

EPIDEMIOLOŠKI I PATOGENETSKI ASPEKTI TROVANJA NIKLOM

Vladimir Ilić¹, Vladmila Bojanić² i Biljana Jović³

Nikl ima veliku zastupljenost u čovekovom okruženju, a po rasprostranjenosti u zemljinoj kori, zauzima dvadeset četvrto mesto. Podaci ukazuju da se godišnje u čovekovu okolinu ubaci oko 150000 tona nikla iz prirodnih izvora i 180000 poreklom od ljudske aktivnosti, pre svega, tokom emisije sagorevanja fosilnih goriva, industrijske proizvodnje i industrijskog otpada bogatog niklom. Čovek je konstantno izložen ovom ubikvitarnom elementu u manjoj ili većoj meri. Ljudska izloženost niklu je najčešća preko inhalacije i ingestije i naročito je visoka kod radnika u metalurgiji koji se bave preradom nikla. Zahvaljujući njegovoj velikoj prisutnosti, deficijentnost nikla se ne javlja, čak je i teško držati dijetu da se ne unosi nikl, zbog velikog prisustva u najrazličitijoj hrani.

Respiratorni trakt, bubrezi i jetra, najizloženiji su promenama pri ekspoziciji sa niklom. Najbolje opisane promene na ovim organima su pneumokonize sa niklom, hronični rinitisi i tumori nosnih šupljina i tranzitorna bubrežna nefropatija. Nespecifična simptomatologija se sreće kod oštećenja CNS niklom u vidu glavobolja, mučnine i povraćanja. Pojedina niklova jedinjenja i sam nikl, pored izrazite toksičnosti, ispoljavaju i kancerogene efekte na čoveka. *Acta Medica Mediana* 2007;46(2):37-44.

Ključne reči: trovanje, nikl, epidemiologija, karcinogeneza

Bonifar Novi Beograd¹
Institut za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu²
Laboratorija za biohemiju Vojne bolnice u Nišu³

Kontakt: Vladimir Ilić
Majakovskog 59
18000 Niš, Srbija
Tel.: 065/5555376
E-mail: drtroad@gmail.com

Uvod

Nikl je otkriven od strane Cronstedt-a 1751. Ima veliku zastupljenost u čovekovom okruženju, a po rasprostranjenosti u zemljinoj kori, zauzima dvadeset četvrto mesto. Prirodni izvori atmosferskog nikla uključuju prašinu koja potiče iz vulkanskog pepela, stena i zemlje. Pojava nikla u vodi je posledica njegovog hemijskog cilusa i rastvaranja jedinjenja sa niklom u vodi. Podaci ukazuju da se godišnje u čovekovu okolinu ubaci oko 150000 tona nikla iz prirodnih izvora i 180000 poreklom od ljudske aktivnosti, pre svega tokom emisije sagorevanja fosilnih goriva, industrijske proizvodnje i industrijskog otpada bogatog niklom (1).

Najveća prirodna nalazišta nikla u obliku oksida ili sulfida su u Australiji, Kanadi, Kubi, Indoneziji, Novoj Kaledoniji i Rusiji. Čitači su upućeni na monografije i revije za detaljnije diskusije o metalurgiji, hemiji, biohemiji, toksikologiji i biološkom monitoringu nikla (2-9).

Velika upotreba proizvoda koji sadrže nikl neizbežno vodi ka zagađenju sredine niklom ili njegovim derivatima na bilo kom stadijumu proizvodnje, upotrebe i odlaganja.

Ljudska izloženost niklu je najčešće preko inhalacije i ingestije i naročito je visoka kod radnika u metalurgiji koji se bave preradom nikla. Takođe, ugradnja endoproteza koje sadrže nikl i korišćenje medikamenata sa niklom (albumin, radiokontrastna sredstva, tečnosti za hemodijalizu) znatno vode povećanju parenteralne izloženosti (10-14), kao i nošenje ili rad sa nakitom, novcem, ili alat koji je napravljen od nikla ili njegovih ruda ili je poniklovan dovodi do kožne apsorpcije nikla (15).

U razvijenim sredinama i velikim gradovima, koncentracije atmosferskog nikla su povezane sa prašinom koja nastaje sagorevanjem fosilnih goriva u elektranama i automobilima, i može da dostigne 120-170 ng/m³ u poređenju sa 6-17 ng/m³ u manje industrijski razvijenim oblastima (16). Duvanski dim povećava unos nikla inhalatornim putem, tako da postoji i značajno povećanje koncentracije nikla i u krvi i u urinu kod pušača u odnosu na nepušače (17,18). Već je rečeno da je još jedan put unosa nikla u organizam putem ingestije, naročito unos hrane, posebno pojedine biljke mogu da sadrže i preko 1 mg Ni/kg. Profesionalna izloženost niklu se najviše javlja kod miniranja, proizvodnje i prerađivanja rude koje sadrže nikl, kao i pri elektroplata-tiranju i zavarivanju.

International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man je predložio da su rizici za nastanak respiratornih tumora povezani sa izloženosti koncentracijama solubilnog nikla preko 1 mg/m³, a izloženost manje solubilnim formama pri koncentraciji preko 10 mg/m³ 1990. godine. Komitet nije mogao da determiniše sa sigurnošću nivo kada izloženost niklu postane suštinski opa-

san. Oko 2% radnika u industriji nikla izloženi su česticama prašine koja sadrži nikl u koncentracijama od 0.1 do 1 mg/m³. Izloženost niklovim jedinjenjima može da izazove različite nepovoljne efekte na čovekovo zdravlje. Alergija na nikl u formi kontaktnog dermatita je najčešća reakcija.

Iako akumulacija nikla u organizmu preko hronične izloženosti može da dovede do fibroze pluća, kardiovaskularne i bolesti bubrega, najveća opasnost je povezana sa karcinogenim delovanjem nikla.

