

# Dioksini i spojevi slični njima

---

**Bekić, Antonija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:959363>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-05**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku  
Odjel za kemiju  
Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Antonija Bekić

Dioksini i spojevi slični njima

*Dioxins and dioxin-like compounds*

Završni rad

Mentor:

Doc. dr. sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2017.

## SAŽETAK

Dioksini i spojevi slični njima su organski spojevi, te primarno nastaju kao produkti spaljivanja otpada, ali i raznim industrijskim procesima. Radi se o vrlo toksičnim, kancerogenim spojevima koji su uz to i teško razgradivi. Upravo zbog tih karakteristika je potrebno dobro ih upoznati, a nakon toga pobuditi svijest o važnosti dobrog gospodarenja opasnim organskim kemijskim otpadom.

Ključne riječi: dioksini, spojevi slični dioksinima, toksičnost dioksina, utjecaj dioksina na zdravlje, utjecaj spojeva sličnih dioksinima na zdravlje

## ABSTRACT

Dioxins and dioxin-like compounds are organic compounds and primarily result from waste incineration, as well as various industrial processes. They are very toxic, carcinogenic compounds that are hardly degradable. This is the reason why it is necessary to know them well, and then to raise awareness of the importance of good management of hazardous organic chemical waste.

Keywords: dioxins, dioxin-like compounds, dioxin's toxicity, the effect of dioxins on health, the impact of dioxin-like compounds on health

## Sadržaj

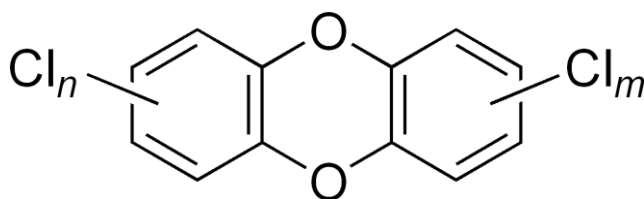
1. Uvod.....	1
2. Fizikalna i kemijska svojstva dioksina.....	2
3. Izvori i proizvodnja dioksina.....	5
4. Toksičnost .....	8
4.1. Mehanizam toksičnosti.....	8
4.2. Toksičnost kod ljudi.....	8
4.3. Toksičnost kod životinja .....	9
4.4. Procjena rizika.....	10
5. Utjecaj na zdravlje.....	11
5.1. Utjecaj na respiratorni sustav .....	12
5.2. Utjecaj na kardiovaskularni sustav.....	13
5.3. Dermalni učinci.....	14
5.4. Utjecaj na endokrini sustav .....	15
5.5. Utjecaj na imunološki sustav.....	15
5.6. Utjecaj na neurološki sustav.....	17
5.7. Utjecaj na reproduktivni sustav.....	18
5.8. Razvojni efekti .....	19
5.9. Genotoksični efekti .....	19
5.10. Kancerogenost.....	20
6. Toksikokinetika.....	21
7. Metabolizam djelovanja .....	22
8. Sudbina u organizmu.....	24
9. Prisutnost u okolišu i bioakumulacija .....	25
10. Metode reduciranja toksičnog efekta .....	27
11. Metode istraživanja .....	29
12. Kontroverzije.....	30
13. Poznate nesreće .....	31
13.1. Agent Orange .....	31
13.2. Nesreća u Sevesu.....	32
13.3. Nesreće zbog trovanja hranom.....	34
14. Zaključak.....	36
15. Popis literature .....	37

## **1. Uvod**

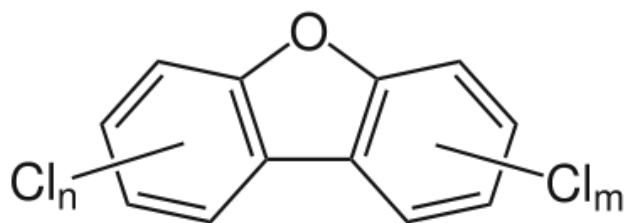
Dioksini su poliklorirani organski spojevi ili poliklorirani dibenzo-p-dioksini (PCDD) koji nastaju izgaranjem organskih tvari (spaljivanjem otpada). U nekim slučajevima nastaju pri erupcijama vulkana i u šumskim požarima. Radi se o vrlo otrovnim spojevima za koje mnogi znanstvenici tvrde da su najtoksičniji postojeći spojevi za čovjeka. Spojevi slični njima slični su im po mnogobrojnim svojstvima, te se zato zajedno proučavaju, a oni su: poliklorirani dibezofurani (PCDF), poliklorirani bifenili (PCB), poliklorirani difenil eteri, poliklorirani naftaleni i drugi. Ovaj rad nakon kratkog povijesnog pregleda sadrži i pregled toksičnih svojstava dioksina i spojeva sličnih njima, te vezano uz to predstavljene primjere kako oni utječu na zdravlje ljudi i životinja. Također je opisana toksikokinetika i sami mehanizam djelovanja dioksina kako bi svi utjecaji bili jasniji. Svojstvo dioksina da su topljivi u mastima već nešto govori o njihovoj sudbini u organizmu koja ima nekoliko smjerova. A nakon izloženosti dioksinima potrebno je poznavati i načine njihova uklanjanja ili ublažavanja toksičnih efekata, kako u čovjeku, tako i u okolišu. Stoga je vrlo važno shvatiti njihovo „kruženje“ u prirodi čiji zaključci dovode do povećavanja opreza i boljih kontrola svih segmenata koji mogu uključivati dioksine ili spojeve slične njima. Iako se pazilo na što manju izloženost njima u bilo kojem obliku, dolazilo je do različitih nesreća koje su izazvale i ozbiljnije posljedice na ljude, životinje i okoliš. Dioksini i spojevi slični njima su iznimno opasne tvari te je neopisivo važno dobro zbrinjavanje kemijskog organskog otpada čijim izgaranjem oni najviše nastaju.

