

# PCB-ji kot povzročitelji endokrinih motenj

<sup>1</sup>Lucija Perharič in <sup>2</sup>Branko Družina

<sup>1</sup>Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije, <sup>2</sup>Visoka šola za zdravstvo Univerze v Ljubljani

## Povzetek

V dolini reke Krupe v Beli Krajini v jugovzhodni Sloveniji so leta 1983 ugotovili precejšnjo onesnaženost s polikloriranimi bifenili (PCB), ki je nastala kot posledica odlaganja odpadkov tovarne električnih kondenzatorjev Iskra Semič. PCB-ji so skupina sintetičnih organskih spojin z 209 možnimi izomerami različnih fizikalno-kemijskih in toksikoloških lastnosti. Čeprav je proizvodnja PCB-jev sedaj prepovedana, spadajo te spojine zaradi svoje obstojnosti med pomembne okoljske onesnaževalce.

V preteklih raziskavah o obremenjenosti okolja iz doline Krupe in okolice so ugotovili precej višje koncentracije PCB-jev v primerjavi z zakonsko dovoljenimi standardi. Prav tako je bila ugotovljena nekoliko povečana obolevnost in smrtnost tamkajšnjih prebivalcev, vendar zaradi majhnega števila primerov in vpliva begavih spremenljivk ni bilo možno ugotoviti povezave s PCB-ji. Raziskava iz leta 2005 je pokazala, da je obremenjenost nekaterih segmentov okolja in predvsem živil z veliko maščob še vedno zelo visoka.

Pri pregledu noveše strokovne literature ugotavljamo, da lahko PCB-ji povzročijo škodljive učinke na številne organe in organske sisteme tako pri ljudeh kot pri živalih. Med drugim sodijo med povzročitelje endokrinih (hormonskih) motenj. Noveše, metodološko bolj dodelane študije iz Slovaške nakazujejo, da je bil toksični potencial PCB-jev verjetno podcenjen.

Na podlagi znanih lastnosti PCB-jev, kot sta bioakumulacija in počasna biorazgradljivost, je predlog o ponovnem pregledu stanja obremenjenosti prebivalstva v občini Semič, da bi ugotovili morebitne učinke PCB-jev na zdravje ljudi ter napravili oceno tveganja za zdravje ljudi, več kot upravičen. Za izdelavo ocene tveganja potrebujemo poleg podatkov o nevarnosti PCB-jev tudi podatke o izpostavljenosti. Opredelitev izpostavljenosti je sicer možna na podlagi izračunov vnosa iz živil in okolja, vendar je mnogo bolj natančna na podlagi biomonitoringa, to je merjenja vsebnosti PCB v telesnih tekočinah oziroma tkivih. Zato smo pripravili predlog biomonitoringa, ki naj bi se začel izvajati v letu 2007.

## 1. UVOD

V okviru toksikovigilančnih aktivnosti Slovenskega Nacionalnega Programa, ki ga izvaja Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije, na Oddelku za toksikologijo že več let spremljamo poročila o snoveh, ki motijo endokrino (hormonsko) ravnovesje. Povzročitelji endokrinih motenj so od zunaj vnesene kemične snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov lahko povzročijo neželene učinke v zdravem organizmu oziroma potomstvu. Med povzročitelje endokrinih motenj brez dvoma sodijo tudi poliklorirani bifenili (PCB)(1).

PCB-ji so sintetične kemikalije, ki so se v preteklosti uporabljale predvsem v elektroindustriji. Proizvodnja PCB-jev je danes prepovedana, vendar zaradi svoje obstojnosti še vedno spadajo med pomembne okoljske onesnaževalce. Pri izpostavljenosti PCB-jem lahko poleg vplivov na hormonski sistem pride tudi do škodljivih učinkov na številne druge organe in organske sisteme kot so koža, respiratorni in prebavni trakt, jetra, kardiovaskularni, živčni in imunski sistem. Nekateri PCB-ji so mutageni in teratogeni. Obstaja sum, da so

tudi rakotvorni. Učinki dolgotrajne izpostavljenosti niso dobro pojasnjeni, delno tudi zaradi dejstva, da pri sintezi PCB-jev nastajajo kot stranski produkti tudi dioksini, ki imajo nekatere podobne lastnosti in učinke kot PCB-ji (2, 3).

### 1.1 Kratka zgodovina onesnaženosti doline reke Krupe

V dolini reke Krupe v Beli Krajini v jugovzhodni Sloveniji so leta 1983 ugotovili precejšnjo onesnaženost s PCB-ji. Kot vir onesnaženja je bila identificirana tovarna Iskra v Semiču, ki je od leta 1962 do leta 1984 odložila v okolje v oddaljenosti približno 5 km od tovarne 130 t odpadkov, ki so vsebovali 70 t PCB-jev (4).