Nikl u okolini i organizmu

Fizičko-hemijske karakteristike nikla

Nikl je metal (relativne atomske mase 58.69) koji se nalazi u VIIIb grupi Periodnog sistema elemenata. Do sada je poznato pet prirodnih izotopa od kojih su ⁵⁸Ni (68.27%) i ⁶⁰Ni (26.10%) najzastupljeniji. Takođe, 7 veštačkih izotopa je poznato sa poluživotom od nekoliko milisekundi do nekoliko stotina godina (19). Važan izotop za biofizička ispitivanja je ⁶¹Ni koji ima nuklearni spin 3/2. Obeleženi ⁶¹Ni se koristi da se odredi prisustvo nikla u aktivnim stanjima nekoliko bakterijskih enzima. Takođe se ⁶³Ni, beta emiter sa poluživotom od 100.1 godine pokazao kao koristan za praćenje u biološkim studijama. Nikl je nađen u nekoliko oksidativnih stanja od ⁻¹ do ⁺⁴. Ipak, ⁺² oksidativno stanje je najzastupljenija forma nikla u biosistemima.

Solublni Ni²⁺ joni u vodenom rastvoru formiraju [Ni(H₂O)₆]²⁺. I drugi Ni²⁺ kompleksi su poznati. Čist nikl može da se polira, kuje, vari, valja i otapa i otporan je na koroziju izazvanu vodom, vazduhom, neoksidirajućim kiselinama, bazama i mnogim organskim rastvaračima (20). Nikl se rastvara u razblaženoj azotnoj kiselini, a ne u koncentrovanoj zahvaljujući svojoj metalnoj površini. Nikl ima sposobnost da apsorbuje karbon monoksid. Sto grama nikla može da apsorbuje 500–800 ml karbon monoksida (kao na pr. Nikl tetra karbonil Ni(CO)₄). Klasičan test za detekciju nikla predstavlja reakcija sa alkoholnim dimetil gluoksim rastvorom koji stvara formaciju skarletnog helata.

Razne metode za vađenje rude nikla se koriste u zavisnosti od tipa rude koja se vadi. Nikl se najviše dobija iz sulfidnih Ni/Cu-ruda u Kanadskom Sadburi okrugu. Ostale zemlje koje vade rudu nikla su Rusija, Australija i Francuska Nova Kaledonija. Interesantno je da je Japan treći posle Rusije i Kanade u proizvodnji i obradi nikla, a da ne vade rudu.

U Sadburiju, Kanada, rude nikla se obrađuju Orfordovim procesom (21) koji uključuje sjedinjavanje rude sa natrijum bisulfatom i koksom, tako da se pretvara u mešavinu metalnog sulfida i natrijum sulfida. Nakon toga se nikl sub sulfid (Ni₃S₂) topi da bi nastao niklov oksid. Niklov oksid (NiO) se redukuje sa ugljenikom do metalnog nikla. Sirov, neprečišćen nikl se pročišćuje elektrolitičkom procedurom do 99.5%

čistoće ili Mondovim procesom (22), stvarajući nikl tetra karbonil koji se greje do 200°C, i koji se sada razlaže na 99.8–99.9% čist nikl i ugljen monoksid.

Izloženost iz okoline

Niklova jedinjenja su veoma važna u modernoj industriji i koriste se u elektro-oblaganju, formiranju i za proizvodnju nikl-kadmijumskih baterija i električne opreme. Niklove legure, kao stainless steel koriste se u proizvodnji alata, mašina, armature... Takođe se koriste za izradu metalnog novca, nakita i medicinskih proteza. Izvori zagađenja niklom iz okruženja uključuju proizvodnju, procesuiranje samog nikla njegovim proizvodima, kao i ponovnu preradu proizvoda koji sadrže nikl, takođe i njegovo odlaganje kao otpadne materije.

Niklova jedinjenja se nalaze u zemljištu u obliku nesolubilnih formi, kao sto su sulfidi i silikati i u velikom broju solubilnih formi. Takođe je prisutan u atmosferi, a vrste njegovog prisustva zavise od izvora zagađenja. Iz antropogenetskih izvora nikl se oslobađa kao oksid, sulfid, silikat, solubilna jedinjenja, a u manjoj meri kao metalni nikl. Sagorevanjem fosilnih goriva najviše se oslobađaju niklova jedinjenja u atmosferu (23). Tako je procenjeno da se koncentracija nikla u atmosferi u industrijalizovanim oblastima kreće od 120 do 170 ng/m³, i 6–17 ng/m³ u manje razvijenim oblastima. Natapanje stena i sedimenata koje sadrže nikl vodom može znatno da poveća koncentracije nikla u vodi, gde je prisutan u nerastvornom obliku ili u obliku suspenzija. Koncentracije nikla u dubokoj morskoj vodi idu od 0.1 do 0.5 ppb Ni, dok voda na površini sadrži 15–20 ppb Ni (24). Divalentni nikl dominira u vodi (25). Prisustvo ostalih niklovih jedinjenja zavisi od pH i organskih ili neorganskih veza. Pojedina povrća (spanać), kakao i orasi sadrže visoke doze nikla, tako da se i put ingestije ne sme zanemariti (26). Profesionalna izloženost se javlja pri kopanju, preradi rude i proizvodnji legura, pri niklovanju i zavarivanju. Epidemiološke studije pokazuju da postoji porast rizika za oboljevanje od tumora respiratornog trakta kod rudara i radnika u postrojenjima koja prerađuju nikl. Od kada je uveden Mondov proces za preradu nikla rečeno je da je Ni(CO)₄ čista karcinogena materija. Ipak, povećanje rizika oboljevanja od tumora respiratornog trakta nije ispitivano u postrojenjima gde se koristi Mondov proces.

Esencijalnost i toksičnost nikla

Esencijalnost nikla u višim organizmima se dosta razmatra. U mnoštvu elemenata koji se nalaze u zemljinoj kori, nikl zauzima dvadeset četvrto mesto po količini u kojoj se nalazi. Tako da je čovek konstantno izložen ovom ubikvitarnom elementu u manjoj ili većoj meri. Zahvaljujući njegovoj velikoj prisutnosti, deficitarnost nikla se ne javlja, čak je i teško držati dijetu da

se ne unosi nikl, zbog velikog prisustva u najrazličitijoj hrani. Dnevni unos nikla je 25-35 g, tako da je on tri puta veći od dnevnih potreba (27).