## 2. Fizikalna i kemijska svojstva dioksina

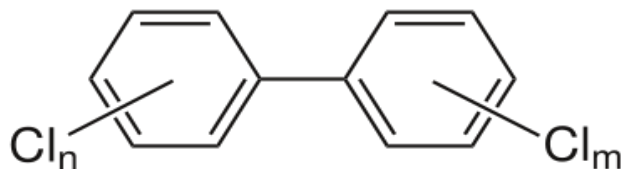
Dioksini ili poliklorirani dibenzo-p-dioksini (CDD od eng. *chlorinated dibenzo-p-dioxins*) su skupina od 75 strukturno vrlo sličnih organskih spojeva, uključujući poznati 2,3,7,8-tetraklordibenzo-p-dioksin (kasnije TCDD) [1]. Obitelj CDD-a je podijeljena u osam skupina na temelju vezanih atoma klora u spoju. Prikazuju se kao na Slici 1. Skupine s jednim atomom klora nazivaju se mono-klorirani dioksin(i). One s dvije do osam atoma klora nazivaju se di-klorirani dioksini (DCDD), tri-klorirani dioksini (TrCDD), tetra-klorirani dioksini (TCDD), penta-klorirani dioksini (PeCDD), heksa-klorirani dioksini (HxCDD), hepta-klorirani dioksini (HpCDD) i okta-klorirani dioksini (OCDD). Klorov atom može biti vezan na bilo koje od osam mjesta na molekuli dioksina. Iz naziva svakog dioksina može se vidjeti broj i pozicija na kojoj je atom klora. Na primjer, dioksin s četiri atoma klora na pozicijama 2, 3, 7 i 8 naziva se 2,3,7, 8-tetraklorodibenzo-p-dioksin ili 2,3,7,8-TCDD. Upravo taj spoj je jedan od najviše toksičnih dioksina za sisavce i zbog toga dobiva najveću pažnju znanstvenika [2]. Na temelju toksičnosti sličnoj TCDD-u, skupine ostalih halogeniranih aromatskih spojeva poznate su kao spojevi slični njima [1, 2]. Oni uključuju PCDF-ove (Slika 2), PCB-ove (Slika 3), poliklorirane difenil etere, poliklorirane naftalene i druge. Bromirani i kloro-bromo oblici ovih spojeva također mogu biti spojevi slični dioksinima [1]. Još jedan primjer dioksina je 1,4-dioksin (Slika 4), poznat i kao *o*-dioksin [1].



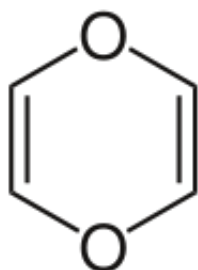
Slika 1: PCDD [3]



Slika 2: PCDF [4]



Slika 3: PCB [5]



Slika 4: 1,4-dioksin [6]

U čistom obliku, dioksini su bezbojne krutine ili kristali. Dospijevaju u okoliš kao smjese koje sadržavaju različite komponente i nečistoće. Tako se povezuju s pepelom, tlom ili bilo kojom površinom s visokom koncentracijom organskog sadržaja, kao na primjer s lišćem. U zraku i vodi pronalaze se u parama ili u otopljenom stanju, ovisno o količini čestica, temperaturi i drugim čimbenicima okoliša. 2,3,7,8-TCDD je bez mirisa, a mirisi ostalih dioksina su nepoznati [2].

