

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

KEMIKALIJE V OKOLJU IN RAK

XXIV. seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"



ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

NIJZ

Nacionalni inštitut
za javno zdravje



*Za boljše življenje.
Že vse od 1896.*

Tradicija napredka znanosti in
medicine. Včeraj, danes in jutri.



SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

KEMIKALIJE V OKOLJU IN RAK

XXIV. seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"

V organizaciji:

Zveze slovenskih društev za boj proti raku
Onkološkega inštituta Ljubljana
Nacionalnega inštituta za javno zdravje

SLOVENIJA PROTI RAKU

Desetletni zdravstvenovzgojni program za zmanjšanje zbolevnosti in umrljivosti za rakom

KEMIKALIJE V OKOLJU IN RAK XXIV. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«

v organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku, Onkološkega inštituta Ljubljana in Nacionalnega inštituta za javno zdravje

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-02:661(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (24 ; 2016 ; Ljubljana)
Kemikalije v okolju in rak / XXIV. seminar In memoriam dr. Dušana Reje ;
v organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku [in] Onkološkega
inštituta Ljubljana [in] Nacionalnega inštituta za javno zdravje ; [uredniški
odbor Branislava Belovič ... et al.]. - Ljubljana : Zveza slovenskih društev za
boj proti raku, 2016

ISBN 978-961-6377-33-1

1. Belovič, Branislava 2. Zveza slovenskih društev za boj proti raku 3.
Onkološki inštitut (Ljubljana) 4. Nacionalni inštitut za javno zdravje (Ljubljana)
286625280

Zbornik je pripravila in založila Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Izdajo zbornika in izvedbo seminarja so omogočili:

Ministrstvo za zdravje RS, Onkološki inštitut Ljubljana in sponzorji (gl. str. 4).

Zbornik je brezplačen. Namenjen je zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem, profesorjem in predavateljem zdravstvene vzgoje in vsem drugim, ki delajo na področju zdravstvene vzgoje.

Odgovorna urednica:	dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.
Uredniški odbor:	prim. mag. Branislava Belovič, dr. med. prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol. dr. Lucija Perharič, dr. med. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med. izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med. Amalija Zdešar, sekretarka
Recenzentka:	prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.
Oblikovanje naslovnice:	mag. Tjaša Žurga Žabkar
Lektor in tehnični urednik:	Tone Žakelj
Tisk:	Studio N, Ljubljana
Naklada:	500 izvodov

Ljubljana, oktober 2016

KAZALO

UVODNIK

Maja Primic-Žakelj 5

RAZISKOVANJE VPLIVA OKOLJA NA ZBOLEVANJE ZA RAKOM IN OCENJEVANJE TVEGANJA

Vesna Zadnik 7

RAKOTVORNO DELOVANJE KEMIKALIJ IZ OKOLJA

Metka Filipič 19

HORMONSKI MOTILCI

Lucija Perharič 27

UČINKI RAKOTVORNIH KEMIKALIJ V ZRAKU NA ZDRAVJE

Andreja Kukec, Anja Jutraž, Zala Jan, An Galičič 40

ZDRAVA TLA – ZDRAVI LJUDJE

Marko Zupan 49

KEMIKALIJE V PITNI VODI

Ivanka Gale 51

RAKOTVORNE KEMIKALIJE V HRANI

Urška Blaznik, Mojca Fuart Gatnik 64

KLIMATSKE SPREMEMBE IN ZDRAVJE

Lučka Kajfež Bogataj 81

DRUGI VIRI IZPOSTAVLJENOSTI KEMIKALIJAM IZ OKOLJA: NADZOR IN OMEJEVANJE TVEGANJ ZA ZDRAVJE

Alojz Grabner 93

KOMUNIKACIJA O OKOLJSKIH TVEGANJIH

Darinka Pek Drapal 99

SEZNAM IN NASLOVI AVTORJEV 101

XXIV. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" so finančno podpri

ASTRAZENECA UK Ltd, Podružnica Ljubljana, Ljubljana

ELI LILLY Farmacevtska družba , d. o. o., Ljubljana

Fundacija »Doc. dr. J. CHOLEWA«, Ljubljana

JOHNSON & JOHNSON d. o. o., Ljubljana

MARITIM d. o. o., Ljubljana

MEDILINE, Mešana trgovska družba, d. o. o., Kamnik

MERCK d. o. o., Ljubljana

ROCHE farmacevtska družba d. o. o., Ljubljana

UVODNIK

Zveza slovenskih društev za boj proti raku je bila ustanovljena 1. marca 1984 in danes povezuje 11 regijskih društev. Je naslednica Društva za boj proti raku, ki je nastalo 6. aprila 1970 na pobudo profesorice dr. Božene Ravnihar. Njegov namen je bil zmanjšati zbolevnost in umrljivost za rakom v Sloveniji ter gmotno pomagati pri opremljanju Onkološkega inštituta. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije je Zvezi podelilo status humanitarne organizacije in status društva, ki deluje v javnem interesu. Zveza slovenskih društev za boj proti raku si z regijskimi društvi prizadeva postati prepoznaven deležnik v celovitem programu obvladovanja raka v Sloveniji.

Osnovno poslanstvo zveze in društev je prispevati k ustvarjanju take slovenske družbe, v kateri ne bi nihče zbolel ali umrl za rakom zaradi lastne nevednosti ali zaradi brezbriznosti države.

Naša najpomembnejša naloga je zdravstveno osveščati in izobraževati javnost, pri čemer so v veliko pomoč kratka in jasna izhodiščna priporočila *Evropskega kodeksa proti raku*. Vsako od postavk *Kodeksa* ljudem pojasnjujemo z dodatnimi informacijami in razlagami, ki jih podajamo v pisnih gradivih, posebej izdelanih za različne ciljne skupine, in organiziramo dodatna izobraževanja. Osnovnošolci so odlično sprejeli naš vsedržavni program, ki med njimi že dolgo vrsto let spodbuja zdrav življenjski slog, namreč življenje brez kajenja. Program se imenuje *Življenje je lepo – skrbim za svoje zdravje*. Učence vabi k podpisu slovesne obljube, da v tekočem šolskem letu ne bodo začeli kaditi. Med podpisniki vsako leto izžrebamo blizu 100 učencev, ki jih nagradimo z enodnevnim izletom v zabavišni park Gardaland.

Druge naše naloge so zagovorništvo, zbiranje sredstev za akcije, s katerimi poskušamo doseči etapne cilje, zastavljene v letnih načrtih, povezovanje regijskih društev za boj proti raku, sodelovanje z drugimi sorodnimi društvi in organizacijami doma, v Evropi in v svetu.

Poleg zdravstvenovzgojnih akcij, ki jih prireja Zveza v tesnem sodelovanju z regijskimi društvi, si društva v svojem okolju prizadevajo za skupne cilje še z lokalnimi akcijami.

Pri zdravstvenem osveščanju laične javnosti imajo zelo pomembno vlogo vsi zdravstveni delavci na primarni ravni zdravstvenega varstva in zaposleni v šolstvu. Zato si Zveza že več let prizadeva s pomočjo uveljavljenih strokovnjakov dodatno približati znanje o vseh možnostih obvladovanja raka družinskim zdravnikom, drugim zdravstvenim delavcem in učiteljem zdravstvene vzgoje, ki naj to znanje predajajo ljudem, za katere skrbijo. Letos zato že štiriindvajsetič prirejamo seminar v spomin dr. Dušana Reje; tokrat

je namenjen pregledu morebitnih zdravstvenih posledic, med njimi tudi rakavih bolezni, zaradi kemičnih onesnaževal v okolju.

Znano je, da bi bilo mogoče skoraj polovico vseh rakavih bolezni preprečiti z zdravim življenjskim slogom, redno udeležbo v presejalnih programih za raka, pa tudi z življenjem v čim manj onesnaženem bivalnem in delovnem okolju.

Ker je na tem področju še veliko zmotnih predstav in nejasnosti, tokratni seminar namenjamo pregledu znanstvenih dognanj o povezanosti med kemikalijami v okolju in rakavimi boleznimi.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem in sponzorjem, ki sodelujete pri pripravi in izvedbi 24. Rejevega seminarja, ter vsem, ki ste nam s svojo udeležbo dokazali, da naše delo sprejemate in cenite.

Maja Primic-Žakelj
predsednica Zveze slovenskih društev za boj proti raku

RAZISKOVANJE VPLIVA OKOLJA NA ZBOLEVANJE ZA RAKOM IN OCENJEVANJE TVEGANJA

Vesna Zadnik

Povzetek. Tako na globalni kot tudi na lokalni ravni so velike razlike v onesnaženosti okolja, skladno s tem pa se razlikujeta tudi izpostavljenost in ogroženost zdravja zaradi bivanja v onesnaženem okolju. V Mednarodni agenciji za raziskovanje raka so do konca leta 2014 identificirali 18 kemikalij oziroma okoliščin, značilnih za onesnaženo okolje, ki zagotovo večjajo tveganje raka pri ljudeh. Med njimi k bremenu raka največ prispeva onesnažen zunanji zrak kot celota, ki je bil med dokazane kancerogene uvrščen leta 2013. Številni strokovnjaki danes menijo, da je breme raka zaradi dejavnikov iz bivalnega okolja precej večje od 5 %.

V ocenjevanju ogroženosti zdravja ljudi zaradi njihove izpostavljenosti kemikalijam v okolju uporabljamo znanstvene metode. Kljub znanstvenosti postopkov pa ne določamo, kakšno tveganje je za prebivalce sprejemljivo in kakšno je individualno tveganje. Ocenjevanje tveganja poteka v štirih stopnjah: identifikacija nevarnosti, ocena učinka, ocena izpostavljenosti in določitev tveganja. Sklepni del ocenjevanja je priprava konkretnih zaključkov in priporočil ter njihova primerna predstavitev civilni družbi in politiki.

UVOD

Pojav katere koli rakave bolezni je končni rezultat delovanja vseh škodljivih in zaščitnih dejavnikov, za katere smo odgovorni bodisi sami s svojimi zdravimi ali nezdravimi življenjskimi navadami, bodisi je pojav posledica izpostavljenosti kemikalijam, fizikalnim in biološkim dejavnikom v onesnaženem delovnem ali bivalnem okolju, odločilna pa je tudi dedna nagnjenost. Prav zato vsi, ki so izpostavljeni kakemu škodljivemu dejavniku, ne zbolijo za rakom. Pri raku tako ne govorimo o povzročiteljih, pač pa o nevarnostnih dejavnikih, ker izpostavljenost kateremu od njih še ne pomeni, da bo vsak izpostavljeni zagotovo zbolel, ampak le, da je verjetnost oz. nevarnost, da bo zbolel, večja kot pri tistem, ki temu dejavniku ni izpostavljen.

Z industrializacijo so se začele v našem bivalnem okolju – zraku, vodi, prsti – nalagati številne organske in anorganske kemijske spojine. Tem snovem smo izpostavljeni vsi; v vseh življenjskih obdobjih jih v organizem vnašamo z vdihavanjem, uživanjem hrane in pijače ter tudi ob neposrednem stiku. Sledove okoljskih onesnaževal lahko dokažemo že pri novorojenčkih. V medicinski stroki je znanih precej bolezni in stanj, ki so posledica izpostavljenosti nevarnim snovem v okolju. Večinoma gre za akutne zastrupitve, ki so posledica nenamerne izpostavljenosti ljudi visokim koncentracijam nevarnih snovi, večinoma delavcev na delovnih mestih, lahko pa te snovi onesnažijo tudi okolje in so nevarne za izpostavljeno prebivalstvo. Dolgotrajnejša izpostavljenost nižjim koncentracijam nekaterih snovi lahko povzroči kronične spremembe. Z javnozdravstvenega vidika so pomembne

zlasti boleznih dihalnih poti, alergije in rak [1]. Med rake, ki lahko nastanejo tudi kot posledica izpostavljenosti kemikalijam v delovnem ali bivalnem okolju, uvrščajo rake pljuč, kože, sečnega mehurja, popljučnice in potrebušnice (npr. mezoteliom zaradi delovanja azbesta), bezgavk, jeter, ledvic, levkemije ter, manj pa še nekatere druge vrste rakov [2].

Raven izpostavljenosti je najbolj odvisna od geografskega območja, kjer posameznik preživi večino časa. Tako na globalni kot tudi na lokalni ravni so namreč velike razlike v onesnaženosti okolja, skladno z njimi pa se razlikujeta tudi izpostavljenost in tveganje, da bo kdo zaradi bivanja v onesnaženem okolju zbolel. Onesnaženje je na globalni ravni najbolj kritično v visoko ali pa na novo in hitro industrializiranih državah, predvsem v manj razvitih delih sveta, kjer sta zakonodaja in nadzor pomanjkljiva ali preveč ohlapna [2].

Tudi v Sloveniji so območja, kjer so prebivalci zaradi onesnaženosti zraka, vode in prsti bolj ogroženi z nekaterimi raki. Z dokazano ali verjetno rakotvornimi snovmi onesnaženo okolje je pri nas posledica (preteklih) industrijskih izpustov in odlagališč (Anhovo – azbest, Bela krajina – poliklorirani bifenili, Zasavje – prašni delci, benzen, Celjska kotlina – težke kovine), rudarjenja (Idrija – živo srebro, Žirovski vrh – uran, Mežica – svinec, Kočevje – radon), intenzivnega kmetijstva (Dravsko polje – pesticidi) ali prometa (večje ceste in mestna središča – prašni delci, benzen, železniške proge – pesticidi). V strokovnih krogih, predvsem pa v raznih skupinah s civilnimi iniciativami, pa ostajajo odprta vprašanja o večjem tveganju raka prebivalcev tudi številnih drugih območij. Na državni ravni zaenkrat nimamo sestavljenega pregleda območji, kjer je zaradi izpostavljenosti onesnaževalom v bivalnem okolju zdravje prebivalcev ogroženo. Najbolj smo se takemu seznamu približali z vzpostavitev degradiranih okolij, ki jih lahko na podlagi Zakona o varstvu okolja (Ur. l. RS, št. 39/06) določi vlada povsod tam, kjer so kemična ali mikrobiološka onesnaževala v okolju v koncentracijah, ki pomenijo grožnjo za zdravje ljudi oziroma presegajo vrednosti, določene v predpisih (čezmerno obremenjena območja), ali pa se koncentracije kemičnih ali mikrobioloških onesnaževal v okolju zaradi vpliva meteoroloških in drugih zunanjih dejavnikov občasno tako zvišajo, da pomenijo grožnjo za zdravje ljudi (potencialno obremenjena območja).

DOLOČANJE RAKOTVORNOSTI ONESNAŽEVAL

Morebitno rakotvornost kake snovi ugotavljajo z bazičnimi in epidemiološkimi raziskavami. Pri bazičnih laboratorijskih raziskavah gre za kratkotrajne poskuse na celičnih kulturah in bakterijah ter za dolgotrajne na živalih. Z analitičnimi epidemiološkimi raziskavami preverjajo povezanost med izpostavljenostjo in rakom pri človeku. O tem, ali je ta zveza pri človeku res

vzročna, večinoma presojajo skupine strokovnjakov, ki snovi po strogo določenih merilih razvrščajo v več skupin glede na stopnjo dokazane povezanosti z rakom.

Eden najboljšežnejših in najkakovostnejših seznamov nastaja v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka iz Lyona (*International Agency for Research on Cancer*, IARC), ki je posebna agencija Svetovne zdravstvene organizacije [3]. V seznamu te agencije so kemikalije, njihove zmesi ali proizvodni postopki, pa tudi virusi in fizikalni dejavniki, razvrščeni v štiri skupine. V prvi skupini (skupina 1) so tisti, za katere je dovolj dokazov o karcinogenosti za ljudi (med njimi so najbolj znani azbest, tobačni dim, alkoholne pijače itd.); v drugi skupini so tisti, za katere vzročna zveza še ni dokazana, je pa verjetna. To skupino delimo na podskupino 2A, kamor so uvrščeni verjetni kancerogeni, pri katerih imamo omejene dokaze pri ljudeh in precej zanesljive dokaze iz eksperimentalnih raziskav oziroma poznamo mehanizme nastanka raka, ter podskupino 2B, kamor so uvrščene možne kancerogene snovi. V primerjavi s skupino 2A imamo za snovi v skupini 2B manj dokazov o karcinogenosti oziroma ne moremo izključiti drugih možnih razlag. V tretji skupini so kemikalije in drugi dejavniki, ki so jih sicer že proučevali, vendar jih zaenkrat še ni mogoče uvrstiti v nobeno od prej omenjenih skupin in tudi ne v četrto, kamor sodijo kemikalije, ki za človeka niso karcinogene. Seznam na osnovi novih spoznanj stalno posodablja in dopolnjujejo; vsem je dostopen na medmrežju (<http://www.iarc.fr/>).

Do konca leta 2014 so v IARC identificirali 18 kemikalij oziroma okoliščin, značilnih za onesnaženo okolje (Tabela 1), ki zagotovo večajo tveganje raka pri ljudeh (IARC, skupina 1). Številni drugi dejavniki, ki so tudi v onesnaženem okolju (npr. številna obstojna organska onesnaževala), pa so razvrščeni v skupino 2, med verjetne oziroma možne kancerogene [4]. Za pravilno ovrednotenje deleža rakov, katerih pojav moramo pripisati bivanju v onesnaženem okolju, je bila ključna uvrstitev onesnaženega zraka kot celote med gotove kancerogene, v skupino 1 [5]. Od leta 1981, ko sta Doll in Peto [6] objavila poenostavljen seznam odpravljljivih dejavnikov tveganja, ki največ prispevajo k umrljivosti zaradi raka, je namreč v strokovnih krogih veljalo, da več kot polovico smrti zaradi raka povzročijo dejavniki, ki so povezani z življenjskim slogom, okrog 5 % vseh rakov naj bi bila posledica izpostavljenosti rakotvornim snovem na delovnem mestu, medtem ko je bil delež, pripisan izpostavljenosti v bivalnem okolju, ocenjen na 1–4 %. Po ocenah IACR iz leta 2013 [5] pa naj bi letno zaradi vdihavanja onesnaženega zunanjega zraka samo zaradi pljučnega raka umrlo več kot 220.000 ljudi, kar je skoraj 2,5 % vseh smrti zaradi raka [7]. Številni strokovnjaki danes menijo, da je breme raka zaradi dejavnikov iz bivalnega okolja precej večje od 5 % [8].

Tabela 1. Znanе zagotovo rakotvorne snovi (IARC, skupina 1), ki se nahajajo v onesnaženem okolju, organ, na katerega delujejo, in najpogosteje onesnaženi medij (povzeto po [2])

<i>Snov</i>	<i>Organ ali malignom</i>	<i>Najpogosteje onesnaženi medij</i>
Arzen in njegove anorganske spojine	pljuča, koža, mehur	voda
Azbest (vseh oblik)	grlo, pljuča, mezoteliom, jajčnik	zrak
Benzen	akutna ne-limfocitna levkemija	zrak (izpušni plini)
1,3 – butadien	levkemija, limfom	zrak
Erionit	mezoteliom	zrak (geografsko točkovno)
Etilenov oksid	dojka, limfoidni tumorji	zrak (notranji)
Formaldehid	nosno žrelo, levkemija	zrak (notranji in zunanji)
Individualna kurišča (premog)	pljuča	zrak (notranji)
Izpušni plini dizelskih motorjev	pljuča	zrak
Krom (VI)	pljuča	voda, prst
Onesnažen zunanji zrak	pljuča	zrak
Prašni delci v onesnaženem zunanjem zraku	pljuča	zrak
Poliklorirani bifenili	koža	hrana, zrak (notranji)
Radon in njegovi razpadli produkti	pljuča	zrak (notranji)
Silicijev prah	pljuča	zrak
TCDD	vsi raki	hrana, prst
Tobačni dim – pasivna izpostavljenost	pljuča	zrak (notranji)
Trikloretilen	ledvica	voda, hrana

OCENJEVANJE TVEGANJA

Pri prepoznavanju, določanju in nadzorovanju nevarnosti, ki so ji podvrženi ljudje zaradi izpostavljenosti škodljivim dejavnikom v okolju, gre za soodvisno delovanje raznih družbenih struktur [1]. Celotni proces, ki ga imenujemo analiza tveganja, je shematično prikazan na Sliki 1. Sestavljen je iz treh ločenih procesov, ki se med seboj vsestransko prepletajo in povezujejo. V ocenjevanju tveganja z znanstvenimi metodami ocenjujemo možne posledice izpostavljenosti na zdravje ljudi. Proces poteka v štirih stopnjah (identifikacija nevarnosti, oceni učinka in izpostavljenosti ter določitev tveganja), ki so podrobneje predstavljene v nadaljevanju [9, 10]. Obvladovanje tveganja je politično voden interdisciplinarni proces, v katerem se predlagajo, izbirajo in izvajajo odločitve, s katerimi se poskuša zmanjšati tveganje pri ljudeh in v ekosistemih. Izvajajo ga politiki, snovalci zakonov, gospodarstveniki, naravovarstveniki in ostali zainteresirani posamezniki. Izbira postopkov je odvisna od zaznavanja nevarnosti v prebivalstvu, družbenih norm, zakonov in standardov ter, ne nazadnje, od stroškov in učinkov. Med znanstvenim ocenjevanjem ogroženosti in političnimi prizadevanji za njeno obvladanje pa je treba ugotovitve, zaključke ter predvidene ukrepe predstavljati ogroženim prebivalcem ter poskrbeti, da jih pravilno razumejo in upoštevajo.



Slika 1. Shematični prikaz procesov v analizi tveganja

Identifikacija nevarnosti

V prvem koraku ocenjevanja tveganja izvedemo postopek identifikacije nevarnosti. V njem ugotovljamo, katerim snovem so bili ljudje izpostavljeni (določimo vire izpostavljenosti in ogroženo skupino), na kakšen način (kako je snov vstopila v telo in kako se je biotransformirala) in kako bi lahko izpo-

stavljenost škodovala njihovemu zdravju. V ocenjevanju tveganja ne ugotavljamo morebitne rakotvornosti snovi po postopkih, opisanih v prejšnjem poglavju. Za večino kemikalij, njihovih zmesi, proizvodnih postopkov, bioloških agensov, fizikalnih dejavnikov ali pa kar skupkov okoliščin, ki so lahko problematični v bivalnem okolju, so končne ocene s kritičnimi vrednostmi že dostopne v podatkovnih zbirkah škodljivih snovi. Med njimi je najpopolnejša že omenjena zbirka, ki jo oblikuje IARC [3], koristne ocene pa so dostopne tudi na spletnih straneh ameriških Agencije za zaščito okolja (*Environmental Protection Agency*, EPA; <https://www.epa.gov/iris>) in Agencije za strupene snovi in register bolezni (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, ATSDR; <http://www.atsdr.cdc.gov/>).

Ocenjevanje učinka

V ocenjevanju učinka, ki je druga stopnja ocenjevanja tveganja, ugotavljamo, kakšne posledice pri človeku povzročajo različne stopnje izpostavljenosti kaki snovi. Za samo poškodbo organizma je namreč pomemben odmerik snovi (količina/čas), ki pride v telo. V ocenjevanju učinka torej ugotavljamo, kakšen je odnos med odmerkom in pojavljanjem bolezni pri ljudeh. Pri nerakotvornih substancah v podatkovnih zbirkah škodljivih substanc poiščemo podatek o največji dozi, pri katerih učinkov na zdravje še ne zaznamo, oziroma o najmanjši dozi, pri kateri se učinki pojavijo. Na tej podlagi izračunamo, kakšna je največja dnevna doza snovi, ki še ne prizadene zdravja posameznika. Posameznik ji je lahko izpostavljen dnevno celo življenje.



Slika 2. Shematični prikaz ocenjevanja učinka po praznem (siva krivulja) in brezpraznem pristopu (črna krivulja)

Zaradi predpostavke o majhnih dozah, ki na zdravje nimajo vpliva, se tak pristop k ocenjevanju učinka izpostavljenosti imenuje pražni pristop, še varna doza pa pražna doza ali kar prag. Na Sliki 2 je pražni pristop prikazan s krivuljo v sivi barvi. Za raketovorne snovi pride pražni pristop redko v poštev. Namesto njega v ocenjevanju učinka uporabljamo t.i. brezpražni pristop (Slika 2, črna krivulja). V njem predpostavljamo, da večja doza ne pomeni hujšega efekta (hujše rakavo bolezen), pač pa večjo verjetnost bolezni (več zbolelih za rakom med izpostavljenimi), saj posameznik rakavo bolezen lahko dobi ali pa ne. Namesto pražnih doz se v ocenjevanju učinka določa sprejemljivo tveganje.

Ocenjevanje izpostavljenosti

V tretjem koraku ocenjevanja tveganja pripravimo oceno izpostavljenosti. To je postopek, pri katerem ocenjujemo dejansko izpostavljenost ljudi v ciljnem prebivalstvu škodljivi snovi, oziroma ocenjujemo, koliko snovi je organizem dejansko absorbiral. Metode za določanje izpostavljenosti so številne in jih glede na način merjenja delimo na direktne in indirektno. Pri direktnih metodah s posebnimi napravami nadzorujemo dejansko izpostavljenost ljudi ali pa merimo koncentracijo bioloških kazalnikov izpostavljenosti v organizmu. Uporaba direktnih metod je organizacijsko in časovno zahtevna in zato precej dražja, rezultati pa so seveda veliko bolj verodostojni v primerjavi z indirektnimi metodami, pri katerih v ocenjevanju uporabimo t.i. nadomestne mere izpostavljenosti, ki dejansko izpostavljenost odražajo bolj ali manj natančno.

Pri raziskovanju vpliva onesnaženega okolja na zbolevanje za rakom se za oceno izpostavljenosti direktne metode uporabijo le izjemoma, saj smo zaradi dolge latenčne dobe večinoma primorani v retrospektivno ocenjevanje izpostavljenosti, število zbolelih pa je tudi med izpostavljenimi relativno majhno, kar pomeni, da moramo, če se želimo v rezultatih izogniti vplivom naključja, v analize vključiti dovolj veliko število ljudi/meritev, kar seveda raziskavo tako organizacijsko kot finančno oteži.

V populacijskih raziskavah, kjer vpliv bivalnega okolja na pojavljanje raka ocenjujemo na podlagi rutinsko zbranih podatkov v registrih raka, se kot nadomestna mera izpostavljenosti najpogosteje uporablja geografska lokacija stalnega bivališča ob diagnozi bolezni. V Sloveniji je ta podatek dostopen na ravni geografskih koordinat, kar omogoča analize na poljubno določenih geografskih enotah ali celo na individualni ravni.

Pri geografski analizi je ključna določitev najprimernejše velikosti osnovne enote oziroma minimalnega števila prebivalcev v tej enoti. Kakovostni podatki o dejavnih tveganja, ki bi jih želeli vključiti v analizo, so rutinsko

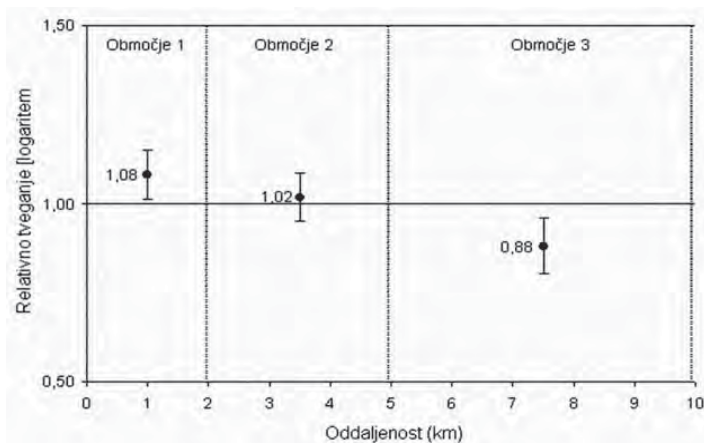
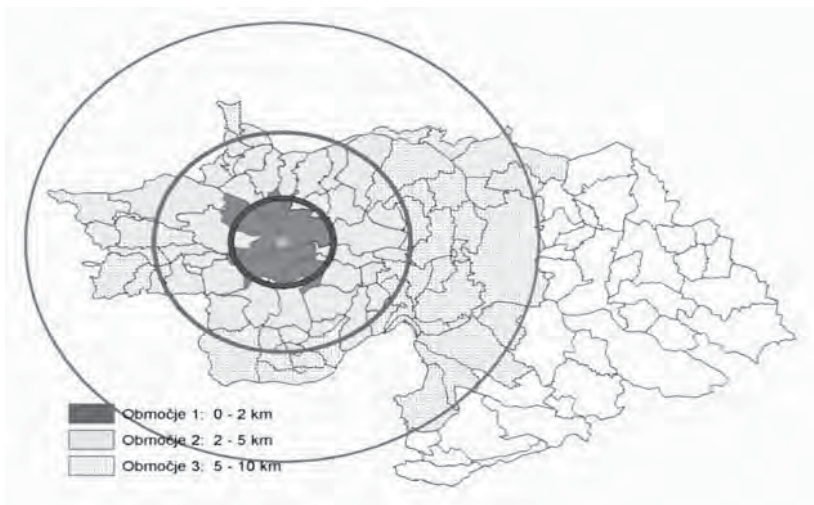
na voljo za večje upravno-administrativno določene enote – v Sloveniji največkrat po regiji, redko na ravni občin. Glavni problem velikih enot je njihova heterogenost. Vrednosti uporabljenih spremenljivk za izbrano enoto namreč zrcalijo povprečje dejanskih vrednosti posameznih delov te enote. Enota, ki ima na enem delu velik presežek tveganja bolezni (npr. zaradi točkovnega industrijskega onesnaženja), sicer pa je tveganje podpovprečno, se bo v analizi pojavila kot element s povprečnim tveganjem. Področje, kjer je tveganje v presežku, se bo v tem primeru zakrilo.

Heterogenosti velikih enot se izognemo z izbiro manjših območij. Z izbiro manjše osnovne enote sicer zvečamo ločljivost, a hkrati pri redkih boleznih in majhnih območjih zvečamo problem verodostojnosti statističnih podatkov. Verjetnost pojavljanja redke bolezni na majhnem območju ali na velikem območju z majhnim številom prebivalcev je namreč majhna in s tem zelo variabilna, tako da so običajno rezultati nadaljnjih analiz posledica naključja (so statistično neznačilni). Statistično verodostojnost lahko zvečamo s podaljšanjem opazovanega obdobja ali pa z uporabo ene od tehnik glajenja, kjer na podlagi dejanskega števila zbolelih v posamezni enoti ter podatkov o incidenci v sosednjih območjih oziroma drugih pomembnih informacij ocenimo ogroženost z boleznijo v enoti, ki nas zanima [11, 12].

Z uporabo podatka o stalnem prebivališču ob diagnozi kot nadomestne mere pri ocenjevanju izpostavljenosti se v analizo lahko prikradejo nekatere dodatne pristranosti. V analizi, shematično prikazani na Sliki 3, smo ocenjevali vpliv točkovnega industrijskega onesnaževalca na pojavljanje raka, tako da smo izračunali in med seboj primerjali tveganje raka prebivalcev, ki živijo v območju, oddaljenem do 2 km od vira, v primerjavi s tistimi, ki živijo v pasu, 2–5 km oddaljenem od vira, ter tistimi, ki živijo v oddaljenosti 5–10 km od vira [13]. Osnovna podmena je bila, da v kolikor točkovni industrijski vir veča breme raka, bodo imeli prebivalci v prvem območju največje tveganje, v tretjem pa najmanjše. Ob tem smo med drugim predpostavili tudi, da so ostali nevarnostni dejavniki enakomerno razporejeni v prostoru ter da se škodljivi dejavnik širi koncentrično od točkovnega vira. Obeh predpostavk najverjetneje s konkretnimi meritvami ne bi mogli potrditi.

Določitev tveganja

V zadnji fazi ocenjevanja tveganja združimo podatke, ki smo jih pridobili v prvih treh stopnjah. Dovoljene oziroma zdravstveno še sprejemljive izpostavljenosti primerjamo z dejanskimi izpostavljenostmi ciljnega prebivalstva. Tveganje določimo za različne podskupine: zdrave odrasle, otroke, starostnike, kronične bolnike idr.



Slika 3. Geografska analiza vpliva industrijskega onesnaževala na pojavljanje raka.
Povzeto po [13]

Na koncu določanja tveganja se moramo odločiti za enega izmed zaključkov:

- dopustno tveganje je preseženo – potrebni so dodatni okoljski in javno-zdravstveni ukrepi in njihova evalvacija;
- tveganje ni večje od dopustnega – trenutni ukrepi zadoščajo;
- za določitev tveganja so potrebne dodatne raziskave – do končne razjasnitve svetujemo upoštevanje previdnostnega načela.

V sporočilih za strokovno in laično javnost moramo vedno razkriti, da smo med celotnim procesom ocenjevanja tveganja naredili veliko predpostavk, zaradi katerih je končna določitev tveganja bolj ali manj zanesljiva.

Med najpogostejšimi vzroki nezanesljivosti določitve tveganja so:

- razlike v toksičnosti in biokinetičnih mehanizmih pri različnih živalskih vrstah;
- ekstrapolacija z visokih na nizke doze;
- uporaba podatkov iz raziskave, kjer je pot vnosa škodljivega dejavnika drugačna, kot je običajno pri človeku;
- razlike med skupino, vključeno v raziskavo, in skupino, ki je resnično izpostavljena (otroci, zdravi delavci);
- izpostavljenost dodatnim dejavnikom tveganja, ne samo proučevanemu;
- napačna razvrstitev zdravstvenih posledic.

Kljub uporabi vseh ustreznih znanstvenih postopkov pa pri ocenjevanju tveganja ne določimo in se na podlagi določitve tveganja ne opredeljujemo, kakšno tveganje je za ciljno prebivalstvo (še) sprejemljivo, ali obstajajo razlike znotraj proučevane populacije, oziroma kakšno je individualno tveganje.

ZAKLJUČEK

Strokovnjakom s področja javnega zdravja kot tudi javnozdravstveni politiki zaskrbljena laična in strokovna javnost redno zastavlja vprašanja, ali ni morda na območju, kjer živi, več raka kot drugje. V službi Epidemiologija in register raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana že več kot deset let delamo analize o raku na manjših območjih v Sloveniji. Podatki Registra raka Republike Slovenije namreč omogočajo umestitev posameznega bolnika na zemljevid do ravni geografskih koordinat, tako da lahko z uporabo ustreznih metod prostorskega glajenja ocenimo morebitno zvečano tveganje raka na poljubnem območju. Kot omejitveni faktor pri poskusih pojasnjevanja morebitnih presežkov največkrat ugotavljamo, da primanjkuje natančnih podatkov o stanju in prostorski razporejenosti dejavnikov tveganja, saj je ozemlje Slovenije za geografsko analizo vpliva okoljskih faktorjev na pojav bolezni zaradi razgibanega terena in specifičnih meteoroloških pogojev izredno zahtevno [15].

