidemiilor se poate realiza

din calitatea grăsimilor utilizate în dietă (reducerea acizilor grași saturați sub 10% din rația calorică și reducerea alimentelor bogate în colesterol) asociat cu utilizarea de agenți hipolipemianți. Controlul diabetului zaharat se realizează prin dietă, asociat cu medicamente care cresc sensibilitatea la insulină (biguanide, tiazolidindione).

Tratamentul medicamentos al steatozei este indicat de medicul specialist, urmărind a fi eficient, sigur, ușor de administrat și cu costuri reduse. Tratamentul este ținut spre scăderea insulinorezistenței și spre diminuarea stresului oxidativ. **Aplicarea terapiei cu antioxidanți** în aceste cazuri are avantajul că poate acționa simultan asupra stresului oxidativ indus de factorii de risc pentru steatoză, dar și asupra efectelor fiziopatologice produse de plumb în ceea ce privește metabolismul oxidativ. Conform unui studiu dublu-orb, placebo-controlat administrarea de vitamină E (în doză de 1000UI/zi) și de vitamină C (1g/zi) la pacienți cu steatohepatită non alcoolică a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de fibroză la acești pacienți (37). Și alți agenți terapeutici cu potențial antioxidant (betaina, N acetilcisteina) au fost administrați în tratamentul steatohepatitei non alcoolice, cu rezultate bune în sensul scăderii valorilor transaminazelor.

Eficiența unor terapii combinate, de chelare și antioxidante, a avut rezultate încurajatoare în studiile pe animale, dar rămâne a fi evaluată în viitor prin studii detaliate pe subiecți umani expuși la plumb.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ATSDR (Agency for toxic substances and disease reg.) ,Toxicological profile of lead, U.S. departament of health and human services; 2005: 1-11, 19-30, 33-84, 134-163, 197-202, 212-214.
2. Bardac D. I., Elemente de Medicina Muncii și Boli Profesionale, Ed. Mira Design Sibiu, 2003, 164-189
3. Manu P. , Medicina Muncii – Ed. Med Bucuresti, 1983, 235-250
4. Niculescu T., Todea Adriana, Toma I., Pavel Anca, Niculescu R., Medicina Muncii, Ed. Medmun Bucuresti, 2003, 131-137
5. Mahaffey, K. R. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. Environ. Health Perspect. 89: 75-78 (1990)
6. Hemberg S: Biochemical and clinical effects and responses as indicated by blood concentrations, In Singal RL, Thomas TA (Eds): Lead Toxicity. Baltimore, Md, Urban & Schwarzenberg, 1980, pp 367-399
7. Landrigan PJ, Baker EL, Feldman RH, et al: Increased lead absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead smelter. J Pediatr 1976; 85:904-910.
8. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD: Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. J Clin Invest 1977; 58:260-270
9. Bechara EJH. Oxidative stress in acute intermittent porphyria and lead poisoning may be triggered by 5-aminolevulinic acid. Braz J Med Biol Res 1996;29:841–851.
10. Monteiro HP, Abdalla DSP, Augusto O, Bechara EJH. Free radical generation during 5-aminolevulinic acid autoxidation: induction by hemoglobin and connections with porphyriopathies. Arch Biochem Biophys 1989;271:206–216.
11. Oteiza PI, Bechara EJH. 5-Aminolevulinic acid induces lipid peroxidation in cardiolipin-rich liposomes. Arch Biochem Biophys 1993; 305:282–287.
12. Oteiza PI, Keinman CG, Demasi M, Bechara EJH. 5-Aminolevulinic acid induces iron release from ferritin. Arch Biochem Biophys 1995;316:607–11.
13. Onuki J, Medeiros MHG, Bechara EJH, Di Mascio P. 5-Aminolevulinic acid induces single-strand breaks in plasmid pBR322 DNA in the presence of Fe<sup>2+</sup> ions. Biochim Biophys Acta 1994;1225: 259–263.
14. Fraga C, Onuki J, Lucesoli F, Bechara EJH, Di Mascio O. 5-Aminolevulinic acid mediates the in vivo and in vitro formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA. Carcinogenesis 1994;15: 1241–1244.