Pripadnost spomenutih spojeva u istu skupinu opisana je biološki: spojevi slični dioksinima proizvode slične toksične efekte koji su izazvani sličnim mehanizmima. Ključni korak u pretpostavljanju mehanizma je vezanje spojeva sličnih dioksinima na protein receptora AHR (od eng. *aryl hydrocarbon receptor* ili receptor arilnih ugljikovodika). Planarni oblik molekule omogućava vezanje receptora, kao i relativni potencijal (koji u velikoj mjeri ovisi o svojoj „upornosti“ i koliko dobro se uklapa u receptor). TCDD veže AHR receptor s vrlo velikim afinitetom i iznimno jako. Druge planarne molekule približno iste veličine i oblika, uključujući polihalogenirane dibenzo-p-dioksine i dibenzofurane, gotovo jednako dobro odgovaraju receptoru te su vrlo aktivne. Iako se određene vrste PCB-



a slabo vežu na receptor, njihovo obilje u okolišu ih čini važnima. PCB s klorom u položaju koji sprječava molekulu u planarnom položaju da se veže na receptor ne ubraja se u spojeve slične dioksinima, po njihovom biološkom efektu. Samo neki od PCB-a mogu imati sličnu toksičnost, ali je pokazuju kroz različite mehanizme [1].

### 3. Izvori i proizvodnja dioksina

Poznato je da se dioksini pojavljuju prirodno, no nastaju i ljudskim djelovanjem. Svi prirodno proizvedeni nastaju nepotpunim izgaranjem organskog materijala kod šumskih požara ili vulkanskih aktivnosti. U industrijskoj proizvodnji namjerno ga proizvode samo u malim količinama za istraživačke svrhe. Većina dioksina nastaju kao neželjeni produkti spaljivanja i izgaranja industrijskog, komunalnog i otpada iz domaćinstva [2].

Masovna industrijska proizvodnja spoja sličnog dioksinu, polikloriranog naftalena započela je već tijekom I. svjetskog rata. Proizvodnja PCB-a slijedi u ranim dvadesetim godinama 20. stoljeća. Toplinska i kemijska stabilnost PCB-a, među ostalim svojstvima, doveli su do njihove raširene upotrebe u transformatorima, kondenzatorima, prijenosu topline i hidrauličkim tekućinama, kao i u papiru za kopiranje, plastifikatorima, te brojnim drugim stvarima. Problemi u okolišu i zdravstveni problemi doveli su do ograničenja u njihovoj industrijskoj proizvodnji, ali tek desetljeća kasnije. U međuvremenu, oko 650 000 tona je proizvedeno u Sjedinjenim Američkim Državama i oko 1,5 milijuna tona u cijelom svijetu. Procjenjuje se da je oko 20 do 30% toga iznosa dospjelo u okoliš. Ostaci su još uvijek u skladištima ili u upotrebi pri proizvodnji kondenzatora i transformatora [1].

Nasuprot tome, PCDD i PCDF su neželjeni nusproizvodi. Znanje o njima, znatno je povećano, počevši identifikacijom TCDD-a kao neželjenog nusprodukta u proizvodnji određenih triklorfenola i herbicida, posebno pojavom Agent Orangea o kojemu će biti riječi kasnije. Klorirani PCDD i PCDF nastaju tijekom proizvodnje iz pentaklorfenola, koji se još uvijek koristi u SAD-u. Pri zagrijavanju PCB-a na točno određenim uvjetima temperature i tlaka, pojavljuju se niske razine PCDF-a. Taj fenomen objašnjava Yusho i Yucheng tragedije, gdje je ulje za kuhanje bilo kontaminirano PCB-om. Poznato je također da je došlo do brojnih incidenata koji uključuju zapaljenje transformatora i kondenzatora, te do zagađenja belgijske hrane 1999. godine.

Neko vrijeme se smatralo da dioksini nastaju samo iz nekoliko kemikalija, no to ipak nije bilo tako. 1977. su otkriveni u pepelu spalionice otpada. Nije bilo poznato u početku je li se radilo o emisiji neizgorjelih PCDD-a i PCDF-a u gorivu, formiranih iz kloriranih organskih preteča ili nastalih novom sintezom. Na temelju letećeg pepela organskih komponenata, zaključeno je da su PCDD i PCDF nastali kao ispušni plinovi ohlađeni u uređaju za kontrolu onečišćenja peći i onečišćenja zraka. Uskoro je potvrđeno testovima spaljivanja u Kanadi, da je malo ili ni malo PCDD-a i PCDF-a pronađenih u plinovima koji napuštaju peći, a otkriveni su u spremnicima za hlađenje plinova. Laboratorijske studije pokazuju značajno formiranje na oko 300 °C. Niz američkih spalionica opremljeno je

elektrostatskim taložnicima te na ovim temperaturama postaju veliki izvori dioksina: izlaze u rangu od oko 1 kg godišnje prema TCDD ekvivalentu (TEQs<sup>1</sup>). Postavljeni su različiti mehanizmi reakcija sinteze ovih spojeva, te u tim reakcijama metali imaju važnu ulogu. I organski i anorganski izvori klora mogu doprinijeti formiranju PCDD-a i PCDF-a. Iako nedvojbeno postoji povezanost između ukupnih emisija ovih spojeva i razina klora u gorivu, priroda tog odnosa još uvijek nije u potpunosti poznata [1].

