

Disciplina de toxicologie (cond.: șef de lucrări Eva Balogh) și Disciplina de medicină legală, I.C.S.M.L. Filiala Tîrgu Mureș (cond.: prof. dr. Z. Ander, doctor în medicină) ale I.M.F. Tîrgu Mureș

## DATA EXPERIMENTALE PRIVIND TOXICITATEA IERBICIDULUI 2,4—D (DICLORDON)

Jozefa Szöcs, dr. V. Molnár, Eva Balogh, Maria Ajtay, Ildikó Fülöp

Ierbicidul pseudo-fitohormon cu efect sistemic 2,4—diclorfenoxiacetatul de sodiu (2,4—D) este un produs indigen tehnic cu denumirea comercială „Diclordon” (16,25). După indicațiile întreprinderii producătoare în concentrațiile folosite în agricultură nu este toxic pentru mamifere sau om. În literatura de specialitate din ultimii ani se publică totuși numeroase cazuri de intoxicații accidentale, profesionale și sinucideri, cu decurs grav sau mortal.

Doza toxică (D L 50) a substanței pure în intoxicațiile acute la diferite specii de animale s-a stabilit între 118—700 mg/kg corp (17, 21, 18, 24, 5). Doza nu diferă esențial după forma de administrare resorbindu-se ușor pe toate căile, chiar percutanat. Doza mortală la om se cifrează la 6—8 g substanță (sinucideri) (14, 15, 10).

S-au determinat concentrațiile maxime permise: în aer 10 mg/mc (17), în apă 3—5 mg/mc (15) și în reziduul plantelor tratate 5 mg/kg (6). Substanța este persistentă, în apă a fost găsită și la 120 de zile după infestare; în sol se descompune mai rapid sub efectul microbilor (25).

Fenomenele intoxicației apar la 40—50 de minute după contactul cu plantele tratate (22, 9), prin adinamie, cefalee, vertije, inapetență, scăderea percepției auditive și a gustului (22). Acțiunea locală se manifestă prin semne de iritație a mucoaselor, edem și hipersecreție, vomismențe și dureri difuze abdominale (10, 12, 20). Provoacă disfuncții bioelectrice în creier (disritmie toxică) (5, 6, 11, 19, 20, 21). Vătămă direct și hematopoeza provocînd anemie, leucopenie, apariția elementelor tinere în circulație (3, 9, 20, 21, 22). Micșorează acumularea de iod în tiroidă (3, 20), metabolismul bazal crește evident, producînd hipertermie (22). Nu se cunoaște în măsură suficientă metabolismul produsului în organism, o bună parte se elimină prin urină sub formă de acid 2,4—D

În cazul intoxicației mortale s-au găsit cantități maxime (10—12 mg%) în creier și ficat (10). Nu am găsit date bibliografice asupra modificărilor enzimologice pe care le produce.

Fiind vorba de un produs indigen, utilizat pe scară largă în agricultură, există posibilitatea intoxicațiilor profesionale, prin urmare ne-am propus studierea efectelor acestui produs asupra animalelor de experiență în intoxicații acute și subacute.

### Material și metodă

Pentru stabilirea dozei toxice am administrat din produs prin sondă gastrică doze succesive de 250 mg/kg — 2 g/kg. S-a produs adinamie și somnolență, respectiv decesul animaleor în decurs de 24 de ore, dacă doza a fost mai mare decît 1 g/kg. Fenomenele toxice grave cedează în 24 de ore la doze de sub 1000 mg/kg, animalele



supraviețuind intoxicației. Am ales ca doză toxică experimentală 625 mg/kg în intoxicații acute și 1/5 din această cantitate (125 mg/kg) în intoxicații subacute. Experimentele au fost efectuate pe șobolani masculi de 250—350 g în 6 serii de câte 12—50 animale.