V preteklih raziskavah o obremenjenosti okolja iz doline Krupe in okolice so ugotovili precej višje koncentracije PCB-jev (5, 6, 7) v primerjavi s standardi NIOSH (*National Institute of Occupational Safety and Health*) iz Kanade, EPA (*Environmental Protection Agency*) in FDA (*Food and Drug Administration*) iz Združenih držav Amerike. Rezultati so prikazani v Tabeli 1.

**Tabela 1:** Pretekla in sedanja obremenjenost okolja v dolini Krupe (3, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

		Meritve opravljene v obdobju 1984 -1991*	Meritve opravljene v letu 2005	Standard
Zrak	V neposredni bližini tovarne	do 43 mg/m <sup>3</sup>	34,7 ng/ m <sup>3</sup>	do 1 µg/ m <sup>3</sup>
	V dolini Krupe	do 5 mg/m <sup>3</sup>	<1 ng/ m <sup>3</sup>	do 1 µg/ m <sup>3</sup>
Sediment reke Krupe		15-36 mg/kg	Ni podatka	Ni podatka
Voda ob izviri Krupe		250-350 ng/l	4 - 14 ng/l	do 1 ng/l
Ribe		7-177 mg/kg	2,49 – 30,9 mg/kg	do 2 mg/kg
Živila (povprečna vrednost vsote)	Kurja jajca	0,009 ± 0,016 mg/kg	0,151 ± 0,203 mg/kg	Do 0.3 mg/kg
	Kravje mleko	0,009 ± 0,009 mg/kg	0,326 ± 0, 360 mg/kg	do 1.5 mg/kg
	Perutnina	1-20 mg/kg	Ni podatka	Do 3.0 mg/kg
PCB ± standardni odklon)	Domača svinjska mast	0,007 ± 0.009 mg/kg	0,040 ± 0, 031 mg/kg	Ni podatka
	Orehi	0,003 ± 0,005 mg/kg	0,026 ± 0,026 mg/kg	Ni podatka

\* Meritve v posameznih segmentih so bile napravljene v različnih študijah v različnih obdobjih med letoma 1984 - 1991.

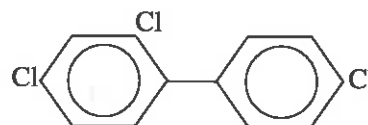
Koncentracije PCB-jev v človeški krvi oziroma serumu predstavljajo bioznačevalec izpostavljenosti in so znašale pri zaposlenih v tovarni Iskra v Semiču leta 1984 povprečno 481 ng/ml krvi, leta 1987 19.4 ng/ml, pri prebivalcih doline Krupe pa 80-500 ng/l leta 1984 in 0.01-4.99 ng/l leta 1991. Te koncentracije so bile višje kot pri ljudeh, ki živijo v okolju, ki ni onesnaženo s PCB-ji tako v Sloveniji kot drugod (2, 5, 7, 8, 9, 10). Pri obeh spolih prebivalstva je bila ugotovljena nekoliko povečana smrtnost - predvsem zaradi kardiovaskularnih in respiratornih obolenj, ciroze jeter in raka gastrointestinalnega trakta in jeter, kot tudi pogostejša pojavnost endokrinoloških, hematoloških, kardiovaskularnih, kožnih, gastrointestinalnih, rakavih in psihiatričnih obolenj v primerjavi z nacionalnimi podatki. Vendar zaradi majhnega števila primerov in vpliva begavih sprememb ni bilo možno trditi, da sta povišani obolevnost in smrtnost povezani z izpostavljenostjo PCB-jem (5, 11). V primerjavi z letom 1984 so raziskovalci leta 1991 ugotovili težnjo upadanja obremenjenosti okolja in prebivalstva. Priporočili so nadaljevanje spremljanja stanja in nadaljnje raziskave in študije obolevnosti in umrljivosti, ki bi omogočile natančnejši in boljši vpogled v povezanost določenih bolezenskih stanj in vzrokov smrti z izpostavljenostjo PCB-jem (5, 8). Nadaljnje raziskave onesnaženosti, ki so potekale v sklopu okoljske sanacije, so pokazale do desetkratno zmanjšanje emisije PCB-jev v okolje (4), medtem ko raziskav o obremenjenosti prebivalstva, obolevnosti in umrljivosti nismo zasledili, z izjemo odmevne študije o vplivu PCB-jev na razvoj zobne sklenine (12).

## 1.2 Obremenjenost okolja s PCB v Beli Krajini v letu 2005

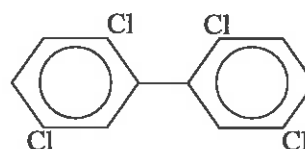
V študiji iz leta 2005 so ugotavljali obremenjenost okolja s PCB-ji na področju reke Krupe ter posledično bitij iz rečnega sedimenta in rib iz rek Lahinje in Krupe. Analizirali so naslednje analogne spojine PCB-jev: 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180 - Slika 1. Ugotovili so, da je pri nekaterih vzorcih (kurjih jajcih, kravjem mleku, orehih) obremenjenost v primerjavi z rezultati raziskav, opravljenih pred 15 leti, celo višja. V ribah ostajajo še naprej visoke koncentracije teh spojin, medtem ko sta se onesnaženost reke Krupe kakor tudi aerogena kontaminacija zmanjšali (3). Rezultati nekaterih meritev obremenjenosti okolja in živil so prikazani v Tabeli 1.