Takvi rezultati upućuju na to da svi spojevi slični dioksinima mogu nastati tijekom gotovo svakog procesa izgaranja spojeva u kojima je prisutan klor. Ova ideja predložena je u knjizi 'Trace chemistry of fire hypothesis', u kojoj stoji da je formiranje PCDD-a prirodna posljedica izgaranja. To je dovelo do tvrdnje, da su šumski požari i drugi neindustrijski izvori potencijalno vrlo značajni ili čak najveći izvori dioksina. Međutim, ova tvrdnja je u suprotnosti s brojnim razmatranjima. Razine PCDD-a i PCDF-a su veće kod osoba koje žive u industrijaliziranim zemljama nego kod osoba u manje industrijaliziranim zemljama. Tako su na primjer, razine proučavanih spojeva kod drevnih mumija i 100 do 400 godina smrznutih tijela daleko niže od onih trenutno pronađenih u prosječnom stanovniku neke industrijalizirane zemlje. Iako tragovi PCDD-a i PCDF-a mogu biti prisutni u predindustrijskim putevima, trenutne razine predstavljaju ogroman porast nad tim niskim vrijednostima [1].

U Sjevernoj Americi, dramatično povećanje PCDD-a i PCDF-a u sedimentima jezera odgovara počecima velike industrijske 'kemije klora', odnosno izgaranja spojeva klora u periodu 1920.-1940. Koncentracije PCDD-a i PCDF-a pohranjene u uzorcima raslinja i tla iz Ujedinjenoj Kraljevstva, povećale su se na prijelazu stoljeća, a razlog tomu je napredni razvoj industrijskih procesa u toj zemlji. Spaljivanjem ugljena nastaju niske razine PCDD-a i PCDF-a. Moguće je da relativno visoke razine sumpora u ugljenu inhibiraju formiranje PCDD-a/PCDF-a. Britanski uzorci tla i vegetacije iz sredine devetnaestog stoljeća reflektiraju čak i raniju industrijsku aktivnost. Tako Leblanc proces za dobivanje lužina predstavlja preteču moderne kemije industrijskog klora, odnosno prvu raširenu primjenu u Velikoj Britaniji u tom trenutku [1].

PCDD i PCDF se oslobađaju kad se spaljuju druga goriva koja sadrže klor, uključujući kemijski otpad, bolnički otpad i otpad iz otpadnih voda. Spojevi koji sadrže dioksine teško se uništavaju u spalionicama otpada kao što se nekad tvrdilo, pretpostavlja se

---

<sup>1</sup> *Toxic Equivalents* ili TEQs predstavlja udio mase otrovnih komponenata iz smjese dioksina; TEF ili *Toxic Equivalency Factor* označava toksičnost dioksina i spojeva sličnih njemu u odnosu na 2,3,7,8-TCDD, kao spoj s maksimalnom toksičnošću

da je to zbog resinteze. Ispušni plinovi automobila koji nastaju izgaranjem olovnog benzina, sadrže i klorirane i mješovite halogenirane dioksine i dibenzofurane, koje izlučuju etilen dikloridi i etilen dibromidi koji se koriste kao sakupljači olova. Puno manja razina PCDD-a i PCDF-a je pronađena u ispušnim plinovima iz vozila s bezolovnim benzinom, koji vjerojatno održava nisku razinu klora u tom gorivu [1].

Također se mogu proizvesti iz određenih vrsta obrade metala, kao što je paljenje metalnog otpada (bakreni kabel presvučen PVC – plastičnom izolacijom). Ostali izvori uključuju taljenje aluminija, proizvodnju magnezija i nikla, te željeza i čelika i topljenje taloga. U svim ovim procesima koristi se klor u različitim oblicima [1].

Dioksini, ali pretežito 2,3,7,8-TCDD mogu biti proizvedeni tijekom izbjeljivanja klorom koristeći kašu i papir. Također se javljaju kao onečišćenja u procesu proizvodnje kloriranih organskih kemikalija, kao što su klorirani fenoli. 2,3,7,8-TCDD je sporedni produkt koji nastaje za vrijeme proizvodnje 2,4,5-triklorfenola (2,4,5-TCP). 2,4,5-TCP je korišten za proizvodnju heksaklorofena (koristi se za ubijanje bakterija) i herbicida 2,4,5-triklorofenoksiotene kiseline (2,4,5-T) [1].