15. Hermes-Lima M, Castilho RF, Valle VGR, Bechara EJH, Vercesi AE. Calcium-dependent mitochondrial oxidative damage promoted by 5-aminolevulinic acid. *Biochim Biophys Acta* 1992;1180:201–206.
16. Hermes-Lima M, Valle VGR, Vercesi AE, Bechara EJH. Damage to rat liver mitochondria promoted by 5-aminolevulinic acid-generated reactive oxygen species: connections with acute intermittent porphyria and lead-poisoning. *Biochim Biophys Acta* 1991;1056: 57–63.
17. Pereira B, Curi R, Kokobun E, Bechara EJH. 5-Aminolevulinic acid-induced alterations of oxidative metabolism in sedentary and exercise-trained rats. *J Appl Physiol* 1992;72:226–230.
18. Medeiros MHG, Marchiori PE, Bechara EJH. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in the erythrocytes of patients with intermittent acute porphyria. *Clin Chem* 1982;28:242–243.
19. Monteiro HF, Abdalla DSP, Arcuri AS, Bechara EJH. Oxygen toxicity related to exposure to lead. *Clin Chem* 1985;31:1673–1676.
20. Mogoş G., Sitcai N., *Toxicologie Clinică. Fiziopatologie, diagnostic , tratament Vol1*, Ed. Med Bucureşti 1988, 428-444, 454-455
21. Olaleye SB, Adaramoye OA, Erigbali PP, Adenyiy OS: Lead exposure increases oxidative stress in the gastric mucosa of HCl ethanol – exposed rats, *World J of Gastroenterology* 2007; 13: 5151- 5126
22. Kristal-Boneh E, Coller D, Fromm P, et al. 1999. The association between occupational lead exposure and serum cholesterol and lipoprotein levels. *Am J Public Health* 89(7):1083-1087.
23. Skoczynska A, Smolik R, Jelen M. 1993. Lipid abnormalities in rats given small doses of lead. *Arch Toxicol* 67:200-204.
24. Al-Neamy FR, Almehdi AM, Alwash R, et al. 2001. Occupational lead exposure and amino acid profiles and liver function tests in industrial workers. *Int J Environ Health Res* 11(2):181-188.
25. Sandhir R, Gill KD. Effect of lead on lipid peroxidation in liver of rats. *Biol Trace Elem Res* 1995; 48 : 91-97.
26. Aykin-Burns N, Laegeler A, Ellog G, Ercal N. Oxidative effects of lead in young and adult Fisher 344 rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 2003; 44 : 417-420.
27. Sieg DJ, Billings RE. Lead/cytokine-mediated oxidative DNA damage in cultured mouse hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 142 : 106-115.
28. Staudinger K.C., Roth VS, Occupational lead poisoning, *Am Fam Physician*, 1998, 57: 4

29. Pilat L., Gavrilesco N. , Bolile Profesionale, Ed. Med București, 1966, 15-39
30. Păun R., Tratat de Medicină Internă, Bolile Aparatului Digestiv , partea I, Ed. Med. Buc.,1984, p.139-185, 328-331
31. Gherasim L. , Medicina interna, Vol.3 – Bolile digestive hepatice și pancreatice, Ed. Med, Bucuresti, 1999 : 115-130, 137-200, 831 – 841, 848-868, 887-899, 1013-1036
32. Grigorescu M., Pascu O., Tratat de Gastroenterologie, vol.I, Ed. Tehnica București, 1996, 282-300, 309-317
33. Dhawan M, Flora SJS, Singh S, et al. 1989. Chelation of lead during, co-exposure to ethanol. *Biochem Int* 19:1067-1075.
34. Flora SJS, Tandon SK. 1987. Effect of combined exposure to lead and ethanol on some biochemical indices in the rat. *Biochem Pharm* 36:537-541.
35. Badea Gh.,Badea R, Văleanu A, Mircea P, Ducea S, Bazele ecografiei clinice, Ed. Med. Buc., 1995; 157-158
36. Hotărârea Guvernului nr.355 din 11 aprilie 2007 privind supravegherea sănătății lucrătorilor, publicată în MO al României Partea I, nr.332 din mai 2007
37. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S., Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2485-90