În cazul intoxicației acute am sacrificat câte un lot la 2, 6, 12, 24 și 48 ore după administrare, respectiv în cazul intoxicației subacute după 21 zile. S-a recoltat în fiecare caz sânge și fragmente din ficat, o parte din ele fiind omogenizate imediat în tampon fosforic la pH 7,4/0,1 M, restul fixate la frigider 24 de ore în formol neutralizat, apoi prelucrate la gheață. S-au efectuat următoarele examinări:

Aldolaza din ser și ficat (1); activitatea transaminazelor glutamicooxalacetice (G.O.T.) și glutamicopiruvice (G.P.T.) din ser și ficat (4); activitatea catalazei din sânge și ficat (12); activitatea colinesterazei din sânge (8); activitatea succindehidrogenazei (SDH) din ficat (26); modificările fracțiunilor proteice din ser prin electroforeză pe hîrtie (7). Pe cupele microscopice s-au efectuat reacții pentru fosfataza alcalină și acidă după Gömöri, colorația pentru grăsime cu Sudan III și colorația cu hematoxilină-eozină. În toate cazurile în care am obținut date cifrice am verificat caracterul semnificativ al rezultatelor prin metoda biometrică propusă de Student.

### Rezultate

I. Aldolaza serică prezintă o scădere semnificată (cu valori de  $p < 0,01$ ) începînd cu a 2-a oră după administrare, fiind de 35% și menținîndu-se pînă la sfîrșitul experienței similare cu aldolaza din ficat. În intoxicații subacute găsim scăderi însemnate de 40% (fig. nr. 1).

II. GOT din ser rămîn în limite normale la 2 ore după administrare, urcă la valori triple la 6 ore, aproape de 5 ori crescute la 12 ore și scade la valori duble după 24 și 48 ore. (valoarea  $p < 0,01$ ) În ficat creșterea este semnificată deja la 2 ore atîngînd chiar valori triple la 6 ore după care constatăm o tendință la normalizare. În intoxicațiile subacute este în ambele cazuri ușor crescută (fig. 2).

III. GPT din ser se găsește ușor sub limita normală la 2 ore, cresc ușor la 6 ore, devenind semnificative la 12—24 ore, apoi găsim o tendință de remediere. În ficat în schimb la 2 ore avem o creștere semnificată, o remediere la 6—12 ore după care urmează o nouă creștere la 24 și după 48 de ore.

În intoxicațiile subacute GPT din ser rămîne în limitele normale, cu toate că în ficat arată o creștere de 20%, care este semnificativă (fig. 3).

IV. Activitatea catalazică din sânge și ficat prezintă un paralelism evident, avînd o creștere ușoară la 2 ore, apoi o scădere ușoară care devine semnificată la 12 și 24 ore, după care urcă din nou peste limitele normale. În intoxicații subacute găsim de asemenea creșterea însemnată (valori aproape duble) (fig. 4).

V. Colinesteraza prezintă o activitate scăzută la 2 ore, scade pronunțat (30%) la 6 ore, se ridică aproape la normal la 12 ore, după care continuă din nou să scadă la 24 și 48 ore. În intoxicații subacute observăm valori peste limitele normale cu 11—25%.

VI. Succindehidrogenaza prezintă o activitate ușor ridicată la 2 ore după administrare, valori normale la 6 ore, scădere cu 10% la 12 și 24 ore și devine normală la 48 ore precum și în intoxicațiile subacute.

VII. La proteinogramă am evidențiat unele semne de disproteinemie la sfîrșitul perioadei de 48 ore, ce se manifestă prin scăderea alfa-1 și gama-globulinei, cu ridicarea proporțională a alfa-2 și betaglobulinelor, motiv pentru care nu găsim o modificare semnificată în coeficientul A/G. La intoxicații subacute se schimbă coeficientul A/G prin creșterea albuminei, cit și porția alfa-2 și betaglobuline, acestea prezentînd o scădere semnificată.

VIII. Fosfataza alcalină prezintă o creștere moderată a activității ei în citoplasmă începând cu a doua oră. creșterea care devine mai evidentă la 24 ore după intoxicația acută, înregistrându-se paralel o scădere în nucleul celular. Activitatea fosfatazei acide prezintă în general o scădere sau dispăre chiar peste 12 ore. La intoxicații subacute crește activitatea fosfatazei alcaline în zonele periferice ale lobulilor. Compararea cu preparate colorate pentru grăsime în acest caz, arată o infiltrație cu picături mari centro-lobulare. Infiltrația grasă apare și în intoxicația acută începând deja la 6 ore, dezvoltându-se până la sfârșitul perioadei urmărite. Inițial găsim granule foarte fine în protoplasma celulelor din zonele centro-lobulare. La colorația H. E. structura tisulară a ficatului rămâne păstrată cu disociere celulară, porozitatea și vacuolizarea protoplasmei de intensitate proporțională cu trecerea timpului peste 12 ore. În intoxicații subacute la semnele evidente de distrofie, cu diminuarea colorației nucleare se asociază în unele cazuri un infiltrat rotundo-celular în zonele periportale.