Nije poznat ni jedan enzim, ni jedan kofaktor koji sadrži nikl i koji se nalazi u višim organizmima. Sve ovo ide u prilog tome da nikl nije isuviše bitan za ljude. Uprkos tome, ranih dvadesetih prošlog veka smatrano je da nikl možda ima fiziološku ulogu u višim organizmima. Ovo je bio rezultat eksperimenata na životinjama koji su bili na dijeti bez unosa nikla. Objavljeno je da je nedostatak nikla kod pacova rezultirao povećanim perinatalnim mortalitetom, kao i poremećajem u ponašanju, smanjenom rastu i razvoju jetre. Uticaj nikla na rast bio je značajniji u drugoj generaciji. Druga generacija pacova je pokazivala anemiju koja se manifestovala u smanjenju hemoglobina i hematokrita (28).

Deficijencija nikla smanjuje apsorpciju gvožđa iz intestinalnog trakta. Otuda i koncentracije drugih metala, uključujući gvožđe, bakar i cink koji su manje zastupljeni u jetri kod životinja na dijeti bez unosa nikla. Deficijencija nikla za rezultat daje smanjenje specifične aktivnosti pojedinih enzima uključenih u karbohidratni i amino-kiselinski metabolizam. Promene izazvane u serumu i jetrinim lipidima su slične onima koje se razvijaju nakon deficijencije gvožđa. Nikl je uključen u CO₂-fiksaciji za propionil-CoA da bi se stvorila forma D-metilmalonil-CoA (29). Dijeta bez nikla, takođe, ukazuje da je nikl uključen u lipidni metabolizam, naročito u sintezi fosfolipida (30).

Enzimi koji sadrže nikl su poznati u bakterijskom svetu (31). Trenutno, otkriveno je sedam enzima koji sadrže nikl: ureaza, hidrogenaza, CO-hidrogenaza, metil CoM reduktazu, Ni-superoksid dismutaza, glioksilaza I, i cis-trans isomeraza. Bakterija sa enzimima koji sadrže nikl predstavlja dobar model za proučavanje metabolizma nikla transportnog sistema i nikl-vezujućih proteina. Na primer, bakterija *helicobacter pylori*, poseduje nikl-zavisnu ureazu, čija je aktivnost povezana sa razvojem peptičkog ulkusa.

Tako da možda postoji korelacija između unosa nikla, rasta *helicobacter pylori* i razvoja karcinoma. Nekoliko životinjskih vrsta zahteva unos nikla iako ne sadrže ureazu ili neki drugi enzim koji sadrži nikl, a prisutan je u bakteriji (32). Iako nikl nije esencijalan za organizam čoveka ili životinje, preko je potreban za normalan razvoj crevne flore.

Nikl je u visokim dozama, u određenim formama, toksičan i za ljude i za životinje.

Na primer, oralna LD50 nikl acetata je 350 mg/kg kod pacova i 420 mg/kg kod miševa, intraperitonealna LD50 je kod pacova 23 mg/kg. Što se tiče nikl hlorida intraperitonealna LD50 vrednost kod pacova je 11 mg/kg i 48 mg/kg kod miševa.

Veoma mali broj slučajeva akutnog trovanja niklom izazvanog neorganskim niklom je opisano u literaturi. Najakutnije trovanje niklom je izazvano Ni(CO)₄. Hronično trovanje niklom utiče na nekoliko organa uključujući kardiovaskularni i respiratorni sistem, kožu i bubrege. Eksperimenti sa visokim unosom nikla pokazali su da je nikl teratogen i da ima karcinogeni

potencijal. Eksperimenti su rađeni na svinjama i peradi, ispitivana su različita tkiva. Otkriveno je da je izloženost niklu rezultirala smanjenju količine magnezijuma, mangana i cinka u različitim tkivima (33). Utvrđeno je i da je smanjen transport cinka u jajima peradi, što utiče loše na razvoj pilića iz jajeta. Zaključeno je da je to posledica antagonističkog efekta nikla i cinka. Druga studija je pokazala da nikl ima efekte i na reproduktivni sistem žena, javlja se povećan broj spontanih pobačaja kod žena koje rade u postrojenjima gde se prerađuje nikl (34).

Alergija na nikl u formi kontaktnog dermatita je najčešća reakcija. Nikl direktno stimuliše proliferativni odgovor i produkciju citokina T limfocita kod nikl senzitivnih subjekata in vitro. Ova stimulacija nije sprečena većinom histokompatibilnih kompleksa molekula, pošto antitela protiv HLA klase I i II molekula nisu blokirala niklom izazvanu proliferaciju. Rezultati rađeni in vivo pokazuju da nikl aktivira imuni odgovor i kod NI-senzibilisanih osoba i kod onih kod kojih ne postoji alergija (35).

Homeostaza nikla

Zdrava, odrasla neizložena niklu osoba ima oko 7.3 g Ni/kg telesne mase. Nikl se unosi putem inhalacije, ingestije i apsorpcije preko kože, a zatim se raspoloži po organizmu. Hemijska forma nikla diktira kako nikl ulazi u vertebralne ćelije. Nesolubilne, niklove čestice ulaze u vertebralne ćelije preko fagocita, pošto je nikl karbonil liposolubiln, može lako da pređe ćelijsku membranu. Olakšana apsorpcija nikla je pokazana u mnogim eksperimentima. Solubilni nikl karbonil se transportuje u normalne vertebralne ćelije difuzijom ili moguće preko kalcijumovih kanala.

Nakon inhalacije, selektivno se koncentriše u plućima, srcu, dijafragmi, mozgu, tkivu kičmene moždine. Generalno, pluća mogu teže da zadrže značajne količine nikla nezavisno od puta unošenja. Kada se inhalirane nesolubilne čestice nikla deponuju u plućima, apsorpcija nikla u perifernu krv ide polako, tako da koncentracija nikla u celokupnoj krvi, kod slabo izloženih osoba, nije značajno veća nego kod neizloženih.