Geografske analize presežkov raka na manjšem področju niso rutinske naloge naše epidemiološke službe. Pripravljamo jih v sklopu posebnih projektov, največkrat na pobudo državne ali pa regionalne javnozdravstvene stroke in politike. Vse pogostejša so tudi vprašanja in zahteve različnih civilnih iniciativ in medijev. Predvsem rumeni tisk z alarmantni prispevki v smislu "Iz Strasbourga opozorili na skrb zbujajočo ugotovitev: Tretjina Sočanov umrla zaradi raka" [16] seje med ljudmi bolj ali manj upravičen

strah. Nedostopnost ustreznih informacij ali pa neprimerno oziroma nepravočasno podajanje se praviloma konča s splošnim nezaupanjem v pooblaščen državnne ustanove ter z večanjem vpliva "kvazi" znanstvenikov, katerih cilj delovanja ni razjasnitev perečega problema, temveč lastna promocija in finančna dobrobit.

Strokovnjaki lahko v procesu ocenjevanja tveganja z znanstvenim pristopom kvantificiramo tveganje, ki ga imajo izpostavljeni prebivalci, da bodo zboleli za kako boleznijo. Sklepni del je priprava konkretnih zaključkov in priporočil ter njihova ustreznost predstavitev civilni družbi in politiki. Ves čas se je treba zavedati, da je zaznavanje tveganja v laični javnosti odvisno od številnih faktorjev in tipično izključuje numerične rezultate znanstvenih analiz [17]. Med najpomembnejše faktorje, ki ob realno nizki nevarnosti večajo občutek ogroženosti, so:

- izpostavljenost otrok in drugih ranljivih skupin;
- neprostovoljna izpostavljenost;
- nezmožnost nadzora nad izpostavljenostjo;
- pristranost v razporeditvi izpostavljenosti;
- umetni viri onesnaženja;
- nepoznavanje vira onesnaženja;
- onesnaženje je stranski produkt dejavnosti, ki koristi le onesnaževalcu.

Poznavanje in upoštevanje teh faktorjev je v vseh okoljsko-javno-zdravstvenih projektih ključna, če želimo, da bodo predlogi slišani in sprejeti.

LITERATURA

1. Kreinbrock L. Environmental epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (editors). Handbook of epidemiology. Berlin: Springer, 2007: 951–98.
2. Cohen AJ, Cantor KP. Pollution of air, water, and soil. In: Stewart BW, Wild CP (editors). World cancer report 2014. Lyon: IARC, 2014: 151–60.
3. IARC. Preamble to the IARC monographs. Lyon: IARC 2006. Pridobljeno 25. 8. 2016 s spletne strani <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>.
4. Espina C, Straif K, Friis S, Kogevinas M, Saracci R, Vainio H, et al. European code against cancer. 4th ed. Environment, occupation and cancer. Cancer epidem 2015; 39 (Suppl 1): S84–92.
5. Straif K, Cohen AJ, Samet JM (editors). Air pollution and cancer. Lyon: IARC, 2013.
6. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Nat Cancer Institute 1981; 66: 1191–308.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon: IARC, 2013. Pridobljeno 25. 8. 2016 s spletne strani <http://globocan.iarc.fr>.
8. Kessler R. Prevention: Air of danger. Nature 2014; 509: S62–3.
9. Duffs JH, Park MV. Chemical risk assessment. UNEP/IPCS/WHO, 1999.

10. EPA. Human health risk assessment. Pridobljeno 25. 8. 2016 s spletne strani <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>.
11. Zadnik V, Žagar T, Drobne S, Primic Žakelj M. Estimation of cancer burden in Brežice municipality, a community neighboring Krško nuclear power plant in Slovenia. *Croat Med J* 2008; 49: 257–66.
12. Žagar T, Zadnik V, Primic Žakelj M. Local standardized incidence ratio estimation and comparison with other mapping methods for small geographical areas using Slovenian breast cancer data. *J Appl Stati* 2011; 38: 2571–61.
13. Zadnik V, Primic Žakelj M, Žagar T. Razširjenost rakavih bolezni v Sloveniji in Zasavju: Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
14. Zadnik V. Geografska analiza vpliva socialno-ekonomskih dejavnikov na incidenco raka v Sloveniji v obdobju 1995–2002. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta. Univerza v Ljubljani, 2006.
15. Kučec A, Božnar MZ, Mlakar P, Grašič B, Herakovič A, Zadnik V, et al. Methodological approach in determination of small spatial units in a highly complex terrain in atmospheric pollution research: the case of Zasavje region in Slovenia. *Geospatial Health* 2014; 8: 527–35.
16. Stamejčič D. Iz Strasbourga opozorili na skrb zbujajočo ugotovitev: Tretjina Sočanov umrla zaradi raka. *Delo*, 19. 11. 2003.
17. Sandman PM, Lanard J. Crisis communication: Guidelines for action planning. What to say when terrorists, epidemics, or other emergencies strike. American industrial hygiene association, 2004.

RAKOTVORNO DELOVANJE KEMIKALIJ IZ OKOLJA

Metka Filipič

POVZETEK. Nastanek in razvoj raka je kompleksen večstopenjski proces. V prispevku so opisane lastnosti in osnovni mehanizmi rakotvornega delovanja kemikalij. Razlikujemo genotoksične in negenotoksične karcinogene, pri čemer genotoksični povzročijo genetske spremembe potrebne za iniciacijo in napredovanje raka, medtem ko negenotoksični pospešujejo celično proliferacijo in vplivajo predvsem na promocijo raka. Večina organskih karcinogenov deluje indirektno in potrebujejo presnovo v vmesne produkte, ki tvorijo DNK-adekte, ki v kolikor se ne popravijo, povzročijo mutacije in kromosomske aberacije. Nekateri karcinogeni, predvsem kovine, imajo genotoksične učinke prek povzročanja tvorbe prostih kisikovih zvrsti. Kemijski karcinogeni povzročajo tudi epigenetske spremembe izražanja tarčnih genov. Na osnovi poznavanja vseh teh lastnosti lahko sklepamo, da je izpostavljenost kemijskim karcinogenom pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek raka.

UVOD

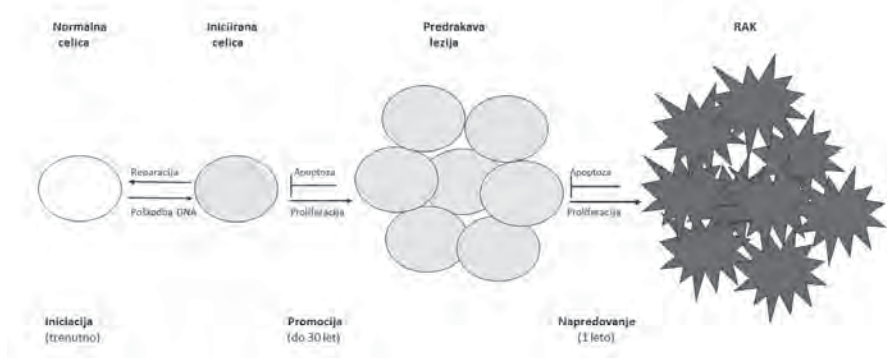
Razvoj raka je večstopenjski proces, v katerem se kopičijo genetske in epigenetske spremembe, ki na koncu privedejo do nastanka celic, ki nenadzorovano rastejo, imajo sposobnost vdiranja v sosednja tkiva in zasevanja in postanejo klinično prepoznavne kot bolezen (Slika 1).

V stopnji iniciacije nastane poškodba DNK, ki privede do mutacije in s tem spremeni genetski zapis celice, novejša raziskave pa so pokazale, da lahko do iniciacije privedejo tudi epigenetske spremembe izražanja genov. Faza promocije raka obsega selektivno klonalno rast iniciiranih celic in lahko traja več let. Nastanejo tudi nadaljnje genetske spremembe, ki v fazi napredovanja privedejo do transformacije predrakavih celic v maligne rakave celice.

Hanahan in Weinberg [1] sta opisala šest ključnih lastnosti, ki so potrebne, za nastanek raka:

1. trajno signaliziranje za celično proliferacijo,
2. neodzivnost na zaviralce rasti,
3. odpornost na celično smrt,
4. vzpostavitev neomejene sposobnosti reprodukcije (nesmrtnost celic),
5. sposobnost sprožitve angiogeneze (tvorbe novih žil) in
6. sposobnost invazije in zasevanja [2]

Te spremembe v veliki meri nastanejo kot rezultat aktivacije onkogenov in inaktivacije tumor-supresorskih genov. Onkogeni raka inducirajo [2]; celici omogočajo proliferacijo in preživetje. Nasprotno pa tumor-supresorski geni celice ščitijo pred spremembami, ki vodijo v nastanek raka [2], na primer tako, da preprečujejo proliferacijo ali pa sprožijo programirano celično smrt (apoptozo).



Slika 1. Večstopenjski model nastanka raka, ki obsega iniciacijo, promocijo in napredovanje

Onkogeni večinoma delujejo kot dominantni. Zvečana aktivnost oziroma izražanje enega alela zadostuje za aktivacijo signaliziranja za večjo rast in preživetje. Onkogeni se aktivirajo zaradi nastanka točkovne mutacije, pomnoževanja segmenta kromosoma, ki vsebuje te gene, ali pa translokacije na mesto, ki je pod nadzorom močnega promotorja. Za inaktivacijo tumor-supresorskih genov pa se smatra, da je potrebna izguba funkcije obeh alelov [3]. Zaradi tega sta navadno potrebni dve stopnji. Najpogosteje nastane točkovna mutacija v enem alelu in izguba v drugem zaradi delecije ali rekombinacije.

MEHANIZMI DELOVANJA RAKOTVORNIH KEMIKALIJ

Glede na mehanizem delovanja lahko kemijske karcinogene delimo na genotoksične in negenotoksične karcinogene (Tabela 1). Prvi povzročajo poškodbe DNK in mutacije, iniciacijo ter napredovanje raka, drugi pa spodbujajo celično delitev v tarčnem tkivu, prispevajo k fiksaciji mutacij, povzročajo spremembe v izražanju genov in spremembe nadzora rasti celic prek delovanja na razne celične receptorje (npr. hormonske, AhR, PPAR) in prispevajo k promociji raka.

Genotoksične kemijske rakotvorne snovi (ali kemijske karcinogene) lahko razdelimo na tiste, ki neposredno reagirajo z molekulo DNK, in tiste, ki potrebujejo poprejšnjo presovno aktivacijo. Primeri neposrednih karcinogenov, ki ne potrebujejo poprejšnjo presovne aktivacije, so etilen oksid, formaldehid ter številni kemoterapevtiki [4]. Indirektni karcinogeni ali prokarcinogeni pa se morajo najprej presnoviti, da nastanejo reaktivni vmesni produkti, ki reagirajo z DNK in povzročijo poškodbe. Ocenjeno je, da je okrog četrtnina karcinogenov takšnih, ki delujejo neposredno, tri četrtnine pa je prokarcinogenov [5].

Tabela 1. Značilnosti genotoksičnih in negenotoksičnih karcinogenov

Genotoksični karcinogeni

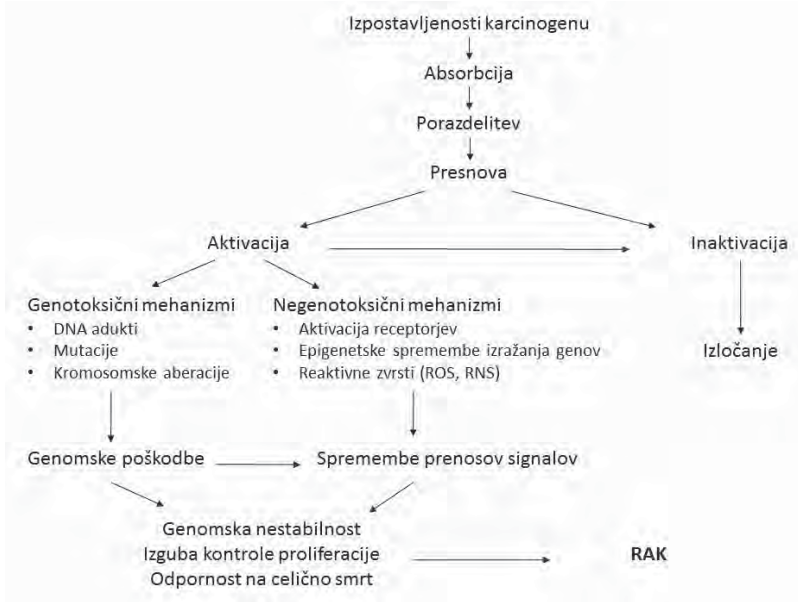
- reagirajo z DNK
 - so mutageni
 - lahko delujejo kot popolni karcinogeni
 - tumorigenost je odvisna od odmerka
 - ni mogoče določiti mejne varne doze izpostavljenosti (nimajo praga delovanja)
 - delujejo v vseh fazah nastanka in razvoja raka
-

Negenotoksični karcinogeni

- ne reagirajo z DNK
 - niso mutageni
 - vplivajo na izražanje genov
 - imajo prag delovanja
 - učinki so reverzibilni (odvisni od odmerka in trajanja izpostavljenosti)
 - tumorigenost je odvisna od odmerka
 - delujejo v fazi promocije raka
-

Kemijski karcinogeni povzročajo poškodbe DNK prek kovalentne vezave na reaktivna mesta molekule DNK, prek oksidativnih poškodb DNK zaradi povzročanja tvorbe prostih kisikovih zvrsti (ROS) in/ali prek povzročanja epigenetskih sprememb [5]. Kemijski karcinogeni oziroma njihovi presnovki morajo biti tudi sposobni vstopiti v organizem in celice, kar pomeni, da morajo biti ali lipofilni, da je omogočen pasivni transport, ali pa morajo v celice vstopiti z aktivnim transportom. Kompleksnost delovanja kemijskih karcinogenov v procesu nastanka in razvoja raka je prikazana na Sliki 2.

Genotoksični kemijski karcinogeni se kovalentno vežejo na nukleotide DNK, pri čemer nastane adukt. DNK-adekte lahko razdelimo v dve glavni skupini: i) majhne (z najhno molekulsko maso) in ii) zajetne (makromolekularne) adukte. Sam DNK-adekt ne povzroči mutacije, različni adukti pa imajo različno sposobnost povzročanja mutacij. Večina kemikalij, ki tvorijo adukte, je močno elektrofili (nepolarne molekule s pozitivnim nabojem elektrofilnega centra), ki tvorijo nereverzibilne stabilne adukte na močnih nukleofilnih mestih (nepolarizirana mesta z močnim negativnim nabojem) v molekuli DNK. Šibki elektrofilni (polarizirane molekule z delnim pozitivnim nabojem), kot so aldehidi in ketoni, pa reverzibilno reagirajo s šibkimi nukleofilnimi mesti v molekuli DNK [5]. Te kemijske razlike so pomembne, saj so stabilni adukti povezani z večjo mutagenostjo. Za rakotvorni potencial pa je pomembno tudi vezavno mesto adukta na nukleotid, saj so določena vezavna mesta bolj mutagena.



Slika 2. Metabolična aktivacija kemijskih karcinogenov in njihovi genotoksični in negenotoksični učinki

Majhni, nizkomolekularni DNK-adukti najpogosteje nastanejo po alkilaciji kovalentne vezave funkcionalne alkilne skupine na molekulo DNK. Na splošno je alkilacija dušika nukleinske baze manj mutagena od alkilacije kisika. Ti adukti lahko destabilizirajo DNK, tako da nastanejo nekodirajoča abazična mesta, ali pa lahko povzročijo vgradnjo napačne baze [6]. V to skupino spadajo N-nitrozo spojine in nitrozamini, ki nastajajo tudi endogeno, pa tudi bojni strup iperit. Nekatere alkilirajoče kemikalije pa povzročijo nastanek prečnih vezi med verigama DNK, ki zavrejo transkripcijo in replikacijo DNK [7] in lahko med popraviljanjem povzročijo nastanek dvovertičnih prelomov DNK [8]. Tako deluje na primer kemoterapevtik cisplatin.

Veliki adukti pa večinoma ustavijo transkripcijo in replikacijo DNK in povzročajo prelome kromosomov in velike delecije, kar privede do izgube heterozigotnosti [5]. Epidemiološke in eksperimentalne raziskave potrjujejo povezave med tvorbo DNK-aduktov in nastankom raka [9, 10]. V to skupino spada večina genotoksičnih organskih karcinogenov; tipični primeri so benzo(a)-piren in drugi poliaromatski ogljikovodiki, heterociklični aromatski amini, aflatoksin B1 idr.

Nekatere kemikalije ali njihovi presnovki povzročajo oksidativne poškodbe DNK, ki so pogosto posledica delovanja stranskih reaktivnih produktov, ki nastajajo v presnovi. Oksidativne poškodbe so odgovorne za velik del mutacij [11]. Pretežno jih povzročajo proste reaktivne zvrsti (reaktivne molekule ali ioni z neparnimi elektroni), kot so reaktivne kisikove zvrsti (*Reactive Oxygen Species*, ROS) [12]. Nastanek ROS je posledica neposrednega delovanja kemikalij ali pa posrednega, prek povzročanja vnetij. ROS povzročijo razne molekularne poškodbe, vključno s prelomi verig DNK in kovalentnimi vezmi na nukleinske baze [12]. Dioksini in poliklorirani bifenili so primer karcinogenov, ki povzročajo mutacije s tvorjenjem ROS [13].

Poleg številnih organskih snovi so rakotvorne tudi nekatere kovine, ki jih Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) uvršča med karcinogene in verjetno karcinogene za ljudi. Mednje spadajo kadmij, nikelj, kobalt, svinec, vanadij, berilij, arzen in krom. Mehanizmi rakotvornega delovanja kovin so manj raziskani kot mehanizmi delovanja organskih spojin. Mehanizmi delovanja kovin se sicer razlikujejo, večinoma pa povzročajo genetske in epigenetske spremembe, spremembe celične proliferacije in presnove, spremenjene signalne poti ter tvorbo ROS [14]. Kadmij, arzen, nikelj, kobalt in svinec pa tudi kompetitivno inhibirajo encime s cinkovim obročem, med katere spadajo številni encimi, vključeni v popraviljanje poškodb DNK [15]. Posledica je inhibicija popravila poškodb DNK in s tem večja verjetnost, da poškodbe privedejo do mutacij.

V nastanek in razvoj raka niso vključene le mutacije tarčnih genov, ki izvirajo iz poškodb DNK. Novejše raziskave kažejo, da imajo pri tem procesu pomembno vlogo epigenetske spremembe. Epigenetske spremembe so stabilne, dedne, in privedejo do sprememb v izražanju genov [16]. Veliko je dokazov, da izpostavljenost okoljskim dejavnikom spremeni epigenetsko regulacijo genoma, čeprav mehanizmi še niso povsem raziskani. Epigenetske spremembe delujejo na izražanje genov, pri čemer zaporedja DNK niso spremenjena. Za sedaj sta najboljše raziskana mehanizma metilacija DNK in modifikacija histonov.

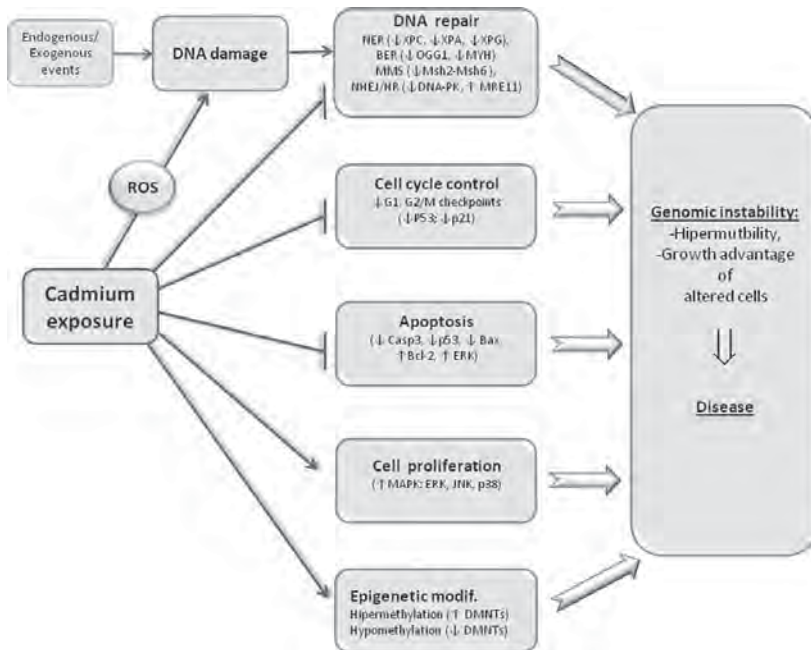
Metilacija DNK je normalen fiziološki proces, pri katerem se metilna skupina (CH₃) kovalentno veže na peti ogljikov atom pirimidina, pri čemer nastane 5-metilcitozin (5-meC). Reakcijo katalizira encim DNK-metiltransferaza [17]. Pretežno so metilirani CpG-dinukleotidi, ki so pogosto locirani v promotorskih regijah genov: tako imenovani CpG-otoki (*CpG islands*, CGI). Metilirani CGI praviloma zavrejo transkripcijo gena. Spremenjeni vzorci metiliranosti so značilni za vse vrste raka. Metilacija DNK deluje na razvoj raka na tri glavne načine: i) splošna hipometilacija, ii) hipermetilacija promotorjev in iii) indukcija točkovnih mutacij [17]. Splošna hipometilacija je zgodnji dogodek pri razvoju raka, ki lahko povzroči večje izražanje onkogenov, povezana pa je tudi z izgubo genomske stabilnosti [17]. Metilacija promotorja je povezana z

utišanjem izražanja genov in se smatra, da je glavni mehanizem inaktivacije tumor-supresorskih genov [18]. Ocenjeno je, da ima večina tumorjev 100–400 hipermetiliranih promotorskih regij [18]. Številne okoljske in poklicne izpostavljenosti so povezane s spremembami metilacije DNK. Povzročajo jih tako ionizirajoča sevanja kot številne organske in anorganske kemikalije, od katerih imajo številne pleiotropne učinke. Če metilirani CpG niso popravljeni, lahko povzročijo tudi točkovne mutacije.

Na izražanje genov delujejo tudi spremembe histonov, katerih posledice so spremembe zgradbe kromatina, ki neposredno vpliva na transkripcijo genov, replikacijo DNK, popravljanje DNK in organizacijo kromosomov [18]. Histoni so proteini, ki jih sestavlja osem podenot, okrog katerih je ovita DNK in tvori zgradbo, ki se imenuje nukleosom [18]. Spremembe lahko nastanejo na različnih podenotah in vključujejo acetilacijo, metilacijo, fosforilacijo ali glikozilacijo na N-koncih proteinov, ki štrlijo iz nukleosoma [18]. Acetilacija histonov je povezana z aktivacijo transkripcije, medtem ko so druge spremembe manj raziskane. Raziskave so pokazale, da so okoljske in poklicne izpostavljenosti, povezane s spremembami histonov, predvsem izpostavljenost kovinam. Krom na primer povzroči utišanje genov z delovanjem na encime, ki katalizirajo acetilacijo histonov [19].

RAKOTVORNO DELOVANJE KADMIJA

Kadmij (Cd) je vsepovsod navzoče onesnaževalo okolja. Najdemo ga v zraku, zemlji in vodi, zaradi zelo dolgega razpolovnega časa pa se akumulira v rastlinah in v tkivih živali in ljudi. Mednarodna agencija za raziskovanje raka ga klasificira kot karcinogenega za ljudi (Skupina 1); povzroča pljučnega raka, povezujejo pa ga tudi z nastankom ledvičnega in jetrnega raka, raka mehurja, prostate, slinavke in hematopoetskega sistema. Molekularne raziskave mehanizmov rakotvornega delovanja so pokazale njegovo kompleksno delovanje, ki se izraža v vseh stopnjah nastanka raka (Slika 3). Neposrednih poškodb DNK kadmij ne povzroča, sproža pa tvorbo ROS, ki povzročijo poškodbe DNK in posledično mutacije. Še pomembnejši mehanizem je zaviranje popravljanih mehanizmov DNK in apoptoze. Posledica je kopičenje nepopravljenih poškodb DNK, kar zveča pogostost mutacij in vodi v genomsko nestabilnost. V fazi promocije kadmij spreminja izražanje genov tako prek epigenetskih mehanizmov (vpliva na metilacijo DNK) kot tudi z delovanjem na signalne poti, ki uravnavajo celično proliferacijo [20].



Slika 3. Mehanizem karcinogenega delovanja kadmija prek indukcije poškodb DNK, inhibicije popravljalnih mehanizmov DNK, nadzora celične rasti in apoptoze, stimulacije celične proliferacije in epigenetskih sprememb izražanja genov [20]

ZAKLJUČEK

Nastanek raka je posledica interakcij med geni in okoljem. Epidemiološke raziskave so pokazale, da na njegov nastanek vplivajo okolje, življenjski slog in genetske predispozicije posameznika. Vendar pa kemijski in fizikalni rakotvorni dejavniki vedno prispevajo k večji grožnji bolezni ne glede na to, ali jo povezujemo z gensko predispozicijo, življenjskim slogom, poklicno izpostavljenostjo ali dejavniki okolja. V zadnjih desetletjih je poznavanje mehanizmov nastanka raka in rakotovornega delovanja kemikalij močno napredovalo, kar je precej doprineslo k boljši diagnostiki in zdravljenju, še vedno pa procesov nastanka raka in mehanizmov delovanja kemikalij ne poznamo dovolj dobro, da bi lahko bolezen uspešneje preprečevali.

LITERATURA

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144 (5): 646–74.
2. Weinberg RA. *The biology of cancer*. New York: Garland Science, 2007.

3. Knudson Jr AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68 (4): 820–3.
4. NTP Report on carcinogens. 12th edition. Research Triangle Park, NC: US Department of health and human services, Public health service, National toxicology program, 2011.
5. Irigaray P, Belpomme D. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens. *Carcinogenesis*. 2010; 31 (2): 135–48.
6. Gates KS. An overview of chemical processes that damage cellular DNK: Spontaneous hydrolysis, alkylation, and reactions with radicals. *Chem Res Toxicol* 2009; 22 (11): 1747–60.
7. Hlavin EM, Smeaton MB, Miller PS. Initiation of DNK interstrand cross-link repair in mammalian cells. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51 (6): 604–24.
8. Sczepanski JT, Jacobs AC, Van Houten B, Greenberg MM. Double-strand break formation during nucleotide excision repair of a DNK interstrand cross-link. *Biochemistry* 2009; 48 (32): 7565–7.
9. Wiencke JK, McDowell ML, Bodell WJ. Molecular dosimetry of DNK adducts and sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with benzo[a]pyrene. *Carcinogenesis* 1990; 11 (9): 1497–502.
10. van Schooten FJ, Hillebrand MJ, van Leeuwen FE, Lutgerink JT, van Zandwijk N, Jansen HM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNK adducts in lung tissue from lung cancer patients. *Carcinogenesis* 1990; 11 (9): 1677–81.
11. Lu AL, Li X, Gu Y, Wright PM, Chang DY. Repair of oxidative DNK damage: Mechanisms and functions. *Cell Biochem Biophys* 2001; 35 (2): 141–70.
12. Klaunig JE, Wang Z, Pu X, Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 254 (2): 86–99.
13. Schiestl RH, Aubrecht J, Yap WY, Kandikonda S, Sidhom S. Polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induce intrachromosomal recombination in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1997; 57 (19): 4378–83.
14. Galanis A, Karapetsas A, Sandaltzopoulos R. Metal-induced carcinogenesis, oxidative stress and hypoxia signalling. *Mutat Res* 2009; 674 (1–2): 31–5.
15. Witkiewicz-Kucharczyk A, Bal W. Damage of zinc fingers in DNK repair proteins, a novel molecular mechanism in carcinogenesis. *Toxicol Lett* 2006; 162 (1): 29–42.
16. Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009; 8 (4): 268–76.
17. Gronbaek K, Hother C, Jones PA. Epigenetic changes in cancer. *APMIS* 2007; 115 (10): 1039–59.
18. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (11): 1148–59.
19. Weidman JR, Dolinoy DC, Murphy SK, Jirtle RL. Cancer susceptibility: epigenetic manifestation of environmental exposures. *Cancer J* 2007; 13 (1): 9–16.
20. Filipič M. Mechanisms of cadmium induced genomic instability. *Mut Res* 2012: 69–77.

HORMONSKI MOTILCI

Lucija Perharič

POVZETEK. Hormonski motilec oziroma kemični povzročitelj hormonskih motenj (KPHM) je od zunaj vnesena snov oziroma zmes snovi, ki prek sprememb v delovanju hormonskega sistema povzroči škodljive učinke na zdravje v intaktnem organizmu, njegovem potomstvu oziroma (sub)populaciji(jah). Za skoraj 200 kemikalij je bilo potrjeno, da prek hormonskega načina delovanja lahko škodijo zdravju v intaktnem organizmu. KPHM najdemo v živilih, zdravilih, predmetih splošne rabe, kemičnih pripravkih za zatiranje škodljivcev, gorivih, premazih, produktih gorenja. KPHM pripisujejo številne škodljive učinke na zdravje, od bolezni reprodukcijskih organov in zmanjšane plodnosti, motenj delovanja ščitnice in razvoj živčevja, sladkorne bolezni in metabolnega sindroma do porasta hormonsko odzivnih rakov. Na razvoj hormonsko odvisnih rakov vplivajo številni nevarnostni dejavniki, vključno s KPHM. Slednjim pripisljivega deleža rakov trenutno ni mogoče določiti zaradi pomanjkanja verodostojnih raziskav pri izpostavljenih, predvsem v kritičnih razvojnih obdobjih. Pričakujemo, da se bo težišče prihodnjih raziskav premaknilo ravno v smeri posledic zaradi izpostavljenosti v razvojnih obdobjih, *in utero*, v otroštvu in adolescenci. Zaradi obširnosti in kompleksnosti teme se v prispevku osredotočamo na definicije, potrebne za razumevanje KPHM, ter pogloblitve negotovosti in kontroverznosti. Na seminarju bomo predstavili tudi nekaj konkretnih primerov povezav med KPHM in hormonsko odzivnimi raki.

UVOD

Izraz hormonski motilec (ang. *endocrine disruptor*) so prvič uporabili leta 1991 za hormonsko aktivne okoljske kemikalije, v zvezi s katerimi so povezovali škodljive vplive na spolni razvoj pri ljudeh in drugih organizmih [1]. Odtlej zavzemajo pomembno mesto med raziskovalnimi in javnozdravstvenimi prioritetami in so postale pogosta tema vnetih razprav v strokovnih in laičnih krogih.

V Sloveniji se poleg izraza hormonski motilec uporabljata tudi izraza *kemični povzročitelj hormonskih motenj* in *kemični hormonski motilec*. Oba sta natančnejša od izraza *hormonski motilec*, saj gre za kemične snovi, ki lahko motijo delovanje hormonskega (endokrinega) sistema. Neravnovesje hormonskega sistema lahko zmotijo tudi številni drugi dejavniki, kot so svetloba, hrup, čustva, bolezenska stanja itd. V nadaljevanju tega prispevka bomo uporabljali v javnozdravstvenih krogih udomačeni izraz *kemični povzročitelji hormonskih motenj* (KPHM).

Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje področje KPHM spremljamo v okviru toksikovigilance že dobrih petnajst let. Z epidemiološkega in kliničnega vidika se s KPHM ukvarjajo kolegi z Onkološkega inštituta in Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Temeljnimi raziskavam KPHM se posvečajo v akademskih krogih, predvsem na fakulteti za farmacijo, veterinarski, medicinski in biotehnični fakulteti ter na raziskovalnih inštitutih, kot so Nacionalni

inštitut za biologijo, Kemijski inštitut, Inštitut Jožef Stefan in drugi, medtem ko organi v sestavi ministrstev za zdravje, kmetijstvo in okolje skrbijo za zakonodajo in nadzor [2].

Zaradi obširnosti in kompleksnosti teme se v prispevku osredotočamo na definicije, potrebne za razumevanje, načine delovanja KPHM, ter na pogloblitve negotovosti in kontroverznosti, ki še vedno delijo stališča strokovnjakov, odločevalcev in splošne javnosti, medtem ko pogloblitve posledice izpostavljenosti KPHM le povzemamo.

KLJUČNE DEFINICIJE

Interpretacije podatkov o KPHM so pogosto preveč poenostavljene, površne, ne celovite in zavajajoče ne le v medijih in v splošni javnosti, ampak tudi v strokovnih krogih. Zato za boljše razumevanje navajamo ključne definicije.

Kemični povzročitelj hormonskih motenj

Obstaja več definicij KPHM, vendar je najširše sprejeta definicija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2002: Kemični povzročitelj hormonskih motenj je od zunaj vnesena snov oziroma zmes snovi, ki prek sprememb v delovanju hormonskega sistema povzroči škodljive učinke na zdravje v intaktnem organizmu, njegovem potomstvu oziroma (sub)populaciji(jah). Morebitni KPHM je od zunaj vnesena snov oziroma zmes snovi, za katero se pričakuje, da bi zmogla povzročiti hormonske motnje v intaktnem organizmu, njegovem potomstvu oziroma (sub)populaciji(jah) [3].

V skladu z definicijo SZO je za umestitev eksogene kemikalije oz. zmesi med KPHM potrebna vzročna povezava med izpostavljenostjo intaktnega organizma kemikaliji in škodljivim učinkom po hormonskem načinu delovanja.

Hormonsko aktivna snov

Pomembno je, da razlikujemo med KPHM in hormonsko aktivnimi snovmi (HAS). Hormonsko aktivna snov (ang. *endocrine active substance*) je katera koli kemikalija, ki lahko z neposredno ali posredno interakcijo s hormonskim sistemom povzroči učinek na hormonski sistem, tarčne organe in tkiva. Vendar če so biološke spremembe tovrstne interakcije v okviru homeostatskih oziroma detoksifikacijskih kapacitet organizma, ni nujno, da bodo posledice škodljive [4].