**Slika 1:** Skupina sorodnih ali analognih PCB-jev, analiziranih na področju reke Krupe leta 2005.

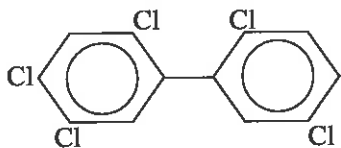
PCB 28:



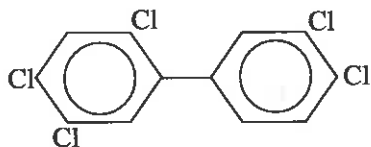
PCB 52:



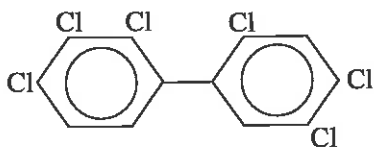
PCB 101:



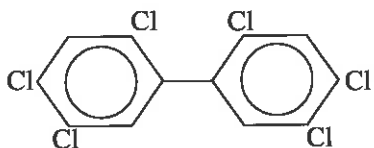
PCB 118:



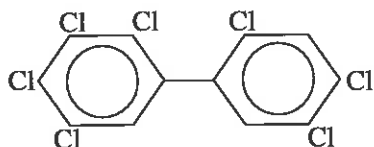
PCB 138:



PCB 153:



PCB 180:



- Klorovi atomi na ogljiku 2 ali 2' in/ali na 6 ali 6' mestih so v orto poziciji (klor je vezan na ogljik neposredno bližnjega ogljika 1 ali 1').
- Klorovi atomi na ogljiku 3 ali 3' in/ali na 5 ali 5' so v meta poziciji.
- Klorovi atomi na ogljiku 4 ali 4' so v para poziciji.

## 2.1 Nekateri fizikalno kemijske lastnosti

PCB so skupina sintetičnih organskih spojin (209 možnih izomer) s formulo  $C_{12}H_{10-n}Cl_n$ , kjer je  $n = 1 - 10$ . Strukturno jih sestavljata dva fenilna obroča z različnim številom klorovih atomov. Analogne spojine PCB-jev, ki na orto poziciji nimajo klora, se imenujejo tudi koplanarni izomeri in imajo podobne toksikološke lastnosti kot dioksini. Posamezne fizikalno kemijske lastnosti so odvisne od strukture (13). Skupne lastnosti PCB-jev so dobra topnost v maščobah, biološka stabilnost, so zelo počasi razgradljivi (čas razgradnje je več kot 30 let) in kažejo tendenco za bioakumulacijo.

Znanih je več kemijskih metod (14), ki uničijo ali zmanjšajo toksične učinke PCB-jev.

Nukleofilna substitucija je metoda za uničenje nizkih koncentracij mešanic PCB-jev v oljih, kot so npr. transformatorska olja. Substitucija klora s polietilenglikoli poteče v dveh urah v atmosferi dušika, ki prepreči oksidacijo olja, da bi se tvorili aril poliglikoli, ki so netopni v olju in se oborijo. Med 70 °C in 925 °C molekula  $H_2$  razcepi vez ogljik – klor in razcepi tudi bifenilna jedra v benzeno ter tvori HCl brez katalizatorja. To se lahko zgodi tudi pri nižji temperaturi z bakrom kot katalizatorjem, pri tem pa se tvori bifeni. Pri obeh reakcijah je nujno, da reakciji potekata v atmosferi vodika in pri relativno visoki temperaturi, zato sta obe reakciji zahtevni in pri večjih količinah mešanic PCB-jev relativno dragi.

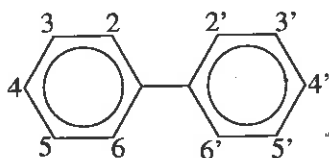
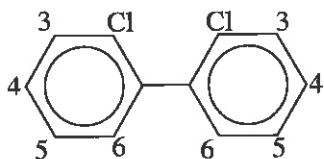
Vse analogne spojine PCB-jev so lipofilne, njihova lipofilnost pa narašča z naraščanjem števila klorovih atomov v spojini. Vse spojine so zelo slabo topne v vodi. Analogne spojine z majhnim številom klorovih atomov v molekuli so bolj hlapne kot tiste z večjim številom klorovih atomov. Posamezne čiste spojine PCB-jev so brezbarvne in pogosto v kristalni obliki. Komercialne PCB mešanice so brezbarvne do rahlo rumenkaste barve oljnega ali smolnatega značaja in ne kristalizirajo celo pri nizkih temperaturah.