#### Discutarea rezultatelor

Ierbicidul 2,4—D este un toxic puternic care într-o singură doză de 625 mg/kg produce modificări evidente nu numai funcționale, ci și morfologice, cauză care explică remisiunea retardată. Totodată acest fenomen completează presupunerile lui Dési care a considerat 2,4—D ca o substanță neuro-toxică. În toate testele examinate apar modificări deja după 2 ore de la administrare, disfuncția progresând în 24 ore cu ușoară tendință de remediere numai în cazul GOT, GPT și a catalazei la 48 ore. Distrofia tisulară cu infiltrația grasă apărută deja la 48 ore după o singură doză, respectiv progresia lor în curs de 21 de zile în caz de administrare repetată de doze mai mici, servesc drept explicație pentru cronicizarea disfuncțiilor hepatice, a disproteinemiei, precum și a sensibilității la infecții. Aspectul general al decursului corespunde unei hepatite subacute toxice.

Deci pe lângă fenomenele clinice generate de neuro-toxicitatea produsului, remarcăm și semnele tot atât de importante produse de o hepatită toxică subacută. Găsim necesară aplicarea unor măsuri severe de protecție a muncitorilor care vin în contact cu acest produs.

Sosit la redacție: 14 martie 1969.

#### Bibliografie

1. ALTERAS J.: Metodele laboratorului clinic. Ed. Med. București 1964;
2. ANGELESCU N. și colab.: Revista de chimie (1960), 11, 3, 155;
3. BORDAS S.: Veszélyes növényvédőszer. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest 1964;
4. BERGMAYER H. V.: Methode der enzymatischen Analyse. 1962;
5. DESI I., SOS J., SÜLE F., MARKUS VERA: Egészségtudomány (1962), 1, 43;
6. DESI I., SOS J., NIKOLITS ILONA. Kísérletes orvostudomány (1963), 1, 5;
7. DITTMER A.: Papierelektrophorese, VEB Verlag, Jena 1961;
8. EIDELMANN M. M.: Laboratornoie Delo (1963), 10, 29;
9. FETISOV M. I.: Gigiena i Sanitaria (1966), 9, 28;
10. GELDMACHER M., MALLINKRODT V.: Archiv für Toxikologie (1966), 21, 261;
11. GOLDSTEIN N. P., PETR M. D.: J. Amer. Med. Ass. (1959), 171, 10, 1301;
12. GEORGESCU P., PAUNESCU E.: Metode biochimice de diagnostic și cercetare. Ed. Med. București 1960;
13. MELNIKOV N. N.: Analele rom.-sov. seria Chimie 1955/2;
14. NIELSEN K.: Dtsch. ges. Ger. Med. 4. H. 57 B. 1966;
15. NIELSEN K.: Excerpta medica Sect. pharm. and toxikol. (1966), 19, 2, 161;
16. PÁLFY F., ILLYÉS GY.: Serkentő anyagok és gyömirtő vegyszerek a növénytermesztés szolgálatában. Budapest, 1964, 17;
17. PILAT L., GAVRILESCU M.: Bolile profesionale Ed. Med. București 1966;
18. POPA C., RODICA DRIMUȘ: Chimia produselor fitofarmaceutice. Ed. Tehn. București 1965;
19. SEABURY J. H.: Archives of Environmental Health (1963), 2, 7, 202;
20. SOS J., KERTAI I.: Acta Physiologia Academiae Scientiarum Hungaricae (1958). XIV, fasc.

4, 367; 21. SCHILLINGER J. I., KUKELY J. P.: *Gigiena i sanitaria* (1959), 5, 25;  
22. TSAPKO V. G.: *Gigiena i sanitaria* (1966), 9, 79; 23. TERENY-JOZEPHOVITS  
MATOLCSY: *Növényvédelmi kémia*. Ed. Akademia Budapest 1967; 24. UBRIZSY  
G.: *Vegyszeres gyómirtás*. Mezőgazdasági Kiadó Budapest 1967; 25. ZAMFIR  
GH.: *Igiena* (1966), 2, 65; 26. NACLAS: După „Indicator de reactivi pentru analize  
medicale”, Ed. Med. București 1964.

---