Škodljivi učinek

Škodljivi učinek (ang. *adverse effect*) je sprememba v morfolologiji, rasti, razvoju, razmnoževanju ali življenjski dobi organizma ali (sub)populacije, ki manjša funkcionalno kapaciteto ali kompenzacijsko rezervo ob dodatnem stresu ali večja občutljivost za druge vplive [5].

Način in mehanizem delovanja

Način delovanja (ang. *mode of action*) je z robustnimi eksperimentalnimi opazovanji in mehanističnimi podatki podprto biološko verjetno sosledje ključnih dogodkov, začenši z interakcijo kemikalije s celico, ki prek funkcionalnih in anatomskih sprememb vodi v opazovane učinke. Ključni dogodek (ang. *key event*) je definiran kot empirično opaženi prvi korak, ki je nujni element načina delovanja, oziroma je označevalce nujnega elementa [6].

Za razliko od načina delovanja implicira mehanizem delovanja (ang. *mechanism of action*) natančnejše razumevanje molekularnih osnov toksičnega učinka [7].

Hormonski (endokrini) sistem

Hormon je snov, ki izvira iz določenega tkiva in učinkuje na druga tkiva, do katerih prispe s krvjo. Hormonski (endokrini) sistem vključuje endokrine organe in tkiva, ki uravnavajo presnovo, rast, razvoj ter delovanje tkiv in organov in tako vpliva na praktično vsako celico organizma. Pri tem sodelujejo številne telesu lastne kemične snovi, medtem ko se fiziološko ravnovesje v večini primerov vzdržuje z negativnimi povratnimi zankami. Vezava na hormonske receptorje povzroči spremenjeno izražanje genov ali spremembe v beljakovinah, kar vpliva na delovanje celic. Če je hormonov preveč ali premalo, oziroma če ni dovolj receptorskih vezavnih mest, lahko nastanejo hormonsko neravnovesje in z njim povezane motnje in bolezni [8].

Tri pomembne endokrine osi so: hipotalamično-hipofizno-gonadna, hipotalamično-hipofizno-nadledvična in hipotalamično-hipofizno-ščitnična os, vzdolž katerih potekajo kompleksne vertikalne komunikacije kot tudi navzkrižne horizontalne komunikacije med endokrinimi žlezami in drugimi organskimi sistemi. V nekaterih primerih, kot so izločanje inzulina iz trebušne slinavke, mineralokortikoidov iz nadledvične žleze oziroma parathormona iz obščitničnih žlez, v homeostatskih zankah ne sodelujeta hipotalamus in hipofiza, ampak je raven naštetih hormonov odvisna od koncentracije glukoze, natrija in kalija, oziroma kalcija in fosforja v serumu [8]. Z vse večjim razumevanjem receptorskega signaliziranja in molekularne biologije se brišejo meje med hormonskim, živčnim in imunskim sistemom. Zato se v določenih kontekstih k endokrinemu sistemu poleg klasično definiranega prištevajo

tudi druge vrste signaliziranja, ki poteka prek receptorjev [9], kar dodatno zapleta interpretacijo vplivov KPHM in HAS.

NAČINI DELOVANJA KPHM IN HAS

Kemikalije imajo lahko različne načine delovanja na hormonski sistem. Z vezavo na hormonske receptorje lahko delujejo kot agonisti ali antagonist. Poleg tega lahko vplivajo na:

- dejavnike, ki posredujejo učinke aktiviranih hormonsko receptorskih kompleksov;
- celični privzem snovi, potrebnih za sintezo hormonov;
- delovanje encimov, vpletenih v sintezo, presnovo in očistek hormonov;
- izločanje hormonov iz endokrinih tkiv;
- vezavo hormonov na transportne beljakovine;
- nevro-endokrino signalizacijo in uravnavanje endokrinih funkcij [3, 9].

Ne glede na način delovanja je pomembno, da razlikujemo hormonsko aktivnost od hormonske motnje. Homeostatska kapaciteta, ki vzdržuje fiziološko dinamično ravnovesje, je pomembna značilnost hormonskega sistema. Če kakšna eksogena kemikalija začasno spremeni delovanje hormonskega sistema znotraj homeostatske kapacitete organizma, posledica ne bo škodljivi učinek, ampak zgolj sprememba znotraj fiziološkega razpona [4].

NAČINI IZPOSTAVLJENOSTI IN POSLEDICE

Pri ljudeh in drugih organizmih so raziskovalci v raznih predelih sveta ugotovili spremembe števila in kvalitete semenčic (ponekod so ugotovili upad, drugod porast), spremenjeno razmerje med spoloma (pri nekaterih vrstah v prid moških potomcev, pri drugih ženskih), porast pojavljanja anomalij spolnega trakta pri moških, porast bolezni reproduktivnega trakta pri ženskah, porast neplodnosti, motenj delovanja ščitnice, motenj nevrološkega razvoja in delovanja imunskega sistema ter porast hormonsko odvisnih rakov, kot so rak dojke, prostate, mod in ščitnice [3]. Zaradi ugotovljenih povezav med naštetimi učinki in izpostavljenostjo kemičnim snovem se je razmahnilo intenzivno raziskovanje z namenom, da se pojasnijo vzroki in pridobijo dodatni podatki in znanje o mehanizmih učinkov, da se izboljšajo metodološki pristopi, razširi in izboljša spremljanje, da se nadaljuje identifikacija KPHM, vzpostavijo mednarodni sezname in baze podatkov, oceni tveganje in sprejmejo ustrezni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Prvotne raziskave so se osredotočale na vplive na spolne in ščitnične hormone ter steroidogenezo [3, 9–14], medtem ko je v zadnjem desetletju vse več raziskav tudi o vplivu kemikalij na druge hormonske poti in z njimi

povezane motnje, kot so motnje delovanja nadledvične žleze, sladkorna bolezen tipa II, metabolni sindrom, učinki na kosti in zobe [9, 15–17].

Poleg številnih zdravil (dietilstilbestrol, peroralni kontraceptivi, hormonska nadomestna terapija v menopavzi, kortikosteroidi, zdravila za zvečano prostato, nekateri antiaritmiki, nekateri antipsihotiki, paracetamol itd.) lahko hormonsko ravnovesje motijo številne kemikalije, ki so bodisi v naravi od nekdanj bodisi namerno ali naključno dodane živilom, oziroma so sestavine številnih predmetov splošne rabe od tekstila, oblačil, električnih in elektronskih naprav, gradbenih materialov do papirja, otroških igrač, kozmetike in embalaže. Pojavljajo se med produkti zgorevanja in so sestavine številnih kemičnih izdelkov od razkužil do sredstev za zatiranje plesni, žuželk, glodavcev in plevla v domačem okolju in v kmetijstvu. Seznam KPHM in HAS je izjemno pester. Mednje spadajo vsakdanje sestavine živil, kot so namizni sladkor, kuhinjska sol, rastlinski estrogeni, kofein, etilni alkohol, glihirizin; sestavine plastike (npr. bisfenol A in ftalati), sestavine detergentov (npr. nonilfenol), sestavine goriv (npr. perklorat), konzervansi (npr. parabeni), obstojna organska onesnaževala (dioksini, furani, poliklorirani bifenili, polibromirani bifenil etri); kovine (arzen, kadmij, svinec, živo srebro); pesticidi (npr. atrazin, azolfungicidi, maneb, organoklorni pesticidi, prokloraz, organski stanati, vinklozolin); produkti gorenja (npr. poliaromatski ogljikovodiki) in številne druge kemikalije, ki smo jim izpostavljeni v vsakdanjem življenju. Podrobne izsledke in razprave o učinkih posameznih KPHM in HAS na ljudi in druge organizme, podatke o izpostavljenosti in načinih delovanja je možno prebrati v številnih znanstvenih, strokovnih in preglednih člankih ter monografijah [3, 9–38].

V zvezi z vsebino današnjega seminarja želimo posebej izpostaviti nedavni pregledni članek Zadnikove in Krajčeve o epidemioloških trendih hormonsko odvisnih rakov, to je raka dojke, endometrija, jajčnikov, prostate, mod in ščitnice, v Sloveniji. Delež primerov hormonsko odvisnih rakov dosega četrtno vseh rakov v Sloveniji in so – z izjemo raka jajčnikov – v porastu. Avtorici razpravljata o znanih nevarnostnih dejavnikih, vključno s KPHM, in zaključita, da slednjim pripisljivega deleža rakov trenutno ni mogoče določiti zaradi pomanjkanja verodostojnih raziskav pri izpostavljenih, predvsem v kritičnih razvojnih obdobjih [39].

KONTROVERZNOSTI IN NEGOTOVOSTI

Čeprav v nadaljevanju navedene kontroverznosti in negotovosti niso ekskluzivne za KPHM in HAS, se o njih najintenzivneje razpravlja ravno v povezavi s škodljivimi vplivi kemikalij na hormonsko ravnovesje, zato jih predstavljamo nekoliko podrobneje.

Prag učinka

Prag učinka je vodilna kontroverznost v zvezi s KPHM in HAS. Slob razlikuje biološki, eksperimentalni in matematični prag. Biološki prag je odmerek, pod katerim snov ne povzroči nobenih (škodljivih) učinkov. Eksperimentalni prag je odmerek, pod katerim učinki niso opaženi. Matematični prag je odmerek, pod katerim je učinek matematično nič. Vendar v živih sistemih odmerek, pri katerem je učinek matematično večji od nič, ni avtomatično biološko relevanten oziroma je biološka relevantnost prej izjema kot pravilo [40]. To potrjujejo bogate izkušnje z zdravili, živili in številnimi drugimi kemikalijami, pri katerih je za doseg želenih oziroma toksičnih učinkov treba vzdrževati dovolj veliko koncentracijo snovi dovolj dolgo. Tradicionalno se pristop določitve eksperimentalnega praga učinka uporablja za nerakotvorne snovi. V poskusih ugotovljeni odmerki brez škodljivega učinka ob uporabi ustreznih faktorjev ocenjevanja, ki upoštevajo negotovosti v zvezi z razlikami med poskusnimi živalmi in ljudmi, so izhodišče za kvantifikacijo nevarnosti kemikalije in določitve varnih odmerkov. Naraščajoča uporaba genomskih orodij je pokazala, da je prag za nastanek ključnega dogodka na ravni odmerka, pri katerem je možno opaziti tudi histološke spremembe ne samo pri nerakotvornih procesih, ampak tudi pri rakotvornih. Učinki pri nižjih odmerkih so najverjetneje prilagoditveni odzivi na splošne dejavnike stresa, ki pa se ne odražajo na ravni regulacije genov. Opazovani odzivi na spodnjem delu spektra eksperimentalnih odmerkov so pogosto enaki odzivom v primerjalnih skupinah in so verjetno posledica dejstva, da je eksperimentalni odmerek nižji od praznega ali pa posledica pomanjkljivosti eksperimentalnih protokolov [41].

V nasprotju s toksikologi zavzemajo endokrinologi stališče, da predpostavke o pragu v primeru KPHM in HAS niso na mestu zaradi posebnosti in zapletenosti hormonskega sistema. Endogeni hormoni integralno koordinirajo razvoj in delovanje tkiv in delujejo na specifične receptorje pri zelo nizkih odmerkih, to je v piko- in nanomolarnih koncentracijah. Afiniteta za receptorje je lahko drugačna od splošne moči kemikalije *in vivo*. Hormonski receptorji so najboljčutljivejši na spodnjem delu krivulje odmerek-učinek in se pri različnih odmerkih vežejo na različne receptorje, kar se lahko odraža v različnih odzivih. Učinki so odvisni od razvojne stopnje izpostavljenega organizma; večjim potencial za razvoj trajnih učinkov imajo razvijajoči se organizmi [42].

Ekspertna svetovalna skupina (ESS), ki je v času 2011–2013 delovala kot strokovna podpora za določitev znanstvenih meril za KPHM pri Evropski komisiji, se je strinjala, da je odziv hormonskih receptorjev odvisen od koncentracije hormona in receptorja. To pomeni, da je za odziv potrebna določena zasedenost receptorjev. Teoretično bi lahko ena molekula od zunaj vnesenega agonista, dodana obstoječi koncentraciji endogenega hormona,

aktivirala določeni receptor, kar bi pomenilo, da v primeru HAS in KPHM praga učinka ni. Vendar to ne pomeni, da bi bil odziv škodljiv, čeprav dopuščajo možnost izjem. Večina ekspertov je menila, da KPHM imajo prag škodljivih učinkov, ki pa je pri nekaterih v posameznih primerih lahko zelo nizek, odvisno pač od načina delovanja in moči kemikalije. Prag učinka je lahko posebej nizek v času fetalnega razvoja, ko homeostatski in detoksifikacijski mehanizmi še niso dozoreli [43].

Učinki pri nizkih odmerkih

Učinki pri nizkih odmerkih, so učinki, ki se pokažejo pri odmerkih, ki smo jim ljudje izpostavljeni v vsakdanjem življenju, oziroma učinki odmerkov, ki so nižji od tistih, uporabljenih v toksikoloških raziskavah [44].

Vanderberg in sod. nizajo vrsto primerov učinkov endogenih hormonov, EAS in KPHM pri nizkih odmerkih in predlagajo, da je za ugotavljanje endokrinih učinkov treba izvajati testiranje pri več nizkih odmerkih, nameniti posebno pozornost izidom pri neizpostavljeni primerjalni skupini v luči historičnih kontrolnih podatkov in izvesti testiranje tudi z ustrezno pozitivno primerjalno skupino [33]. Vendar je bil zelo obširen pregled Vanderbergove in sod. deležen kritik, in sicer da so bile reference selektivno izbrane; presoja raziskav ni bila narejena uniformno, ampak so avtorji pripisali večji pomen raziskavam z učinki pri nizkih odmerkih kot tistim, kjer tovrstnih učinkov niso ugotovili; da odmerki niso vedno ustrezali definiciji nizkega odmerka in da so avtorji vzročnost poenostavljeno pripisali na podlagi statistično pomembnih povezav, ki pa niso nujno vzročno pogojene in niso posledica hormonskega načina delovanja [45].

Pomanjkanje konsenza med strokovnjaki glede učinkov nizkih odmerkov KPHM je bilo evidentno tudi v ESS. Nekateri eksperti so menili, da je dokazov dovolj, drugi, da so potrebne medlaboratorijske primerjave z uporabo občutljivih metod in ustrezno občutljivih izidov, kajti izidi raziskav pri nizkih odmerkih so pogosto težko ponovljivi [43].

Z globalnim humanim biomonitoringom [27] se do neke mere zapolnjuje vrzel v zvezi z dejanskimi izpostavljenostmi ljudi nizkim odmerkom kemikalij, vključno s KPHM. Humani biomonitoring (HBM) vse pogosteje vključuje tudi biomarkerje učinka in občutljivosti, zato pričakujemo, da bo s pomočjo rezultatov HBM možno pojasniti vsaj nekatere kontroverznosti v zvezi z učinki KPHM pri nizkih odmerkih, čeprav bo interpretacija rezultatov epidemioloških raziskav zaradi številnih begavih spremenljivk še naprej precejšen izziv.

Nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom

Nemonotoni odnos (bifazični, v obliki črke U ali obrnjenega U) med odmerkom in učinkom pomeni, da krivulja učinka v odvisnosti od odmerka spreminja smer od pozitivne k negativni ali obratno. Nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom je dobro poznan v fiziologiji, farmakologiji in toksikologiji in je bil opisan pri več kot 1600 substancah, med drugim pri antiepileptikih, anksiolitikih, bifosfonatih, endogenih hormonih, karotenoidih, mineralih, srčnih glikozidih, statinih, tropanskih alkaloidih, vitaminih, johimbinu ko tudi pri številnih KPHM. Nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom ima lahko različne vzroke – od neposredne stimulacije, blage hiperkompencacije ob začetni motnji homeostaze do vpletenosti podtipov receptorjev na raznih ravneh organskega sistema [33, 46–48].

Morebitni nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom ima lahko za posledico, da se pri konvencionalnem testiranju ne ugotovijo učinki pri odmerkih, nižjih od eksperimentalnega odmerka brez učinka. Posledično je izračun varnih odmerkov lahko manj zanesljiv. Vendar nemonotoni odnos ne izključuje obstoja biološkega praga [43].

Učinki zmesi

Ocena učinkov zmesi (popularno tudi »učinki koktejllov«) je vsekakor problem sodobne toksikologije. Vendar je bil navkljub vrzelim v znanju na tem področju v zadnjih letih dosežen precejšen napredek pri razvoju ustreznih metod in navodil [49–51].

Zapletenost presoje učinkov zmesi ni specifična za KPHM. Za napoved učinkov zmesi je potrebno poznavanje načina delovanja, škodljivih izidov, toksikokinetskih in toksikodinamskih interakcij. Zaradi pestrosti načinov delovanja, možnosti zelo nizkih pragov učinka in nemonotonega odnosa med odmerkom in učinkom je napoved interakcij v zvezi s KPHM še bolj zahtevna [43].

Kritična okna izpostavljenosti in razvoja

Kritična okna izpostavljenosti in razvoja so od stopnje razvoja odvisna obdobja občutljivosti. Od spočetja do odraslosti označujejo posamezne razvojne stopnje organizma značilni dinamični procesi na ravni molekul, celic, tkiv, organskih sistemov in celega organizma. Razlike v teh procesih skupaj z izpostavljenostjo okoljskim nevarnostnim dejavnikom določajo naravo in stopnjo posledic [52].

Izpostavljenost KPHM v času kritičnih oken razvoja je lahko bistvena za učinke v kasnejših življenjskih obdobjih. Poleg tega se zaradi razlik v zrelosti in funkcionalnosti endokrinega sistema učinki lahko razlikujejo v odvisnosti od razvojnega oziroma življenjskega obdobja, v katerem je organizem izpostavljen KPHM. V zgodnjih obdobjih razvoja homeostatske povratne zanke še niso razvite, prav tako je nezrel presnovni sistem. Majhna sprememba ravni hormonov med razvojem ima lahko trajne in hude posledice [3, 43, 52].

Pomanjkljivosti testnih metod

Sedanje testne metode za ugotavljanje učinkov HAS in KPHM [54] se osredotočajo na steroidogenezo ter estrogensko, androgensko in tiroidno os pri sesalcih. Pomembne pomanjkljivosti so ugotavljanje vplivov sprememb *in utero* na kasnejša obdobja življenja, občutljivost metod in morebitno ne vključevanje izidov, specifičnih za hormonske motnje. Ker pa je za KPHM značilna pestrost načinov delovanja, vertikalnih in horizontalnih komunikacij ter škodljivih učinkov, se lahko pričakuje, da bodo ti učinki ugotovljeni, saj različne testne metode pokrivajo različne vidike ugotavljanja toksičnosti. Za zanesljivejšo presojo drugih modalitet bo treba metode ustrezno dopolniti [54].

ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju je bilo pridobljenih ogromno informacij, znanja in izkušenj v zvezi s KPHM in HAS. Za skoraj 200 kemikalij je bilo potrjeno, da lahko škodijo zdravju v intaktnem organizmu prek hormonskega načina delovanja, medtem ko je bilo za nekaj 100 ugotovljeno, da so hormonsko aktivne. Potrjene so bile škodljive posledice pri izpostavljenosti visokim in v nekaterih primerih tudi pri izpostavljenosti nizkim odmerkom. Vendar ostajajo številne pomanjkljivosti, negotovosti in kontroverznosti. Večina teh ni ekskluzivna za KPHM in HAS, ampak tudi za druge kemikalije, vendar se o njih najintenzivneje razpravlja prav v zvezi s KPHM. Fiziologija in patologija endokrinega sistema sta nedvomno specifični in precej zapleteni, kar je nedvomno dodaten izziv pri oceni nevarnosti in tveganja. Toda kljub temu preseneča razgretost razprav v zvezi s KPHM in HAS, ki jih morda lahko pripišemo podzavestnim impulzom zaradi strahu pred izumrtjem glede na to, da KPHM vplivajo na plodnost in razvoj. Pomembno je, da se pri oblikovanju zaključkov upošteva teža dokazov na podlagi sistematične presoje zanesljivosti raziskav, metodološkega pristopa, kvalitete podatkov, konsistentnosti, specifičnosti in ponovljivosti rezultatov, biološke verjetnosti ter ovrednotenja podatkov v luči postavljene hipoteze. KPHM ostajajo pomembna raziskovalna, javnozdravstvena in regulatorna prioriteta. Pričakujemo, da

se bo težišče raziskav premaknilo v smeri izpostavljenosti in posledic v razvojnih obdobjih, *in utero*, v otroštvu in adolescenci. Toksikologija postaja vse bolj mehanistična. Zato predvidevamo, da bo več pozornosti namenjene temu, kako za napoved škodljivega izida uporabiti podatke o zgodnjih dogodkih. Nadaljnja spoznanja zato ne bodo pripomogla le k izboljšanju presoj varnosti KPHM, ampak kemikalij na sploh.

LITERATURA

1. Colborn T, Corby C. Advances in modern environmental toxicology. Volume XXI. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection. New Jersey: Princeton Scientific Publishing, 1992.
2. Černe K, Kužner J, Perharič L, Sollner Dolenc M, Tišler T (editors). Zbornik izvlečkov 2. kongresa Slovenskega toksikološkega društva. Kemični povzročitelji hormonskih motenj – od molekule do človeka. Ljubljana: Slovensko toksikološko društvo, 2015: 1–76. Pridobljeno 11. 5. 2015 s spletne strani http://www.tox.si/attachments/article/189/merged_document.pdf.
3. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G (editors). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World health organization. International programme on chemical safety, 2002.
4. EFSA (European food safety authority) scientific committee. Scientific opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. EFSA J 2013; 11: 3132. Pridobljeno 14. 2. 2014 s spletne strani www.efsa.europa.eu/efsa_journal.
5. WHO/IPCS (World health organization/International programme on chemical safety). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, EHC 240, Annex I, Glossary of terms. Geneva: World health organisation, 2009. Pridobljeno 14. 12. 2010 s spletne strani <http://www.who.int/foodsafety/publications/chemical-food/en/>.
6. Boobis AR, Datson GP, Preston RJ, Olin SS. Application of key events analysis to chemical carcinogens and noncarcinogens. Crit Rev Food Sci Nutr 2009; 49: 690–707.
7. Seed J, Carney EW, Corley RA, Crofton KM, DeSesso JM, Foster PM, et al. Overview: Using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data. Crit Rev Toxicol 2005; 35: 663–72.
8. Howlett TA. Endocrine disease. In: Kumar P, Clark M (editors). Clinical medicine. 6th ed. London: Elsevier, 2005: 1035–100.
9. Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report 2011. Pridobljeno 1. 3. 2012 s spletne strani http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf.
10. Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. Int J Androl 1999; 22: 178–83.
11. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: Effects on psychodevelopment in early childhood. Lancet 2001; 358 (9293): 1602–7.
12. Langer P, Tatjakova M, Kocan A, Trnovec T, Sobokova E, Kliems I. From naturally occurring goitrogens to the effects of anthropogenic endocrine disruptors on the thyroid in Slovakia. Bratisl Lek Listy 2003; 104:101–7.

13. Pliškova M, Vondraček J, Fernandez Canton RF, Nera J, Kocan A, Petrik J, et al. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspec* 2005; 113 (10): 1277–84.
14. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspec* 2007; 115: 1029–234.
15. Jan J, Sovcikova E, Kočan A, Wsolova L, Trnovec T. Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2007; 67: S350–4.
16. Harvey PW, Everett DJ, Springall J. Adrenal toxicology: A strategy for assessment of functional toxicity to the adrenal cortex and steroidogenesis. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 103–15.
17. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barcelo D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ Res* 2016; 151: 251–64.
18. Gill U, Chu I, Ryan JJ in Feely M. Polybrominated diphenyl ethers: Human tissue levels and toxicology. *Rev Environ Contam Toxicol* 2004; 183: 55–97.
19. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 20–7.
20. Van der Ven LT, Van de Kuil T, Verhoef A, Verwer CM, Lillenthal H, Leonards PE, et al. Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study. *Toxicol* 2007; 245: 76–89.
21. Leijts MM, Koppe JG, Olie K, van Aalderen WM, Voogt PD, Vulmsa T, et al. Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure; A longitudinal cohort study. *Chemosphere* 2008; 73: 999–1004.
22. Sonneborn D, Park HY, Petrik J, Kocan A, Palkovicova L, Trnovec T, et al. Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 202–13.
23. Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, Koppen G, Beunckens C, Vael C, et al. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspec* 2009; 117 (1): 122–6.
24. Kristensen DM, Hass U, Lessne L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Rep* 2011; 26 (1): 235–44.
25. Kristensen DM, Skalkam ML, Audouze K, Lesne L, Desdoits-Lethimonier C, Frederiksen H, et al. Many putative endocrine disruptors inhibit prostaglandin synthesis. *Environ Health Perspec* 2011; 119 (4): 534–41.
26. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller T (editors). State of the science of endocrine disrupting chemicals. Geneva: World health organization/United nations environment programme 2012. Pridobljeno 1. 2. 2013 s spletne strani <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
27. Calafat AM, Haines DA, Schulz C, Becker K, Kolossa-Gehring M (editors). Berlin international conference on human biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 91–254.
28. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 2012; 50 (10): 3725–40.
29. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012; 33 (3): 378–455.
30. Perharič L. Indikatorji okolja in zdravja v Sloveniji. Dioksini v človeškem mleku. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje 2013. Pridobljeno 16. 5. 2013 s spletne strani http://kazalci.arso.gov.si/?data=indicator&ind_id=511.

31. Tinwell H, Colombel S, Blanck O, Bars R. The screening of everyday life chemicals in validated assays targeting the pituitary-gonadal axis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013; 66: 184–96.
32. Besbelli N, Zastenskaya I (editors). Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level. Geneva: World health organization, 2014.
33. Fuglestad AJ, Boys CJ, Chang PN, Miller BS, Eckerle JK, Deling L, et al. Overweight and obesity among children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38 (9): 2502–8.
34. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014; 4 (9): e005462.
35. Mazej D, Snoj Tratnik J, Šlejkovec Z, Jagodic M, Fajon V, Pavlin M, et al. Esencialni in neesencialni elementi pri slovenski populaciji: rezultati humanega biomonitoringa. In: Černe K, Kužner J, Perharič L, Sollner Dolenc M, Tišler T (editors). Zbornik izvlečkov 2. kongresa Slovenskega toksikološkega društva. Kemični povzročitelji hormonskih motenj – od molekule do človeka. Ljubljana; Slovensko toksikološko društvo 2015: 28. Pridobljeno 11. 5. 2015 s spletne strani http://www.tox.si/attachments/article/189/merged_document.pdf.
36. Wikoff D, Thompson C, Perry C, White M, Borghoff S, Fitzgerald L, et al. Development of toxicity values and exposure estimates for tetrabromobisphenol A: application in a margin of exposure assessment. *J Appl Toxicol* 2015; 35 (11): 1292–308.
37. WHO (World health organization). Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015. Pridobljeno 10. 3. 2016 s spletne strani http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf.
38. Gaberšček S, Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-related thyroid disorders: an example from Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67: 93–8.
39. Zadnik V, Krajc M. Epidemiologic trends of hormone-related cancers in Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67 (2): 83–92.
40. Slob W. Thresholds in toxicology and risk assessment. *Int J Toxicol* 1999; 18: 259–68.
41. Rhomberg LR, Goodman JE, Haber LT, Dourson M, Andersen ME, Klaunig JE et al. Linear low-dose extrapolation for noncancer health effects is the exception, not the rule. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41: 1–19.
42. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinol* 2012; 153 (9): 4097–110.
43. Munn S, Goumenou M. Thresholds for endocrine disrupters and related uncertainties report of the endocrine disrupters. Expert advisory group, 2013. Ispra, Italy; European Commission. Joint research centre. Institute for health and consumer protection. Pridobljeno 10. 12. 2013 s spletne strani: <https://ec.europa.eu/jrc/sites/default/files/lb-na-26-068-en-n.pdf>.
44. NTP (National Toxicology Program). National toxicology program's report of the endocrine disruptors low dose peer review. Research Triangle Park, North Carolina; National institute of environmental health sciences, 2001.
45. Rhomberg LR, Goodman JE. Low-dose effects and nonmonotonic dose–responses of endocrine disrupting chemicals: Has the case been made? *Regulat Toxicol Pharmacol* 2012; 64: 130–3.

46. Connolly RB, Lutz WK. Nonmonotonic dose-response relationships: Mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. *Toxicol Sci* 2004; 77: 151–7.
47. Calabrese EJ. Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 594–617.
48. Perharič L, Ažman Juvan K, Stanovnik L. Acute effects of a low-dose atropine/scopolamine mixture as a food contaminant in human volunteers. *J Appl Toxicol* 2013; 33: 980–90.
49. Boobis AR, Ossendrop BC, Bansiak U, Hamy PY, Sebestyen I, Moetto A. Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicol Lett* 2008; 180: 137–50.
50. EFSA (European food safety authority). International framework dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA J* 2013; 11 (7): 3313: 69 pp. Pridobljeno 14. 12. 2014 s spletne strani www.efsa.europa.eu/efsajournal.
51. SCCS (Scientific committee on consumer safety), SCHER (Scientific committee on health and environmental risks), SCENIHR (Scientific committee on emerging and newly identified health risks). Toxicity and assessment of chemical mixtures (Preliminary opinion approved for public consultation). Brussels: European Commission. Health and consumer protection directorate general 2011. Pridobljeno 25. 2. 2013 s spletne strani http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_150.pdf.
52. UNEP/ILO/WHO/IOPSMC (United nations environment programme/International labour organization/World health organization/Inter-organization programme for the sound management of chemicals). Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. Environmental Health Criteria Series 237. Geneva: WHO, 2006.
53. OECD (Organization for economic cooperation and development) series on testing and assessment: Testing for endocrine disrupters. Paris: OECD. Pridobljeno 10. 2. 2013 s spletne strani <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/seriesontestingandassessmenttestingforendocrinedisrupters.htm>.
54. Munn S, Goumenou M. Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances. Report of the endocrine disrupters expert advisory group. Ispra. European Commission. Joint research centre. Institute for health and consumer protection. Pridobljeno 1. 6. 2013 s spletne strani <https://ec.europa.eu/jrc/sites/default/files/lbna25919enn.pdf>.

UČINKI RAKOTVORNIH KEMIKALIJ V ZRAKU NA ZDRAVJE

Andreja Kukec, Anja Jutraž, Zala Jan, An Galičič

Povzetek. Človek je v okoljih svojega bivanja in delovanja izpostavljen številnim onesnaževalom različnih koncentracij v zraku, med katerimi so tudi onesnaževala z rakotvornim učinkom. Po oceni Svetovne zdravstvene organizacije 6 % prezgodaj umrlih zaradi izpostavljenosti onesnaženemu zraku umre zaradi pljučnega raka. Med rakotvorne snovi za ljudi v zunanjem zraku uvrščamo trdne delce z aerodinamskim premerom do 10 μm in onesnaženi zunanji zrak kot mešanico različnih onesnaževal. Z vidika rakotvornega učinka na zdravje so v zunanjem zraku pomemben nevarnostni dejavnik tudi težke kovine, vezane na trdne delce. V notranjem zraku so kot rakotvorno onesnaževalo za ljudi opredeljeni benzen, policiklični aromatski ogljikovodiki in radon. Danes je velika grožnja tudi rakotvorni formaldehid, ki je zaradi svojega antimikrobnega delovanja zelo uporabljan.

UVOD

Zdrava odrasla oseba vdihne povprečno od 10 do 20 m^3 zraka dnevno – odvisno od konstitucije in telesne aktivnosti. V primerjavi s količino dnevnega vnosa tekočine in hrane v telo je ta količina relativno velika [1]. Človek v času svojega življenja biva in deluje v različnih okoljih, kot so bivalno in delovno okolje, javni prostori in drugi zaprti prostori, prevozna sredstva ter na prostem. V teh okoljih so lahko za zdravje različni nevarnostni dejavniki, med katere uvrščamo tudi onesnaženost zraka, vključno z onesnaževali notranjega in zunanjega zraka, ki so rakotvorna za ljudi [2].

Onesnaževala v zraku, tako v zaprtih prostorih kot na prostem, so lahko nevarna za zdravje ljudi že pri nizkih koncentracijah. Onesnažen zrak dokazano zveča umrljivost in zbolewnost po vsem svetu [3]. Zaradi onesnaženega zraka je leta 2012 umrlo 7 milijonov ljudi, od tega 6 % zaradi pljučnega raka [4]. Onesnaževala v zraku – zaradi mesta vstopa in poti širjenja v telesu – najbolj škodijo dihalom in obtočilom. Mesto delovanja plinastih onesnaževal oziroma globina prodiranja plinastih onesnaževal vzdolž dihalne poti je odvisno predvsem od topnosti plinastega onesnaževala in njegovih reakcijskih lastnosti. Globina prodiranja trdnih delcev vzdolž dihalne poti pa je odvisna od velikosti delcev [5].

V sodobnem času ljudje večino časa preživimo v zaprtih prostorih, a je kljub temu pomembno poznavanje razmerja med izpostavljenostjo zunanjemu in notranjemu zraku. Trije ključni elementi glede izpostavljenosti zunanjemu oziroma notranjemu zraku so prostorska razlika v koncentracijah onesnaževal v zunanjem zraku, prehajanje onesnaževal, nastalih v zunanjem okolju, v notranje okolje in viri onesnaževal zraka v zaprtih prostorih. Na razmerje koncentracij onesnaževal v zunanjem in notranjem zraku vplivajo

številni, tudi geografsko pogojeni dejavniki, kot tudi vrsta goriva za ogrevanje stanovanja in kuhanje [6].

Namen prispevka je na podlagi pregleda dokumentov Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) in Mednarodne agencije za raziskovanje raka (IARC) ter epidemioloških raziskav opredeliti učinke rakotvornih kemikalij v zunanjem in notranjem zraku na zdravje.

ZUNANJI ZRAK

V zunanjem zraku se v epidemioloških raziskavah najpogosteje raziskuje vpliv trdnih delcev z aerodinamskim premerom do 10 μm (PM10), dušikovega dioksida (NO_2), ozona (O_3), ogljikovega monoksida (CO) in žveplovega dioksida (SO_2) na zdravje [7, 8]. Poleg dokazanega vpliva teh onesnaževal na zdravje ljudi (SZO, 2006), se navedena onesnaževala tudi spremlja na stalnih merilnih mestih [9]. V Sloveniji in Evropski uniji se v manjšem obsegu na stalnih merilnih mestih spremljajo tudi koncentracije težkih kovin – kadmija (Cd), svınca (Pb), arzena (As) in niklja (Ni) – ter benzena (C_6H_6) in benzo(a)pirena [9, 10].