PCB-ji so praktično negorljive spojine, saj imajo visoko plamenišče; od 170 °C do 380 °C. Tvorijo hlape, ki so težji od zraka in niso eksplozivni. Imajo slabo električno prevodnost, visoko toplotno prevodnost in zelo težko termično razpadejo. Na osnovi teh lastnosti se uporabljajo kot dielektrični izolatorji v električnih aparatih. Tako kot mnoge organoklorne spojine so tudi analogne spojine PCB-jev zelo obstojne in se akumulirajo v prehrabeni verigi živali in človeka.

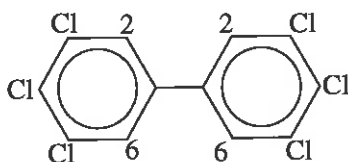
## 2. TOKSIKOLOŠKE LASTNOSTI PCB-JEV

Praviloma velja, da so spojine bolj strupene z naraščajočim številom klorovih atomov v molekuli. Za PCB-je velja, da strupenost ni odvisna le od števila klorovih atomov, temveč tudi od pozicije teh atomov v strukturi bifenilov. Za primer: analogne spojine s klorovimi atomi na obeh para mestih (4 in 4') in z najmanj dvema klorovima atomoma na meta mestih (3, 5 ali 3', 5') veljajo za posebno toksične. Kadar je samo 1 klorov atom ali pa če ni substituiran na orto mestu, so se atomi analogne spojine sposobni razvrstiti v eno ravnino (so koplanarni). Planarna ali »flat« konfiguracija velja za posebno strupeno.

Struktura, ki je manj strupena



Struktura, ki je bolj strupena



Nekaj fizikalnih in kemijskih lastnosti je privedlo do tega, da so bili PCB-ji uporabni v širokem spektru aplikacije.

Pomembnejše lastnosti teh spojin so:

- so tekočine pri sobni temperaturi,
- gostota: od 1,182 do 1,566 kg/L,
- so slabo topne v vodi,
- so lahko topne v organskih topilih,
- imajo visoko plamenišče: od 170 do 380 °C,
- niso eksplozivne,
- so slabo električno prevodne,
- zelo dobro prevajajo toploto,
- so izredno obstojne, tako termično kot tudi kemijsko.

V splošnem tališče in lipofilnost naraščata z naraščajočim številom klorovih atomov, parni tlak in topnost v vodi pa se s tem znižujeta. Topnost v vodi je med 0,0027 do 0,42 ng/L.

## 2.2 Mehanizem toksičnosti

Toksičnost je odvisna od planarnosti molekule, molekulske mase in biotransformacije. Nizkomolekularne analogne spojine imajo toksikološke lastnosti podobne dioksinom. Koplanarni, ne orto-substituirani aktivirajo aril ogljikovodikov receptor (AhR). Mehanizmi toksičnosti nekoplanarnih orto substituiranih PCB-jev niso povsem jasni. Izpostavljenost le tem lahko vodi do nevrotoksičnosti, promocije tumorjev in antiestrogenega učinka (15).

## 2.3 Toksikološki učinki

Biooznačevalci učinkov so številni in nespecifični. PCB-ji lahko škodljivo vplivajo na številne organe in organske sisteme tako na ljudi kot pri laboratorijskih živalih. Pri interpretaciji rezultatov študij učinkov pri ljudeh se pojavljajo številni problemi: neprecizna klasifikacija izpostavljenosti (trajanje, količina, sestava mešanic), pomanjkanje ustreznih kontrolnih skupin, pomanjkanje korekcije za begave spremenljivke npr. starosti, porabe alkohola (2).

Novejše, metodološko bolj dodelane študije iz Slovaške nakazujejo, da je bil toksični potencial PCB verjetno podcenjen. Nedavno končani mednarodni projekt PCB-RISK, v katerem so raziskovali predvsem vplive dolgotrajne izpostavljenosti nizkim odmerkom PCB v vzhodni Slovaški, so potrdile povezavo med izpostavljenostjo PCB in boleznimi ščitnice, razvojem sladkorne bolezni, avtoimunih obolenj, nevroloških, vedenjskih in slušnih motenj ter motenj razvoja zobne sklenine (16, 17, 18).

### Učinki na kožo

Človek (0,005 mg/kg/dan): draženje kože, klorakne, pigmentacija nohtov (2).

### Učinki na oči

Človek (0,005 mg/kg/dan): hipersekrecija Meibomijevih žlez, nenormalna pigmentacija veznice, otekle veke (2).

### Učinki na jetra

Laboratorijske živali: indukcija mikrosomskih encimov, povečanje jeter, zvišane koncentracije jetrnih encimov v serumu, maščobne in nekrotične lezije, porfirija, tumorji; motena homeostaza vitamina A. Indukcija jetrnih encimov sama po sebi ni nujno neugoden pojav, vendar je izredno pomembna za detoksifikacijo in/ali aktivacijo eksogenih in endogenih snovi zaradi spremenjenega metabolizma zdravil in hormonov, povečane aktivacije promotagenov in prokarcinogenov (2).