Količina nikla koji se apsorbuje putem gastrointestinalnog trakta zavisi od vrste nikla u samoj hrani, ukupne količine nikla u hrani i individualnog kapaciteta apsorpcije. Pri normalnom unosu hrane 1-2% ingestijom unetog nikla se apsorbuje, a neapsorbovani nikl se izlučuje fecesom. Nikl se izlučuje iz organizma, jednako i preko urina i preko fecesa. Kod pacova, intraveniski dat nikl hlorid 90% se eliminiše putem urina za četiri dana, dok se samo 3% putem fecesa izluči. Bubrezi, zajedno sa plućima, mozgom, pankreasom i drugim tkivima smatraju se mestom velikog zadržavanja nikla srazmerno ekspoziciji. Kod trudnih miševa nikl prolazi kroz placentu i javlja se u fetalnoj krvi i amnijskoj tečnosti. Koncentracija nikla kod fetusa zavisi od doze koja je data trudnoj životinji i slična je kao kod odrasle jedinke.

Po nekim autorima, 10% nikla pri normalnoj ishrani se apsorbuje, dok po drugim, proseč-

na resorpcija nikla je između 20 i 25%. Unos nikla je testiran kod odraslih osoba u periodu od tri godine u Istočnoj Nemačkoj, gde su volonteri konzumirali prosečno 170 g Ni/dan (žene) i 192 g Ni/dan (muškarci), a dok je 80% unete količine izlučeno. Tako se kod ženskih osoba zadržalo 14%, a dok kod muških 26% konzumiranog nikla. To ukazuje da među polovima postoji razlika u izlučivanju nikla u odnosu na unos. Očigledno je da odrasle osobe zadržavaju značajne količine nikla u telu popunjavajući 'niklov bazen'. Koncentracija nikla u mleku dojilje prosečno je iznosila 172 g Ni/kg, a od toga, dete koje sisa unese 5–15 g nikla dnevno. Dnevni unos veoma premašuje dnevne potrebe.

Oralni provokacioni test koji se obično koristi da se istraži kontaktni dermatit sa provokacijom dozom između 0.4 i 5.6 mg solubilnog nikla (najčešće NiSO₄), pokazuje brzu (1–2 h) apsorpciju nikla sa bioraspoloživnošću od 1 do 5%. Istovremeno, i unos hrane značajno povećava bioraspoloživost niklovi soli. Urinarna ekskrecija nikla je brza i čini se da eliminacija prati prvi zakon kinetike bez dokaza o doznoj zavisnosti ekskrecije nikla. Ustanovljeno je da polu-život urinarne eliminacije ide od 20 do 60 h. Ovaj relativno kratak poluživot ne isključuje depoe nesolubilnog nikla u telu sa mnogo dužim poluživotom. Suprotno apsorpciji nikla, preko inhalacije i ingestije, dermalna apsorpcija je neznatna iz razloga što jonizovana niklova jedinjenja ne prolaze kroz intaktni epiderm kože. Solubilne soli nikla, kao proizvod korozije metalnog nikla i ruda koje sadrže nikl, mogu da izazovu kontaktni dermatit preko perkutane apsorpcije. Lokalne ili sistemske alergijske reakcije mogu da nastanu kao rezultat korozije ortopedskih proteza, koje su od legura koje sadrže nikl.

Efekti na organizam

Nikl karbonil

Nikl karbonil je po ljudsko zdravlje najopasnije od svih niklovi jedinjenja.

Akutni toksični efekti se pojavljuju u dva stadijuma, neposredni, odmah po trovanju i odloženi. Neposredna simptomatologija uključuje frontalnu glavobolju, vrtoglavicu, nauzeu, povraćanje, nesanicu i uznemirenost praćenu asimptomatskim intervalima, pre nego što se pojave napadi odloženih respiratornih simptoma. Oni uključuju bolove u grudima, suvi kašalj, dispneju, cijanozu, tahikardiju. Pored toga, javljaju se gastrointestinalni simptomi, preznojavanje, slabost. Sve to liči na simptome virusne pneumonije (36). Kod umrlih, nađene su pulmonarne hemoragije i edem ili pneumonitis praćen poremećenim alveolarnim ćelijama, degenerativne promene bronhijalnog epitela i pojava fibrinskog intraalveolarnog eksudata. Patologija pulmonarnih lezija je bila slična kao i kod životinjskog materijala. Drugi organi koji su bili zahvaćeni su jetra, bubrezi, nadbubrežna žlezda, slezina, sa parenhimatoznim degenerativnim procesima. Cerebralni edem i ta-

čkaste cerebralne hemoragije nađene su kod ljudi koji su umrli nakon inhalacije nikl karbonila. Nađeno je i 25 leukocitoza od 179 slučajeva. Određivane su i urinarne koncentracije nikla u 27 slučajeva i bile su od 0.003 do 0.66 mg/l. Merena je i vazдушna koncentracija, tako da su osobe bile izložene preko 50 mg nikl karbonila/m³ sa periodom ekspozicije od 30 min do više od 2 h. Vreme oporavka je bilo od 7 do 40 dana, u zavisnosti od jačine izloženosti. U nekoliko slučajeva, simptomi su perzistirali od 3 do 6 meseci. U smrtnim slučajevima ona se javljala između trećeg i trinaestog dana nakon izlaganja nikl karbonilu.

Ostala niklova jedinjenja

Informacije o trovanju sa ostalim niklovim jedinjenjima su ograničene. Daldrup je opisao slučaj fatalnog trovanja devojčice od dve i po godine (37). Ona je ingestijom unela 15 g kristala nikl sulfata. Po prijemu u bolnicu, bila je somnolentna sa proširenim zenicama, koje ne reaguju na svetlost, jako ubrzanog pulsa i krkora u plućima. Cardiac arrest se pojavio nakon 4 h. Autopsijom je nađen visok nivo nikla 7.5 mg/kg u krvi, 50 mg/l u urinu, 25 mg/kg u jetri.