Postoje još neki primjeri i izvori, ali bitno je naglasiti da dioksine mogu stvoriti gotovo sve industrije vezane za kemiju klora, u bilo kojem trenutku proizvodnje, uporabe ili zbrinjavanja [1]. Nastaju izgaranjem organskih tvari, organskih ostataka pri spaljivanju otpada, ali i kao nusprodukt u kemijskim procesima u organskoj kemijskoj industriji. Osim što su nusprodukt industrijskih procesa, mogu biti i proizvod prirodnih procesa poput vulkanskih erupcija i šumskih požara. Dioksini su neželjen proizvod taljenja, izbjeljivanja te proizvodnje nekih herbicida i pesticida. Najveći uzročnik onečišćenja okoliša dioksinom svakako su spalionice otpada [7]. Najveći izvori pronalaze se u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Japanu, Australiji i nekim Europskim zemljama, a posljedica su spaljivanja otpada [1]. U kasnijim odlomcima bit će više riječi o situaciji danas, te pokušajima zbrinjavanja i smanjenja emisije dioksina i spojeva sličnih njima.

## 4. Toksičnost

### 4.1. Mehanizam toksičnosti

Toksični učinci dioksina se mjere u odnosu na TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin), najštetniji i najbolje istražen predstavnik svoje grupe spojeva. Njegova toksičnost se temelji na interakciji sa specifičnim unutarstaničnim proteinom, AHR. AHR je faktor transkripcije, koji ju pojačava, što utječe na druge regulacije proteina [8-10]. Vežanje TCDD-a na AHR stimulira citokrom P450 koji razgrađuje toksične spojeve, no mnoge od njih zapravo čini još toksičnijima [11]. Iako afinitet dioksina i spojeva sličnih njima na ovaj receptor ne može u potpunosti objasniti sve njihove toksične učinke, kao što su imunotoksičnost, utjecaj na endokrini sustav, te stvaranje tumora, toksični odgovori ovise o dozi i rasponu koncentracija. Najveći problem koji navodno stvaraju dioksini, rak, također dovodi do rasprava i nesigurnosti o njihovoj pravoj ulozi u toj priči [2].

Istraživanja pokazuju da se aktivnošću dioksina oštećuje endokrini sustav u tijelu, kao funkcija aktiviranja AHR-a, pri čemu štitnjača pokazuje najveću osjetljivost. Vrlo je bitno da TCDD, uz ostale PCDD-ove, PCDF-ove, i njima slični PCB-ovi nisu izravni agonisti niti antagonisti hormona, te nisu aktivni u testovima koji prate njihovu aktivnost (CALUX = *Chemical Activated LUciferase gene eXpression*). Isto tako je pokazano da dioksini i slični spojevi nemaju za izravnu karakteristiku mutagenost ili genotoksičnost [2]. Glavna uloga kod raka zapravo je njegova promocija. Mutageni učinci utvrđeni su za neke manje klorirane kemikalije kao što je 3-klorodibenzofuran, koji nije agonist AHR-a [12].

### 4.2. Toksičnost kod ljudi

Na temelju proučavanja na životinjama dioksini se smatraju vrlo otrovnima, te se smatra da uzrokuju reproduktivne i razvojne probleme, oštećuju imuno sustav, ometaju rad hormona i uzrokuju rak (Tablica 1) [13]. Najbolji dokaz su klorakne. Klorakne su pojave na koži poput erupcije mitesera i cista, povezane s prekomjernim izlaganjem halogeniranim aromatskim spojevima (klorirani dioksini i dibenzofurani). Najčešće se pojavljuju na obrazima, iza ušiju, te na području pazuha i prepona. Čak i kod otrovanja ogromnim dozama TCDD-a, jedini simptomi koji se uvijek pojavljuju su klorakne i amenoreja<sup>2</sup> [14]. U brojnim istraživanjima, prisutni su mnogi simptomi, ali i velik broj kemikalija kojima su ljudi bili izloženi. Stoga je i dokaz samih dioksina kao uzročnika nekog simptoma bio vrlo težak. Najčešća oštećenja

---

<sup>2</sup> izostanak menstruacije

kod odraslih osoba su bila oštećenja jetre i promjene metabolizma hema, razine lipida u serumu, funkcije štitnjače, dijabetes te imunološki učinci [15].

Razvojni učinci mogu biti puno važniji od ostalih učinaka na odrasle osobe. Misli se na poremećaje razvoja zubi [16] i spolnog razvoja [17]. Katastrofa Seveso je jedan od primjera navedenih poremećaja, o kojoj će kasnije biti govora, a primarno je prikazan utjecaj na broj spermija i njihovu pokretljivost, ovisno je li osoba bila izložena dioksinima prije ili nakon puberteta [2]. Utjecaj dioksina na trudnice također je poznat i ima suptilne učinke na dijete u njegovom kasnijem životu, a uključuje promjene funkcije jetre, razine hormona štitnjače, razine bijelih krvnih stanica i smanjenje inteligencije [18]. Jedan od najtežih oblika bolesti, rak, može se pojaviti na sto puta nižoj razini dioksina od uobičajene koja se povezuje s uzrokovanjem raka.

#### 4.3. Toksičnost kod životinja

Simptomi koji su povezani s toksičnim djelovanjem dioksina na životinje, vrlo su opsežni, pa i dobro opisani. Akutna izloženost pojedinačnim visokim dozama dioksina uključuje gubitak simptoma. Tipično odgođena smrt životinje odvija se u razdoblju od 1 do 6 tjedana. Kako je već spomenuto, većina istraživanja se i u ovome slučaju provode upotrebom 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksina [2].