Človek: zvišani jetrni encimi (gama GT, AST, ALT), lipidi, holesterol, porfirija (uroporfirin/koproporfirin > 1) (2).

### Učinki na ščitnico

Laboratorijske živali: PCB-ji vplivajo na produkcijo ščitničnih hormonov, transport in hitrost presnove. Možna je stimulacija ščitnice kot tudi zmanjšano delovanje, tako primarno kot sekundarno (npr. preko indukcije jetrnih encimov), hipotiroidizem pri izpostavljenosti zarodka med nosečnostjo in posledično moten nevrološki razvoj (2).

Človek: pri izpostavljenih populacijah je bil ugotovljen povečan volumen ščitnice in povečana prevalenca protiteles proti tireoperoksidazi, tireoglobulinu in tirootropin (TSH) receptorju ter protiteles proti dekarboksilazi glutamične kisline.

### Drugi endokrini učinki

Ugotovljeno je bilo pro- in antiestrogeno delovanje, kar pomeni, da so učinki lahko podobni učinkom ženskega spolnega hormona (estrogena) oziroma estrogenu nasprotni. Raziskovalci menijo, da je antiestrogeno delovanje prevladujoče (2). Vpliv na estrogensko signalizacijo poteka po številnih mehanizmih. Proestrogenska/antiestrogenska aktivnost PCB-jev je lahko bolj pomembna pri moških kot ženskah, ker imajo moški nižji nivo naravnih estrogenov. Pri izpostavljenosti mešanicam prevladuje antiestrogenski učinek, čeprav je akutno možna proestrogenska aktivnost (15).

Analogi z antiestrogensko aktivnostjo	Analogi s proestrogensko aktivnostjo
138*, 153*, 170, 180*, 187, 194, 199, 203 in glavni metaboliti	28, 52, 66, 74, 99, 105

\*najbolj prevalentni »nedioksinški« PCB

### Vpliv PCB-jev na reproduktivni sistem

Laboratorijske živali: spremembe menstrualnega ciklusa pri opicah in pri podganah, zmanjšana plodnost pri miškah in kunah; pri kunah so ugotovili tudi motnje placentarnega žilja; zmanjšano število ugnezenih zarod-

kov; pri samčkah znižan libido, znižana aktivnost semenskih vodov, manjše število zrelih spermijev (2).

Človek: motnje menstrualnega ciklusa, zmanjšana plodnost in vpliv na število in morfologijo semenčic (2, 19).

#### **Učinki PCB-jev na imunski sistem**

Laboratorijske živali: pri 0.005 mg/kg/dan se pojavi zavrto delovanje imunskega sistema pri podganah, miših, morskih prašičkih, kuncih, opicah, zmanjšana tvorba protiteles, moteno delovanje T limfocitov; pri visokih odmerkih atrofija vranice in priželjca (2).

Človek: povečana občutljivost za vnetja dihal in srednjega ušesa, znižano število monocitov (vrsta belih krvničk, ki sodelujejo pri imunskem odgovoru), spremembe T-limfocitov (2).

#### **Učinki PCB-jev na živčni sistem**

Laboratorijske živali: motnje spomina, motnje vedenja, motnje orientacije v prostoru, znižana koncentracija prenašalca informacij med posameznimi celicami v možganih, dopamina (2).

Človek (otroci): motnje učenja, spomina, sluha, znižan inteligenčni kvocient, nenormalni refleksi. Izpostavljenost PCB-jem iz okolja pred rojstvom in po njem ima zaviralni učinek na otrokov duševni in motorični razvoj, ki se kaže skozi celotno razvojno obdobje (2, 20, 21).

#### **Razvojni učinki PCB-jev**

Laboratorijske živali: znižana porodna teža pri glodalcih in opicah (2).

Človek: poleg že opisanih učinkov na endokrini, imunski in živčni sistem so ugotavljali tudi znižano porodno težo, manjši obseg glave in slabši prirast telesne mase v prvih štirih letih življenja. Vendar so ugotovitve kontradiktorne (2).

#### **Učinki na razvoj zobovja**

Človek: moten razvoj zobne sklenine v mlečnih zobeh je bil prvič ugotovljen v pri otrocih v občini Semič (12). Ugotovitev so potrdili pri populaciji otrok na s PCB-ji onesnaženem področju na vzhodnem Slovaškem (22).

#### **Rakotvornost PCB-jev**

Laboratorijske živali: nedvomno rakotvorni za jetra (2).

Človek: pri delavcih v industriji so ugotovili povezavo med PCB in rakom jeter, žolčnih vodov, črevesja, kože. Mednarodna agencija za raziskavo raka (IARC) jih je razvrstila v skupino 2A - verjetno rakotvorno za človeka (2).