Trovanje niklom je prijavljeno i kod 23 bolesnika na dijalizi, kada je iz raskvašenog bojlera za grejanje vode koji je bio od legure nikla kontaminiran dijalizat. Simptomi su se javili za vreme i posle dijalize pri koncentraciji nikla u plazmi približno 3 mg/l. Nauzea (37 od 37), povraćanje (31 od 37), slabost (29 od 37), glavobolja (22 od 37), palpitacije (2 od 37) bili su najizraženiji simptomi. Oporavak se javio spontano, uglavnom 3–13 h nakon dijalize (38).

Trideset dva radnika koji su radili na poslovima elektropresvlačenja, igrom slučaja je pilo vodu kontaminiranu nikl sulfatom i nikl hloridom (1.63 g Ni/l). Kod dvadeset radnika su se razvili sledeći simptomi: nauzea, povraćanje, nelagodnost u stomaku, proliv, vrtoglavica, malaksalost, glavobolja, kašalj, žeđ za vazduhom. Oni su trajali od 1 do 2 dana kod sedmorice radnika. Doze nikla kod radnika sa simptomima izmerene su od 0.5–2.5g. Kod petnaest radnika koji su bili izloženi, sledećeg dana koncentracije nikla u serumu bile su od 12.8 do 1340 µg/l (prosečno 286 µg/l), koncentracija nikla u urinu je iznosila 0.23–37.1 mg/l (prosečno 5.8 g/l). Kod kontrolne grupe radnika koji rade u postrojenju, koncentracija serumskog nikla iznosila je 2.0–6.5 µg/l (prosečna 4.0 µg/l), dok je koncentracija nikla u urinu 22–70 µg/l (prosečno 50 µg/l). Laboratorijski testovi su pokazali povećanje nivoa retikulocita kod sedam radnika, albumina u urinu kod 3 radnika i serumskog bilirubina kod 2 radnika (39).

Efekti na respiratorni trakt

Postoji dosta opisanih slučajeva hroničnog rinita, sinuzita, perforacije nosne pregrade, astme, kod radnika koji su bili zaposleni u postrojenjima gde se prerađuje nikl. Pojedini autori su referisali i o plućnim promenama sa fibrozom.

Hemijski inženjer koji je bio izložen na duži period malim dozama nikl karbonila, razvio je astmu i Löfflerov sindrom. Zajedno sa pulmonalnim infiltracijama i eozinofilijom, koji se javljaju kod Löfflerovog sindroma, bolesnik je imao i ekcematozni dermatit na rukama (40).

Kod 486 radnika koji su radili u postrojenjima za preradu nikla, a najviše su bili izloženi nikl sulfatu, rinitis se javio u 10-16%, hronični rinitis kod 5.3%, erozija pregrade nosa kod 13%, perforacija iste 6.1%, dok se ulceracija javila kod 1.4% radnika. Hiposmija se javila kod 30.6% a anosmija kod 32.9% radnika (41).

Dostupni su i podaci koji govore da se kod radnika koji inhalatornim putem unose prašine nikla i pare razvijaju promene na plućima sa fibrozom. Kod trinaest radnika koji su bili izloženi prašini koja sadrži nikl u periodu od 12.9 do 21.7 godina nađen je smanjen plućni rezidualni volumen, povećanje broja respiracija, dok radiografija pokazuje difuznu fibrozu, za koju se smatra da je nikl pneumokonioza. Patohistološki radi se o pneumokoniozi intestinalnog i mikronodularnog tipa. Nisu dati podaci o količini nikla kojoj su bili izloženi (42).

Studija u kojoj je ispitivano dvanaest radnika koji su radili u topionici, radnog staža do šesnaest godina, ispitivani su respiratorni simptomi, rađena je radiografija pluća i plućni kapaciteti. Ukupna koncentracija pare i dima, bilo da je stainless steel porekla (sastojala se od gvožđe oksida, hrom oksida i nikl oksida u proporciji 6:1:1) ili čisto čelična para (sastoji se od gvožđe oksida 98.8%), na radnom mestu je iznosila od 1.3 do 294.1 mg/m³. Izračunate su koncentracije nikla koji se oslobodio u vazduh od 0.15-34 mg/m³. Kod dvojice radnika je izmereno smanjenje plućne funkcije, dok su kod petorice radiografijom detektovani sigurni znaci pneumokonioze (43).

Kod petorice radnika koji rade na poslovima zavarivanja legure nikla, a imaju problema sa disanjem, za vreme provokacionog testa sa niklovim parama razvio se astmatični napad (44).

Efekti na bubrege

Nefrotoksični efekti, kao što su edem sa hiperemijom i parenhimatoznom degeneracijom, nađeni su kod bolesnika koji su slučajno pili vodu kontaminiranu nikl sulfatom i nikl hloridom. Takođe je postojalo povećanje koncentracije albumina u urinu (68, 40, i 27 mg/g kreatinina) koji se normalizovao nakon pet dana od dana ekspozicije. Nalazi govore o srednjoj prolaznoj nefrotoksičnosti.

Postoje i radovi o različitim parametrima koji govore o bubrežnoj disfunkciji kod radnika koji rade u postrojenjima za preradu nikla (45).

Kardiovaskularni efekti

Bolesnici sa akutnim infarktomiokarda i nestabilnom anginom pectoris razvijaju visok serumski nikl koji može da bude praćen vazokonstrikcijom (46). Mehanizmi i izvori otpuštanja nikla još uvek nisu poznati, ali je preporučeno da

nivo nikla u intravenskim rastvorima ne pređe 5 µg/kg po danu.

Istraživanja koja su rađena među radnicima zaposlenim u postrojenjima za preradu nikla, koji su pet godina bili izloženi niklu u procesu rada, pokazala su da je smrtnost od kardiovaskularnih oboljenja bila ista kao i kod lokalnog stanovništva. Inače, cerebrovaskularna smrtnost je bila povećana kod istih (47).