Letalna doza (LD50) TCDD-a jako varira između vrsta, s najistaknutijom razlikom između naizgled sličnih vrsta, hrčka i zamorca. Oralna LD50 za zamorce je niža od 0,5 do 2 µg/kg tjelesne težine, dok je oralna LD50 za hrčka od 1 do 5 mg/kg tjelesne težine. Zaključuje se da su razlike ogromne kod različitih mišjih ili štakorskih vrsta te se uočavaju razlike u akutnoj toksičnosti čak i do tisuću puta. Patološki nalazi pokazuju oštećenja na jetri, timusu i drugim organima [19].

Kao i kod ljudi, neke kronične izloženosti mogu biti štetne na puno nižim razinama, osobito u određenim fazama razvoja, kao što su fetalna, neonatalna i pubertetska faza [20]. Oštećenja pri poremećaju razvojnih čimbenika su rascjep nepca, hidronefroza<sup>3</sup>, poremećaji u razvoju zuba i spolnih karakteristika, te endokrini problemi. U Tablici 1 se nalazi pregled različitih utjecaja na zdravlje životinja.

---

<sup>3</sup> začepljenje mokraćnog sustava

Tablica 1: Usporedba djelovanja na zdravlje različitih vrsta živih bića izloženih dioksinima i spojevima sličnim njima [2]

UTJECAJ	ČOVJEK	MAJMUN	ŠTAKOR	MIŠ	HRČAK	PAS	ZEC	ZAMORAC	KANADSKA KUNA
akutna smrtnost	-	+	+	+	+	+	+	+	+
hepatotoksičnost	+	+	+	+	NZ	NZ	NZ	+	+
sindrom "gubljenja"	**	+	+	+	+	NZ	NZ	+	+
klorakne	+	+	NZ	+	NZ	NZ	+	NZ	NZ
imunotoksičnost (atrofija timusa)	NZ	+	+	+	+	NZ	NZ	+	NZ
reproduktivna toksičnost (pobačaj)	**	+	+	+	NZ	NZ	+	+	NZ
razvojna toksičnost (fetalna toksičnost i/ili smrtnost)	**	+	+	+	+	NZ	+	+	NZ
rak	+	NZ	+	+	+	NZ	NZ	NZ	NZ

+ = uočeno; - = nije uočeno; \*\* = neki utjecaju su vidljivi, no zbog datumskog ograničenja nisu dobiveni zaključci; NZ = nije zabilježeno

#### 4.4. Procjena rizika

Varijabilnost i neizvjesnost odnosa doze i odgovora dioksina u smislu toksičnosti, kao i njihove sposobnosti da se biološki nakupljaju, dovode do iznosa za dozvoljeni dnevni unos (TDI = *tolerable daily intake*) dioksina koji je vrlo nizak i iznosi od 1 do 4 pg/kg tjelesne težine dnevno, odnosno  $7 \cdot 10^{-11}$  do  $2,8 \cdot 10^{-10}$  g na osobu od 70 kg dnevno. Navedene brojke osiguravaju javnu sigurnost. Konkretno, TDI je procijenjen na temelju sigurnosti djece rođene od majki, koje su bila izložena tijekom cijele trudnoće dozvoljenoj količini dioksina [1]. Logično je zaključiti da bi TDI za ostale skupine ljudi mogao biti veći. Najveći broj različitih procjena doveo je do zaključka da se radi o kancerogenosti. S obzirom na nedovoljno istražene mehanizme toksičnosti, teško je procijeniti pouzdanost procjene rizika dobivanja raka, no daljnja istraživanja bi to trebala poboljšati [21].

## 5. Utjecaj na zdravlje

Kako je na početku spomenuto, dioksini su zapravo klorirani organski spojevi (ugljikovodici) koji se sastoje od benzenskih prstena povezanih različitim mostovima. Tu skupinu čini 75 strukturno sličnih spojeva od kojih su: 2 monoklorodibenzo-p-dioksina (MCDD), 10 diklorodibenzo-p-dioksina (DCDD), 14 triklorodibenzo-p-dioksina (TrCDD), 22 tetraklorodibenzo-p-dioksina (TCDD), 14 pentaklorodibenzo-p-dioksina (PeCDD), 10 heksaklorodibenzo-p-dioksina (HxCDD), 2 heptaklorodibenzo-p-dioksina (HpCDD) i 1 oktaklorodibenzo-p-dioksin (OCDD). Od svih njih, sedam 2,3,7,8-klor supstituiranih izomera su najučinkovitiji, a 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (2,3,7,8-TCDD) je jedan od najotrovnijih i najviše proučavanih spojeva. TCDD često nazivaju i samo dioksin, upravo zbog česte upotrebe u popularnoj literaturi. Spojevi slični dioksinima kao PCDF, PCB, poliklorirani difenil eteri, poliklorirani naftaleni imaju slična strukturna i toksikološka svojstva kao dioksini, te tako i slične posljedice na zdravlje [2].