Pri razvrstitvi snovi v okolju je IARC v skupino 1, kar pomeni rakotvorno snov za ljudi, razvrstil onesnažen zunanji zrak kot mešanico različnih onesnaževal [11]. Med najpogosteje raziskovanimi in spremljanimi posameznimi onesnaževali v zunanjem zraku so tudi dokazano rakotvorna onesnaževala. Trdne delci z aerodinamskim premerom do 10 μm (PM10) je IARC razvrstil med rakotvorne snovi za ljudi (skupina 1). Dokazano je, da PM10 povzroča raka na pljučih, obstaja pa tudi povezanost med onesnaženim zrakom in pojavljanjem raka na mehurju [11]. Hamra in sodelavci [12] so v metaanalizi ocenili, da se relativno tveganje za pljučnega raka zveča za 1,08-krat in za adenokarcinom za 1,29-krat ob zvišanju koncentracij PM10 za 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Izpusti delcev PM10 so predvsem rezultat razširjenega ogrevanja gospodinjstev z biomaso v zastarelih kurilnih napravah, hkrati pa pozimi zunanji zrak onesnažujejo tudi male kurilne naprave, ki prispevajo dve tretjini skupnih izpustov trdnih delcev. Velik del k onesnaženosti zunanjega zraka pripomorejo onesnaževala iz prometa, zaradi katerih se težave pojavljajo predvsem v velikih mestnih središčih. K visokim vrednostim trdnih delcev v zunanjem zraku pripomorejo tudi neugodne vremenske razmere v slabo prevetrenih dolinah in kotlinah celinskega dela Slovenije. Zaradi slabe prevetrenosti so pogoste temperaturne inverzije, ki povzročijo, da že manjša gostota izpustov povzroči čezmerno onesnaženost zunanjega zraka [9, 10].

V skupino rakotvornih snovi za ljudi (skupina 1) so uvrščeni tudi izpušni plini dizelskega motorja, ki dokazano povzročajo raka pljuč in mehurja pri izpostavljenih ljudeh [13].

Ostalih najpogostejših onesnaževal zunanjega zraka, O₃, NO₂ in SO₂, IARC ni razvrstil v skupine glede na rakotvornost za ljudi [14]. Vpliv omenjenih onesnaževal v zunanjem zraku na pojav kancerogenih sprememb pri ljudeh so nakazali v nekaterih epidemioloških raziskavah.

Tudi rakotvornost NO₂ pri ljudeh so nakazali v nekaterih epidemioloških raziskavah [6, 15]. Z raziskavami, v katerih so opazovali odrasle ljudi z rakom pljuč in otroke, ki so zboleli za levkemijo in tumorji centralnega živčnega sistema, so nakazali povezanost med rakavimi boleznimi in izpostavljenostjo izpušnim plinom iz prometa. Avtorji na podlagi rezultatov niso mogli potrditi, da je NO₂ povzročitelj rakavih bolezni pri opazovani populaciji. Raziskave nakazujejo, da naj bi obstajala povezanost med izpostavljenostjo nosečnic NO₂ in večjim tveganjem za pojavljanje limfoma pri njihovih otrocih [6]. Yang in sodelavci [15] ocenjujejo, da je dolgotrajna izpostavljenost NO₂ povezana z večjo grožnjo pljučnega raka. Avtorji raziskave so ocenili, da se tveganje za umrljivost ali zbolewnost za pljučnim rakom zveča za 13,17-krat ob povišanju vrednosti NO₂ v zunanjem zraku za 10 ppb [15].

Rakotvoren vpliv SO₂ na ljudi so nakazali v obsežni ameriški kohortni raziskavi, v kateri so spremljali več kot 6.000 nekadilcev. Rezultati so pokazali povezanost med izpostavljenostjo SO₂ in pojavom pljučnega raka tako pri moških kot tudi pri ženskah. Čeprav se je pljučni rak pojavil pri relativno majhnem številu opazovanih oseb, raziskava vseeno nakazuje pomembno povezanost med opazovanima pojavoma [6]. Ravno tako Yang in sodelavci [15] ocenjujejo, da je dolgotrajna izpostavljenost SO₂ povezana s z večjo grožnjo pljučnega raka. Ocenili so, da se tveganje za umrljivost ali zbolewnost za pljučnim rakom zveča za 14,76-krat ob povišanju koncentracij SO₂ v zunanjem zraku za 10 ppb. V preteklosti so bili najpomembnejši viri SO₂ energetika, industrija in kurjenje premoga v individualnih kuriščih [9, 10]. V Sloveniji so koncentracije SO₂ že nekaj let pod spodnjo ocenjevalno mejo, kar je bilo doseženo z različnimi okoljskimi ukrepi [9].

Potencialno rakotvorni vpliv O₃ na ljudi so raziskovali v 15 let trajajoči raziskavi, ki je proučevala vpliv izpostavljenosti O₃ na pojavljanje rakavih bolezni pljuč pri moških [6]. Izpostavljenost O₃ je v Sloveniji odvisna predvsem od čezmejne onesnaženosti zunanjega zraka oziroma širjenja O₃ na dolge razdalje. K onesnaženosti zunanjega zraka z O₃ vpliva tudi promet, saj so NO_x predhodniki O₃. Onesnaženost zunanjega zraka je v Sloveniji največja na Primorskem, ki je pod močnim vplivom čezmejnega transporta O₃ in njegovih predhodnikov, klimatski pogoji pa so zaradi visokih temperatur in več sončnega obsevanja ugodni za tvorbo O₃ [9, 10].

Težke kovine v zunanjem zraku

Težke kovine, ki se nahajajo v zunanjem zraku na območju Slovenije, so predvsem arzen (As), kadmij (Cd), svinec (Pb) in nikelj (Ni).

Arzen je kot rakotvorno onesnaževalo zunanjega zraka poznan od leta 1960 [16]. Izpostavljenost anorganskemu arzenu zveča tveganje za pojav rakavih bolezni zlasti pri ljudeh, poklicno izpostavljenim večjim koncentracijam arzena, ki ga vdihavajo, ali pa arzen prihaja v stik z njihovo kožo. Takšna delovna mesta so v topilnicah, tovarnah pesticidov in v vinogradništvu. Najpogosteje delavce ogrožajo pljučni in kožni rak ter rak mehurja in jeter. Kadilci imajo ob hkratni izpostavljenosti arzenu večje tveganje, da bodo zboleli za pljučnim rakom [17, 18].

Vpliv arzena na zdravje je odvisen predvsem od njegove kemijske sestave, saj je anorgansko vezani arzen bolj toksičen za zdravje od organsko vezanega. Arzen v zunanjem zraku je posledica naravnih in antropogenih virov, zlasti izpustov iz topilnic, uporabe pesticidov in izgorevanja goriv [9].

Kadmij. Pogosteje se pljučni rak pojavlja pri delavcih, ki so zaposleni v tovarnah, kjer izdelujejo kadmijeve baterije, topilnicah kadmija, pri izdelavi zlitin bakra in kadmija ter v procesih recikliranja izdelkov s kadmijem [17, 18].

Proizvodnja barvnih kovin, železa, jekla in cementa, izgorevanje fosilnih goriv v točkovnih virih in v prometu ter sežiganje odpadkov so najpomembnejši izpusti kadmija. Velik del izpusta kadmija v zunanji zrak predstavlja tudi gnojenje z mineralnimi in organskimi gnojili [9].

Svinec. V Evropi se je po izločitvi svinca iz prometa po letu 2001 močno zmanjšala onesnaženost s to težko kovino, saj je postala obvezna uporaba katalizatorjev v novih avtomobilih, kar je močno zmanjšalo uporabo osvinčenega bencina [9].

Nikelj. Zaposleni v rudnikih in topilnicah niklja ter zlitin z visoko vsebnostjo niklja so bolj ogroženi s pljučnim rakom, rakom nosne votline in obnosnih sinusov. Ni znanstveno dokazano, da so vse spojine niklja rakotvorne, saj je glede na razpoložljive dokaze nemogoče razbrati, katere nikljeve soli, ki so jim delavci izpostavljeni, večajo tveganje [17, 18]. Raaschou-Nielsen in sodelavci [19] so ocenili, da se razmerje ogroženosti za pljučnega raka zveča za 1,59, če koncentracije niklja, vezanega na PM10, narastejo za 2 ng/m³, standardizirano na spol, del leta, kajenje (intenzivnost, trajanje, izpostavljenost pasivnemu kajenju), delovno mesto, uživanje sadja, poklic,

stopnjo izobrazbe, status zaposlitve in socialnoekonomski status ter območje stalnega prebivališča.

Nikelj se nahaja v zemlji, vodi in ekosistemih. Pomembni naravni viri so povezani predvsem z vulkanskimi izbruhi in resuspenzijo zemlje. Zgorevanje naftnih derivatov je najpomembnejši antropogeni vir niklja, izpusti pa nastajajo tudi pri pridobivanju niklja in jekla, sežiganju odpadkov ter odpadnega blata, v elektronski industriji in pri zgorevanju premoga [9].

NOTRANJI ZRAK

Po oceni SZO je leta 2012 zaradi pljučnega raka kot posledico onesnaženega notranjega zraka prežgodaj umrlo 272.000 ljudi, kar je 6 % vseh smrti zaradi onesnaženega notranjega zraka [20]. Najpogostejša onesnaževala notranjega zraka, ki škodujejo zdravju ljudi, so benzen (C_6H_6), ogljikov monoksid (CO), formaldehid (CH_2O), naftalen ($C_{10}H_8$), dušikov dioksid (NO_2), policiklični aromatski ogljikovodiki (PAO), radon (Rn), trikloretilen (C_2HCl_3) in tetrakloretilen (C_2Cl_4) [21].

IARC v skupino rakotvornih snovi za ljudi (skupina 1) izmed onesnaževal notranjega zraka uvršča benzen, PAO in radon [14].

Benzen. V epidemioloških raziskavah je bilo dokazano, da koncentracije benzena, ki so pogoste v notranjem zraku, povzročajo kromosomske anomalije, ki lahko vodijo do nastanka levkemije [21]. Glavni viri benzena v stavbah so izhlapevanje le-tega iz gradbenih materialov in pohištva, cigaretni dim, čiščenje, barvanje ter uporaba repelentov, tiskalnikov in fotokopirnih naprav. Benzen v zgradbe prihaja tudi z vstopom iz zunanjega zraka, kjer je njegov največji vir promet, koncentracija pa je odvisna od letnega časa in vremenskih pogojev [21].

Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAO) dokazano povzročajo pljučnega raka pri ljudeh, kaže pa se tudi močna povezanost med izpostavljenostjo PAO in rakom mehurja ter dojke. Večji del koncentracij PAO v zgradbah povzroči prehajanje le-teh iz zunanjega zraka. Notranji viri PAO so cigaretni dim, kuhanje, ogrevanje s kurilno pečjo in odprtimi kamini ter gorenje sveč [21].

Radon. Radon in njegovi razpadni produkti dokazano povzročajo pljučnega raka, zelo verjetno pa tudi levkemijo in raka zgornjih dihalnih poti [21]. Tveganje zboljenja in smrti zaradi pljučnega raka pri povišanih koncentracijah radona in njegovih razpadnih produktov je večje pri kadilcih kot nekadilcih [22–24]. Največji izvor radona v notranjem okolju je zemljišče

pod stavbo, manj pa gradbeni material, voda in plin za ogrevanje. Radon se nahaja v zaprtih prostorih, v katere prodira skozi slabo izolirana tla in vodovodna ter druga omrežja v stavbi, ki so v stiku z zemljino [25]. Vzrok povišanih koncentracij radona je v največji meri kamninska podlaga [26], zanemarljivi pa niso niti letni čas [27], nadstropje v stavbi [28–31] in tesnjenje oken [31].

Trikloroetilen in tetrakloroetilen sta verjetno rakotvorni snovi za ljudi (IARC, skupina 2A) v notranjem zraku [14]. Za trikloroetilen je dovolj znanstvenih dokazov, da povzroča raka na testisah, ledvicah, jetrih, žolčevodu in limfom pri živalih. Ni pa dovolj dokazov o povezanosti med izpostavljenostjo trikloroetilenom in pojavom rakavih bolezni pri ljudeh. Trikloroetilen nastaja pri delovnem procesu v tekstilnih čistilnicah in pri uporabi kartuš ter barv. Uporaba onesnažene vode s trikloroetilenom v gospodinjstvu lahko povzroči prehajanje le-tega v notranji zrak v obliki aerosolov med prhanjem in pomivanjem posode [21]. Izpostavljenost tetrakloroetilenom je pri živalih povzročila raka požiralnika in materničnega vratu ter limfom. Tetrakloroetilen lahko prehaja v notranji zrak z aerosoli, ki nastanejo med prhanjem in pomivanjem posode z vodo, v katero prehaja tetrakloroetilen iz cevi iz umetnih mas. Višjim koncentracijam tetrakloroetilena so izpostavljeni zaposleni v tekstilnih čistilnicah. Vzrok povišane koncentracije tetrakloroetilena v notranjem zraku so lahko tudi oblačila, ki so bila čiščena v čistilnici [21].

Naftalen. Naftalen je po IARC razporejen kot snov, ki je lahko rakotvorna za ljudi (skupina 2B), ker je dovolj dokazov, da je rakotvoren za živali [14]. Poskusne živali so zbolele za rakom dihalnih poti. Naftalen vstopa v stavbo z zunanjim zrakom zaradi nenadzorovanih izpustov industrije in izpušnih plinov motornih vozil, sicer pa je v notranjem zraku predvsem posledica kajenja in ogrevanja na kerozin [21].

IARC uvršča **formaldehid** med rakotvorne snovi za ljudi (skupina 1) [14]. V poskusih na živalih je bilo namreč zbranih dovolj znanstvenih dokazov, da formaldehid lahko povzroča raka nazofarinksa pri ljudeh. Da povzroča tudi raka v obnosnih sinusih, pa še ni dokazano. Novejše ugotovitve kažejo tudi na povezanost med izpostavljenostjo formaldehidu v notranjem zraku in pojavom levkemije pri ljudeh. Genotoksičnost formaldehida je bila dokazana z več poskusi *in vitro* pa tudi pri izpostavljenosti ljudi in poskusnih živali. Epidemiološke raziskave kažejo na genotoksičnost in citotoksičnost formaldehida pri izpostavljenih delavcih. Izpostavljenost formaldehidu na delovnem mestu pomembno prispeva k pojavu raka nosne sluznice, lahko pa tudi rakavih bolezni drugih delov dihalnih poti. Poskusi na živalih nakazujejo, da na organih, ki ne prihajajo v neposredni stik s formaldehidom, ni rakavih

sprememb, saj je formaldehid tako reaktiven, da se hitro lokalno presnavlja [21]. V poročilu o oceni tveganja za zdravje pri izpostavljenosti formaldehidu v prenovljenih stavbah so bili predstavljeni različni akutni in kronični škodljivi učinki na zdravje, med njimi tudi potencialni rakotvorni učinki (pljučni rak in levkemija pri otrocih) [32].

Raziskave kažejo, da izpostavljenost formaldehidu do $2,4 \text{ mg/m}^3$ ni prispevala k zvišanju koncentracije formaldehida v krvi, izpostavljenost koncentraciji do $0,5 \text{ mg/m}^3$ pa ni zvišala koncentracije formaldehida v urinu. Ugotovljeno je bilo tudi, da je priporočljiva kratkotrajna (30-minutna) izpostavljenost formaldehidu $0,1 \text{ mg/m}^3$, saj pri večini ljudi ta koncentracija še ne povzroča draženja oči in dihalnih poti [21]. Tveganje za nastanek negativnih zdravstvenih učinkov ob izpostavljenosti formaldehidu se lahko zniža ob uporabi gradbenih materialov in pohištva z majhno emisijo formaldehida. Prav tako učinkovito prezračevanje zaprtih prostorov lahko pripomore k zmanjšanju koncentracij formaldehida v notranjem zraku [21].

Formaldehid se nahaja povsod v zunanjem zraku, saj nastaja pri gorenju biomase, zlasti v gozdnih požarih. Nastaja tudi pri razkrajanju biomase in pri vulkanskih izbruhih. Glavni antropogeni viri onesnaženja zunanjega zraka so industrijski izpusti formaldehida in emisije iz prometa. Formaldehid nastaja tudi v proizvodnji smole, ki ima antimikrobne učinke in je zato uporabna za zaščito in ohranjanje raznih izdelkov. Prav ti izdelki so največji vir onesnaženja notranjega zraka s formaldehidom, v katerega prehaja z izhlapevanjem. Del onesnaženja notranjega zraka s formaldehidom prispeva tudi cigaretni dim v zaprtih prostorih, kuhanje, ogrevanje in prižiganje sveč ter kadil [21].

ZAKLJUČEK

Tako v zunanjem kot notranjem zraku je več za ljudi rakotvornih snovi. V zunanjem zraku so predvsem poznani delci PM10 in zunanji zrak sam kot mešanica vrste onesnaževal. V notranjem zraku so kot rakotvorno onesnaževalo za ljudi opredeljeni benzen, policiklični aromatski ogljikovodiki in radon. Za nekatera ostala najpogostejša onesnaževala zunanjega in notranjega zraka obstajajo posamezne ocene, ki nakazujejo njihov rakotvorni učinek na ljudi, a niso dovolj močne, da bi bilo mogoče te snovi razglasiti kot rakotvorne za ljudi. Ker pa so verjetno ali lahko rakotvorne za ljudi, jih je treba obravnavati z vso pozornostjo in z zavedanjem njihovega potencialnega rakotvornega učinka. Z namenom preventivnega ravnanja in oblikovanja ter izvajanja javnozdravstvenih ukrepov je ključnega pomena poznavanje virov onesnaževal z rakotvornim učinkom ter njihov učinek na zdravje.

LITERATURA

1. Yassi A, Kjellstrom T, de Kok T, Guidotti TL. Basic environmental health. New York: Oxford University Press, 2001: 180–208.
2. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC). Air pollution and cancer. 2013. Pridobljeno 8. 8. 2016 s spletne strani https://www.iarc.fr/en/publications/books/sp_161/AirPollutionandCancer161.pdf.
3. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). WHO expert consultation: Available evidence for the future update of the WHO global air quality guidelines (AQGs). Meeting report Bonn, Germany 29 September–1 October 2015.
4. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). 7 million premature deaths annually linked to air pollution. 2014. Pridobljeno 12. 8. 2016 s spletne strani <http://www.who.int/media/centre/news/releases/2014/air-pollution/en/>.
5. Künzli N, Perez L, Rapp R. Air quality and health. Lausanne: European respiratory society, 2010.
6. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). Air quality guidelines. Global update 2005. Kopenhagen: Urad Svetovne zdravstvene organizacije za Evropo, 2006.
7. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a european assessment. *Lancet* 2000; 356 (9232): 795–801.
8. Galičič A, Zaletel-Kragelj L, Božnar MZ, Grašič B, Mlakar P, Kukec A. Methodology for defining the effects of outdoor air pollution on children's health at the population level – a systematic review. *IJSER* 2015; 9 (1): 35–49.
9. Agencija Republike Slovenije za okolje (ARSO). Kakovost zraka v Sloveniji v letu 2014. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje, 2015.
10. Evropska agencija za okolje (EAO). Environment and human health. Luksemburg: Založniška zbornica Evropske unije, 2015.
11. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC). Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. Press release No 221. 2013. Pridobljeno 1. 3. 2016 s spletne strani http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf.
12. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2014; 122(9): 906–11.
13. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC). Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Lyon: IARC, 2013.
14. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC). List of classifications. Volumes 1–116. Pridobljeno 28. 7. 2016 s spletne strani http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php.
15. Yang WS, Zhao H, Wang X, Deng Q, Fan WY, Wang L. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25 (3): 163–72.
16. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC). Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs. Volumes 1 to 42. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 1987; Suppl 7.
17. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004; 23 (38): 6392–403.
18. Hashim D, Boffetta P. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries. *Ann Glob Health* 2014; 80 (5): 393–411.

19. Raaschou-Nielsen O, Beelen R, Wang M, Hoek G, Andersen ZJ, Hoffmann B, et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ Int* 2016; 87: 66–73.
20. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). Reducing global health risks through mitigation of short-lived climate pollutants. Scoping report for policy-makers. Švica: Svetovna zdravstvena organizacija, 2015.
21. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Kopenhagen: Urad Svetovne zdravstvene organizacije za Evropo, 2010.
22. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2004; 330 (7485): 223.
23. Kreuzer M, McLaughlin J. Radon. In: WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Danska, 2010: 347–69.
24. US Environmental protection agency (EPA). A citizen's guide to radon. The guide to protecting yourself and your family from radon. Indoor environments division, 2012.
25. Gray A, Read S, McGale P, Darby S. Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of policies to reduce them. *BMJ* 2009; 338: a3110.
26. Vaupotič J, Kobal I, Križman M. Background outdoor radon levels in Slovenia. *Nukleonika* 2010; 55 (4): 579–82.
27. Vaupotič J, Kobal I, Planinič J. Long-term radon investigation in four selected kindergartens in different geological and climate regions of Slovenia. *J Radioanal Nucl Chem* 1998; 238 (1–2): 61–6.
28. Zhu HC, Charlet JM, Tondeur F. Geological controls to the indoor radon distribution in southern Belgium. *Sci Total Environ* 1998; 220: 195–214.
29. Gallelli G, Panattono D, Lai P, Orlando P, Risso D. Relevance of main factors affecting radon concentration in multi-storey buildings in Liguria (Northern Italy). *J Environ Radioact* 1998; 39: 117–28.
30. Popović D, Todorović D. Radon indoor concentrations and activity of radionuclides in building materials in Serbia. *Physics, Chemistry Technol* 2006; 4: 11–20.
31. Leban M. Vpliv okolja in bivalnih navad na raven radona v domovih. Diplomsko delo. Nova Gorica: Univerza v Novi Gorici, Fakulteta za znanosti o okolju, 2013.
32. Huang L, Mo J, Sundell J, Fan Z, Zhang Y. Health risk assessment of inhalation exposure to formaldehyde and benzene in newly remodeled buildings, Beijing. *PloS One* 2013; 8 (11).

ZDRAVA TLA – ZDRAVI LJUDJE

Marko Zupan

Prispevek bo na voljo v elektronski različici zbornika na spletni strani
<http://www.protiraku.si/Publikacije/Publikacije-za-stroko>

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

KEMIKALIJE V PITNI VODI

Ivanka Gale

Povzetek. Zahteve, ki jih mora izpolnjevati pitna voda z namenom varovanja zdravja ljudi določa Pravilnik o pitni vodi, ki povzema direktivo Evropske komisije za pitno vodo. Monitoring pitne vode ne vključuje sistemov, ki oskrbujejo manj kot 50 oseb (192.000 prebivalcev leta 2014), vendar jih mora lokalna skupnost o tem obvestiti, poučiti o ukrepih za varovanje zdravja in posredovati priporočila, kadar je to potrebno. V Sloveniji je kakovost pitne vode praviloma ustrežna na večjih oskrbovalnih območjih. Iz zdravstveno preventivnega vidika so problematična mala oskrbovalna območja, ki oskrbujejo po 50–1.000 prebivalcev (zlasti 50–500) in površinski viri, med katere prištevamo kraške vire, zaradi velikega deleža fekalne onesnaženosti (z bakterijo *Escherichia coli*). Meritve kažejo na onesnaženost pitne vode s pesticidi in nitrati, predvsem na severovzhodu Slovenije. Kemijska kakovost parametrov, pomembnih za zdravje ljudi, v letu 2014, ni bila znana skupno za okoli 278.000 prebivalcev. Na spletni strani NIJZ so z vidika javnega zdravja podani kratki opisi parametrov, ki se določajo v pitni vodi, z dodano kratko oceno glede tveganja za zdravje ljudi in priporočenimi ukrepi za zmanjšanje onesnaženosti vode. Po metodologiji Svetovne zdravstvene organizacije lahko izračunamo tudi specifične priporočene mejne vrednosti (glede na telesno težo in starost) za posamezno onesnaževalo v pitni vodi.

UVOD

Pitna voda je bistra tekočina brez barve, vonja in okusa ter brez škodljivih učinkov na zdravje ljudi zaradi kakršnega koli onesnaženja [1–3]. V njenem prvotnem stanju ali po pripravi je namenjena pitju, kuhanju, pripravi hrane ali za druge gospodinjske namene ne glede na vir pitne vode, ali če se dobavlja iz vodovodnega omrežja sistema za oskrbo s pitno vodo – vodo-voda, cistern ali kot predpakirana voda [3]. Eden osnovnih ciljev javnega zdravja je, da je varna pitna voda dostopna vsakomur, vedno, povsod, v zadostnih količinah. Poraba je odvisna od količine, dostopnosti in kakovosti. V Evropski zvezi (EU) se v izračunih predvideva poraba pitne vode 200 l/dan/prebivalca [4]. Z vodo nadomeščamo tekočino, ki jo izgublamo iz telesa skozi kožo, ledvice, dihala in prebavila. Ne smemo zanemariti večjih izgub v določenih okoliščinah: večja telesna dejavnost, višja zunanja temperatura, stanja in bolezni [1, 2].

Pravilnik o pitni vodi (v nadaljevanju: Pravilnik) določa zahteve za zagotavljanje skladne in zdravstveno ustrezne pitne vode [3], povzema *Council Directive 98/83/EC* o kakovosti pitne vode, namenjene za ljudi [4]. Tudi Parnska deklaracija o okolju in zdravju je podala Regionalni prednostni cilj 1: Zagotavljanje zdravja prebivalcev z izboljšanjem dostopa do varne pitne vode ter ustreznega ravnanja s komunalnimi odpadnimi vodami [5].

Skladnost s predpisi in zdravstveno ustreznost pitne vode zagotavlja upravljavec sistema za oskrbo s pitno vodo oziroma oskrbovalnega območja. Oskrbovalno območje je v glede na Pravilnik zemljepisno določeno območje,

ki se oskrbuje s pitno vodo iz enega ali več vodnih virov in znotraj katerega so vrednosti preskušanih parametrov v pitni vodi približno enake; oskrbovalno območje je lahko sistem za oskrbo s pitno vodo, lahko pa se sistem deli v več oskrbovalnih območij. Pravilnik ureja oskrbovalna območja v velikostne razrede glede na število prebivalcev na oskrbovalnem območju, ki jih združujemo v mala, srednja in velika (50–1000, 1001–10.000 in >10.000 prebivalcev) [3].

Skladnost pomeni, da je pitna voda skladna z zahtevami za mejne vrednosti parametrov iz priloge I, ki se po potrebi dopolni z dodatnimi parametri in njihovimi mejnimi vrednostmi [3]. Nekateri sistemi za oskrbo s pitno vodo se lahko delijo na več oskrbovalnih območij. To so zemljepisno določena območja, ki se oskrbujejo s pitno vodo iz enega ali več virov in znotraj katerega so vrednosti preskušanih parametrov v pitni vodi približno enake [3].

PРАВNA UREDITEV KEMIKALIJ V PITNI VODI

S pravnega vidika je v Sloveniji pitna voda živo. Zahteve, ki jih mora izpolnjevati pitna voda z namenom varovanja zdravja ljudi pred škodljivimi učinki zaradi kakršnegakoli onesnaženja pitne vode, določa Pravilnik, ki je usklajen z direktivo Evropske komisije o pitni vodi [3, 4]. V obdobju 2004–2016 zagotavlja Ministrstvo za zdravje redno spremljanje pitne vode (*monitoring*), ki se izvaja na pipi uporabnika. Izvajanje zahtev Pravilnika nadzoruje Zdravstveni inšpektorat RS [3].

Pitna voda je zdravstveno ustrezna, kadar ne vsebuje mikroorganizmov, parazitov in njihovih razvojnih oblik v številu, ki bi lahko ogrozilo zdravje ljudi, ter kadar ne vsebuje snovi v koncentracijah, ki so same ali skupaj z drugimi snovmi lahko nevarnost za zdravje ljudi, in je skladna z zahtevami, določenimi v delih A in B priloge I Pravilnika. V prilogi I Pravilnika so določeni parametri in mejne vrednosti parametrov za preskušanje oziroma spremljanje pitne vode (*monitoring*), ali pitna voda izpolnjuje zahteve Pravilnika ter zlasti zahteve za mejne vrednosti parametrov, določenih v prilogi I. V delu A priloge I so določeni mikrobiološki parametri, v delu B kemijski parametri in v delu C indikatorski parametri. Parametri iz priloge I se po potrebi dopolnijo z dodatnimi parametri in njihovimi mejnimi vrednostmi [3].

Pravilnik (4. člen) se ne uporablja za sisteme za oskrbo s pitno vodo, ki oskrbujejo manj kot 50 oseb, razen če se voda uporablja tudi za oskrbo javnih objektov ter objektov za proizvodnjo in promet živil in za pakiranje pitne vode. Lokalna skupnost mora prebivalce o tem obvestiti in jih poučiti o možnih ukrepih za varovanje zdravja pred škodljivimi učinki zaradi onesnaževanja vode, ki se uporablja kot pitna voda, poleg tega mora v primeru utemeljenega suma, da je voda potencialno nevarna za zdravje, prebivalcem takoj podati priporočila za ravnanje [3].

V okviru monitoringa (14. člen) se, od primera do primera, izvaja tudi dodatni monitoring za snovi in mikroorganizme, za katere ni določena mejna vrednost parametra iz priloge I, če obstaja utemeljen sum, da so lahko navzoče v koncentracijah ali številu, ki sta potencialna nevarnost za zdravje ljudi. Za vsak posamezni sistem je v program monitoringa treba najmanj na vsakih 5 let vključiti tudi identifikacijo organskih spojin z ustrežno metodo preskušanja [3].

Pred vključitvijo novega vodnega vira v sistem za oskrbo s pitno vodo (15. člen) mora upravljavec najmanj eno leto spremljati skladnost vode vodnega vira z zahtevami Pravilnika. Upravljavec mora najmanj štirikrat, v približno enakih časovnih intervalih, zagotoviti vzorčenje in preskuse parametrov iz priloge I, dopolnjene z identifikacijo organskih spojin z ustrežno metodo ob prvem preskušanju. V preskuse je treba vključiti tudi druge snovi in mikroorganizme, ki niso vpisane v prilogi I, če je utemeljen sum, da so lahko v koncentracijah ali številu, ki sta potencialno nevarna za zdravje ljudi. Tudi pred ponovno uporabo vodnega vira, ki ni bil v uporabi najmanj 6 mesecev, mora upravljavec zagotoviti, da se opravi enkratno preskušanje parametrov iz priloge I [3].

Kadar se pri notranjem nadzoru ali monitoringu ugotovi, da pitna voda ni skladna (20. člen), mora upravljavec nemudoma ugotoviti vzroke neskladnosti in izvesti ukrepe za njihovo odpravo. Ukrepi morajo upoštevati stopnjo prekoračitve mejne vrednosti parametra in potencialno nevarnost za zdravje ljudi [3].

Ne glede na to, ali je voda neskladna ali ne (21. člen), jo mora upravljavec prenehati dobavljati ali omejiti njeno uporabo ali pa sprejeti ukrep, ki je potreben za varovanje zdravja ljudi, če je uporaba vode potencialno nevarna za zdravje ljudi. Pri izbiri ukrepov mora upoštevati tveganje za zdravje ljudi, ki bi jih povzročila prekinitev dobave ali omejitev uporabe pitne vode. V primerih omejitve ali prepovedi uporabe pitne vode mora upravljavec takoj obvestiti uporabnike in jim podati ustrezna priporočila. Če je dobava prekinjena več kot 24 ur, mora upravljavec zagotoviti nadomestno oskrbo s pitno vodo [3].

Če se oceni (24. člen), da bo ugotovljena neskladnost z mejnimi vrednostmi kemijskih parametrov iz dela B priloge I trajala dalj časa ali se bo ponavljala oziroma bo do take neskladnosti prišlo, se opozori upravljavca, da mora pridobiti dovoljenje za odstopanje od mejnih vrednostih parametrov (del B priloge I). Na podlagi vloge upravljavca lahko minister, pristojen za zdravje, dovoli uporabo pitne vode, v kateri koncentracije posameznih snovi iz dela B priloge I presegajo predpisano mejno vrednost, če to ne pomeni potencialne nevarnosti za zdravje ljudi in če ni mogoče na drugačen sprejemljiv

način zagotoviti oskrbe s pitno vodo. Te določbe se ne uporabljajo za vodo, namenjeno pakiranju [3].

Priprava vode (32. člen) je obdelava vode, s katero se zagotovi njena skladnost s Pravilnikom in zdravstvena ustreznost. Pri izbiri vode za oskrbo s pitno vodo ima prednost voda, za katero priprava ni potrebna. Vodi se ne smejo dodati nobene druge snovi, razen tistih, ki so potrebne za pripravo. Snovi, ki se uporabljajo za pripravo, in nečistoče, ki jih te snovi vsebujejo, ne smejo biti v pitni vodi v višji koncentraciji, kot določa Pravilnik, in ne smejo, posredno ali neposredno, vplivati na zdravje ljudi. Kjer je razkuževanje del priprave ali distribucije pitne vode, mora upravljavec preverjati učinkovitost uporabljenega postopka in zagotoviti, da je vsako onesnaženje s stranskimi produkti razkuževanja kolikor mogoče na nizki ravni, ne da bi bil pri tem ogrožen učinek razkuževanja [3].

Materiali in snovi (33. člen), ki so v stiku s pitno vodo, ne smejo glede fizikalnih, kemijskih ali mikrobioloških lastnosti vplivati na kakovost pitne, kot jo določa Pravilnik [3].

V Tabeli 1, ki je del B priloge I Pravilnika, so prikazani kemijski parametri [3]. Preskušanje vzorca pitne vode na posamezne kemijske parametre pokaže obseg in stopnjo onesnaženosti pitne vode s kemičnimi snovmi, ki so lahko grožnja za zdravje ljudi. Kljub velikemu številu kemikalij v okolju so v normativih vključene le nekatere, s katerimi si pomagamo pri oceni. Glede na tveganje zaradi rakotvornosti posameznih snovi je za ta prispevek dodana tudi razvrstitev po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) [8]. V skupino 1 (snov je rakotvorna za človeka) po IARC so razvrščeni: arzen, benzen, benzo(a)piren, kadmij krom VI, nikelj in vinilklorid [10].

Glede na parameter *pesticidi* je v monitoring pitne vode v letu 2016 vključenih 45 pesticidov, trije presnovki atrazina in dva presnovka metolaklora. Od pesticidov, ki so vključeni v monitoring pitne vode, jih je po IARC razvrščenih 7, in sicer v skupine: malation v skupino 2A (snov je verjetno rakotvorna za človeka), 2,4-diaminoanizol in 2,4 D-klorofenoksi-herbicidi v skupino 2B (snov je morda rakotvorna za človeka) ter atrazin, monuron, simazin, 2,4,5-trimetilanilin v skupino 3 (ni mogoče razvrstiti glede rakotvornosti za človeka), ostali niso razvrščeni [10].