Efekti na ostale sisteme i organe

Upoređivani su radnici koji su bili izloženi nikl karbonilu sa kontrolnom grupom. Ekspozicija je bila od 0.007 do 0.52 mg Ni(CO₄)/m³. Smanjenje MAO (serumska monoamino oksidaza) aktivnosti i EEG nepravilnosti najčešće se javljaju kod eksponiranih. Veliki broj nespecifičnih simptoma kod eksponiranih osoba na duže vreme, pri manjim koncentracijama takođe se javlja, ali nisu dati detalji.

Imunološke reakcije rađene u serumu individua koje su bile izložene niklu i kobaltu pokazale su da dolazi do promene koncentracije serumskih imunoglobulina, IgG, IgA i IgM, serumskih proteina, alfa2makroglobulina (A2M), transferina (TRF), alfa1-antitripsina (A1AT), ceruloplazmina (CPL), i lizozima (LYS). Pregledi su vršeni na radnicima koji su profesionalno bili izloženi niklu (38 osoba) ili kobaltu (35 osoba) i u grupi dece koja nisu bila profesionalno izložena ni niklu, ni kobaltu, a živela su u okolini manje ili više zagađenoj. Neeksponiranu grupu su sačinjavale grupa od 42 odrasle osobe sličnog uzrasta i grupa od 48 dece iz nezagađene okoline. Signifikantno je povećanje prosečnih vrednosti za IgG, IgA, i IgM u grupi radnika izloženih niklu, za IgA izloženih kobaltu, i povećanje A1AT, A2M, CPL i LYS kod obe grupe profesionalno izloženih (P>0.001 i P>0.005). Među neprofesionalno izloženom decom, ona koja su najviše bila izložena su značajno povećala prosečne vrednosti za A2M i A1AT, koje su bile više nego kod one dece koja su označena kao manje izložena (P >0.02 i P >0.05) i kontrolna grupa dece (48).

Distribucija, zadržavanje i eliminacija

Distribucija nikla u organizmu i način na koji će da se eliminiše su relevantni u pogledu profesionalne ili neprofesionalne izloženosti iz razloga njegove široke primene. Studije o distribuciji nikla u tkivima životinja su korisne za razumevanje interakcije između nikla i biološkog materijala, što ima za posledicu toksične i karcinogene efekte.

Nikl se koncentriše u bubrezima, jetri i plućima. Ekskrecija se vrši putem urina i fecesa. Nikl takođe može da se nađe i u urinu osoba koje nisu profesionalno izložene niklu. Pošto bioraspodivnost nikla i stepen njegove eliminacije zavise od prirode niklovih jedinjenja, ekskrecija putem urina nije uvek odgovarajuća meri izloženosti organizma niklu.

Karcinogeni efekti nikla na ljudski organizam

Skлонost da se kod radnika koji su profesionalno izloženi niklu razvije kancer nazalnih šupljina je prvi put objavio Bridge 1933. godine; 1937. godine Baader je opisao 17 nazalnih i 19 plućnih tumora među radnicima postrojenja u Velsu. Već 1949. godine, ove brojke su se povećale na 47 nazalnih i 82 plućna tumora (dijagnostikovanih između 1923. godine i 1948. godine), tako da su tumori ove dve lokalizacije proklamovani kao industrijske bolesti koju dobijaju radnici koji su profesionalno u kontaktu sa niklom. Tokom sledećih decenija nakon ovih pionirskih otkrića, karcinogeni potencijal niklovih jedinjenja je potvrđen sa više epidemioloških studija kod čoveka i životinja (49). Epidemiološke studije su pokazale povećanje mortaliteta od malignih tumora pluća i nosnih šupljina kod radnika u postrojenjima za preradu nikla, koji su bili hronično izloženi inhalaciji prašine i pare koje sadrže nikl a nastaju pri preradi rude. Zavarivanje niklovih legura (stainless steel) takođe može biti izvor takvih para. Dosta dugo se smatralo da su samo nesolubilna niklova jedinjenja kao delovi prašine (npr. Ni₃S₂, NiO) karcinogene materije. Ipak, noviji epidemiološki podaci jasno pokazuju da aerosoli solubilnih niklovih jedinjenja, stvorenih u elektroprerađivačkim postrojenjima (npr. iz Ni(II)sulfata), takođe su karcinogena prema respiratornom traktu sa jasno dozno zavisnim efektima (50).

Histopatologija tumora respiratornog trakta kod radnika u postrojenjima za preradu nikla je pokazala sledeće (51): među 100 sinonazalnih kancera, 48% su bili skvamozni, 39% su bili anaplastični i nediferentovani karcinomi, 6% adenokarcinomi, 3% tranzicionalni cell karcinomi, i 4% ostali maligni tumori. Od 259 pregledanih plućnih tumora je 67% dijagnostifikovano kao skvamozni cell karcinomi; anaplastični, small cell, and oat cell karcinomi 15%; adenokarcinomi 8%; large cell karcinomi 3%; i nespecifični 6%. Tako, ova studija pokazuje prevalencu skvamoznih cell karcinoma koji su indukovani inhalacijom nikla, kod radnika koji su profesionalno izloženi niklu. Nema epidemioloških dokaza o mogućem riziku za nastanak tumora pod uticajem nikla iz okoline i okruženja i unosa nikla putem hrane. Ipak, na osnovu podataka o profesionalnoj izloženosti i štetnom delovanju nikla kod radnika koji inhaliraju metale, uključujući tu i nikl, Canadian Environmental Health Directorate je zaključio da se što pre nađu opcije za što manju izloženost niklu na području Kanade (52).

Povećanje rizika za nastanak drugih malignih tumora, kao što su karcinomi larinksa, bubrega, prostate, želuca, mekotkivnih sarkoma, povremeno su notirani ali statistička značajnost ovih nalaza dovodi se u pitanje.

Pored profesionalne izloženosti, nikl se u organizam oslobađa i iz ugrađenih endoproteza, šrafova i ploča za fiksiranje kostiju i drugih medicinskih naprava, napravljenih od legura koje sadrže nikl. Do sada nije dokazano da je on glavni uzrok nastanka sporadičnih lokalnih tumora (53).