Ograničeni su podaci o utjecajima dioksina na zdravstveno stanje ljudi i ostalih živih bića, no ipak ih ima. Na temelju istraživanja izloženih ljudi poznati su utjecaji na različite dijelove ljudskog organizma (imunološki, neurološki, reproduktivni sustav,...) a poznati su genotoksični i kancerogeni učinci. Podaci se proučavaju na temelju izloženosti dioksinima: akutna (14 dana ili manje), srednja izloženost (15-364 dana) i kronična (365 dana ili više) [2].

U nastavku će biti riječi o istraživanjima na populaciji ljudi koji su bili izloženi prekomjernim razinama dioksina i srodnih spojeva na mjestu u kojem žive ili rade. Uz navedeno, ukratko će biti dani primjeri istraživanja o utjecaju na životinje i njihove sustave u organizmu. Budući da su neke činjenice onemogućile tumačenje podataka o zdravstvenim učincima (nepotpuni podaci o izloženosti, mali broj sudionika i nepoznate doze), često su korišteni zamjenski izvori pomoću kojih je bilo moguće identificirati potencijalno izložene populacije i razinu izloženosti. Zamjenski izvori, odnosno predmet proučavanja su bile klorakne (pojava na koži koja upućuje na veliku izloženost), zatim izloženost fenoksi herbicidima koji sadrže 2,3,7,8-TCDD, te ljudi koji žive u blizini mjesta gdje je moguća slučajna emisija dioksina i srodnih spojeva ili u područjima s dioksinima kontaminiranim tlom [2].

Posljedica izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u u profesionalnom okruženju ili iz okoliša, opisana je u nekoliko istraživanja, no vrlo je malo preciznih informacija o razini izloženosti. Za neke skupine ljudi, kojima je iz lipida u krvi uzet uzorak TCDD-a neposredno nakon



izlaganja ili je uzorak pohranjen zamrznut, bilo je moguće analizirati preciznije. U drugim ispitivanjima, izvorna razina TCDD-a u krvi određivana je na temelju razine TCDD-a izmjerene u novijim uzorcima, uzevši u obzir vrijeme između izloženosti i prikupljanja uzoraka krvi, te poluživot TCDD-a u serumu [2]. Opisi o najvećim nesrećama u Sevesu, Italija i pri operaciji Ranch Hand za vrijeme Vijetnamskog rata bit će predstavljeni u posebnom dijelu ovoga rada.

### 5.1. Utjecaj na respiratorni sustav

Kao i većina, nedovoljno je objašnjen, no postoje primjeri na temelju kojih se mogu zaključiti neke činjenice. Efekti akutne, masovne izloženosti TCDD-u kod radnika u jednoj nesreći u Njemačkoj izazvale su bronhitis i laringitis, kasnije i teže probleme s plućima. Tako je u skupinama koje su bile profesionalno izložene pronađena smanjena funkcija pluća kod pušača u odnosu na nepušače, ali 10 godina nakon proizvodnje herbicida koji sadrže TCDD što su pokazali i istražili znanstvanici Suskind i Hertzberg, 1984 [2]. Za razliku od prethodno spomenutog, znanstvenik Calvert i njegovi suradnici nisu pronašli takvu razliku unutar skupine od 281 radnika zaposlenih 15 godina ranije u proizvodnji NaTCP-a, 2,4,5-T estera, heksaklorofena i drugih. Uočili su da je koncentracija TCDD-a u krvnim lipidima 220 ppt kod izloženih radnika, dok je kod referentnih ona bila 7 ppt, te nisu našli povezanost profesionalne izloženosti s bronhitisom i ostalim plućnim bolestima. Calvertov zaključak je bio da je do te razlike u rezultatima došlo zbog činjenice da su radnici iz studije Suskinda i Hertzberga u prosjeku stariji 10 godina od kontroliranih uvjeta i potencijalno su bili izloženi 2,4,5-T-ovoj kiseloj prašini [2].

Na temelju opisanih istraživanja, može se zaključiti da akutna izloženost visokim koncentracijama dioksina može uzrokovati respiratorne probleme kao odgovor na iritaciju gornjih dišnih puteva, no jasno je dokazano da dišni putevi nisu cilj toksičnosti 2,3,7,8-TCDD-a [2].

Ozbiljni utjecaji na respiratorni sustav promatrani su kod majmuna koji su umrli pri izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u. Došlo je do pojave krvarenja iz nosa kod rhesus majmuna izloženih dozi 0,1 g/kg na dan, 3 dana u tjednu, 3 tjedna. Već pri oralnom uzimanju 0,011 g/kg na dan kroz 9 mjeseci došlo je do ugibanja majmuna određene vrste. Bolesti respiratornog sustava se javljaju i kod štakora već pri dozi 0,1 g/kg na dan u hrani, no većinom su bili posljedica izloženosti inhalacijom [2].