Tabela 1. Kemijska onesnaževala, njihove mejne vrednosti v vodi in razvrstitev njihove karcinogenosti po IARC [3,10]

Onesnaževalo	Mejna vrednost	Enota	Razvrstitev po IARC
Akrilamid	0,10	µg/l	2A
Antimon	5,0	µg/l	trioksid – 2B, trisulfid – 3
Arzen	10	µg/l	1
Baker	2,0 ¹	mg/l	-
Benzen	1,0	µg/l	1
Benzo(a)piren	0,010	µg/l	1
Bor	1,0	mg/l	-
Bromat	10 ²	µg/l	-
Cianid	50	µg/l	-
1,2-dikloroetan	3,0	µg/l	2B
Epiklorohidrin	0,10 ³	µg/l	2A
Fluorid	1,5	mg/l	3
Kadmij	3,0	µg/l	1
Krom	50	µg/l	kovinski – 3, Cr ³⁺ – 3, Cr ⁶⁺ – 1
Nikelj	20 ¹	µg/l	1
Nitrat ⁴	50 ⁵	mg/l	2A – endog. nitrozacija
Nitrit ⁴	0,50 ⁵	mg/l	2A – endog. nitrozacija
Pesticidi	0,10 ^{6, 7}	µg/l	2A(1), 2B(2), 3(4), -(38)
Pesticidi – vsota	0,50 ^{6, 8}	µg/l	
Policiklični aromatski ogljikovodiki	0,10 ⁹	µg/l	benzo(b)fluoranten – 2B, benzo(k)fluoranten – 2B, benzo(ghi)perilen – 3, indeno(1,2,3-cd)piren – 2B
Selen	10	µg/l	3
Svinec	10 ¹	µg/l	2B (anorg. – 2A, org. – 3)
Tetra- in trikloroeten	10 ¹⁰	µg/l	-
Trihalometani – vsota	100 ¹¹	µg/l	2B – kloroform, 3 – bromoform, 2B – bromodiklorometan, dibromoklorometan
Vinilklorid	0,50	µg/l	1
Živo srebro	1,0	µg/l	3

- 1 Mejna vrednost velja za vzorec pitne vode, ki je bil odvzet po ustrezni metodi vzorčenja iz pipe, tako da pomeni tedensko povprečno koncentracijo, ki jo zaužijejo uporabniki. Pri vzorčenju mora biti upoštevan pojav najvišjih ravni obremenitve, ki lahko škoduje zdravju.
- 2 Upravljaivec vodovoda mora zagotavljati čim nižjo vrednost, pod pogojem, da to ne vpliva na uspešnost dezinfekcije.
- 3 Mejna vrednost se nanaša na koncentracijo preostalega monomera v pitni vodi, izračunano v skladu s specifikacijami glede na najvišje sprostitve iz ustreznega polimera v stiku z vodo.
- 4 Uživanje pod pogoji, ki povzročajo endogeno nitrozacijo.

- 5 Pogoj za mejno vrednost je $[\text{nitrat}]/50 + [\text{nitrit}]/3 < 1$, pri čemer je vrednost za nitrat (NO_3) in nitrit (NO_2), v oglatih oklepajih, izražena v mg/l. Za nitrite mora biti dosežena vrednost 0,10 mg/l v vodi pri izstopu iz naprave za pripravo vode.
- 6 "Pesticidi" (IARC1): organski insekticidi, organski herbicidi, organski fungicidi, organski nematocidi, organski akaricidi, organski algicidi, organski rodenticidi, organski pripravki, ki preprečujejo nastajanje sluzi (slimacidi), sorodni proizvodi (med drugim regulatorji rasti) in njihovi relevantni presnovni, razgradni in reakcijski produkti. Spremljajo se samo tisti pesticidi, ki so lahko v posameznem sistemu za oskrbo s pitno vodo.
- 7 Mejna vrednost velja za vsak posamezni pesticid. Za aldrin, dieldrin, heptaklor in heptaklor epoksid je mejna vrednost 0,030 $\mu\text{g/l}$.
- 8 "Pesticidi – vsota" pomeni vsoto vseh posameznih najdenih in količinsko določenih pesticidov.
- 9 Izbrane spojine so: benzo(b)fluoranten, benzo(k)fluoranten, benzo(ghi)perilen, indeno(1,2,3-cd)piren.
- 10 Vsota koncentracij izbranih parametrov.
- 11 Upravljavec vodovoda mora zagotavljati čim nižjo vrednost, vendar ne da bi le-ta zmanjšala uspešnost dezinfekcije. Izbrane spojine so: kloroform, bromoform, dibromoklorometan, bromodiklorometan. Upravljavec vodovoda mora zagotoviti, da se sprejmejo vsi potrebni ukrepi za čim večje zmanjšanje koncentracije trihalometanov (THM) v pitni vodi. Pri doseganju te vrednosti mora upravljavec vodovoda dati prednost tistim območjem, kjer so koncentracije THM v pitni vodi najvišje.

DOSTOPNOST DO PITNE VODE IN NJENA KAKOVOST – MONITORING PITNE VODE

Dostopnost do pitne vode v Sloveniji

V Sloveniji je v letu 2014 91 % prebivalcev dobivalo pitno vodo na oskrbovalnih območjih, ki so bila vključena v monitoring pitne vode (spremljanje kakovosti) in nadzor. Zanje so znani podatki o njeni kakovosti. V monitoring niso vključeni vodovodi, ki oskrbujejo manj kot 50 oseb (okoli 192.000 prebivalcev v letu 2014), oziroma lastna oskrba s pitno vodo (lastni viri, kapnice), razen kadar oskrbujejo javne objekte, kot so šole, vrtci ipd. Delež prebivalcev, ki imajo dostop do pitne vode, se v obdobju 2004–2014 v splošnem ni zvečal. Število evidentiranih oskrbovalnih območij, ki so oskrbovala 50 ali več prebivalcev, se je v obdobju 2004–2014 gibalo med 844 leta 2014 in 977 leta 2004. Razlike so opazne tudi med posameznimi razredi, pojavljajo se zaradi izboljševanja evidence, ukinjanja malih oskrbovalnih območij in priključitve manjših območij k večjim [6–8].

Kakovost pitne vode v Sloveniji

Z vodo se lahko prenašajo povzročitelji okužb (bakterije, virusi, praživali). Fekalna onesnaženost pitne vode je najpogostejša akutna grožnja zdravju ljudi, predvsem zaradi akutnih okužb prebavil (driska, bruhanje ...). Akutne

okužbe se pojavljajo posamično ali kot izbruhi, ki lahko zajamejo tudi veliko število ljudi. Kemijsko onesnaženje pitne vode pa je – s koncentracijami onesnaževal, ki jih ugotavljamo, nevarno za zdravje zaradi možnih dolgoročnih učinkov (kemični povzročitelj hormonskih motenj, rakotvornost) [2].

Kakovost pitne vode je močno odvisna od velikosti oskrbovalnega območja oziroma vodovoda. Veliki in srednji vodovodi imajo praviloma kakovostno pitno vodo in ustrezno strokovno upravljanje in nadzor. Mali vodovodi, zlasti najmanjši, ki oskrbujejo 50–500 ljudi, so v velikem deležu problematični zaradi mikrobiološke, zlasti fekalne onesnaženosti (onesnaženi viri, neustrezna priprava vode); podatki o njihovi kemijski kakovosti so navadno pomanjkljivi. Problematična so tudi območja, ki se oskrbujejo s površinsko vodo; z vidika ogroženosti zdravja mednje prištevamo kraške vire pitne vode, saj so občasno fekalno onesnaženi [6–8].

Rezultati kemijskih analiz vsako leto dokažejo onesnaženost pitne vode s pesticidi in nitrati, in to predvsem na severovzhodu Slovenije. V obdobju 2004–2014 je bilo zaradi kemijskih onesnaževal (nitrati, pesticidi, arzen in svinec) neskladnih s Pravilnikom okoli 2–6 % vzorcev: v letu 2014 4 % vzorcev zaradi nitratov, pesticidov in svinca. V obdobju 2004–2014 sta vsako leto presejala mejno vrednost (0,10 µg/l) pesticida atrazin in desetilatrazin, večinoma tudi bentazon in metolaklor, nekateri pa le v posameznem letu (metazaklor, bromacil, dikamba, dimetenamid, klortoluron, mekoprop, mezo-trion, permetrin, terbutilazin). V letu 2014 je bilo preseženim koncentracijam pesticidov izpostavljenih okoli 6.500 uporabnikov, preseženim koncentracijam nitratov pa okoli 3.000 uporabnikov, vsi v Prekmurju. Število prebivalcev, izpostavljenih preseženim mejnim vrednostim koncentracij pesticidov, niha, saj so ponekod koncentracije ves čas blizu mejne vrednosti, merijo pa se le v enem vzorcu letno. Presežena koncentracija arzena je bila ugotovljena leta 2006 in 2007, izpostavljenih je bilo 1.713 prebivalcev v Prekmurju; onesnaženi vir je bil ukinjen. V letu 2014 je bila pri treh oskrbovalnih območjih v Osrednjeslovenski statistični regiji presežena koncentracija svinca (mejna vrednost je 10,0 µg/l). Svinec v pitni vodi je praviloma posledica stika vode z materiali, ki so z njo v stiku in vsebujejo svinec, najpogosteje z ostanki svinčene vodovodne napeljave [2]. V monitoringu pitne vode je bila maksimalna izmerjena koncentracija svinca 41 µg/l; po izpiranju hišnega vodovodnega omrežja je bila ugotovljena skladnost pitne vode. V letu 2014 ni bila znana kakovost pitne vode glede kemijskih onesnaževal za okoli 278.000 prebivalcev (sistemi z do 50 ter večina s 50–500 oseb) [6, 7, 9].

Na vodovodih s preseženimi koncentracijami nitratov se izvaja ukrep nadomeščanja pitne vode za dojenčke ter noseče in doječe matere [1].

Na osnovi rezultatov monitoringa se ob mikrobiološki onesnaženosti vode izvajajo nekateri ukrepi, kot je npr. prekuhavanje pitne vode zaradi fekalne onesnaženosti ali nadomeščanje pitne vode za dojenčke ter noseče in doječe matere zaradi preseženih koncentracij nitratov [1]. V splošnem ti ukrepi niso zadostni za zmanjšanje ali odpravo nadaljnega tveganja, saj ne prispevajo k izboljšanju kakovosti pitne vode. Na onesnaženih območjih namreč koncentracije pesticidov v posameznih letih v glavnem minimalno nihajo okoli mejnih vrednosti, zato včasih ujamemo presežene koncentracije, saj se večinoma odvzame le po en vzorec na leto. Zato v posameznih letih ne moremo govoriti o izboljšanju, ki bi temeljilo na podlagi opravljenih sanacijskih ukrepov [1, 9].

Ocena ogroženosti zdravja

Leta 2015 je Evropska komisija sprejela spremembo Direktive o pitni vodi in dodala novo poglavje z naslovom Ocena tveganja. Po novem države članice Evropske skupnosti lahko dovolijo odstopanje od kemijskih parametrov in pogostosti vzorčenja iz dela B Priloge II, če se opravi ocena tveganja v skladu s tem delom [11]. Med drugim ocena tveganja temelji na splošnih načelih ocenjevanja tveganja, določenih glede na mednarodne standarde o zanesljivosti oskrbe s pitno vodo, na upoštevanju rezultatov programov spremljanja stanja, na podlagi razširjenega seznama parametrov in večje pogostosti vzorčenja, pod določenimi pogoji pa se lahko tudi zmanjša seznam parametrov in pogostost vzorčenja [11].

Pri oceni tveganja se države članice lahko sklicujejo na Smernice o kakovosti pitne vode [2], metodologijo za izvajanje načrta za zagotavljanje varnosti pitne vode – *Water Safety Plan* [12] – in na druge, zlasti o zanesljivosti oskrbe s pitno vodo in o načrtu za zagotavljanje varnosti pitne vode za stavbe [11].

V smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je opredeljeno sprejemljivo breme bolezni kot zgornja meja 10^{-6} DALY¹ na osebo na leto [2]. Ta zgornja meja je približno enaka do 10^{-5} presežka dosmrtnega tveganja za raka, to je 1 dodaten primer raka na 100.000 ljudi, ki uživajo pitno vodo vsak dan 70 let, kar je raven tveganja v teh smernicah za določitev priporočene vrednosti za genotoksične rakotvorne snovi [2].

Na spletni strani NIJZ so z vidika javnega zdravja podani kratki opisi posameznih parametrov iz priloge I Pravilnika z nekaterimi dodanimi snovmi in mikroorganizmi (npr. azbest, virusi), z dodano osnovno oceno glede tveganja

¹ *Disability-Adjusted Life Years* (DALY) je zbirno merilo, ki v enem številu združuje informacijo o številu izgubljenih "zdravih" let življenja zaradi prezgodnje smrti in zmanjšane telesne sposobnosti zaradi bolezni, poškodb in drugih stanj. Temelji na predpostavki, da je najboljši način merjenja bremena bolezni računanje izgubljenih časovnih enot.

za zdravje ljudi, urejanje doma in, ponekod v svetu, možni ukrepi idr. [1, 2, 13, 14]. Pripravljeni so glede na strokovno literaturo, primerjavo ureditev v nekaterih državah, okoljske agencije, predpise [1]. Namenjeni so primarno splošni javnosti, uporablja pa jih lahko tudi strokovna javnost. V nadaljevanju je prikazan primer za atrazin in njegove presnovke, ki se v monitoringu pitne vode ponekod v Sloveniji pojavljajo vsako leto v preseženih mejnih vrednostih [6–9].

Primer ocene tveganja zaradi atrazina in njegovih kloro-s-triazinskih presnovkov – desetilatrazina, desizopropilatrazina, diaminoklorotriazina [1, 2]

Atrazin je klorotriazinski selektivni herbicid, ki so ga uporabljali za zatiranje letnih širokolistnih in travnatih plevelov v kmetijstvu (na poljih s koruzo, sladkornim trsom idr.), pri pogozdovanju in v nekmetske namene (npr. na cestah, železnici, pokopališčih), in to pred vznikom plevelov in po njem (razpršeni vir). V okolje lahko pride tudi iz točkovnih virov (odstranjevanje, razlitja). V Sloveniji je bil prepovedan leta 2003. Atrazin in njegove kloro-s-triazinske presnovke najdemo v površinski in podzemni vodi zaradi mobilnosti v zemljini. Presnovek hidroksiatrazin je manj mobilan, zato je v podzemni vodi redkejši.

V površinski vodi se razgradi s fotolizo in mikroorganizmi, razpolovna doba je 10–105 dni. V prsti se razgradi s hidrolizo in mikroorganizmi, odvisno zlasti od temperature, vlage in pH; razpolovna doba je 16–77 dni; daljša je v zelo suhih ali mokrih pogojih, pri nižji temperaturi in v večjih globinah. V podzemni vodi je atrazin dokaj stabilen, našli so ga več let (desetletje) po uporabi; razpolovna doba je $105 \geq 200$ dni. V telesu se presnovi predvsem v desetilatrazin in desizopropilatrazin. Raven in pojavnost atrazina in njegovih presnovkov pada v zadnjih 20 letih v EU, ZDA in drugih delih sveta zaradi omejitev uporabe in uvedbe dobrih kmetijskih praks.

Atrazin se hitro in skoraj v celoti absorbira iz prebavil in porazdeli po telesu (največ v eritrocite, jetra, ledvice) in se skupaj s presnovki večinoma izloča z urinom. Izmerjene koncentracije v pitni vodi (običajno 0,1–2 µg/l) so menda za ljudi zdravstveno zanemarljive. Atrazin je za podgane akutno malo toksičen. Kratkoročne raziskave na živalih so pri visokih koncentracijah pokazale slabše pridobivanje telesne teže in manjši vnos hrane, rahle učinke na eritrocite, strupenost za srce. Ob najnižjem odmerku 2 mg/kg/dan pri živalih niso našli poškodb organskih sistemov. Tako imenovani *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL, je pri podganah 1,8 mg/kg/dan; *lowest-observed-adverse-effect level*, LOAEL, pa 3,65 mg/kg/dan pri podganah, kar je primerljivo tudi s karcinogenim učinkom (za raka dojke je NOAEL 1,5 mg/kg/dan in LOAEL 3,1 mg/kg/dan).

Pri visokih koncentracijah je atrazin povzročitelj endokrinih motenj; moti delovanje luteinizirajočega hormona, kar povzroči disrupcijo estrogenskega ciklusa. V raziskavah vpliva na moško plodnost je bilo zaradi velikih odmerkov atrazina težko razlikovati neposredne toksične od specifičnih hormonskih učinkov. Po mnenju skupnega odbora SZO in Organizacije za prehrano in poljedelstvo Združenih narodov (*The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*, JMPR) je atrazin malo verjetno genotoksičen, ni verjetno, da ljudi ogroža z rakom, in ni teratogen. IARC uvršča atrazin v 3. skupino (ni mogoče razvrstiti glede rakotvornosti za človeka). Možno je, da bi ob istočasni izpostavljenosti nitratom nastajal v želodcu karcinogeni nitrozoatrazin. V želodcu so poleg kislosti pomembni še drugi dejavniki, npr. hkratno zaužitje drugih hranil, in specifičnost organizma. Doslej še nobena raziskava ni dokazala rakotvornega delovanja nitrozoatrazina [1, 2].

Zanesljive epidemiološke raziskave niso potrdile, da je izpostavljenost atrazinu vzročno povezana z rakom pri ljudeh. Pri človeku lahko desetilatrazin zmanjša maso nekaterih organov pri ženskah (maternice, timusa) in škoduje delovanju srca. Pri zarodku lahko povzroči nenormalno spolno in/ali hormonsko dozorevanje. Dojenčki mater, izpostavljenih atrazinu, rastejo počasneje. Pri mladičih živali, ki so bile v času brejosti izpostavljene visokim ravnom atrazina, so našli okvare jeter, ledvic in poškodbe srca. Le malo je znanega o učinkih atrazina na otroke. Izpostavljenost nosečnice atrazinu v pitni vodi je bila povezana z manjšo maso ploda in srca, napakami sečil in udov. Ni znano, ali atrazin in njegovi presnovki lahko prehajajo skozi posteljico ali v materino mleko [2].

Določanje mejnih vrednosti atrazina in njegovih presnovkov v pitni vodi je izhajalo iz previdnostnega načela, po katerem naj v pitni vodi sploh ne bi bilo pesticidov. V Pravilniku je atrazin tako uvrščen v Prilogo I, del B, kjer je njegova mejna vrednost v pitni vodi 0,10 µg/l. Po SZO zdravje ljudi ni ogroženo pri skupnem dnevnem zaužitju atrazina in kloro-s-triazinskih presnovkov v količini (*Acceptable Daily Intake*, ADI) 0–0,02 mg/kg/dan (20 µg/kg/dan); mejno vrednost za pitno vodo, zaokroženo po metodologiji izračuna za odraslo osebo, pa je določila pri 100 µg/l (za 10 kg težkega otroka bi bila priporočena mejna vrednost za pitno vodo 40 µg/l). Desetilatrazin in desizopropilatrazin, ki ju določamo v pitni vodi, sta relevantna presnovna in razgradna produkta atrazina. Zanju veljajo enaki toksikološki zaključki in enake zahteve kot za atrazin. Njune izmerjene koncentracije se v parametru »Pesticidi–vsota« seštevajo [1–3].

Ukrepi za zmanjšanje koncentracije pesticidov v pitni vodi morajo biti prvenstveno usmerjeni v izbiro in zaščito vodnega vira, če ne gre drugače, pa je rešitev tudi zamenjava vira pitne vode. Dolgoročno je potrebno preventivno delovanje glede uporabe fitofarmaceutskih sredstev. Začasna dopustitev uporabe pitne vode s koncentracijo atrazina ali njegovih presnovkov nad

mejno vrednostjo (0,10 µg/l) je možna, vendar le po predpisanem postopku [3]. V postopku priprave pitne vode je možno zmanjšati koncentracijo atrazina v njej s filtracijo skozi aktivno oglje, z membransko filtracijo ali z nanofiltracijo [2].

Iz smernic SZO smo povzeli metodologijo izračuna priporočene mejne vrednosti za pitno vodo (*Guideline value*, GV) na osnovi referenčnih vrednosti, ki ne pomenijo grožnje za zdravje ljudi: NOAEL, ADI, [2].

Za atrazin in njegove kloro-s-triazinske presnovke je po SZO sprejemljivi skupinski dnevni vnos (ADI) za ljudi 0–0,02 mg/kg/dan (20 µg/kg/dan) (na osnovi NOAEL 1,8 mg/kg/dan, varnostni faktor je 100), pri katerem ne pričakujemo škodljivih učinkov na zdravje ljudi. ADI je odmerek, ki smo mu lahko, na podlagi vseh znanih podatkov, izpostavljeni vse življenje brez grožnje za zdravje. Izračunan sprejemljivi dnevni vnos s pitno vodo je 240 µg na dan ob zaužitju 2 l vode (za 60 kg težkega človeka, ob predpostavki, da znaša vnos s pitno vodo iz lokalnega vodnega vira 20 % zgornje meje ADI), za 10 kg težkega otroka pa je 40 µg ob zaužitju enega litra vode na dan. Sledi, da je priporočena mejna vrednost za pitno vodo 120 µg/l, zaokroženo 100 µg/l [2].

Od leta 2004 v državah EU ni več dovoljeno prodajati in uporabljati fitofarmaceutskih sredstev, ki vsebujejo atrazin [13]. Prav zato tudi ni več novih raziskav o njegovem vplivu na zdravje ljudi in okolje. Dokument EU (*Pesticides database*) navaja za atrazin ADI 0,02 mg/kg/dan [13].

Po podatkih Evropske agencije za varnost hrane (*European Food Safety Authority*, EFSA) o telesni teži glede na starost lahko po metodi SZO izračunamo podrobnejše priporočene mejne vrednosti (GV) za atrazin in njegove kloro-s-triazinske metabolite za pitno vodo [14], pri katerih bi lahko odsvetovali ali prepovedali uporabo pitne vode, npr. za pitje, pripravo živil, umivanje zob (Tabela 2).

Tabela 2. Izračunane priporočene mejne vrednosti za atrazin in njegove kloro-s-triazinske metabolite, po metodologiji SZO in glede na podatke EFSA o ležji in starosti [2, 13]

	Dojenčki		Dojenčki		Majčki		Otroci		Starejši adolescenti		Odrasli	
	0-3 mes.	3-6 mes.	7-12 mes.	1-3 let	4-10 let	11-14 let	15-18 let	19-20 let	21-30 let	31-40 let	41-50 let	51-60 let
Sprejemljiv dnevni vnos [µg/kg/dan]	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Telesna masa (kg)	4,8	6,7	8,7	11,6	21,7	42	60	60	60	60	60	60
Vnos iz lokalnega vira (20 % vsega)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Volumen vode [l/dan]	0,912	1,273	1	1,3	1,6	2,1	2	2	2	2	2	2
Priporočena mejna vrednost za pitno vodo	21	21	35	36	54	80	120	120	120	120	120	120

LITERATURA

1. Pitna voda. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/ moje-okolje/pitna-voda>.
2. Guidelines for drinking-water quality. 4th ed. World Health Organization 2011: 319–320. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/ 1/9789241548151_eng.pdf
3. Pravilnik o pitni vodi. Ur I RS 19/04, 35/04, 26/06, 92/06, 25/09 in 74/15. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV3713>
4. Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:330:0032:0054:EN:PDF>
5. Varovanje zdravja otrok v spreminjajočem se okolju. Peta ministrska konferenca o okolju in zdravju (EUR/55934/5.1 Rev 2.), Parma, 10–12 Marec 2010.
6. Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH). Zbirka podatkov o sistemih za oskrbo s pitno vodo in o skladnosti pitne vode 2014. Maribor: NLZOH, 2015.
7. Zdravstveni statistični letopis 2014. Determinante zdravja – dejavniki tveganja. Okolje. Monitoring pitne vode. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/ www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2014/3.7.1_pitne_vode_2014.pdf.
8. ARSO – Kazalci okolja (<http://www.arso.gov.si/>). Dostop do varne pitne vode. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: http://kazalci.arso.gov.si/?data=indicator&ind_id=707.
9. ARSO – Kazalci okolja (<http://www.arso.gov.si/>). Kakovost pitne vode. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: http://kazalci.arso.gov.si/?data=indicator&ind_id=709.
10. International Agency for Research on Cancer. Pridobljeno 10. 08. 2016 s spletne strani: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.
11. Commission Directive (EU) 2015/1787 of 6 October 2015 amending Annexes II and III to Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption. Pridobljeno 10. 01. 2016 s spletne strani: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/ PDF/?uri=CELEX:32015L1787&from=EN> (http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ TXT/?uri=OJ%3AJOL_2015_260_R_0003).
12. Water safety plan manual. Step-by-step risk management for drinking-water suppliers. World Health Organization 2009. Pridobljeno 10. 04. 2015 s spletne strani: http://www. who.int/water_sanitation_health/publication_9789241562638/en/ in http://apps.who.int/ iris/bitstream/10665/75141/1/9789241562638_eng.pdf.
13. EU – Pesticides database. Pridobljeno 10. 8. 2016 s spletne strani: <http://ec.europa.eu/ food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>.
14. Guidance on default values to be used in the absence of measured data 2012: Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific committee, Scientific panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA J 2012; 10 (3): 2579: 32 pp.

RAKOTVORNE KEMIKALIJE V HRANI

Urška Blaznik, Mojca Fuart Gatnik

Povzetek. Kemijske snovi, ki so zaradi različnih razlogov v hrani, lahko škodujejo zdravju. Nekatere učinkujejo takoj po zaužitju, pri nekaterih pa se neželeni učinki izrazijo šele po dalj časa trajajoči izpostavljenosti, tudi zelo majhnim, komaj zaznavnim količinam. V prispevku prikazujemo razvoj pristopov k razumevanju in k obvladovanju genotoksičnih in rakotvornih kemijskih snovi v živilih in predstavljamo najbolj izpostavljene primere. Pri rakotvornih (ne-genotoksičnih) kemijskih snoveh, ki imajo prag učinkovanja, so obravnavani nekateri aditivi za živila (saharin, butiliran hidroksianizol, rdeče 2G, nitriti/nitrati), arome (arome dima), nekatera onesnaževala (dioksini, furani in poliklorirani bifenili) ter mikotoksin ohratoksin A. Za genotoksične in rakotvorne snovi v hrani je obvladovanje tveganja še posebej zahtevno in v Evropi temelji na pristopu ocenjene vrednosti meje izpostavljenosti (pristop MOE). Med slednje sodijo aflatoksin, akrilamid, etil karbamat, poliaromatski ogljikovodiki in anorganski arzen. V splošnem velja, da kemikalije v hrani, katerih vrednosti MOE so večje od 10.000, izredno malo ogrožajo zdravje. Obvladovanje pesticidnih snovi in njihovih mešanic zahteva kompleksne pristope, vključujoč vse dostopne vire podatkov, kar je prikazano na aktualnem primeru glifosata. Ko so rakotvorne kemikalije v živilih prepoznane, ocena tveganja narekuje najbolj primerne načine zmanjševanja izpostavljenosti in s tem ogroženosti zdravja (prepoved, zakonodajne mejne vrednosti, dobra kmetijska in proizvodna praksa, priporočila).

UVOD

Hrano gradijo kemijske snovi, ki so v pretežni meri nujne in zaželene, in vključujejo osnovna makrohranila – ogljikove hidrate, maščobe, beljakovine, vlaknine, mikrohranila, elemente v sledovih, vodo – in zaščitne snovi, kot npr. karotenoide, fitosterole, flavonoide. Večina hranil v uravnoteženi prehrani prispeva k optimalnemu delovanju organizma v vseh življenjskih obdobjih.

Kemijske snovi, ki so zaradi različnih razlogov v hrani, imajo lahko tudi neželene lastnosti in so lahko celo zdravju škodljive. Kemikalije imajo širok spekter delovanja. Glede na neželene učinke za zdravje nekatere učinkujejo takoj po zaužitju, pri nekaterih pa se neželeni učinki izrazijo šele po dalj časa trajajoči izpostavljenosti, tudi zelo majhnim, komaj zaznavnim količinam.

Med kemijske snovi, ki niso običajne sestavine živil, vendar so v njih, uvrščamo snovi, ki jih uporabljamo med pridelavo in predelavo živil in jih z različnimi postopki in presojami v pretežni meri v živilih že obvladujemo [1]. Take snovi so ostanki pesticidov, aditivi v živilih, migracijski ostanki nekaterih materialov v stiku z živilom in ostanki veterinarskih zdravil. Težje obvladljive pa so kemikalije, ki so v živilih kot naravni toksini, kot posledica onesnažene okolja ali procesov priprave hrane. O nekaterih od teh lahko vemo še zelo malo. Med manj proučevane snovi, ki se jim v zadnjem času posveča večja skrb, sodijo ostanki materialov, ki so v stiku z živilom ter snovi, ki

nastajajo v procesih priprave hrane. Tako je bilo na primer šele v letu 2002 odkrito, da pri povsem običajni pripravi hrane pri visokih temperaturah lahko nastajajo znatne količine akrilamida, ki je genotoksična in rakotvorna snov [2].

Prehrana in določeni prehranski vzorci so lahko povezani z nastankom ali preventivo raka, kar je pokazalo več epidemioloških raziskav [3]. Posamezne kemikalije in njihove mešanice in njihov pomen pri nastanku raka so še vedno predmet številnih raziskav in ocen tveganja. Prehranjujemo se vsi in vsak dan, zato se nekaterim snovem, četudi so dokazano nevarne, ne moremo povsem izogniti. Prav zato je obvladovanje tveganja za snovi, za katere obstaja sum, do so rakotvorne, še posebej zahtevno.

Za uspešno obvladovanje rakotvornih kemikalij je nujna postavitev prioritet, ki so v pristojnosti upravljalcev s tveganji. Eno od možnih meril za odločanje je v nadaljevanju predstavljena ocena vrednosti mejne izpostavljenosti (pristop MOE). Na drugo so opozorili danski raziskovalci z izračunom DALY – izgubljena zdrava leta življenja ang. *Disability Adjusted Life Years*. Izračunali so, da na Danskem izgubijo 1,8 zdravih let na 100.000 prebivalcev zaradi izpostavljenosti akrilamidu v hrani [4].

V prispevku prikazujemo razvoj različnih pristopov k razumevanju in k obvladovanju rakotvornih kemijskih snovi v živilih, kar predstavljamo z najbolj izpostavljenimi primeri.

RAKOTVORNE KEMIJSKE SNOVI S PRAGOM UČINKOVANJA V ŽIVILIH

S spoznavanjem nastajanja raka se je spreminjal tudi pristop k obravnavi rakotvornih kemikalij. Weisburger in Williams sta bila prva, ki sta rakotvorne kemikalije razdelila v dve široki kategoriji po mehanizmu delovanja, in sicer na rakotvorne kemikalije z genotoksičnim (deluje na genetski material) in z negenotoksičnim mehanizmom delovanja [5]. Negenotoksične rakotvorne snovi (v nadaljevanju rakotvorne) ne povzročajo neposrednih sprememb v sami deoksiribonukleinski kislini (DNK), pač pa ustvarjajo pogoje za nastanek in razvoj tumorjev; delujejo kot spodbujevalci rasti tumorjev, hormonski motilci, zaviralci imunskega sistema, lahko izzovejo tkivno specifično strupenost in vnetje [6]. Empirična opazovanja na poskusnih živalih so pokazala, da so rakotvorne kemikalije največkrat povezane s tumorji v enem od organov ali tkiv, ki so specifični za posamezno vrsto ali spol in se pojavijo šele pri višjih, znatnih odmerkih. To pomeni, da obstaja prag, pod katerim se tumorji ne pojavijo, in učinki takih snovi so do neke mere reverzibilni [7]. Starejša primera prepoznanih rakotvornih kemikalij v hrani sta dovoljena aditiva za živila – sladilo saharin in antioksidant butilirani hidroksianizol (BHA). Nekatere rakotvorne kemikalije s pragom učinkovanja in načini obvladovanja v hrani opisujemo v nadaljevanju in prikazujemo v Tabeli 1.

Rakotvorne kemikalije z genotoksičnim mehanizmom delovanja, ki neposredno delujejo na DNA, pogosto prizadenejo več organov ali tkiv, so aktivne pri več vrstah in obeh spolih, lahko že pri zelo nizkih odmerkih, zato praga varnosti, drugače kot pri negenotoksičnih kemikalijah – ni mogoče empirično določiti [8] (Tabela 1).