Procenom karcinogenih efekata nikla i njegovih jedinjenja bavio se i International Agency for Research on Cancer. Procena se bazirala na kombinovanim rezultatima epidemioloških studija, karcinogenim efektima kod eksperimentalnih životinja i drugih relevantnih činjenica podržanih konceptom da niklova jedinjenja mogu da daju niklov jon ili da generišu takve jone u kritičnom stanju u target ćeliji. Tako je IARC zaključio da postoji očigledan dokaz kod ljudi za karcinogenost nikl sulfata i kombinacije nikl sulfida i oksida. Nema adekvatnih dokaza kod ljudi za karcinogenost metalnog nikla i niklovih legura... Tako su niklova jedinjenja svrstana u grupu 1, znači karcinogena su za čoveka, a metalni nikl je mogući kancerogen i svrstan je u grupu 2.

Zaključak

Nikl ima veliku zastupljenost u čovekovom okruženju. Velika upotreba proizvoda koji sadrže nikl neizbežno vodi ka zagađenju sredine niklom ili njegovim derivatima na bilo kom stadijumu proizvodnje, upotrebe i odlaganja.

Ljudska izloženost niklu je najčešće preko inhalacije i ingestije i naročito je visoka kod radnika u metalurgiji ili u postrojenjima koji se bave preradom nikla. Takođe, ugradnja endoproteza koje sadrže nikl i korišćenje medikamenata sa niklom, znatno vode povećanju parenteralne izloženosti. Opisani su i slučajevi kontaktnog dermatita koji nastaje pri dodiru nikla i njegovih jedinjenja sa kožom.

Respiratorni trakt, bubrezi i jetra su najizloženiji promenama pri ekspoziciji sa niklom. Najbolje opisane promene na ovim organima su pneumokonize sa niklom, hronični rinitisi i tumori nosnih šupljina i tranzitorna bubrežna nefropatija. Nespecifična simptomatologija se sreće kod oštećenja CNS niklom u vidu glavobolja, mučnine i povraćanja. Pojedina niklova jedinjenja i sam nikl, pored izrazite toksičnosti, ispoljavaju i kancerogene efekte na čoveka.

Literatura

1. International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chromium, Nickel and Welding vol 49; Lyon: IARC Scientific Publications, Lion, France 1990. pp. 257–445.
2. Barceloux DG. Nickel. *Clin Tox* 1999; 37:239–58.
3. Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42:35–56.
4. Hausinger RP. *Biochemistry of Nickel*. New York: Plenum Press; 1993.
5. Nieboer E, Nriagu JO. (Eds.), *Nickel and Human Health*. New York: Wiley; 1992.
6. Ragsdale SW. Nickel biochemistry. *Curr Opin Chem Biol* 1998; 2:208–15.
7. Savolainen H. Biochemical and clinical aspects of nickel toxicity. *Rev Environ Health* 1996;11:167–73.
8. Sunderman FW. Nickel. In: *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*, Sullivan J.B. Jr., Krieger GR. (Eds.). Baltimore:Williams and Wilkins 2001, pp. 905–10.
9. Sunderman FW, Aitio A, Morgan LM, Norseth T. Biological monitoring of nickel. *Toxicol Ind Health* 1986;2:17–8.
10. Hopfer SM, Linden JV, Crisostomo MC, Catalanatto FA, Galen M, Sunderman FW. Hypernickemia in hemodialysis patients. *Trace Elem Med* 1985; 25:68–72.
11. Fell GS, Maharaj D. Trace metal contamination of albumin solutions used for plasma exchange. *Lancet* 1986;2:467–8.
12. Leach CN, Sunderman FW. Nickel contamination of human serum albumin solutions. *N Engl J Med* 1985;313:1232–3.
13. Leach CN, Sunderman FW. Hypernickemia following coronary arteriography, caused by nickel in the radiographic contrast medium. *Ann Clin Lab Sci* 1987;17:137–44.
14. Gordon PM, White MI, Scotland TR. Generalized sensitivity from an implanted orthopaedic antibiotic minichain containing nickel. *Contact Dermat* 1994;30:181–2.
15. Hostynek JJ, Maibach HI. Nickel and the Skin. CRC Press: Boca Raton; 2002, pp. 1–249.
16. Norseth T, Piscator M, Nickel. In: L. Friberg, GF. Nordberg, VB. Vouk (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*, Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979. pp. 541–553.
17. Stojanovic D, Nikic D, Lazarevic K. The level of nickel in smoker's blood and urine. *Cent Eur J Public Health* 2004;12(4):187–9.
18. Grandjean P. Human exposure to nickel. In: Sunderman FW. (Ed.), *Nickel in the Human Environment* vol. 53. Lyon: IARC Scientific Publications; Lyon France 1984. pp. 469–85.
19. Weast RD, editor. *Handbook of chemistry and physics*, 52nd ed. Cleveland: The Chemical Rubber Co.; 1971.
20. Falbe J, Regitz M, editors. *RO-MPP Kompakt: Basislexikon Chemie*. Stuttgart, NY: Georg Thieme; 1999.
21. Cotton FA, Wilkinson G. *Advanced inorganic chemistry*, 4th ed. New York: Wiley, 1980.
22. Boldt JR. *Comprehensive inorganic chemistry*. New York: Methuen; 1967. pp. 1109–61.
23. Merian E. Introduction on environmental chemistry and global cycles of chromium, nickel, cobalt, beryllium, arsenic, cadmium, and selenium, and their derivatives. *Toxicol Environ Chem* 1984;8:9–38.
24. Norseth T, Piscator M. Nickel. In: *Handbook on the toxicology of metals*. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, editors. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979.
25. Forstner V, Wittmann GTW. *Metal pollution in the aquatic environment*. New York: Springer Verlag; 1983.
26. Nielson FH. Nickel. In: *Trace elements in human and animal nutrition*, vol. 1, 5th ed. Mertz W, editor. San Diego: Academic Press, 1987, pp. 245–73.
27. Anke M, Angelow L, Gleis M, Muller M, Illing H. The biological importance of nickel in the food chain. *Fresenius J Anal Chem* 1995;352:92–6.
28. Nielson FH, Shuler TR, McLeod TG, Zimmermann TJ. Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic, and toxicologic mechanisms in the rat. *J Nutr* 1984;114:1280–8.
29. Nielsen FH. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J* 1991;5:2661–7.
30. Kasprzak K, Stangl F, Kirchgessner M. Nickel deficiency alters liver lipid metabolism in rats. *J Nutr* 1996;126:2466–73.
31. Maroney MJ. Structure function relationships in nickel metallobiochemistry. *Curr Opin Chem Biol* 1999;3:188–99.
32. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori, vol. 61. Lyon: IARC; 1994.
33. Trupschuh A, Anke M, Müller M, Illing-Gunther M, Hartmann E. Reproduction toxicology of nickel, 2nd communication: effect of excessive nickel amounts on manganese content of organs and tissues. In: *Mengen und Spurenelemente*. Anke M, Arnhold W, Bergmann H, et al., editors. Leipzig: Harald Schubert; 1997. pp.706–12.
34. Chashschin VP, Artunina GP, Norseth T. Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 1994;148(2–3):287–91.
35. Boscolo P, Sabbioni E, Andreassi P, di Giacomo F, Giaccio M, di Gioacchino M. Immune parameters and blood and urine trace elements in nonallergic and nickel-sensitized humans. In: *Metal ions in biology and medicine*, vol. 5. Collery P, Bratter P, Negretti de Bratter V, Khassanova L, Etienne J-C, (editors). Paris: John Libbey Eurotext, 1998:545–55.
36. Shi Z. Acute nickel carbonyl poisoning: a report of 179 cases. *Br J Ind Med* 1976; 43: 422–4.
37. Daldrup T, Haarhoff K. Szathmary SC. Fatal nickel sulfate poisoning. *Beitr gerichtl Med* 1983;41:141–4.
38. Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G. Acute nickel intoxication by dialysis. *Ann Intern Med* 1980;92:631–3.
39. Sunderman FW. Dingle B, Hopfer SM, Swift T. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Ann J ind Med* 1988;14:257–66.
40. Sunderman FW, Sunderman FW. Löffler's syndrome associated with nickel sensitivity. *Arch int Med* 1961;107:405–8.
41. Tatarskaya AA. Occupational disease of upper respiratory tract in persons employed in electrolytic nickel refining departments. *Gig Tr prof Zabol* 1960; 6:35–8.
42. Zislín DM, Ganyskina SM, Dubinia ES, Tushnyakova NV. Residual air in a complex evaluation of the respiratory system function in initial and suspected pneumoconiosis. *Gig Tr prof Zabol* 1969;13:26–9.
43. Jones JG, Warner CG. Chronic exposure to iron oxide, chromium oxide, and nickel oxide fumes in metal dressers in a steelworks. *Br J ind Med* 1972;29:168–77.
44. Keskinen H, Kalliomaki PL, Alanko K. Occupational asthma due to stainless steel welding fume. *Clin Allergy* 1980;10:151–9.