### **2.4 Referenčne vrednosti**

**Minimal Risk Level (MRL) ali najnižji nivo tveganja** predstavlja oceno dnevne izpostavljenosti neki nevarni

snovi v določenem obdobju, ki je brez upoštevanja vrednega tveganja za ne rakave škodljive učinke na zdravje ljudi. Koncept MRL so razvili na Agenciji za strupene snovi in registru bolezni v ZDA. Ta koncept predstavlja enega od novejših pristopov pri toksikološki oceni tveganja in se uporablja kot presejalna metoda za ugotavljanje potencialnih učinkov na zdravje v primerih, ko se izpostavljenosti onesnaževalcu ne moremo izogniti (npr. v bližini odlagališč nevarnih odpadkov) (2).

MRL pri vdihavanju ni določen zaradi pomanjkljivih podatkov (2).

MRL pri zaužitju: pri srednjeročni izpostavljenosti (15 dni do 1 leta) znaša 0,03 µg/kg/dan. Temelji na LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) 0,0075 mg/kg/dan pri katerem so pri opičjih mladičih, izpostavljenih mešanici analognih spojin, ki je bila v 80 % skladna z mešanico, ki jo navadno najdemo v človeškem mleku, opazili nevrološke in vedenjske spremembe. Faktor negotovosti 300 : 10 za ekstrapolacijo od LOAEL na NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), 3 za variabilnost med vrstama, 10 za variabilnost znotraj vrste. Ta odmerek predstavlja dnevni vnos PCB-jev približno enak materinemu mleku, ki vsebuje 50 ppb (50 ng/g) PCB-jev (2).

MRL pri dolgoročni oralni izpostavljenosti (> 1 leto) znaša 0,02 µg/kg/dan. Ta vrednost temelji na imunosupresiji pri odraslih opicah; LOAEL 0,005 mg/kg/dan in ob upoštevanju faktorja negotovosti 300 (glej obrazložitev v zgornjem odstavku) (2).

NOAEL za razvojne motnje pri ljudeh je 0,093 µg/kg/dan (2).

**Toxic equivalency factor (TEF) ali faktor toksične enakosti:** toksična potencia koplanarnih (dioksinom podobnih) PCB-jev se izraža glede na TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin). Produkt TEF vrednosti in koncentracije posameznega PCB-ja predstavlja TEQ (*TCDD toxic equivalent*) ali TCDD toksični ekvivalent.

### **3. OCENA TVEGANJA ZA ZDRAVJE LJUDI**

Toksikološka ocena tveganja je proces, ki oceni verjetnost nastanka neugodnega učinka pri znani, oziroma predvideni izpostavljenosti neki kemični snovi. Proces vsebuje ključna elementa, oceno nevarnosti in oceno izpostavljenosti, ki omogočata karakterizacijo tveganja (23, 24).

Medtem, ko je nevarnost PCB-jev relativno dobro označena (glej točki 2.3 in 2.4), je izpostavljenost prebivalstva v občini Semič v zadnjih 15 letih neznana. Za opredelitev tveganja je torej nujno potrebno oceniti izpostavljenost.

#### **3.1 Ocena izpostavljenosti**

Izpostavljenost je možno opredeliti na dva načina:  
i) z nadomestnimi označevalci izpostavljenosti

ii) z biomonitoringom.

- i) Na podlagi že ugotovljene obremenjenosti okolja (3) je možno izračunati vnos PCB-jev preko dihal, kože in z zaužitjem. Zato bi potrebovali čim bolj natančne podatke o vedenju, kot so: kopanje v reki Krupi, uporaba vode iz Krupe za pranje perila, prehranske navade prebivalstva. Podatki o prehranskih navadah bi morali vsebovati izvor živil in količino dnevno porabljenih vrst živil. Tovrstne podatke bi verjetno najlažje pridobili z ustreznimi anketami.
- ii) Vsekakor bi izpostavljenost bolj natančno opredelili z direktnimi biooznačevalci izpostavljenosti, torej z meritvami koncentracij PCB-jev v bioloških vzorcih: krvi, serumu, materinem mleku, podkožni maščobi, laseh, mlečnih zobeh (2, 12).

PCB-ji se izločajo v materinem mleku. V nedavni študiji je bilo ugotovljeno, da sta pomembni determinanti prehoda porazdelitveni koeficient oktanol/voda in število vodikovih vezi. Za oceno toksičnega potenciala materinega mleka je smiselna določitev analogov PCB-jev 77, 126 in 169. Koncentracije v mleku so odvisne od trajanja dojenja, starosti matere, števila rojenih otrok, slučajnih napak, medlaboratorijske variabilnosti v procesu, metode poročanja. Separacija in kvantifikacija posameznih PCB-jev analogov je nujna.