Tabela 1. Nekatere rakotvorne kemikalije s pragom učinkovanja in načini obvladovanja v hrani

<i>Kemikalija</i>	<i>Vloga v živilu</i>	<i>Tarčni organ/testna vrsta</i>	<i>Prag učinkovanja [mg/kg telesne mase]</i>	<i>Način obvladovanja</i>
Saharin	aditiv/sladilo E 954	mehur/samci podgan	0–5*	najvišje dovoljene vsebnosti v kategorijah živil
Butilhidroksi-anizol	aditiv/antioksidant E 320	požiralnik/ podgane	0–0,5*	najvišje dovoljene vsebnosti v kategorijah živil
Rdeče 2G	aditiv/barvilo E 128	vranica/glodavci	/	previdnostno načelo; uporaba ni več dovoljena
Nitriti/nitrati	aditivi/ konzervansi E 249–E252	želodec/sesalci, ljudje	za NO ₂ 0–0,07 za NO ₃ 0–3,70	najvišje dovoljene vsebnosti v kategorijah živil
Furfural	aroma	jetra/miši	0–0,5	seznam dovoljenih arom v živilih
Dioksini in poliklorirani bifenili	onesnaževala iz skupine obstojnih organskih onesnaževal	številna mesta tumorjev/številne vrste živali	še ni določen	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Ohratoksin A	onesnaževalo iz skupine miktotoksinov	ledvice/sesalci, ljudje	0,0012**	spremljanje in mejne vrednosti v kategorijah živil

*ADI – sprejemljivi dnevni vnos

**TDI – dopustni tedenski vnos

Saharin (E 954)

Aditivi za živila so v EU snovi, ki jih namensko uporabljamo pri predelavi živil. Njihova uporaba mora biti varna in ne sme zavajati potrošnikov. Preden se pojavijo v živilih, morajo pridobiti dovoljenje za uporabo, ki navaja tudi ovrednoteni nabor toksikoloških testov. V Evropi je znanstvena mnenja in presoje varnosti glede dejavnikov tveganja v hrani od leta 1974 pripravljala Znanstveni odbor za hrano (*Scientific Committee for Food, SCF*), po letu 2003 pa je to nalogo prevzela novoustanovljena Evropska agencija za varnost hrane (*European Food Safety Authority, EFSA*). Kemijske snovi, ki se uporabljajo kot aditivi za živila in so rakotvorna, lahko dobijo dovoljenje za uporabo, le če se izključi genotoksično delovanje in je možna postavitev sprejemljivega dnevnega vnosa (*Acceptable Daily Intake, ADI*). Ena prvih obravnavanih rakotvornih kemikalij v živilih je bil saharin, za katerega je bilo v letu 1970 ugotovljeno, da v visokih koncentracijah povzroča raka mehurja pri samcih podgan. Zato je bil v Združenih državah Amerike dalj časa prepovedan. Danes vemo, da je saharin rakotvoren, specifičen za mesto delovanja, spol in vrsto. Njegov mehanizem delovanja je povezan z visoko koncentracijo natrija (saharin je v obliki natrijevih soli), ki z več drugimi faktorji pospešuje tvorbo kristalov in nastanek tumorja v mehurju podganjih samcev. Za saharin in njegove natrijeve, kalijeve in kalcijeve soli je bil postavljen ADI 0–5 mg/kg tm (tm = telesna masa) in ima dovoljenje za uporabo v živilih do mejnih vrednosti, a le v določenih kategorijah živil [9].

Butilirani hidroksianizol (BHA, E 320)

Za antioksidant BHA je bilo v zgodnjih osemdesetih letih prejšnjega stoletja ugotovljeno, da lahko povzroča tumorje v požiralniku pri podganah. Evropski SCF je na podlagi raziskav zaključil, da mehanizem, po katerem nastajajo ti tumorji pri samcih podgan, ni relevanten za človeka, vendar je na podlagi previdnostnega načela določil začasni ADI 0–0,5 mg/kg tm. Kasnejše raziskave so pokazale, da v visokih odmerkih blago spodbuja čezmerno rast tumorskih celic v požiralniku opic, kar bi lahko bilo pomembno tudi za človeka. BHA je bil zato visoko na prednostnem seznamu EFSA za ponovno presojo varnosti; leta 2011 je bilo po več raziskavah na glodavcih sprejeto mnenje, da BHA dokazano ni genotoksična snov, hiperplazija v požiralniku pa ni najbolj kritičen učinek. Postavljen je bil ADI 0–1 mg/kg tm [10]. BHA je do mejnih vrednosti dovoljen aditiv v živilih; uporablja se za preprečevanje avtooksidacije maščob, vendar se v Evropi le malo uporablja.

Barvilo rdeče 2G (E 128)

V zadnjem desetletju je bila odmevna ponovna presoja varnosti barvila rdeče 2G, ki se je v Evropi uporabljalo le za barvanje tradicionalnih mesnih

izdelkov iz Velike Britanije (t.i. *breakfast sausages*). Barvilo se v telesu presnovi do anilina, za katerega je dokazana rakotvornost, poleg tega ni možno izključiti potenciala za genotoksičnost. Kljub rezultatom raziskav na glodavcih, kjer se barvilo E 128 ni izkazalo kot rakotvorno, je EFSA upoštevala presnovo do anilina pri človeku in zavrnila uporabo barvila E 128 v živilih. Barvilo se v EU ne sme več uporabljati [11, 12].

Nitriti/nitrati (E 249–E 252)

Nitrati so naravno v zelenjavi, v višjih koncentracijah predvsem v zelenolistni. Poleg naravnim smo v prehrani izpostavljeni tudi nitratom v mesnih izdelkih, kjer se natrijeve ali kalijeve nitratne/nitritne soli uporabljajo kot sol za razsol. Na ta način se ščitijo mesni izdelki pred rastjo bakterij, med njimi *Clostridium botulinum*, ki izdeluje smrtno nevarni toksin botulin. Prvo poročilo, da se v konzerviranih mesnih izdelkih v določenih okoliščinah lahko tvorijo rakotvorne N-nitrozo snovi, kot so nitrozamini, je iz leta 1970. Nitrozamini nastajajo tudi v želodcu iz endogenega nitrata, ki se sprošča s slino in ga ustne bakterije reducirajo do nitrita, ki potem reagira z amini iz hrane [13]. S poskusi so dokazali, da je veliko N-nitrozaminov rakotvornih za živali, medtem ko so dokazi o rakotvornosti prehranskih nitratov/nitritov pri ljudeh še vedno prešibki. V letu 2006 je Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) odločila, da so nitriti v hrani povezani z večjo pojavnostjo raka želodca, vendar hkrati nitrite v hrani uvrstila med snovi, ki so verjetno rakotvorne za ljudi (skupina 2A) [14].

V EU so nitriti in nitrati (v obliki natrijevih ali kalijevih soli) dovoljeni za pravo mesnih izdelkov, nekaterih sirov in vloženi rib. Zaradi znanih koristi in tveganj za zdravje so jih večkrat obravnavali razni znanstveni odbori, agencije in inštituti. Njihovo skupno priporočilo je, naj bo uporaba nitritov/nitratov čim manjša; samo taka, da se zagotovi mikrobiološka varnost izdelkov. Zato v EU vsebnost teh onesnaževal v hrani določajo zakonske mejne vrednosti, ki se upoštevajo pri pripravi prehranskih izdelkov.

Grožnja zdravju pa niso le nitrati sami, pomemben je tudi način prehranjevanja z živil, ki jih vsebujejo. Koliko nitratov je v zelenjavi, je odvisno od kmetijskih dejavnikov (gnojenje) in dejavnikov okolja (letni čas). EFSA je raziskovala ogroženost zdravja zaradi živil, v katerih je lahko zelo veliko nitratov. Ugotovila je, da je ogroženost za splošno populacijo majhna, ker v povprečju zaužije premalo zelenjave; koristi večjih količin zaužite zelenjave bi celo precej prevladale nad tveganji. Pri ljudeh, ki se pretežno hranijo z izdelki, ki glede nitratov niso skladni z zakonodajo ali dobro kmetijsko prakso (lokalno tveganje, domača pridelava), ali uživajo izjemne količine zelenolistne zelenjave, npr. rukvice, špinače, pa je mogoče, da bi presegli ADI za nitrate [15].

Arome, primer furfurala in arom dima

Arome so kemijsko zelo heterogene snovi. Zaradi svoje intenzivnosti večinoma zadostijo vonju in okusu že v majhnih količinah; zato jih navadno zaužijemo zelo malo. Vendar pa tudi o njihovi varnosti vemo še zelo malo. Ker se arome in snovi z aromatičnimi lastnostmi namenoma dodajajo živilom, bi načeloma morala zanje veljati podobna merila kot za aditive. Vendar se je izkazalo, da je arom in aromatičnih pripravkov toliko, da ni mogoče pričakovati, da bi za vse opravili vsa toksikološka testiranja. Na ravni EU je bilo dogovorjeno, da se za kemijsko definirane arome uporablja pristop praga toksikološkega tveganja (*Threshold of Toxicological Concern*, TTC): z računskimi modeli za napovedovanje genotoksičnosti se identificirajo arome, ki so potencialno genotoksične, na osnovi ocenjene izpostavljenosti pa se nato ovrednoti sprejemljivost za uporabo v živilih. Pristop TTC predpisuje prag izpostavljenosti 0,15 µg/osebo/dan; pod njim je tveganje za razvoj raka po genotoksičnem mehanizmu izredno majhno [16]. Zaradi tega pristopa je bilo kar nekaj aromatičnih substanc po letu 2012 umaknjenih s seznama dovoljenih arom v živilih v EU.

Furfural in furfuralni alkohol sta naravni aromatični snovi. Sta v sadju, čaju, kavi in kakavu. Furfural je dovoljena aromatična snov v Registru EU [17], ima vonj po mandljih in je ena od komponent arome vanilje. Sprva je bil zaradi povezanosti z induciranjem benignih in malignih tumorjev jeter pri miših uvrščen v kategorijo nesprejemljivih aromatičnih substanc [18], desetletje kasneje pa so bili na voljo rezultati novejših raziskav mehanizma delovanja, ki so dokazovali, da je indukcija tumorjev sekundarna in da jim je zato mogoče postaviti prag učinkovanja. EFSA je leta 2004 določila, da je sprejemljivi dnevni vnos 0–0,5 mg/kg tm [19].

Dimljenje se je stoletja uporabljalo za konzerviranje nekaterih živil iz mesa, mleka in rib. V sodobnem času se ta pomen manjša, želeno je predvsem zaradi arome. Vendar pri tradicionalnih metodah dimljenja z nadzorovanim gorenjem raznih vrst lesa nastajajo poliaromatski ogljikovodiki (PAH), od katerih so nekateri znano genotoksični in rakotvorni. Da bi se izognili tveganju za zdravje ljudi, se uporablja aromatiziranje s tekočimi aromami dima. Gre za kemijsko kompleksne in nedefinirane zmesi, pridobljene z uvajanjem dima pirolize lesa v vodo ali druga topila. Z njimi površinsko aromatizirajo živila s potapljanjem, dodajajo pa jih tudi živilom, ki tradicionalno nikoli niso bila dimljena (pijače, pivo, pecivo, prigrizki). Za presojo njihove varnosti je zahtevan niz testov, med njimi tudi 90-dnevni subkronični test strupenosti in testi genotoksičnosti *in vitro*. S seznama dovoljenih arom dima je bilo po letu 2013 zaradi ugotovljene genotoksičnosti odstranjenih že nekaj pripravkov – arom dima [20].

Obstojna organska onesnaževala – dioksini in poliklorirani bifenili

Analiza epidemioloških raziskav je nedavno pokazala povezanost med uživanjem rdečega mesa in nekaterimi vrstami raka [21]. Poleg nezdravega življenjskega sloga se predpostavlja, da je ta povezanost tudi posledica nekaterih onesnaževal v mesu, med katerimi so glede dolgoročne izpostavljenosti pomembna obstojna organska onesnaževala. Mednje prištevamo dioksine, furane, poliklorirane bifenile in druge kompleksne, težje razgradljive substance. Zaradi lipofilnosti se kopičijo v živilih in organizmih. Obstojna organska onesnaževala so del okolja, v katerem pridelujemo hrano, zato tudi ni pričakovati, da bi bila celo ekološko pridelana hrana povsem brez njih [22].

Dioksini – poliklorirani dibenzo-p-dioksini (PCDD) – in poliklorirani dibenzofurani (PCDF) so ploskovne kemijske spojine, ki nastajajo v raznih industrijskih in energetskih procesih. V odvisnosti od števila in pozicije atomov klora na ogrodju dibenzo-p-dioksina ali dibenzofurana razlikujemo v skupini PCDD 75 spojin, v skupini PCDF pa 135 spojin. Število atomov klora in njihova pozicija določa tudi razgradljivost v okolju in strupenost za žive organizme. Zaradi stabilnosti in težje razgradljivosti so v vseh segmentih okolja in zelo obstojni (sedimenti, zemlja, zrak, voda, živi organizmi) [23].

Poliklorirani bifenili (PCB) so skupina več kot 200 substanc, ki jih glede na njihovo strupenost delimo v dve skupini. Prva skupina, ki ima planarno strukturo, kaže podobne toksikološke značilnosti kot dioksini in jih označujemo kot *dioksinom podobni PCB*, medtem ko so druga skupina *dioksinom nepodobni PCB* in so zaradi vezave klorovih atomov na orto-mestih enega ali obeh obročev, neplanarni. PCB so bili široko uporabljeni v industriji, tehnične mešanice so običajno vsebovale substance iz obeh imenovanih skupin PCB. Kljub prepovedi uporabe konec osemdesetih let prejšnjega stoletja so PCB prišli v okolje in iz njega v prehransko verigo, kjer jih še vedno zaznavamo.

Dioksini in PCB so strupene snovi, ki imajo škodljive učinke na koži, na imunskem sistemu, so reproduktivno toksične in teratogene, motijo hormonsko ravnovesje in so rakotvorne. Dioksin 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-para-dioksin (TCDD) je bil leta 1997 in ponovno 2012 pri IARC na podlagi raziskav na živalih in humanih epidemioloških raziskav uvrščen med snovi, dokazano rakotvorne za ljudi (skupina 1). Ker pa TCDD nima učinka na DNK, mu je mogoče določiti prag, pod katerim je grožnja raka zanemarljiva [24].

Zaradi lipofilnosti se dioksini in PCB kopičijo v prehranski verigi. Prehajajo skozi kožo, dihala in prebavila. S hrano jih pride v telo kar 90–95 % celotne količine. V človeku se večinoma z vezavo na lipoproteine prenašajo neposredno v maščobno tkivo, organe z veliko maščobe, tkiva, kri in materino mleko. Večina se jih zelo počasi presnavlja, razpolovna doba niha od več

mesecev do več let. Zaznali so jih v vseh vrstah hrane, posebno v živilih živalskega izvora, ki so bogata z maščobo. V okolju se običajno pojavlja kompleksna mešanica PCDD, PCDF, dioksinom podobnih PCB in dioksinom nepodobnih PCB. Splošno zmanjšanje izpustov dioksinov, furanov in polikloriranih bifenilov v okolje ter izpostavljenosti ljudi je bilo doseženo zlasti z obsežnim nadzorovanjem virov industrijskih emisij in s strategijami, katerih namen je zmanjšanje teh snovi v krmi in hrani. Za nekatere kategorije živil (meso kopenskih živali, mišičnina rib, drobovina, živalske maščobe, rastlinska olja) so postavljene zakonske mejne vrednosti, ki jih upoštevajo pridelovalci in proizvajalci hrane in se spremljajo pod uradnim nadzorom držav članic. Na podlagi večletnega intenzivnega spremljanja v Evropi lahko pričakujemo v bližnji prihodnosti novo kvantitativno oceno tveganja. Dioksini in PCB so predmet raziskovanja tudi na drugih celinah, saj so globalni in rezultati lahko pomembno spremenijo prehranska priporočila. Nedavna raziskava ogroženosti z rakom zaradi dioksinov v hrani v Koreji je pokazala, da splošni populaciji k sreči ni treba omejiti uživanja rib, ki so tam pomemben prehranski vir beljakovin. Proučevali so kar 37 vrst rib, ki so na voljo na korejskem trgu, pa tudi meso kita [25].

Mikotoksini – ohratoksin A

Med rakotvorne snovi, ki se jim v prehrani ne moremo v celoti izogniti, sodijo tudi mikotoksini. Proizvajajo jih različne vrste žitnih plesni, pretežno iz rodov *Aspergillus*, *Penicillium* in *Fusarium*. Ker so žita in izdelki iz njih zelo pomembni v prehrani prebivalcev Slovenije, so bistveni vir mikotoksinov. Nekatere raziskave kažejo možno povezanost stopnje onesaženja živil tudi z metodo pridelave/predelave (konvencionalna, ekološka) [26].

Mikotoksini so akutno in kronično strupeni, nekateri od njih so dokazano genotoksični in rakotvorni [30]. V EU so za nekatere mikotoksine v živilih zakonodajno predpisane najvišje dovoljene vsebnosti [27]. Vsebnost mikotoksinov v žitnih proizvodih še posebej večajo podnebne spremembe z izrazitejšimi sušnimi in mokrimi obdobji. Mikotoksin ohratoksin A (OTA) najdemo v zelo širokem naboru živil, od žit in žitnih proizvodov do vina, kave, piva, kakava, začimb. Starejše epidemiološke raziskave so nakazovale vlogo OTA pri boleznih ledvic in redkih tumorjih na ledvicah, o čemer so poročali predvsem z Balkana; ker so bili dokazi nezanesljivi, ga je IARC uvrstila med verjetno rakotvorne za ljudi (skupina 2). Kasnejše raziskave so potrdile, da je OTA strupen za ledvice, pri čemer pa je njegova strupenost odvisna od odmerka, saj se v tkivih ledvic kopiči. Genotoksičnost OTA je bila kasneje izključena in EFSA je leta 2006 za OTA določila varni odmerek – dopustni tedenski vnos 120 ng/ kg tm [28].

GENOTOKSIČNE IN RAKOTVORNE SNOVI

Pri presoji varnosti kemikalij, ki so potencialno rakotvorne, se na področju živil sledi pristopom, ki veljajo za kemikalije v okolju. Evropa je svoj pristop razvijala vzporedno z Združenimi državami Amerike (ZDA), kjer je pred nekaj desetletji za vse snovi z rakotvornim potencialom ne glede na mehanizem delovanja v živilih še veljala ničelna toleranca (že omenjeni primer saharina) [29]. Doslednost ni mogla obveljati, saj so v živilih vedno dokazljive nekatere snovi, ki so genotoksične in rakotvorne.

Za genotoksične in rakotvorne snovi se je v istem obdobju pri evropskem SCF uporabljala presoja varnosti od primera do primera. Učinkov pri nizkih odmerkih niso matematično modelirali in linearno ekstrapolirali iz raziskav na živalih ali ljudeh z višjimi odmerki, kot je veljalo v ZDA za kemikalije v okolju (US EPA; Agencija ZDA za zaščito okolja) in v Evropi za industrijske kemikalije [29]. Odtlej za te snovi še vedno velja priporočilo ALARA (ang. *as low as reasonable achievable*) – izpostavljenost naj bo tako majhna, kot jo je razumno pričakovati glede na pojavnost kemikalije v okolju. Vzporedno, od leta 1991 dalje, je tudi IARC v sistem razvrščanja rakotvornih kemikalij že vključevala mehanizem delovanja (negenotoksični ali genotoksični). Sama razvrstitev kemikalij v razrede rakotvornosti pa ni zadostna osnova za kvantitativne ocene tveganja, ki so nujne za postavitve prioritete za obvladovanje takih snovi [29]. US EPA je zato razvila model za kvantifikacijo tveganja za razvoj raka, in sicer se tveganje izraža kot ocena verjetnosti, da posameznik v populaciji v svojem življenju zbolí za rakom. Tveganje raka (*Cancer Risk*, CR) je produkt izpostavljenosti in izbranih toksikoloških parametrov. Vrednosti, ki so večje od 1, kažejo na verjetnost raka v populaciji [30]. V Evropi so znanstveniki na področju genotoksičnih in rakotvornih snovi razvili pristop ocene *meje izpostavljenosti* (*Margin Of Exposure*, MOE), ki je definirana kot količnik med izbrano izhodiščno referenčno točko na krivulji odmerek-učinek in oceno izpostavljenosti pri ljudeh ($MOE = IRT/izpostavljenost$) [31]. Izhodiščna referenčna točka krivulje odmerek-učinek je najpogosteje pridobljena z raziskavami na živalih in je odmerek, ki ustreza najnižjemu, vendar opaznemu učinku. Interpretacija velikosti izračunane vrednosti MOE je v splošnem taka, da je za vrednosti MOE, večje od 10.000, tveganje za zdravje izredno majhno. Pristop MOE je od leta 2005 v evropskem prostoru na področju hrane priporočen za ocenjevanje tveganja genotoksičnih in rakotvornih substanc, sprejela pa ga je tudi Svetovna zdravstvena organizacija [32] in znanstvena odbora, ki delujeta pod njenim okriljem – JECFA (Združeni odbor ekspertov za aditive v živilih) in JMPR (Združeni odbor za ostanke pesticidov).

S pristopom MOE so bila ocenjena tveganja za aflatoksine, akrilamid, etilkarbamit in poliaromatske ogljikovodike, skupaj z anorganskim arzenom jih

opisujemo v nadaljevanju in njihove učinke ter načine obvladovanja v hrani prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2. Nekateri genotoksični in rakotvorne kemikalije z oceno meje izpostavljenosti in načinom obvladovanja v hrani

<i>Kemikalija</i>	<i>Vloga v živilu</i>	<i>Navzočnost v hrani</i>	<i>Tarčni organ</i>	<i>Meja izpostavljenosti za splošno populacijo (MOE)*</i>	<i>Način obvladovanja</i>
Aflatoksin B1, M1	onesnaževali iz skupine mikotoksinov	žita, oreščki, suho sadje krma, mleko	jetra	<100	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Akrilamid	procesno onesnaževalo	krompirjeve ocvrte jedi, kruh in pekovski izdelki, kava, žita za zajtrk fermentirana hrana in	ledvica, maternica, jajčniki	300	spremljanje, nižanje v postopkih priprave hrane, ozaveščanje spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Etilkarbammat	naravno onesnaževalo	žgane pijače iz koščičastega sadja	pljuča	20.000 (3.800 za bolj ogrožene populacijske skupine)	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Polciklični aromatski ogljikovodiki (PAH)	onesnaževalo iz skupine obstojnih organskih onesnaževal in procesno onesnaževalo	pražena žita, morska hrana ter hrana, pripravljena na žaru	jetra, pljuča, mlečne žleze	17.000 (brez upoštevanja procesnih onesnaževal)	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil, ozaveščanje spremljanje, mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Anorganska oblika arzena	naravno navzoče onesnaževalo	ribe, morski sadeži, mineralne vode	koža, mehur, pljuča	za splošno populacijo še ni ocenjen, lahko <10 za nekatere populacijske skupine	spremljanje, mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil

*V splošnem velja, da je za MOE >10.000 tveganje za zdravje izredno majhno.

Mikotoksini – aflatoksini

Aflatoksini so skupina mikotoksinov, ki jih sproščata glivi vrst *Aspergillus* (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*) in se kot posledica onesnaženja in rasti gliv na delih hranilnih rastlin (v času rasti, pred žetvijo ali obiranjem ali kasneje) pojavljajo v hrani, predvsem na oreščkih, pa tudi na koruzi, rižu,

figah in drugih vrstah suhega sadja, v začimbah in surovih rastlinskih oljih ter na kakavovih zrnih.

IARC jih razvršča v skupino 1, torej med dokazano rakotvorne za človeka. Med aflatoksini ima aflatoksin B1 največji rakotvorni in genotoksični potencial, sledi mu aflatoksin M1, ki je glavni presnovek aflatoksina B1 pri ljudeh in živalih in ga lahko zasledimo v mleku živali, ki je bila krmljena z onesnaženo krmo [33]. Za splošno populacijo, bolj občutljive populacijske skupine in tiste, ki pogosto in v večjih količinah uživajo kategorije živil, bolj onesnaženih z aflatoksini, so ocenjene vrednosti MOE nižje od 100 [33]. Zato so glede vsebnosti aflatoksinov živila stalno in bolj nadzorovana. V letu 2015 je bilo v Sloveniji pregledanih 213 vzorcev iz kategorij koruze, žit, suhega sadja, semen oljnic, oreškov in začimb [34]. Neskladni vzorci so bili umaknjeni iz prometa z živil in krmo. Spremljanje aflatoksinov in tudi drugih mikotoksinov v hrani je zaradi podnebnih sprememb v zadnjem času še posebej aktualno.

Akrilamid

Nastanek akrilamida v živilu je posledica t.i. Maillardovih reakcij rjavenja, ki tečejo med aminokislinami. Pri akrilamidu potekajo med asparaginom in reducirajočimi sladkorji (glukoza, fruktoza). Proces poteka pri višjih temperaturah in nizki vlažnosti. Količina akrilamida se v živilu večja s temperaturo, višjo od 120 °C, in časom; tvorjenje akrilamida pri pečenju zmanjša dodajanje vlage [35]. Taki postopki priprave hrane so povsem običajni. Na ogrožanje zdravja z njimi so prvi opozorili švedski znanstveniki v letu 2002, ko so akrilamid ocenjevali kot okoljsko onesnaževalo (monomer poliakrilamida), ugotovili pa veliko izpostavljenost akrilamidu s hrano [36]. Vir akrilamida v prehrani odraslih so predvsem krompirjeve ocvrte jedi, nekatere vrste kruha, sladka žita za zajtrk, žitni in krompirjevi prigrizki ter pražena kava. Raziskave pri glodavcih so poleg ostalih strupenosti pokazale, da je akrilamid genotoksičen in rakotvoren. Epidemiološke raziskave pri ljudeh pa za povezavo med akrilamidom iz prehrane in nekaterimi raki niso našle jasnih znamenj. Nekaj raziskav kaže, da nekoliko večja grožnja z rakom ledvic, maternice in jajčnikov (predvsem nekadilk), a so dokazi omejeni in neusklajeni. Glede na veliko pojavnost in posledično veliko izpostavljenost je EFSA v letu 2015 sporočila, da akrilamid še vedno povzroča zaskrbljenost glede javnega zdravja. Iz povprečnega dnevnega vnosa akrilamida so ocenili mejo izpostavljenosti MOE 300, ki pa je lahko še precej manjša pri tistih, ki zaužijejo veliko živil, ki so vir akrilamida [37].

Etilkarbamat

Fermentirana hrana in alkoholne pijače (nekateri vrste kruha, sojina omaka, jogurt, vino, pivo, žgane pijače, predvsem iz koščičastega sadja) so naraven vir etil karbamata. Vodikov cianid, sečnina in etanol pa so spojine, ki lahko vodijo do tvorbe etilkarbamata med predelavo hrane in skladiščenjem. Etilkarbamat je genotoksična in rakotvorna snov pri živalih in verjeten karcinogen tudi pri ljudeh. S pristopom MOE je bilo ugotovljeno, da je zaradi majhne izpostavljenosti etilkarbamatu v prehrani grožnja zdravju majhna (MOE 20.000); večja je pri ljudeh, ki uživajo večje količine alkoholnih pijač, predvsem narejenih iz koščičastega sadja (MOE 3.800) [38].

Policiklični aromatski ogljikovodiki

Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) so skupina spojin, ki nastajajo med nepopolnim izgorevanjem organskih snovi, kar se dogaja tudi med pripravo hrane. Pojavljajo se kot mešanice in ocenjuje se, da so v Evropi pri nekadilcih glavni vir PAH zlasti žita in žitni izdelki ter morska hrana [39]. Nezanemarljiv vir PAH je uživanje (mesnih) živil, pripravljenih na žaru, pri čemer je vodilni dejavnik nastanka PAH dim, ki je posledica nepopolne pirolize maščob, ki padajo na ogenj [40]. Na podlagi dostopnih informacij je skupni odbor Svetovne zdravstvene organizacije in Organizacije za prehrano in poljedelstvo Združenih narodov (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, JECFA) v letu 2006 določil 15 PAH, ki so vsi del mešanice ogljenega katrana (ostanka po nepopolnem izgorenju organskih snovi) in za katere je genotoksičnost jasno potrjena *in vitro* in *in vivo*: benzo[a]antracen, benzo[a]piren, benzo[b]fluoranten, benzo[ghi]perilen, benzo[j]fluoranten, benzo[k]fluoranten, krizen, ciklopenta[cd]pirene, dibenz[a,h]antracen, dibenzo[a,e]piren, dibenzo[a,h]piren, dibenzo[a,i]piren, dibenzo[a,l]piren, indeno[1,2,3-cd]piren in 5-metilkrizen. Benzo[a]piren je med njimi najbolj proučevana substanca. Raziskave rakotvornosti pri živalih so pokazale, da zaužitje povzroča tumorje prebavnega sistema, jeter, pljuč in mlečnih žlez [41]. Po razvrstitvi IARC spada benzo[a]piren v skupino 1, torej med dokazano rakotvorne snovi za človeka [42].

Pri ljudeh je večina podatkov o izpostavljenosti povezana z ugotovljenimi ravnmi biomarkerjev v krvi, ki pa niso posledica zgolj prehranske, pač pa skupne izpostavljenosti iz okolja, zato ti podatki niso primerni za kvantitativno oceno tveganja, ki jo prinaša hrana. S pristopom določitve meje izpostavljenosti je Odbor za onesnaževala pri EFSA na podlagi podatkov držav članic o vsebnosti PAH v nekaterih kategorijah živil določil MOE za skupino osmih PAH; za povprečnega potrošnika znaša 17.000, kar te PAH uvršča med manj ogrožajoča onesnaževala v živilih [43]. Taka ocena je

posledica nizkih ugotovljenih vsebnosti PAH v vzorcih živil, kar kažejo tudi podatki uradnega nadzora v Sloveniji. Strokovnjaki kljub temu menijo, da je omenjene rezultate treba jemati z zadržkom, saj bi za realnejšo oceno stanja potrebovali še več podatkov, predvsem v tistih kategorijah živil, za katere je znano, da lahko vsebujejo PAH v večjih koncentracijah (npr. hrana z žara, pražena živila, sušeno sadje, zelišča in začimbe, čaji in zeliščni čaji) [39]. Ozaveščanje prebivalcev o škodljivosti PAH in o načinih zmanjševanja izpostavljenosti ter spremljanje vsebnosti v hrani in okolju je pomembna javnozdravstvena naloga. Raziskovalci so nedavno pokazali, da se vsota štirih PAH v živilih v primerjavi z običajnim žarom bistveno zmanjša, če se pri pripravi svinjine na žaru prepreči kapljanje izločene maščobe na žareči les (48–89 %) in od 41–74 %, če se mehansko odstranjuje dim [40].

Kovine – primer arzena v anorganski obliki

Arzen je naravno v zemeljski skorji in razširjen v okolju, predvsem v zraku, vodi in zemlji. Nastopa v več organskih in anorganskih oblikah; v slednjih je močno strupen. Ljudje smo anorganskemu arzenu izpostavljeni predvsem z onesnaženo pitno vodo, z uporabo take vode pri pripravi hrane, z uživanjem pridelkov z onesnaženih polj ali živil iz onesnažene vode (ribe, morski sadeži). Najbolj značilni strupeni učinki dolgotrajne izpostavljenosti anorganskemu arzenu so rak kože, sečnega mehurja in pljuč ter trajne spremembe na koži [44]. IARC uvršča arzen in njegove anorganske spojine v skupino 1, torej med dokazano rakotvorne za ljudi. Anorganski arzen ne učinkuje neposredno na DNA, deluje pa z več mehanizmi, ki lahko vključujejo oksidativne poškodbe, epigenetske učinke, motenje popravljalnih mehanizmov DNA. Za vsakega od teh prepoznanih učinkov se lahko postavi prag delovanja, vendar se Odbor za onesnaževala pri EFSA ni odločil za postavitve dopustnega dnevnega vnosa, kot je to običajno pri rakotvornih kemikalijah, ki imajo prag učinkovanja, pač pa je zaradi številnih negotovosti pri modeliranju krivulje odmerka-učinek uporabil podoben pristop kot za genotoksične substance, pristop ocene vrednosti MOE na podlagi dostopnih podatkov. Ocenjene vrednosti MOE so pokazale, da za nekatere populacijske skupine ogroženosti ni mogoče izključiti: za velike porabnike riža in izdelkov iz riža (alergiki, občutljivi na gluten) in za velike porabnike alg in izdelkov iz alg (vegetarijanci, etnične skupine). Zaradi majhne telesne mase so lahko bolj izpostavljeni tudi dojenčki, hranjeni z mlečnimi formulami, pripravljenimi z onesnaženo pitno vodo, vendar zanje to ne pomeni večje ogroženosti z rakom, saj se škodljivi učinki izrazijo šele ob dolgotrajni izpostavljenosti, česar pa pri prehrani otrok z mlečnimi formulami ni pričakovati [45].

Pesticidi – primer glifosata

Pesticidi so snovi, ki jih tako kot aditive za živila ali veterinarska zdravila namensko uporabljamo za pridelavo hrane. V Evropi se pesticidne aktivne snovi zakonodajno urejajo kot sredstva za zaščito rastlin s predpisanimi postopki odobritve uporabe. Pestrost in številnost struktur pesticidnih aktivnih snovi, kompleksnost informacij, raziskav in podatkov ter nova znanja za presojo varnosti zahtevajo vedno bolj sistematične pristope z združevanjem vseh dostopnih virov podatkov. Enega njih je v letu 2016 predstavila Mednarodna agencija za raziskovanje raka; vključuje kemoinformatiko, integracijo zbirk podatkov in avtomatizirano testiranje mešanic. Z opisanim pristopom je delovna skupina znanstvenikov pregledala skoraj 6.000 relevantnih kemijskih struktur in pridobila podatke o 980 pesticidnih snoveh. Z rezultati analize je določila naslednje aktivne snovi, ki bi jim morali prednostno ponovno presoditi potencialno rakotvornost: glifosat, malation, paration, tetraklorvinfos, diazinon iz skupine organofosfornih pesticidov ter DDT, lindan in 2,4-D iz skupine organoklorinih pesticidov [46].

Glifosat je herbicid, ki se uporablja za zatiranje plevelov, njegovi ostanki so v velikem naboru živil in njegovi presnovki tudi v človeškem urinu. Potencialna rakotvornost glifosata je odprta znanstvena tema od jeseni 2015, ko je EFSA v postopku ponovne presoje varnosti uporabe pesticidnih pripravkov z glifosatom zaključila, da ni pričakovati, da bi glifosat pomenil nevarnost za razvoj raka ali mutagenost pri ljudeh [47]. Pri Evropskem uradu za kemikalije (ECHA), ki je pristojen za razvrščanje kemikalij glede na njihove nevarne lastnosti, glifosat tudi še ni bil predlagan za razvrstitev kot mutagen, rakotvoren, teratogen oziroma strupen za razmnoževanje [48]. V istem času pa je Delovna skupina pri IARC na podlagi zadostnih dokazov o rakotvornosti pri živalih, omejenih dokazov rakotvornosti pri ljudeh in zanesljivih podatkov o mehanizmu delovanja, uvrstila glifosat v skupino snovi, za katere velja sum rakotvornosti za ljudi (skupina 2A) [49]. Razlike pri presoji rakotvornosti so po mnenju EFSA nastale zaradi načina obravnave in razvrstitve kemikalij: medtem ko se v EU ocenjuje posamezna kemikalija, IARC upošteva strukturno in po delovanju podobne kemikalije in jih razvršča v skupine po oceni skupne izpostavljenosti iz okolja in poklica.