45. Sanford WE, Nieboer E, Bach P, Stace B, Gregg N, Dobrota M. The renal clearance and toxicity of nickel. In: Fourth International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology, Abstracts, Espoo, Finland, 5-9 September 1988, Helsinki, Institute of Occupational Health, p.17.
46. Sunderman Jr, Salnikow K. Nickel carcinogenesis. *Mutation Research* 2003;533:67-97.
47. Peto J, Cuckle H, Doll R, Hermon C, Morgan LG. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Nickel in the human environment. Proceedings of a Joint Symposium, Lyon, 8-11 March, 1983, Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 37-46.
48. Bencko V, Geist T, Arbetova D, Dharmadikari DM, Svandova E. Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to some trace elements. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1986; 30:1-10.
49. Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, Andersen A. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers, 1953-2000. *J Environ Monit* 2003;5:190-7.
50. Doll R, Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:9-82.
51. Sunderman FW, Morgan LG, Andersen A, Ashley D, Forouhar FA. Histopathology of sinonasal and lung cancers in nickel refinery workers. *Ann Clin Lab Sci* 1989;19:44-50.
52. Hughes K, Meek ME, Newhook R, Chan PKL. Speciation and health risk assessment of metals: evaluation of effects associated with forms present in the environment. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995;22:213-20.
53. Avery JK, Goldberg A, Kasprzak KS, Lucas LC, Millard HD, Natiella JR, et al. Local tissue reaction and carcinogenesis (Section Report). In: Biocompatibility, Toxicity, and Hypersensitivity to Alloy Systems Used in Dentistry, Lang BR, Morris HF, Razzoog ME, (Eds.). University of Michigan: Ann Arbor 1986. pp. 262-70.

EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF NICKEL POISONING

Vladimir Ilic, Vladmila Bojanic and Biljana Jovic

Nickel is widely distributed in the environment. High consumption of nickel containing products inevitably leads to environmental pollution by nickel and its derivatives at all stages of production, utilization, and disposal.

Human exposure to nickel occurs primarily via inhalation and ingestion and is particularly high among nickel metallurgy workers. In addition, implantation of nickel-containing endoprostheses and iatrogenic administration of nickel-contaminated medications leads to significant parenteral exposures. Exposure to nickel compounds can produce a variety of adverse effects on human health. Nickel allergy in the form of contact dermatitis is the most common reaction.

A frontal headache, vertigo, nausea, vomiting, insomnia, and irritability are the most common signs of acute poisoning with nickel compounds. The respiratory tract, kidneys and liver suffer the most significant changes like nickel pneumoconiosis, chronic rhinitis and sinonasal tumors and transitory nephropathy. Although the accumulation of nickel in the body through chronic exposure can lead to lung fibrosis, cardiovascular and kidney diseases, the most serious concerns relate to nickel's carcinogenic activity. Nickel compounds are carcinogenic to humans and metallic nickel is possibly carcinogenic to humans. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2): 37-44.

Key words: poisoning, toxicity, nickel, epidemiology, cancerogenesis