Razmerje serum/mleko je v študijah znašalo 0,18 - 1,66 (srednja vrednost  $0,65 \pm 0,49$ ), vendar brez konzistence med posameznicami. Razmerje med serumom in mlekom, prilagojeno na količino maščob, je znašalo 1,1 - 2,8 (srednja vrednost  $1,9 \pm 0,5$ ). Korelacija med analogi je bila zelo variabilna (2, 25).

### 3.2 Predlog izvedbe biomonitoringa

Jemanje bioloških vzorcev je lahko za preiskovanca neprijetno, tehnično zahtevno in drago. V preteklih analitskih oziroma epidemioloških študijah v občini Semič je bil v zaključkih vedno znova izpostavljen problem majhnega števila vzorcev in zato zelo omejena statistična moč rezultatov (5, 7, 8, 9, 10, 11). Enakih napak ni smiselno ponavljati, zato bi bilo smotrno, da se že v zgodnjo fazo priprave podrobnega protokola vključi statistika. Ker je število vzorcev omejeno tudi s finančnimi zmogljivostmi, bi bilo nujno, da se nadaljnji načrti pripravijo glede na razpoložljiva finančna sredstva in kadre.

Upravičeno bi bilo, da se v občini Semič izvede biomonitoring v krvi/serumu, materinem mleku in mlečnih zobeh, da bi tako dobili vpogled v obremenjenost različnih populacij prebivalstva s poudarkom na obremenjenosti dojenčkov in majhnih otrok, ki so glede na podatke iz literature najbolj občutljiva skupina prebivalstva.

Izbira analogov temelji na pričakovani količini v vzorcih, njihovi toksičnosti in dostopnosti analitskih standardov.

Oblika	Analogne spojine
Ne orto substituirani	PCB-77, PCB-126, PCB-169
Mono-orto substituirani	PCB-28, PCB-74, PCB-105, PCB-156
Nekoplanarni	PCB-118, PCB-138, PCB-153, PCB-180

Smotrne bi bile tudi študije korelacije med koncentracijami v krvi/serumu in materinem mleku ter krvi/serumu in mlečnih zobeh, saj je takšnih študij malo. Podatki bi lahko pripomogli k boljšemu razumevanju kinetike PCB-jev in dodali nove podatke v globalni inventar obremenjenosti z dolgoobstojnimi organskimi onesnaževalci.

Zanimiva bi bila študija korelacije med izračunano in izmerjeno izpostavljenostjo. Na podlagi te korelacije bi lahko pridobili vpogled v razloge za različno obremenjenost prebivalstva. Odnos med nadomestnimi in dejanskimi biooznačevalci izpostavljenosti bi se morebiti dalo uporabiti v nadaljnjih študijah obremenjenosti prebivalstva s dolgoobstojnimi okoljskimi onesnaževalci v drugih predelih Slovenije.

Verjetno je nujno, da se sočasno izvedejo tudi meritve dioksinov. Dioksini so pogosto prisotni v mešanicah PCB-jev kot nečistoče. Poleg tega so si toksikološke lastnosti koplanarnih PCB-jev in dioksinov podobne. Sočasna izpostavljenost dioksinom je bila ena od pomembnih begavih spremenljivk v preteklih študijah. Ponavljanje iste napake bi bilo strokovno neustrezno.

## 4. EPIDEMIOLOŠKE ŠTUDIJE

V nadaljevanju bi bilo smiselno ugotoviti dejansko stanje obolevnosti v občini Semič, in sicer z ugotavljanjem prevalence relevantnih učinkov in morebitnimi študijami primer - kontrola.

Smotrna bi bila identifikacija naslednjih biooznačevalcev učinkov:

- ki so pogosti,
- ki imajo najmanj begavih spremenljivk,
- ki bi jih bilo relativno enostavno identificirati,
- kjer bi lahko relativno enostavno našli ustrezno kontrolo,
- kjer imamo raziskovalce, ki so že v preteklosti pokazali interes za raziskovanje učinkov PCB-jev.

## 5. ZAKLJUČEK

Na podlagi znanih lastnosti PCB-jev, kot sta bioakumulacija in počasna biorazgradljivost, ugotovitev raziskovalcev nekaterih slovenskih institucij v letu 2005 in ugotovitev nedavnih raziskav, opravljenih na Slovaškem, menimo, da je utemeljeno ponovno pregledati stanje obremenjenosti prebivalstva v občini Semič in ugotoviti morebitne učinke PCB-jev na zdravje ljudi ter napraviti oceno tveganja za zdravje ljudi. Za izvedbo ocene tveganja potrebujemo poleg podatkov o nevarnosti PCB-

jev tudi podatke o izpostavljenosti. Za izdelavo ocene izpostavljenosti je smotno – poleg izračunov na podlagi obremenjenosti živil in drugih segmentov okolja – opraviti tudi meritve koncentracij v bioloških vzorcih: krvi/serumu, materinem mleku in mlečnih zobeh.