ZAKLJUČEK

Zbiranje zadostnih dokazov za povezavo med kemikalijo v hrani in grožnjo raka je zelo zahtevna naloga. Kot je predstavljeno v tem prispevku, je bilo že za kar nekaj kemijskih snovi ali skupin v hrani dokazano, da so rakotvorne za človeka. Postopek prepoznavanja se začne s raziskavami posameznih raziskovalcev, ki opozorijo na možne povezave, in nadaljuje z nizom testiranj na živalih, laboratorijskimi raziskavami *in vitro* in *in vivo*, in tudi z epidemio-

loškimi raziskavami. Ko so karcinogeni prepoznani in je znan njihov mehanizem delovanja, so na vrsti ukrepi, ki naj bi obvladali njihovo pojavljanje v hrani. Prikazani pristopi in načini obvladovanja rakotvornih kemikalij v živilih temeljijo na oceni tveganja, ki izhaja iz podatkov, ki so trenutno na voljo. Ti narekujejo najprimernejše načine zmanjševanja izpostavljenosti in s tem ogroženosti zdravja: prepoved uporabe, zakonodajne mejne vrednosti, dobra kmetijska in proizvodna praksa, priporočila ...

Kljub temu da so kemijski dejavniki v hrani pogosto predstavljeni in zaznani kot zelo pomemben vir ogroženosti z rakom, bi morali bolj zaupati sistemom prepoznavne in obvladovanj tveganj. Hrana je zelo pomemben vir zaščitnih snovi pred rakavimi boleznimi, zato v uravnoteženi prehrani koristi za zdravje velikokrat prevladajo nad tveganji.

LITERATURA

1. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in sveta, z dne 28. januarja 2002, o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002R0178:20060428:SL:PDF>.
2. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnquist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4998–5006.
3. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7: 187–200.
4. Jakobsen LS, Granby K, Knudsen VK, Nauta M, Pires SM, Poulsen M. Burden of disease of dietary exposure to acrylamide in Denmark. *Food Chem Toxicol* 2016; 90: 151–9.
5. Barlow S, Schlatter J. Risk assessment of carcinogens in food. *Toxicol Appl Pharm* 2010; 243: 180–90.
6. Hernandez GL, van Steeg H, Luijten M, van Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutat Res* 2009; 682: 94–109.
7. Purchase IH. Current knowledge of mechanisms of carcinogenicity: genotoxins versus non-genotoxins. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 17–28.
8. Ashby J, Tennant RW. Definitive relationship among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S.NTP. *Mutat Res* 1991; 257: 229–306.
9. Opinion on saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (opinion expressed on 2 June 1995). Scientific Committee for Food. CS/ADD/EDUL 148-FINAL 1997. European Commission, Brussels. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani http://ec.europa.eu/food/fs/sc/oldcomm7/out26_en.pdf.
10. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole–BHA (E 320) as a food additive. *EFSA J* 2011; 9 (10): 2392.
11. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on the food colour Red 2G (E128) based on a request from the Commission related to the re-evaluation of all permitted food additives. *EFSA J* 2007; 515, 1–28.
12. Commission regulation (EC) No. 884/2007 on emergency measures suspending the use of E 128 Red 2G as food colour. *OJ* 2007; 195: 8–9.

13. Walker R. Nitrates, nitrites and N-nitroso compounds: a review of the occurrence in food and diet, and toxicological implications. *Food Add Contam* 1990; 7: 717–68.
14. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Coglianò V. WHO International agency for research on cancer. Monograph working group. Carcinogenicity of nitrate, nitrite and cyanobacterial peptide toxins. *Lancet Oncol* 2006; 7: 628–9.
15. Scientific opinion of the Panel on contaminants in the food chain. Nitrate in vegetables. *EFSA J* 2008; 689: 1–79.
16. Barlow S. Threshold of toxicological concern: A tool for assessing substances of unknown toxicity present at low levels in the diet. *ILSI Europe Concise Monograph Series* 2005; ILSI Europe, Brussels.
17. Commission decision 1999/217/EC as regards the register of flavouring substances used in or on foodstuffs. *C 2002/113/EC. OJ L49*: 1–160.
18. Extracts from first report on chemically defined flavouring substances. Annex 6 to the minutes of the 98th meeting of the Scientific Committee on Food, 1995.
19. Opinion of the Scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to furfural and furfural diethylacetal. *EFSA J* 2004, 67: 1–27.
20. European commission. Food safety. Food improvement agents. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: http://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/flavourings/eu_lists_flavourings/index_en.htm.
21. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet* 2015; 16:1599–1600. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045%2815%2900444-1.pdf>
22. Hernández ÁR, Boada LD, Mendoza Z, Ruiz-Suárez N, Valerón PF, Camacho M, et al. Consumption of organic meat does not diminish the carcinogenic potential associated with the intake of persistent organic pollutants (POPs). *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 19.
23. Kirinčič S, Blaznik U. Opredelitev nevarnosti kemijskih onesnaževal, ki se lahko nahajajo v ribah in školjkah = Hazard assessment of chemical contaminants that may be present in fish and bivalve molluscs. *Enboz*, 2016; 6: 16–28. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/enboz_junij_2016_0.pdf.
24. World health organization. Dioxins and their effects on human health. Pridobljeno 16. 8. 2016 spletne strani: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/>.
25. Shin ES, Kim J, Choi SD, Kang YW, Chang YS. Estimated dietary intake and risk assessment of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls from fish consumption in the Korean general population. *Chemosphere* 2016; 146: 419–25.
26. Kirincic S, Škrjanc B, Kos N, Kozolc B, Pirnat N, Tavčar-Kalcher G. Mycotoxins in cereals and cereal products in Slovenia – Official control of foods in the years 2008–2012. *Food Control* 2015; 50: 157–65.
27. Commission regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *OJ* 2006, L 364, 5–24.
28. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to Ochratoxin A in food. *The EFSA Journal* 2006; 365: 1–56.
29. Pratt I, Barlow S, Kleiner J, Larsen JC. The influence of thresholds on the risk assessment of carcinogens in food. *Mutat Res*. 2009; 678(2): 113–7.
30. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001, F. March 2005. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.

31. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. EFSA J 2005; 282: 1–31.
32. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Chapter 7: Risk Characterisation. World Health Organization 2009.
33. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. EFSA J 2007; 446: 1 – 127.
34. Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano. Uprava za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Poročilo o rezultatih programa spremljanja onesnaževal v živilih v letu 2015. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zivila/onesnazevala_v_zivilih/.
35. Biedermann M, Grob K. Model studies on acrylamide formation in potato, wheat flour and corn starch. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 2003; 94: 406–22.
36. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. Analysis of acrylamide, carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4998–5006.
37. Scientific opinion on acrylamide in food. EFSA J 2015;13 (6): 4104–425.
38. Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages. Scientific opinion of the Panel on Contaminants. EFSA J 2007; 551: 1–44.
39. Kirincic S. Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) in njihov vpliv na zdravje. eNBOZ 2015. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/enboz_pah_3.pdf.
40. Lee J-G, Kim S-Y, Moon J-S, Kim S-H, Kang D-H, Yoon H-J. Effect of grilling procedures on levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in grilled meats. *Food Chem* 2016; 199: 632–8.
41. Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS, Beland FA. A comparison of the tumours induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 1998; 19: 117–24.
42. World health organization. International agency for research on cancer. Agents classified by the IARC monographs. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani <https://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.
43. Scientific opinion of the Panel on contaminants in the food chain on a request from the European commission on polycyclic aromatic hydrocarbons in food. EFSA J 2008; 724: 1–114.
44. World health organization. Arsenic. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/en/>.
45. Scientific opinion on arsenic in food. EFSA J 2009; 7 (10): 1351–550.
46. Guha N, Guyton Z, Loomis D, Barupal DK. Prioritizing chemicals for risk assessment using chemoinformatics: Examples from the IARC Monographs on pesticides. *Environ Health Persp* 2016; advance publication.
47. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA J 2015; 13 (11): 4302–409.
48. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Ostanke herbicida glifosata v nemškem pivu. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani <http://www.nijz.si/sl/ostanki-herbicida-glifosata-v-nemskem-pivu>.
49. Portier JC, Armstrong BK, Baguley B, Baur X, Belyaev I, Belle R, et al. Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for research on cancer (IARC) and the European food safety authority (EFSA). *J Epidemiol Community Health* doi:10.1136/jech-2015-207005.

KLIMATSKE SPREMEMBE IN ZDRAVJE

Lučka Kajfež Bogataj

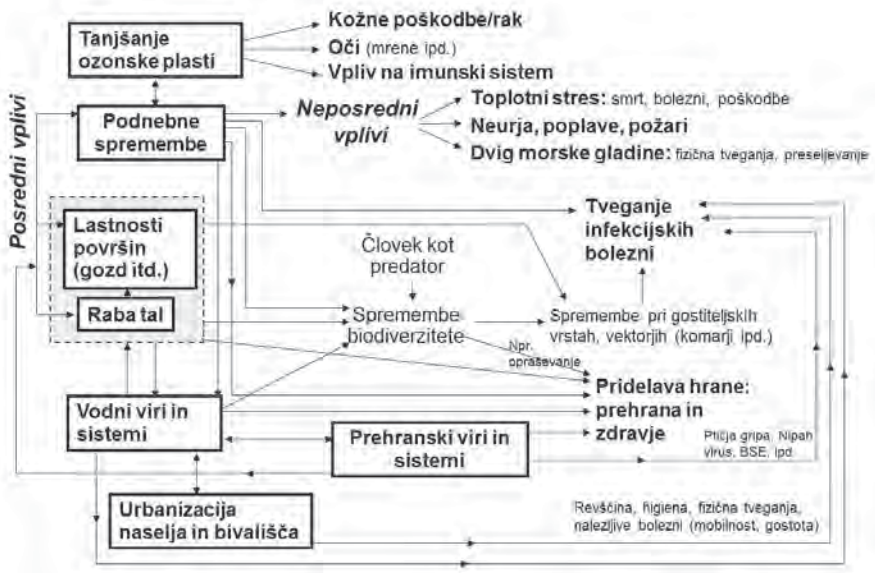
Povzetek. Podnebne spremembe z višjimi temperaturami zraka, tal in vode ter s spremenjenimi značilnostmi vodnega kroga že vplivajo na počutje in zdravje ljudi. Vsi scenariji prihodnjega podnebja kažejo, da se bo ogrevanje nadaljevalo in da se bodo posledično spreminjali vremenski vzorci. Posledice podnebnih sprememb za zdravje ljudi bodo odvisne tako od velikosti in hitrosti poteka podnebnih sprememb kot tudi od družbeno-gospodarskih dejavnikov. Učinki bodo še posebej izraziti v velikih mestih, obalnih področjih in v gorskem svetu. Nekatere posledice spremenjenega podnebja bodo pozitivne, večinoma pa za zdravje negativne. Glavni neposredni dejavnik, ki večja ranljivost na podnebne spremembe, je večja pogostost in intenzivnost ekstremnih vremenskih dogodkov, kot so poplave, neurja in suše. Na obalna območja vpliva tudi dvig morske gladine. Dolgoročno podnebne spremembe zmanjšujejo kakovost življenja, povzročajo materialno škodo, pomanjkanje hrane in vode, selitve prebivalstva, večajo umrljivost in širjenje bolezni. Ženska populacija in ljudje, ki živijo v revščini, bodo bolj ranljivi. Pogostejši in dalj časa trajajoči vročinski valovi bodo usodni predvsem za starostnike in bolnike s kroničnimi boleznimi in za mestno prebivalstvo. Tudi pri zdravih ljudeh vročinski valovi manjšajo duševne in ročne sposobnosti, delovno storilnost in večajo tveganje nesreč. Med bolezni, katerih pogostost bi se zaradi podnebnih sprememb v prihodnje večala, sodijo kronične bolezni dihal, rak, bolezni srca in žilja, zastrupitve in bolezni, ki jih prenašajo posredniki. Podnebne spremembe pa bodo imele tudi številne posredne učinke. Zvišana koncentracija CO₂ in višje temperature bodo spodbudile rast alergogenih rastlin in podaljšale pelodno sezono. Podnebne spremembe bodo zaznamovale tudi prihodnji družbeni in gospodarski razvoj. Zdravstveni sektor lahko pomaga pri blaženju podnebnih sprememb, predvsem pa se mora čim prej začeti prilagajati nanje, tako z obnašanjem osebja kot z zdravstveno infrastrukturo.

UVOD

Podnebne spremembe zavzemajo pomembno mesto tako v znanosti kot tudi v politiki, gospodarstvu in javnosti. Razlog so pričakovane posledice podnebnih sprememb in tiste, ki jih že opažamo. Zadnje desetletje je bilo najtoplejše, odkar imamo meteorološke meritve, in leto 2015 je bilo najtoplejše doslej [1]. Podnebne spremembe v zadnjih letih postavljajo nove rekorde: povprečna temperatura se je dvignila, spremenila pa se je tudi razporeditev padavin. Ledeniki, ledeni pokrovi in arktični morski led se krčijo veliko hitreje, kot je bilo prvotno napovedano [2]. Podnebne spremembe so stresni dejavnik ne le za človeka, ampak tudi za ekosisteme, saj ogrožajo njihovo strukturo in delovanje ter spodkopavajo njihovo odpornost proti drugim pritiskom [3]. Očitno dosedanja svetovni politični ukrepi, projekti trajnostnega razvoja in zmanjševanje intenzivnosti industrije niso prinesli ukrepov blaženja – torej vidnejših zmanjševanj izpustov toplogrednih plinov, ki so pglavlni razlog za globalno ogrevanje. Zaenkrat so podnebne spremembe pač neločljivo povezane z večanjem globalnega dohodka na prebivalca in naraščanjem svetovnega prebivalstva. Ker različni družbeno-gospodarski kazalci tudi v prihodnje predvidevajo pomembno vlogo človeka pri spremenljivosti podnebja, bodo spremembe podnebja močno vplivale na

človeštvo. Kmetijstvo je izrazito odvisno od vremena, enako tudi energika, vodni viri, pa tudi turizem, promet in, seveda, naše počutje in zdravje.

Posledice globalnega ogrevanja bodo raznovrstne, nekatere tudi pozitivne, vendar pa bodo v večini primerov za naše zdravje negativne [1]. Prihaja čas, ko bo moralo o globalnih spremembah v okolju, še zlasti pa o podnebnih spremembah, razmišljati tudi zdravstvo. Globalne okoljske spremembe so večplastne in so nedvomno grožnja za zdravje ljudi. Za mnoge od današnjih okoljskih izzivov je značilna kompleksnost, saj je zanje več vzrokov in v več pogledih obstaja soodvisnost med ključnimi procesi in dejavniki v njihovem ozadju ter z njimi povezanimi učinki (Slika 1). Tanjšanje ozonske plasti in posledični učinki na zdravje so znani že desetletja, podobno znani so tudi negativni vplivi urbanizacije in spremenjenih lastnosti tal. Manj pa so jasne povezave s podnebnimi spremembami. V Sloveniji smo se pri vplivih podnebja na zdravje ljudi zaenkrat srečevali predvsem z vročinskimi valovi, občasnim pomanjkanjem pitne vode na nekaterih območjih, nesrečami ob vremenskih ujmah in z boleznimi, ki jih prenašajo klopi, in so izrazito odvisne od podnebnih razmer. V prihodnosti pa bo težav vse več. Omenimo naj oteženo preskrbo s pitno vodo, hrano, večjo pogostostjo poplav, požarov in suš ter širjenjem nekaterih boleznih na nova območja.



Slika 1 Globalne spremembe na našem planetu ogrožajo naše zdravje

KAKŠNI BODO VPLIVI PODNEBNIH SPREMEMB V EVROPI?

Tudi ko bi se izpusti toplogrednih plinov danes ustavili, se bodo podnebne spremembe nadaljevale še veliko desetletij zaradi preteklih izpustov in inercije podnebnega sistema [4]. Poleg segrevanja se bo spremenili tudi vodni krog in hidrološke razmere; viden je že manjši pretok rek v južni in vzhodni Evropi in večji drugod. Na vodne ekosisteme vplivajo tudi večja pogostost in intenzivnost suš, še zlasti v južni Evropi, ter višje temperature vode. Podnebne spremembe so prizadele evropska morja z zakisanjem in dvigovanjem temperatur morske vode. Tudi obale so ranljive, izpostavljene so dviganju morske gladine, eroziji in močnejšim viharjem.

Kopenski ekosistemi doživljajo fenološke spremembe in spremembe v razporeditvi, izpostavljeni pa so tudi širjenju invazivnih tujerodnih vrst. Vplivi na kmetijstvo se kažejo v spremenjenih fenoloških razmerah za poljščine, spremenjenem obsegu in razporeditvi zemljišč, primernih za kmetijsko pridelavo, spremenjenih donosih ter večji potrebi po vodi za namakanje v južni in jugozahodni Evropi. Tudi gozdovi so prizadeti zaradi spremenjenih vzorcev pojavljanja in intenzivnosti viharjev, škodljivcev, bolezni, suš in gozdnih požarov [1]. Največje spremembe in zato tudi vplive v Evropi doživljajo v Sredozemlju in v gorskih območjih. Tam že prihaja do okrnjenega opravljanja ekosistemskih storitev in do upadanja biotske raznovrstnosti. Sredozemska regija pričakuje dvig temperature, ki presega evropsko povprečje, manjšo količino letnih padavin, manjši letni pretok rek in vse večjo nevarnost širjenja puščavskih razmer. Sredozemlje bo prizadeto tudi zaradi vse večje potrebe po vodi v kmetijstvu, manjšega kmetijskega pridelka, večje nevarnosti gozdnih požarov, večje umrljivosti zaradi vročinskih valov in zaradi manjšega poletnega turizma. Gorska območja čaka poleg izrazitega dviga temperatur tudi krčenje ledenikov in gorskih območij s trajno zamrznjenimi tlemi, premik rastlinskih in živalskih vrst v višje lege, velika nevarnost izumrtja vrst v alpskih regijah, vse večja nevarnost erozije tal in manj smučarskega turizma.

V srednji in vzhodni Evropi bodo podnebno prihodnost najbolj zaznamovale pogostejše izjemno visoke temperature, manjša količina poletnih padavin, višja temperatura vode, večja nevarnost gozdnih požarov in manjša gospodarska vrednost gozdov. Ker pa predvideni dvig temperature do konca 21. stoletja presega variabilnost temperature v obdobju, odkar imamo meritve meteoroloških spremenljivk, bodo podnebne razmere marsikje verjetno dosegle tudi stanja, ki si jih na osnovi poznavanja preteklosti ne moremo predstavljati. Scenariji prihodnjega podnebja za Slovenijo so dokaj negotovi, a v prihodnjih 50 letih lahko z veliko gotovostjo pričakujemo dvig povprečne letne temperature zraka za 1 do 4 °C. Količina padavin v topli polovici leta se bo najverjetneje zmanjšala v povprečju za do petino, v zimskem času pa gre pričakovati dokaj nespremenjeno količino padavin.

Nedvomno je v prihodnje pričakovati močnejše in številnejše vplive podnebnih sprememb, kot jih občutimo že danes. Čeprav je blaženje podnebnih sprememb ključnega pomena, se je treba tudi prilagoditi podnebnim spremembam, ki smo jim že izpostavljeni, in verjetnim prihodnjim podnebnim scenarijem. Glavni namen prilagajanja je zagotoviti, da bi bilo kljub spreminjanju razmer še naprej zagotovljeno delovanje naše kulture, družbe, gospodarstva ter grajene infrastrukture in naravnega okolja [5].

MOŽNI VPLIVI NA ZDRAVJE IN POČUTJE LJUDI

Ob podnebnih spremembah lahko pričakujemo tako neposredne kot tudi posredne vplive na zdravje in počutje ljudi [6]. Lažje je oceniti posledice neposrednih vplivov, npr. večje število težav in tudi smrti ob vročinskih valih. Veliko težje je oceniti posredne vplive prek porušenega ravnovesja ekosistemov, sprememb v prehrani zaradi sprememb v kmetijski pridelavi in bolezni rastlin, porazdelitvi zajedavcev in škodljivcev, večji onesnaženosti okolja ipd. (Slika 2). Ne pozabimo, da se bo vzporedno s podnebnimi spremembami večala tudi stopnja urbanizacije, spreminjal se bo življenjski standard prebivalcev, večji bodo migracijski tokovi. Končni vpliv na zdravje pa bo tudi odvisen od tega, kakšen bo družbeni in gospodarski odziv na podnebne spremembe.



Slika 2. Neposredni in posredni učinki podnebnih sprememb na zdravje

V globalnem merilu je dokaj preprosto naštetih možne posledice podnebnih sprememb za zdravje ljudi. Višja temperatura bo omogočila širjenje tropskih bolezni tudi zunaj ekvatorialnega območja. Že sedaj marsikje nezadostne vodne zaloge bodo še bolj ogrožene in ponekod bo vode primanjkovalo, še posebno pitne. Zaradi dviga morske gladine bo slana morska voda lahko vdrla v podtalnico. Pogostejši in močnejši vročinski vali bodo v velemestih zahtevali več življenj, neurja bodo ogrožala lastnino, zdravje in življenje pogosteje kot danes. Veliko težje je predvideti posledice na regionalni in lokalni ravni [6].

Glede vplivov na zdravje in počutje ljudi upoštevamo različne vidike podnebnih sprememb. Zaradi njih se bodo spremenile toplotne razmere, padavinski režim, intenziteta in pogostost ekstremnih vremenskih dogodkov, pogostost in razporeditev vremenskih sinoptičnih situacij nad Sredozemljem in srednjo Evropo, višina gladine morja. Podnebne spremembe utegnejo posredno vplivati tudi na ozonski plašč v stratosferi in posledično jakost UV-sevanja in pa na slabšanje kakovosti zraka (Tabela 1). V nadaljevanju preglejmo najverjetnejše posledice podnebnih sprememb za zdravje v Sloveniji.

Pri vročinskih valovih pa ne gre le za zvečano umrljivost, temveč tudi za poslabšanje bolezenskih simptomov, močno zmanjšajo delovno storilnost, večjo verjetnost nesreč pri delu in v prometu ter manjšo kakovost življenja [9]. Zaprte prostore je sicer mogoče hladiti, vendar je prav hlajenje energijsko zelo potratno, količina sproščene toplote v mestih pa bi se s tem še dodatno zvečala. Večja uporaba klimatskih naprav v zaprtih prostorih je lahko celo dodaten vzrok zdravstvenih težav. Vročini bi se lahko vsaj deloma izognili z izbiro gradbenih materialov, razporeditvijo in orientacijo stavb, izbiro velikosti in razporeditve oken. Tudi zelenje in vodne površine v mestih prispevajo k boljšemu počutju prebivalcev.

Ker bodo naše zime v prihodnje v povprečju milejše, bi to lahko zmanjšalo umrljivost zaradi mraza. Pri presoji vplivov mraza pa je treba upoštevati tudi vetrovne razmere in lahko se zgodi, da bi se kljub višji temperaturi zraka pogosteje pojavljali prodori hladnega in suhega zraka. Zaradi mraza so ogrožena skupina brezdomci in izrazito revni sloji prebivalcev. Navkljub vsemu ocenjujemo, da se bo zimska umrljivost vendarle nekoliko zmanjšala.

Kakovost zraka

Dim, saje in škodljivi plini, vključno z ozonom v prizemni plasti ozračja, vplivajo na astmatike in bolnike z boleznimi dihal, še posebno močno v mestih in okolici industrijskih virov onesnaženja. Že dandanes je velik problem predvsem poletno onesnaženje zraka, globalno ogrevanje pa bo problem še poglabilo.

Tabela 1. Nekateri možni vplivi podnebnih sprememb na zdravje in zdravstvo v Sloveniji

Podnebna sprememba	Vpliv	Posledice
Dvig poletne temperature	<ul style="list-style-type: none"> • večja toplotna obremenitev • večja in pogostejša onesnaženja zraka poleti (ozon) • večje število nekaterih žuželk, kot so komarji in klopi, in pojav novih prenašalcev 	<ul style="list-style-type: none"> • več zbolelih v ranljivih skupinah: starejši, otroci, nosečnice, prebivalstvo pod pragom revščine • večja umrljivost zlasti med starostniki • več senenega nahoda in astme • večje potrebe po zdravstveni oskrbi in oskrbi starejših • zvečana obremenitev urgentnih služb
Dvig zimske temperature	<ul style="list-style-type: none"> • manjša umrljivost zaradi mraza • manjša pogostost in intenziteta onesnaženja zraka pozimi • manjša zbolelost zaradi mraza • več plesni in alg v stavbah 	<ul style="list-style-type: none"> • manjša obremenitev zdravstva in oskrbe starejših • manjša zbolelost in umrljivost • slabši dihalni pogoji zaradi plesni in alg
Manj oblačnosti in več sevanja UV-B	<ul style="list-style-type: none"> • večja in daljša izpostavljenost soncu in ultravijoličnemu sevanju poleti 	<ul style="list-style-type: none"> • večja obremenitev zdravstva, več kožnih bolezni, kožni rak
Padavinski režim in dvig morske gladine	<ul style="list-style-type: none"> • večja možnost poškodb in uničenje stavb javnega zdravstva • večje število nekaterih bolezni, ki se prenašajo z vodo • več poškodb in smrti zaradi ekstremnih vremenskih pojavov (razne ujme) 	<ul style="list-style-type: none"> • večja obremenitev zdravstva in oskrbe starejših • večja obremenitev urgentnih služb • motnje delovanja zdravstvenih zmogljivosti • večja obremenitev urgentnih služb in možna preobremenitev javnega zdravstva
Ekstremni vremenski dogodki	<ul style="list-style-type: none"> • vpliv suš in poplav na kakovost in ceno živil • slabšanje kakovosti pitne vode • psihični stres 	<ul style="list-style-type: none"> • večji pritisk na javne službe in tudi na prostovoljce (npr. gasilci) • možen vpliv na varnost bolnišničnih oddelkov • vpliv na psihično zdravje

Vse manj je verjetno, da bomo omejili onesnaževanje zraka s prometom v naslednjih desetletjih; prej nasprotno [10]. Zrak bo še bolj onesnažen z organskimi spojinami, inhalabilnimi delci, ozonom in dušikovimi oksidi. Epidemiološke raziskave potrjujejo povezave med zbolelostjo in onesnaženim zrakom. Ocenjujemo, da bo ob večji poletni vročini tudi ob morebiti

nespremenjenih koncentracijah škodljivih plinov njihov učinek večji, ker bo toplotna obremenitev večja.

Drugi ekstremni vremenski pojavi

Izjemni vremenski dogodki lahko neposredno ogrožajo življenje in zdravje ljudi s svojo rušilno močjo in uničujejo imetje. S tehničnim razvojem postajamo še bolj dovzetni za nevarne in škodljive posledice močnih nalivov, poplav in zemeljskih plazov. Le-ti bodo postali intenzivnejši, zato bodo tudi njihovi negativni učinki večji. Ekstremni vremenski pogoji, omenimo le rušilne vetrove in poplave, lahko ustvarjajo pogoje za širjenje različnih bolezni. Vremenske ujme pogosto uničijo letino in onesnažijo pitno vodo, posledica pa je lahko širjenje bolezni. Podobne so tudi posledice hude suše, razlika je le, da se pokažejo postopoma. Evropa je v zadnjem desetletju utrpela več kot 30 velikih poplav, ki so terjale vsaj 1000 smrti in prizadele življenja vsaj dva in pol milijona ljudi [10]. Poleg tragičnih smrti so prinesle tudi poškodbe, bolezni in duševne motnje, ki se lahko pojavijo med ujmami ali obnovitvenimi procesi. Neposredne posledice poplav so utopitve, poškodbe, podhladitve in širjenje nalezljive bolezni kot so driske in kolera. Zdravje ljudi je ogroženo tudi zaradi slabših bivalnih pogojev po poplavih. Stres, tesnoba in depresija so bili dvakrat pogostejši pri prebivalcih, prizadetih v poplavih.

Zastrupitve, okužbe in alergije

Tudi zastrupitve in okužbe z živili so resnejše in pogostejše, ko se podnebje ogreva. Zvišanje temperature zraka ne pospeši le okužb hrane, ampak tudi množenje škodljivcev in zajedavcev v hrani rastlinskega in živalskega izvora. Bolezni prebavnega trakta zaradi okužene hrane in oporečne vode so pomemben vzrok za zbolevanje v Evropi. Te bolezni kažejo močno sezonsko nihanje in so pogostejše v toplih mesecih. Raziskave povezanosti temperature okolja in okužbe z bakterijo salmonelo je pokazala do 10-odstotni porast pogostosti pojavljanja okužbe, za vsak dvig tedenske temperature za 1 °C, pri temperaturah okolja nad 5 °C [11]. Podnebne spremembe lahko vplivajo tudi na izpostavljenost strupenim kemikalijam. Zvišane temperature zraka vplivajo na gibanje kemikalij v okolju, npr. obstojnih organskih onesnaževal, ali celo večajo vsebnost v okolju zaradi močnejšega izhlapevanja vode ali spiranja strupenih snovi iz tal ob nalivih. Zaradi podnebnih sprememb se zveča potreba po fitofarmaceutskih sredstvih v kmetijstvu. Toplejša poletja povzročajo, da je v vodah več patogenih mikroorganizmov. Toksini se kopičijo predvsem v školjkah in mehkužcih, s čimer se lahko zveča nevarnost zastrupitev z morskno hrano ali aerosolom.

Breme alergijskih bolezni je povezano z dolžino in intenziteto sezone pelodov, ki se v Evropi daljša. V tridesetletnem obdobju se je v povprečju sezona podaljšala za 10–11 dni. Ocene so pokazale, da spremembe podnebja vplivajo na količino, alergogenost in razporeditev pelodov. Tudi pri nas toplejše zime že sprožajo zgodnejše cvetenje vetrocvetk. Mnoge med njimi so alergogene, zato pričakujemo zgodnejšo sezono senenega nahoda. Možno je pospešeno širjenje neavtohtonih alergogenih rastlin, kot je na primer trdoživa ambrozija. Ta močno alergogena rastlina se v zadnjih desetletjih hitro širi, predvsem na severovzhodu Slovenije.

Prenašalci bolezni

Zvišanje temperature bo pospešilo razvoj žuželk in nekaterih glodavcev. Ni izključeno, da se bodo namnožile posamezne vrste živali, ki sedaj živijo v ravnotežju in bistveno ne ogrožajo ljudi, npr. klopi, ki prenašajo boreliozo in virusni meningitis. Spremenjene podnebne razmere bi lahko povzročile njihovo širjenje na nova področja in zvečanje njihovega števila na sedanjih. Podnebne spremembe že vplivajo na bolezni, ki se prenašajo z vektorji oz. prenašalci povzročiteljev bolezni iz vrst členonožcev. Tako lymška boreliosa kot klopni meningocelitis sta v Evropi najpogostejši bolezni, ki se prenašata z vektorji. V zadnjih desetletjih so se območja z okuženimi klopi razširila severneje (Švedska) ter na večje nadmorske višine (Češka). Tudi lišmanjoze (bolezni kože, sluznic in notranjih organov) se prenašajo z vektorji, najpogosteje so to peščene muhe. Razširjenost vektorjev je tesno povezana s podnebnimi razmerami. V Evropi so običajno južno od zemljepisne širine 45° in pod 800 m nadmorske višine, vendar so nekatere vrste lišmanij že v Nemčiji, pogostost okužb se je zvečala v Franciji in Italiji, odkrita so nova endemična območja na Hrvaškem, v Nemčiji in v Švici. Pojavljanje prvih primerov vročice Zahodnega Nila, čikungunje in denge v nekaterih delih Evrope je bilo posledica vnosa virusa v okolje, ki je tudi zaradi nedavnih podnebnih sprememb postalo ugoden življenjski prostor za vektorje teh bolezni [12].

Posredni vplivi

Podnebje vpliva na zdravje tudi posredno, prek ekosistemov, hidrološkega cikla in motene pridelave hrane. Preživetje in razmnoževanje bakterij in virusov je odvisno od temperature in vlage v okolju. Spremenjene podnebne razmere bi lahko prispevale k odpornosti posameznih vrst bakterij na obstoječa zdravila. S tem problemom se zdravstvo že spopada, lahko pa se v naslednjih letih še zaostri. Tudi možnost razvoja novih vrst bakterij in virusov ni zanemarljiva, še posebej če se bo porušila biološka usklajenost

ekosistemov, kar bi lahko povzročilo vdor novih vrst prenašalcev virusov in bakterij brez pravih naravnih sovražnikov. Podnebne spremembe bi lahko povzročile pogostejši pojav cvetenja morja, kar lahko prizadene turizem in zmoti ravnovesje morskega ekosistema ter posledično vpliva na kakovost in razpoložljivost hrane morskega izvora. Dvig morske gladine bi lahko razširil močvirna območja ob obali in s tem območja, kjer se gojijo komarji in drug mrčes.

Morebitna daljša sušna obdobja bodo povzročila težave z oskrbo s pitno vodo zaradi znižanja ravni podtalnice ali pa s presihanjem vodnih virov. Ob tem se tudi pri nas z onesnaževanjem podtalnice krčijo razpoložljivi viri kakovostne pitne vode. Spremenjeno razmerje med dežjem in sneženjem bo lahko zmanjšalo zaloge vode, ki se zdaj sproščajo šele spomladi ali ob začetku poletja. Na zaloge pitne vode lahko vplivajo tudi poplave in intenzivne padavine, ki bi hitro odtekle in pospeševale erozijo tal.

Nekatere bolezni so tipično vezane na letne čase. Podnebne spremembe in večja variabilnost podnebja bi lahko pospešile njihovo širjenje in podaljšala obdobje, ko se te bolezni pojavljajo. Podnebne razmere vplivajo na navade in druženje ljudi ter zbiranje v zaprtih prostorih, ki so idealni za prenos nalezljivih bolezni. Med bolezni, katerih pogostost naj bi se v prihodnje večala, sodijo gotovo tiste, ki so posledica sprememb v okolju: kronične bolezni dihal, rak, bolezni srca in žilja, zastrupitve in bolezni, ki jih prenašajo posredniki. Kot posledico močnega onesnaženja zraka lahko prištejemo tudi akutne bolezni dihal in kronične bolezni dihal, obtočil in srca, raka. Večja dovzetnost za bakterije in viruse je prav tako možna. V razvitem svetu se večja tudi število primerov astme pri otrocih.

Mednarodne ocene predvidevajo še večje migracijske tokove, kot smo jim priča zadnja leta, saj jih bodo sprožile podnebne spremembe po vsem svetu [13]. Večje število priseljencev bi verjetno zvečalo ranljivost lokalnega prebivalstva, saj bi priseljenci lahko s seboj prinesli nekatere nalezljive bolezni, zaradi neprilagojenosti našim podnebnim razmeram bi lahko tudi oni pogosteje zbolevali; verjetno ne moremo spregledati tudi dejstva, da so doseljenci navadno socialno najbolj ogroženi sloj.

Čeprav že naštetih podatki lahko vzbujajo skrb, pa so verjetno le vrh ledene gore v nizu možnih vplivov podnebnih sprememb na zdravje. Med najbolj ogroženimi bodo starostniki, bolniki, nosečnice in otroci ter najrevnejši sloji prebivalstva, ki imajo praviloma manjšo prilagoditveno sposobnost. Podnebne spremembe žal poglobljajo neenakosti: tako družbeno kot gospodarsko, medgeneracijsko neenakost, okoljsko in tudi neenakosti v zdravju. Zato se mora zdravstvo čim prej soočiti s potencialnimi posledicami podnebnih sprememb in oblikovati strategijo, napotke ter smernice za delovanje zdravstvenih služb, da bodo sposobne slediti in se prilagajati novim razmeram.

KAKO NAJ SE ZDRAVSTVO ODZOVE NA PODNEBNE SPREMEMBE?

Zdravstvo se mora vsekakor odzvati na podnebne spremembe. Po eni strani z napor, usmerjenimi v blaženje podnebnih sprememb, po drugi strani pa v prilagajanje nanje. Kako lahko zdravstveni sektor prispeva k blaženju podnebnih sprememb, torej k zmanjševanju emisij toplogrednih plinov? Obstaja kar nekaj neposrednih in posrednih načinov. Stavbe bolnišnic in drugih zdravstvenih objektov so bile projektirane in zgrajene v času, ko energijska učinkovitost še ni bila bistveni element gradnje objektov. S toplotno sanacijo bi lahko močno zmanjšali izpuste, ki nastajajo zaradi ogrevanja in ohlajanja objektov. Zdravstvo je tudi velik porabnik javnih financ in da bi lahko z »zelenimi« naročili nakupoval izdelke in hrano, ki so izdelani ali pridelani ter pripeljani s čim manj emisijami. Zdravstvo bi lahko z različnimi akcijami promoviralo manjšo rabo fosilnih goriv prav prek povezav z zdravjem. Manj izpustov v našem okolju bi ne le blažilo podnebne spremembe, ampak tudi olajšalo breme srčnih in dihalnih težav zaradi čistejšega zraka. Enako velja za nizkoemisijski in javni promet. Pešačenje in kolesarjenje prinašata več telesne dejavnosti, manj debelosti, boljšo kondicijo in še več socialnih stikov med ljudmi. Zdravniki dobro vedo, da tudi zmanjšano uživanje rdečega mesa, katerega pridelava je precejšen vir toplogrednih plinov, pogosto zmanjša grožnjo nekaterih bolezni, tudi raka.

Predvsem pa zdravstvo potrebuje strategijo prilagajanja podnebnim spremembam, saj bo ne-prilagajanje povzročilo številne stiske ljudi in velike finančne stroške. Strategija mora zanesljivo vključevati ozaveščanje in izobraževanje javnosti ter tudi medicinskega osebja. Potrebna je nadgraditev sistemov za zgodnje obveščanje, npr. ob ekstremnem vremenu ali ob izbruhih infekcijskih bolezni, kakor tudi izboljšana pripravljenost na vremensko pogojene nesreče. Izboljšati je treba stopnjo pripravljenosti na izredne razmere in katastrofe. Prav bi nam prišel izboljššan nadzor nad indikatorji tveganja, kot so pojav nevarnih žuželk ali koncentracija alergogenov, in nad izidi za zdravje. Prej kot si mislimo, bodo morda potrebni tudi izboljšani programi za nadzor infekcijskih bolezni, ki bi vključevali cepljenja, nadzor vektorjev ter odkrivanje in spremljanje primerov. Ker morda zdravstvo ne bo zmoglo vsega samo, bi lahko razmišljalo tudi o lokalnih shemah sosedske pomoči in oskrbe, na primer ob vročinskih valovih ali ob drugih krizah. Izzivov za naše zdravstvo torej ne manjka. Bati se je kvečjemu, da nam v primerjavi z bolj ozaveščenimi evropskimi državami že zmanjkuje časa.

ZAKLJUČEK

Podnebne spremembe se razlikujejo od »tradicionalnih« groženj zdravju, ker delujejo dolgotrajno, vplivajo na številne determinante zdravja in povzročajo različne vplive na zdravje, ki medsebojno učinkujejo. Zaključimo

lahko, da mora Slovenija nameniti veliko pozornost usposabljanju in krepitvi zdravstvenih služb in raziskav za bdenje nad posledicami podnebnih sprememb. Če podnebnih sprememb ne moremo preprečiti, se lahko nanje pravočasno strateško pripravimo. Zanašanje na tradicionalne eksperimentalne znanstvene pristope v tem primeru ni dovolj, saj je treba predvideti povsem nove razmere in njihov vpliv na zdravje in počutje ljudi. Ob tem se moramo zavedati, da sta tako podnebje kot tudi človeški organizem vsak zase zapletena sistema, ki ju niti vsakega zase še nismo povsem raziskali, zato je težko predvideti vse povezave in vplive spremenjenega podnebja na ljudi. Presoja podnebnih sprememb na zdravje in počutje ljudi v prihodnjih desetletjih je težavna tudi zaradi vpliva številnih drugih dejavnikov, kot so spremembe standarda, tehnologije, socialnih in političnih razmer. To pomeni, da se soočamo s kompleksnim problemom, še zlasti ker nam že »sedanje vreme« pogosto povzroča težave in včasih nepopravljive zdravstvene posledice. Zavedati se tudi moramo, da so ocene izdelane za populacijo v celoti in da se bodo lahko posamezniki odzivali tudi bistveno drugače, pač glede na raven prilagoditvene sposobnosti na spremenjeno podnebje. Vsekakor je nujno tudi medsektorsko sodelovanje in izvajanje potrebnih ukrepov za zmanjšanje vplivov podnebnih sprememb na zdravje. Potrebni so sočasni ukrepi ostalih sektorjev, ki skrbijo za preskrbo in varnost hrane in vode, komunalne storitve, infrastrukturo, energetiko, promet in prostorsko načrtovanje.

LITERATURA

1. Boyle P, Veronesi U, Tubiana M, Alexander FE, da Silva F, Denis LJ, et al. European school of oncology advisory report to the European commission for the »Europe against cancer programme« European code against cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1395–405.
2. IPCC, 2014. Summary for policymakers. In: *Climate change 2014: Impacts, adaptation and vulnerability*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, and New York, USA, 2014.
3. EEA. *Climate change, impacts and vulnerability in Europe 2012 – an indicator-based report*. EEA Report No 12/2012. European Environment Agency: Copenhagen, Denmark, 2012 (a).
4. EEA. *Environmental indicator report 2012: Ecosystem resilience and resource efficiency in a green economy in Europe*, European environment agency: Copenhagen, Denmark, 2012 (b).
5. IPCC, 2013. *Climate change 2013: The physical science basis*. Contribution of Working group I to the Fifth assessment report of the Intergovernmental panel on climate change, Intergovernmental panel on climate change. Cambridge University Press: Cambridge, UK, and New York, NY, USA, 2013.
6. EEA, 2013. *Adaptation in Europe – Addressing risks and opportunities from climate change in the context of socio-economic developments*. EEA report No 3/2013. European environment agency: Copenhagen, Denmark, 2013.
7. WHO, 2003. *Climate change and human health – Risks and responses*. Geneva: WHO, 2001: 1–37.

8. Pogačar T, Zalar M, Črepinšek Z, Kajfež Bogataj L. Vročinski valovi v Sloveniji. Z znanjem in izkušnjami v nove podjetniške priložnosti. Zbornik referatov. 4. konferenca VIVUS. Biotehniški center Naklo, 2016: 58–64. Pridobljeno s spletne strani <http://www.bcnaklo.si/index.php?id=2948>.
9. Hales S, Kovats S, Lloyd S, Campbell-Lendrum D (editors). WHO, 2014. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. Geneva: 2016: 1–115. Pridobljeno 3. 8. 2016 s spletne strani http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134014/1/9789241507691_eng.pdf.
10. Kjellstrom T, Kovats RS, Lloyd SJ, Holt T, Tol RS. The direct impact of climate change on regional labour productivity. *Int Arch Env Occupat Health* 2009; 64: 217–27.
11. EEA, 2015. Evropsko okolje. Stanje in napovedi 2015 – Strnjeno poročilo. Evropska agencija za okolje: Kopenhagen, 2015.
12. Smith K, Woodward A. Human health: Impacts, adaptation, and co-benefits. In: Field CB, Barros V, Dokken D (editors). *Climate change 2014: Impacts, adaptation, and vulnerability. Contribution of working group II to the fifth assessment report of the IPCC*. Cambridge University Press, 2014: 754 pp.
13. Hojs A, Pohar M (editors). *Podnebne spremembe in zdravje v Sloveniji 2015*. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Ljubljana, 2015. Pridobljeno s spletne strani <http://www.nijz.si>.
14. Reuveny R. Climate change-induced migration and violent conflict. *Political Geography* 2007; 26: 656–73.

DRUGI VIRI IZPOSTAVLJENOSTI KEMIKALIJAM IZ OKOLJA; NADZOR IN OMEJEVANJE TVEGANJ ZA ZDRAVJE

Alojz Grabner

Povzetek. Ko govorimo o izpostavljenosti ljudi kemikalijam oziroma kemijskim tveganjem iz okolja, moramo okolje definirati v širšem pomenu. Poleg zraka, vode in zemlje, ki so trije osnovni elementi izpostavljenosti, moramo kot del okolja v širšem pomenu pojmovati tudi neposredno domače okolje. Tega ljudje ustvarjamo sami s svojim načinom življenja ter bolj ali manj zavestnim ravnanjem in obnašanjem, predvsem pa z uporabo številnih izdelkov, proizvodov in materialov, ki so postali neločljiv del sodobnega načina življenja in samoumevna dobrobit sodobne tehnološko-civilizacijske stopnje razvoja moderne družbe 21. stoletja. Pri tem se pogosto ne zavedamo, da ti izdelki nastajajo v proizvodnih procesih, ki vključujejo uporabo različnih škodljivih kemikalij, ali pa so z njimi kako drugače tesno povezani.

UVOD

Kemijska industrija je v zadnjih desetletjih doživela nesluten razvoj in postala ena najpomembnejših industrijskih panog in nosilcev gospodarstva Evropske unije (EU). Ta napredek se kaže tudi v dejstvu, da so njeni proizvodi, bodisi neposredni ali pa kot surovine za druge panoge, postali značilni za sodobno (predvsem zahodno) civilizacijo. Brez njih si življenja skorajda ne znamo več predstavljati. Čistila, barve, laki, premazi, kozmetični proizvodi, biocidi, fitofarmacevtska sredstva ... so le nekateri tipični primeri izdelkov kemične industrije, ki so nam kot naključnim (splošnim) uporabnikom na razpolago skoraj brez omejitev. Večino od njih k sreči podzavestno dojemamo in prepoznamo kot »kemikalije« in s tem kot »potencialno nevarne« proizvode. Do teh proizvodov se posledično tudi ustrezno obnašamo in z njimi vsaj načeloma lahko tudi ustrezno ravnamo.

Bistveno manj očitna in navadnemu uporabniku težko prepoznavna pa je navzočnost kemikalij v proizvodih, ki jih po njihovih značilnostih nikakor ne moremo uvrstiti med »kemikalije«, kot npr. električni aparati, gradbeni materiali, tekstilni izdelki, nakit, avtomobili, pohištvo, igrače ... V teh izdelkih pogosto najdemo snovi, ki se pojavljajo v različnih vlogah [1]:

1. tehnično neizogibne sestavine komponent:
 - svinec v spojkah,
 - živo srebro v sijalkah
2. dodatki za izboljšanje funkcij ali varnosti:
 - zaviralci gorenja v avtomobilskih materialih (decaBDE (dekabromodifenileter), HBCD (heksabromociklododekan)),
 - antibakterijski premazi v športnih tekstilnih izdelkih (srebro),

- dodatki za mehčanje plastičnih komponent (ftalati),
 - sredstva za zaščito med transportom ali skladiščenjem (DMF- dime-tilformamid)
 - teflonski premazi
3. tehnološko neizogibni ostanki tehnoloških postopkov pri proizvodnji raznih izdelkov:
- ostanki barv in detergentov na tekstilu (NPE (nonilfenoletoksilat))
 - nečistoče in primesi v vhodnih surovinah ali komponentah.

Temeljna predpostavka in zahteva, ki ureja proizvodnjo in promet s tovrstnimi izdelki, ki so namenjeni splošnemu uporabniku, je, da pri predvideni oz. »razumno predvidljivi« uporabi ne smejo ogroziti zdravja in varnosti. Odgovornost za izpolnitev teh zahtev je v EU zakonsko naložena proizvajalcem, ki morajo opraviti vse potrebne preizkuse in analize, spoštovati vse razpoložljive tehnične zahteve in standarde in zagotavljati stalen nadzor proizvodnih procesov, materialov in surovin.

UPRAVLJANJE S TVEGANJI INDUSTRIJSKIH KEMIKALIJ – PRISTOP REACH

Pristop *REACH* (*registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals*, registracija, evalvacija, avtorizacija) deluje pri večini varnostnih vidikov (npr. mehanska trdnost, električna varnost...). Vprašanj kemijske varnosti pa zaradi široke razširjenosti kemikalij, zahtevnosti in kompleksnosti njihovega obnašanja, delovanja in učinkov na življenjske procese ni mogoče povsem zaupati izključno proizvajalcem, ki za izvajanje vseh potrebnih raziskav in analiz praviloma nimajo ustreznega znanja in zmogljivosti. Proizvodnja, promet in uporaba kemikalij so zato že od konca šestdesetih let prejšnjega stoletja predmet posebne (dodatne) ureditve, zaradi katere je kemijska industrija v EU med najbolj nadzorovanimi in zakonsko-administrativno reguliranimi panogami. V izvajanje te ureditve se, bolj kot na katerem koli drugem področju, vključujejo specializirani organi in institucije držav članic in EU.

Največji problem, ki spremlja upravljanje tveganj s kemikalijami, je pomanjkanje podatkov o njihovih lastnostih, delovanju in uporabi. Čeprav zakonodaja proizvajalce kemikalij zavezuje, da skrbijo za svoje snovi, spremljajo in raziskujejo njihove osnovne lastnosti, te informacije pa predajajo vsem uporabnikom v dobavni verigi, je bilo vrsto let jasno, da teh informacij ni ali pa so nepopolne. Leta 2006 je po dolgih letih priprav in usklajevanj EU uvedla nov, celovit in v svetovnem pogledu edinstven sistem nadzora in upravljanja s kemikalijami, poimenovan *REACH*. Kot že zapisano, je to kratica za angleške besede *registration, evaluation, authorization and*

restriction of chemicals, slovensko registracija, evalvacija, avtorizacija in omejevanje kemikalij [2].

REACH vzpostavlja celovit in skupni evropski register vseh industrijsko relevantnih snovi, njihovih osnovnih kemijskih, fizikalnih, toksikoloških in ekotoksikoloških lastnosti ter podatkov o njihovi uporabi, v določenih primerih pa tudi o tveganjih, ki jih te snovi lahko povzročajo. Podjetja morajo za vsako snov (v nekaterih primerih tudi za proizvode, ki to snov vsebujejo), ki jo proizvedejo ali uvozijo v količini nad 1 tona na leto, Evropski kemijski agenciji predati t.i. registracijski dosje. Skrb za kakovost teh podatkov v sistemu *REACH* ni več prepuščena industriji, ampak jih Evropska agencija za kemikalije, v sodelovanju s pristojnimi organi držav članic (v RS je to Urad RS za kemikalije), skrbno preverja. Če oceni, da na podlagi predloženih podatkov ni mogoče v celoti odvrniti skrbi za določeno tveganje, lahko zahteva tudi izvedbo dodatnih raziskav.

Določene snovi zaradi svojih izrazito nevarnih lastnosti povzročajo posebno zaskrbljenost (*Substances of Very High Concern*, SVHC). Te snovi so lahko:

- rakotvorne, mutagene ali strupene za razmnoževanje, ki so po pravilih *Globalnega harmoniziranega sistema za razvrščanje in označevanje kemikalij* (GHS) [3] razvrščene v kategoriji 1A ali 1B,
- obstojne, se kopičijo v organizmih in so strupene (*persistent bioaccumulative toxic*, PBT) ali so zelo obstojne in se zelo lahko kopičijo v organizmih (*very persistent very bioaccumulative*, vPvB),
- druge snovi, za katere obstaja znanstveni dokaz o verjetnih resnih učinkih, ki povzročajo enakovredno stopnjo zaskrbljenosti, kakor zgoraj navedene snovi, npr. kemični povzročitelji hormonskih motenj (KPHM).

Te snovi se po sistemu *REACH* obravnavajo po posebnih postopkih. Po uvrstitvi snovi med SVHC, morajo proizvajalci ali uvozniki izdelkov, ki vsebujejo te snovi v koncentraciji, večji kot 0,1 %, prejemnike obveščati o vsebnosti teh snovi in tudi o njihovi varni uporabi. Enako morajo o tem seznaniti tudi potrošnike, če zahtevajo te informacije. V končni fazi se določene snovi SVHC lahko uvrstijo na seznam za avtorizacijo, kar pomeni, da se po določenem obdobju ne smejo več uporabljati, razen če pridobijo posebno dovoljenje Evropske komisije, ki pa se izdaja za vsak primer posebej, na podlagi temeljite proučitve tveganj za zdravje in/ali okolje in socio-ekonomskih posledic njihove ukinitve/uporabe.

V primerih, ko z nobenim od zgoraj navedenih ukrepov ni mogoče zagotoviti varne uporabe določene snovi ali omejiti tveganja pod sprejemljivo raven, pa je po sistemu *REACH* mogoče uvesti njeno delno ali popolno omejitev uporabe, prometa ali proizvodnje. Omejitev je popolnoma neodvisna od zgoraj naštetih elementov *REACH* in se lahko uporabi za katero koli snov samo ali v zmeseh oz. izdelkih.

REACH je univerzalni sistem upravljanja s kemijskimi tveganji v EU, ki se uporablja za večino snovi in njihovih zmesi, pa tudi za snovi v proizvodih. Njegova orodja omogočajo skrb za zdravje ljudi in okolje, za zmanjševanje tveganj na delovnem mestu, pa tudi tveganja zaradi posredne izpostavljenosti ljudi iz okolja.

POSEBNE SKUPINE KEMIKALIJ

Za nekatere skupine kemikalij pa gredo ukrepi za obvladovanje tveganj še naprej. V to skupino štejemo predvsem snovi, ki zaradi svojih lastnosti oziroma posebnih načinov in namena uporabe (npr. sredstva za zaščito rastlin – fitofarmacevtska sredstva (FFS) ali sredstva za uničevanje živih organizmov – biocidi) ali zaradi izrazito razširjene uporabe (kozmetični izdelki) zahtevajo še dodatno mero previdnosti in nadzora, ki jih *REACH* ne zagotavlja v celoti.

Pesticidi, kamor prištevamo fitofarmacevtska sredstva in biocidne proizvode, zlasti pa njihove aktivne snovi, so predmet posebne obravnave, ki določa dvostopenjski sistem nadzora že pred dajanjem teh proizvodov v promet oziroma v uporabo. Na prvi stopnji se na ravni EU najprej opravi temeljita proučitev in ocena aktivnih snovi, njihovih lastnosti in učinkov na zdravje in okolje. Ocenjevanje aktivnih snovi biocidnih proizvodov na tej ravni opravlja Evropska kemijska agencija, aktivnih snovi v fitofarmacevtskih sredstvih pa Evropska agencija za varno hrano (EFSA) ob sodelovanju pristojnih organov v državah članicah (v Sloveniji Uradom RS za kemikalije in Agencijo za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin). Šele ko je na podlagi te proučitve zagotovljena varna uporaba teh snovi za predvideni namen, se aktivna snov lahko začne uporabljati, vendar le za namene, ki so bili upoštevani pri pripravi ocene. Na drugi stopnji se po posebnem postopku izvede še nacionalna registracija končnih fitofarmacevtskih ali biocidnih proizvodov po posameznih državah, v kateri države članice lahko upoštevajo regionalne elemente in posebnosti in določijo še dodatne omejitve in zahteve [4].

Naslednja taka skupina posebnih kemikalij so kozmetični proizvodi. Tudi zanje velja, da morajo ob predvideni in razumni uporabi biti neškodljivi za (povprečnega) uporabnika. Za vsak kozmetični izdelek mora biti pri proizvajalcu ali uvozniku v EU na razpolago dosje z vsemi podatki o sestavinah in izdelana ocena ustreznosti za zdravje ljudi. Če upoštevamo osnovni namen in način uporabe kozmetičnih proizvodov in njihovo sestavo, je pa jasno, da je pri tej skupini proizvodov poseben problem izpostavljenost. Nobena druga kemikalija ali izdelek namreč ne povzroča tako neposrednega (in namernega) stika s človeškim telesom kot prav kozmetični proizvodi.

Tudi na tem področju EU že od leta 1976 gradi posebno ureditev, ki varnosti kozmetičnih proizvodov ne prepušča le proizvajalcem. EU je v tem obdobju vzpostavila obsežen seznam snovi, ki jih kozmetični proizvodi ne smejo vsebovati, saj njihove ustreznosti za varnost in zdravje potrošnikov ni bilo mogoče nedvoumno dokazati. Na tem seznamu je trenutno 1.328 snovi ali skupin snovi, tudi takih, ki si jih v kozmetičnih proizvodih danes ne znamo niti predstavljati: živo srebro, antracen, antimon, arzen ... Nadaljnjih 256 snovi je v kozmetičnih proizvodih dovoljenih le pod posebnimi pogoji, bodisi z omejenimi koncentracijami ali pa so omejene le na določene vrste proizvodov ali uporab. Vodikov peroksid, na primer, se lahko v barvah za lase uporablja le v koncentracijah do 12 %, v izdelkih za kožo le do 4 %, v izdelkih za nego ust pa le do 0,1 %. Izdelki za beljenje zob, ki vsebujejo med 0,1 % in 6 % te snovi, se lahko izdajajo in uporabljajo le po poprejšnjem pregledu in priporočilu zobozdravnika. Na podoben način so napravljeni tudi sezname dovoljenih barvil, konzervansov in UV-filtrov, vzpostavlja pa se tudi seznam sestavin v obliki nanomaterialov [5].

S tem pregledom smo predstavili le nekaj najpomembnejših in najboljšežnejših ureditev upravljanja s kemijskimi tveganji, ki vključujejo veliko večino izdelkov našega neposrednega življenjskega okolja. Poleg teh se za posamezne skupine proizvodov ali specifičnih kemikalij uporabljajo še številne druge:

- omejitev določenih nevarnih snovi v električni in elektronski opremi (vključno z medicinsko opremo),
- omejitev snovi v igračah,
- omejitev obstojnih organskih onesnaževal,
- omejitev živega srebra, ki uvaja omejitev uporabe amalgamskih zalivk.

IZZIVI: MEŠANICE KEMIKALIJ, KEMIČNI POVZROČITELJI HORMONSKIH MOTENJ, NANOMATERIALI

Dosedanji koncepti upravljanja s tveganji temeljijo na produktu nevarne lastnosti in izpostavljenosti, ukvarjajo pa se le s posameznimi snovmi. V resničnem življenju pa smo vedno in nenehno izpostavljeni množici snovi («kemični koktejl»), ki se lahko v svojih učinkih dopolnjujejo. Za realno oceno učinkov take izpostavljenosti moramo šele vzpostaviti ustrezne znanstvene pristope [6].

Slabo raziskan in v trenutne mehanizme preslabo vključen je tudi vidik vpliva nekaterih kemikalij na hormonske procese v organizmih, čeprav lahko ima ta učinek resne posledice na posamezne faze razvoja ali procese v živih organizmih. Pri obravnavi učinkov in posledic kemikalij na zdravje bomo morali zelo hitro razviti metode za obravnavo teh vplivov in prepoznavanje snovi, ki lahko delujejo na ta način [7].

Nanotehnologija in nanomateriali postavljajo pred upravljavce tveganj s kemikalijami povsem nove izzive, saj znanstveni postopki, ki jih uporabljamo za obravnavo kemikalij sedaj, ne upoštevajo bistveno drugačnih lastnosti in obnašanja nanodelcev v organizmih. Tudi na tem področju bo treba šele vzpostaviti ustrezne znanstvene metode in pristope, ki bodo omogočili prepoznavanje teh materialov in njihovih učinkov na življenjske procese [8].

LITERATURA

1. Evropska kemijska agencija. Kemikalije v našem življenju. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani <https://echa.europa.eu/chemicals-in-our-life>.
2. EUR-Lex. Zakonodaja EU in drugi dokumenti. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/sl/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1907-20160401>.
3. UNECE. Transport. Areas of work. Dangerous goods. Legal instruments and recommendations. GHS. GHS Rev.6 (2015). Pridobljeno 17. 9. 2016 s spletne strani http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev06/06files_e.html#c38156.
4. Evropska kemijska agencija. Uredba o biocidnih proizvodih. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani <https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation>.
5. Evropska komisija. DG Rast. Sectors. Cosmetics. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics_sl.
6. Evropska komisija. DG Okolje. Kemikalije. Combination effects of chemicals. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/effects_en.htm.
7. Evropska komisija. DG Okolje. Kemikalije. Endocrine disruptors. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.htm.
8. Evropska komisija. DG Okolje. Kemikalije. Nanomaterials. Pridobljeno 18. 8. 2016 s spletne strani http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/index_en.htm.



SEZNAM IN NASLOVI AVTORJEV*

- Dr. Urška Blaznik, univ. dipl. kem. Nacionalni inštitut za javno zdravje
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 520 57 72 in 031 393 718
E-naslov: urska.blaznik@nijz.si
- Prof. dr. Metka Filipič Odd. za genetsko toksikologijo in biologijo raka
Nacionalni inštitut za biologijo
Večna pot 111, 1000 Ljubljana
Telefon: (05) 923 28 61
E-naslov: metka.filipic@nib.si
- Dr. Mojca Fuart Gatnik, univ. dipl. biol. Nacionalni inštitut za javno zdravje
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 244 15 87
E-naslov: mojca.fuart-gatnik@nijz.si
- Ivanka Gale, dr. med. Nacionalni inštitut za varovanje zdravja
Zaloška 29, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 244 15 80
E-naslov: ivanka.gale@nijz.si
- An Galičič, mag. san. inž. Center za zdravstveno ekologijo
Nacionalni inštitut za javno zdravje
Zaloška 29, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 244 15 61
E-naslov: an.galicic@nijz.si
- Mag. Alojz Grabner, univ. dipl. kem. Urad Republike Slovenije za kemikalije
Ajdovščina 4, 1000 Ljubljana
Telefon (01) 400 60 39
E-naslov: alojz.grabner@gov.si
- Zala Jan, štud. san. inž. Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani
Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana
E-naslov: zala.jan@gmail.com
- Asist. dr. Anja Jutraž, univ. dipl. inž. arh. Fakulteta za arhitekturo, Univerza v Ljubljani
Zoisova cesta 12, 1000 Ljubljana
E-naslov: anja.jutraz@fa.uni-lj.si
- Prof. dr. Lučka Kajfež Bogataj Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani
Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana
E-naslov: lucka.kajfez.bogataj@bf.uni-lj.si
- Doc. dr. Andreja Kuček, dipl. san. inž. Katedra za javno zdravje
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Zaloška 4, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 543 75 66
E-naslov: andreja.kucek@mf.uni-lj.si
- Darinka Pek Drupal, univ. dipl. biol. Consensus, Komunikacije za odgovorno družbo
Cankarjeva cesta 3, 1000 Ljubljana
E-naslov: darinka.drupal@consensus.si

* Po abecedi priimkov

Dr. Lucija Perharič, dr. med.

Center za zdravstveno ekologijo
Nacionalni inštitut za javno zdravje
Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 244 1489
E-naslov: lucija.perharic@nijz.si

Dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

Epidemiologija in register raka
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 587 95 63
E-naslov: mzakelj@onko-i.si

Izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

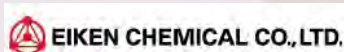
Epidemiologija in register raka
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Telefon: (01) 587 94 51
E-naslov: vzadnik@onko-i.si

Dr. Marko Zupan, univ. dipl. inž. kmet.

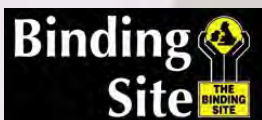
Center za pedologijo in varstvo okolja
Oddelek za agronomijo
Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani
Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana
E-naslov: marko.zupan@bf.uni-lj.si



Smo podjetje, kjer kontinuirano spremljamo najnovejše pristope pri odkrivanju in obravnavi rakavih obolenj in vam nudimo optimalne, zanesljive in tehnološko dovršene diagnostične teste priznanih svetovnih proizvajalcev.



- Eiken Chemical-analizatorji za odkrivanje prikrite krvavitve v blatu



- The Binding Site-testi za določanje prostih lahkih verig in testi za določanje tipa lahkih verig v razredih imunoglobulinov



- Entrogen-molekularni testi za določanje mutacij in s tem odziva na farmakoterapijo



- Genomica-testi za hkratno detekcijo več mutacij za določanje odziva na farmakoterapijo in testi za genotipizacijo HPV

4titude,
Advanced
Instruments
(Anoxomat, Mart
Microbiology),
Bimos – Interstuhl
Büromöbel,
Bio-Rad Medical
Diagnostics,
Biolin Scientific,
Delta T,
DiaSorin
(Focus Diagnostics),
EKF Diagnostic,
Eppendorf,
Eurofins GeneScan,
Eurofins Genomics,
Fluidigm,
Hain Lifescience,
Hoefer,
Liofilchem,
Medical Wire (MWE),
Merck/Heipha/
Hycon,
Miele,
Molecular Devices
(Genetix),
Molzym,
PathoNostics,
Proteintech Group,
Qiagen,
R-Biopharm,
Rosco Diagnostica,
Sarstedt,
Sifin,
Tecan,
Thermo Fisher
Scientific
(Revco, Samsung),
Ultra Violet Products
(UVP)



mediline



- ***laboratorijska oprema***
- ***potrošni materiali***
- ***reagenti***

Mediline mešana trgovska družba, d.o.o.

Perovo 30 | p.p. 5 | SI-1241 Kamnik | Slovenija
T +386 (0)1 830 80 40 | F +386 (0)1 830 80 70 / 63
E info@mediline.si | I www.mediline.si



Spremenili bomo pomen diagnoze rak. **Skupaj.**

V družbi Janssen ne delamo majhnih korakov. Naš dolgoročni cilj je rakava obolenja spremeniti v bolezni, ki jih lahko preprečimo in pozdravimo.

To ni lahko. Zato sodelujemo s strokovnjaki iz številnih akademskih ustanov, različnimi podjetji in združenji bolnikov.

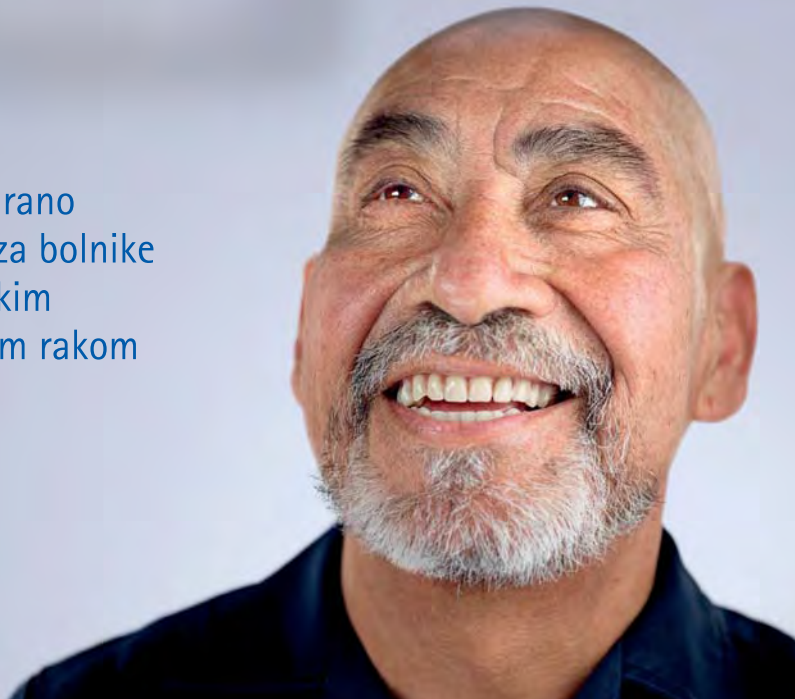
Sodelujemo v želji doseči skupni cilj: spremeniti pomen diagnoze rak za bolnike in njihove svojce.

Razvijamo inovativne načine zdravljenja in se trudimo, da bi bili dosegljivi vsem, ki jih potrebujejo.

Smo Janssen. Sodelujemo s svetom za zdravje vseh, ki na njem živimo.

janssen 

Individualizirano zdravljenje za bolnike z metastatskim kolorektalnim rakom



Merck Serono Onkologija | *Ključ je v kombinaciji*

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuximaba in pomožne snovi. Cetuximab je himerno monoklonsko IgG₁ protiteleso. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platinne za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuximaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuximaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuximab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuximabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (z 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuximabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuximabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Zaradi možnosti pojavnega znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuximabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuximab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platinne, obstaja večje

tveganje za pojav hude nevropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuximaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkov kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuximabom prekiniti ali ukiniti. Cetuximab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuximaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platinne se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezemiya, povečanje ravnih jetrnih encimov, kašne reakcije, blage ali zmerno reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemčija.

Datum zadnje revizije besedila: junij 2014.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Merck d.o.o., Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si
www.merckserono.net
www.Erbitux-international.com



**EDINO LJUDJE, KI SE BORIJO
Z RAKOM, SO VELIKO BOLJ
TRDOŽIVI KOT NJIHOV RAK.**

Ker so si bolniki z rakom tako različni, se je Lilly Onkologija zavezala k razvoju širokega portfelija terapij, vključno s tistimi, prilagojenimi posameznim bolnikom in podpornim rešitvam, ki pospešijo dinamiko in napredek v oskrbi bolnikov z rakom.

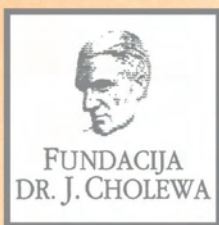
Lilly | ONCOLOGY

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana
Telefon 01/ 580 00 10, faks 01/ 569 17 05, www.elililly.si

SIONC0013, 13.09.2016

KORAK NAPREJ pri zdravljenju onkoloških bolnikov.





***Za raziskovanje rakastih bolezni
je treba veliko naporov, sposobnosti in sredstev***