#### 6. VIRI

1. Perharič, L., 2002, Toksikologija. v Markota M (ur) Zdravje v Sloveniji v 2001. IVZRS, Ljubljana, str. 78-9.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Polychlorinated biphenyls (Update). US Department for Health and Human Services. Atlanta, 2000.
3. Harlander D in Miljavac B. Posledice vpliva PCB na okolje v Beli krajini 2005. Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Zaključno poročilo št. 421-43/05. Novo mesto, 2005.
4. Polič S, Leskovšek H, & Horvat M. PCB Pollution of the Karstic Environment (Krupa River, Slovenia). *Acta Carsologica* 2000, 29, 141-52.
5. Fazarinc A, Dodič-Fikfak M, Pečavar A in sod. Ocena zdravstveno ekoloških razmer na območju občin Metlika in Črnomelj v Beli Krajini v zvezi z ekološko obremenitvijo s polikloriranimi bifenili. Univerzitetni zavod za zdravstveno in socialno varstvo. Ljubljana, 1992 (Raziskovalna naloga).
6. Brumen S, Medved M, Vončina E in sod. A case of polychlorinated biphenyl contamination of water and sediment in the Slovenian karst region (Yugoslavia). *Chemosphere* 1984.
7. Harlander D. Onesnaženje reke Krupe in okolice s polikloriranimi bifenili. *Zdrav. Vestn.* 1986, 55, 137-9.
8. Črnivec R, Arnerič N, Dolenc A in sod. Ocena zdravstvenega stanja in zdravstvene ogroženosti prebivalcev vasi Krupa, Praprot, Stranska vas, Moverna vas, Vinji vrh, Brstovec na osnovi specialnega zdravstvenega pregleda. Univerzitetni inštitut za medicino dela prometa in športa, Ljubljana, 1986 (Raziskovalna naloga).
9. Jan J in Tratnik M. Polychlorinated Biphenyls in Residents around the River Krupa, Slovenia, Yugoslavia. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1988, 41, 809-14.
10. Zupančič-Kralj L in Jan J. PCB, PCN, and CBz concentrations and patterns in the environment of Bela Krajina. *Acta Chim Slovenica* 1994, 41(4), 447-56.
11. Pompe-Kirn V in Primic-Zakelj M. Pogostnost rakavih bolezni na območju občine Črnomelj v letih 1968-1977 in 1978-1987. *Zdrav Vestn* 1992, 61, 399-401.
12. Jan J in Vrbic V. Polychlorinated biphenyls cause developmental enamel defects in children. *Caries Res* 2000, 34, 469-73.
13. Erickson MD. Introduction: PCB Properties, Uses, Occurrence, and Regulatory History. V Robertson LW in Hansen LG. *PCBs Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects*. The University Press of Kentucky, Lexington, 2001.
14. [http://www.ec.gc.ca/pcb/destructionleng/44\\_e.htm](http://www.ec.gc.ca/pcb/destructionleng/44_e.htm)
15. Pliškova M, Vondracek J Fernandez Canton R in sod. Impact of Polychlorinated Biphenyl Contamination on Estrogenic Activity in Human Male Serum. *Environ Hlth Perspec* 2005, 113 (10), 1277-84.
16. [http://ec.europa.eu/research/quality-of-life/ka4/pdf/report\\_pcbrisk\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/quality-of-life/ka4/pdf/report_pcbrisk_en.pdf)
17. Trnovec T, Bencko V, Langer P in sod. COMPARE and PCB-RISK Project: Integrated Risk Assessment of PCBs, their metabolites and halogenated flame retardants. Study design, objectives, hypotheses, main findings, rationale of future research. *Organohalogen Comp* 2004, 66, 3573-80.
18. Langer P, Tatjakova M, Kocan A in sod. From naturally occurring goitrogens to the effects of anthropogenic endocrine disruptors on the thyroid in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2003, 104(3), 101-7.
19. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC et al. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet* 2000, 356, 1240-1.
20. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001; 358: 1602-7.
21. Sovcikova E, Trnovec T, Kocan A in sod. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of neuropsychic functions in school children. *Life Sciences* 2004. Book of Abstracts and Programme, Nova gorica, 2004, str. 238.
22. Jan J, Sovcikova E, Kovrizhnykh I in sod. Developmental enamel defects of deciduous teeth in children exposed to PCBs. *Life Sciences* 2004. Book of Abstracts and Programme, Nova gorica, 2004, str. 173.
23. International Programme on Chemical Safety. Principles for the assessment of risk to human health from exposure to chemicals. *Environmental Health Criteria* 210. WHO, Geneva, 1999.
24. European Commission. Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances, Part I.
25. Inoue K, Harada K, Takenada K in sod. Levels and Concentration Ratios of Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Diphenyl Ethers in Serum and Breast Milk in Japanese Mothers. *Env Hlth Persp* 2006, 114, 8, 1179-85.