## 5.2. Utjecaj na kardiovaskularni sustav

Velik broj ranijih podataka prikupljenih u istraživanjima pokazuju da izlaganje dioksinima ne utječe na kardiovaskularni sustav. Nakon spajanja rezultata zdravstvenih istraživanja o izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u, uočeno je da je od 226 potencijalno izloženih radnika od 1948. do 1969. u proizvodnji 2,4,5-T-a, njih 52% dobilo klorakne. Kada je skupina ljudi s kloraknama uspoređena s radnicima bez njih (nisu ih imali zbog male izloženosti) došlo je do povećanja pojave angine i infarkta miokarda kod radnika bez klorakni [2]. Nasuprot tome, ispitivanja u West Virginiji, na radnicima koji proizvode TCP, nisu pokazala povećanja utjecaja dioksina na učestalost pojava spomenutih poteškoća [2].

Njemački znanstvenicu su 1995. utvrdili značajno povećanje smrtnosti od bolesti srca i krvožilnog sustava kod radnika izloženih TCDD-u i drugim dioksinima tijekom nesreće kompanije BASF (njem. *Badische Anilin und Soda Fabrik*), no rezultate tog istraživanja je teško objasniti [2].

Međunarodna studija koja obuhvaća 36 istraživanja iz 12 zemalja, te ukupno 21 863 radnika koji su bili izloženi herbicidima s fenoksidnom kiselinom i klorofenolima, od 1939. do 1992. otkriva porast smrtnih slučajeva uzrokovanih kardiovaskularnim bolestima. Rizik od oboljenja nije se razlikovao s obzirom na trajanje izloženosti ili vrijeme od prve izloženosti osim za one s 20 ili više godina izloženosti. No drugi znanstvenici su zaključili da je u gornjoj studiji bilo netočnih dijagnoza smrti. Primijećeno je da su mogući uzroci problema sa srcem bili i pušenje cigareta, prehrana s visokim udjelom masti, visok krvni tlak, pretilost, fizička neaktivnost i kolesterol [2].

Navedeni dokazi jesu sugestivni, no nisu uvjerljivi. Povećana smrtnost kod kroničnih srčanih bolesti promatrana je u Sevesu. Nema jasnog opisa doza ni u istraživanju posljedica nakon operacije u Vijetnamskom ratu, Ranch Hand [2].

Kod životinja se utjecaj dioksina očituje u povećanju težine srca, patofiziološkim efektima i degenerativnim promjenama, no to se pojavljuje blizu smrtonosne doze. Promatran je učinak 2,3,7,8-TCDD-a na srčane funkcije kod mužjaka Sprague-Dawley štakora 7 dana nakon pojedinačnih oralnih doza od 6,25, 25 ili 100 g/kg (blizu letalne doze). A dokazano je da su tri dnevne doze od 40 g/kg uzrokovale smanjenu brzinu otkucaja srca, smanjen krvni pritisak i povećanu aktivnost miokardijalne peroksidaze kod štakora [2].

### 5.3. Dermalni učinci

Najčešće uočena posljedica dermalnoj izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u kod ljudi su klorakne. Njih karakterizira folikularna hiperkeratoza<sup>4</sup> uz pojavu ili bez pojave cista i pustula<sup>5</sup>. Razlikuju se od adolescentnih akni, jer mogu uključiti gotovo svaku folikulu u određenom području, a uglavnom su puno neugodnije i ružnije. Klorakne se obično javljaju na licu i vratu, ali isto tako se mogu pojaviti na gornjem dijelu leđa, na trbuhu, prsima, vanjskom dijelu bedara i genitalijama. U blažim slučajevima, mogu se očistiti nekoliko mjeseci nakon prestanka izloženosti, ali u teškim slučajevima mogu biti prisutne i do 30 godina nakon početne izloženosti. Moguć je događaj da se klorakne privremeno povuku, te se ponovno pojave kasnije. Njihovo nestajanje uglavnom ostavlja ožiljke. I ostali dioksini, pa i spojevi slični njima mogu uzrokovati klorakne [2].

Brojni su primjeri nesreća s dioksinima koje su izazvale, između ostalih i dermalne probleme, ali najpoznatiji su nesreća u Sevesu, Italija, te Operacija Ranch Hand tijekom Vijetnamskog rata, o kojima će posebno biti riječ. Akutna izloženost 2,3,7,8-TCDD-u u kemijskom laboratoriju potaknula je razvoj klorakni u dvije od tri osobe unutar 8 tjedana od izloženosti. Klorakne su se pojavile i kod radnika tijekom proizvodnje herbicida koji sadrže TCDD, te nakon industrijskih nesreća na lokacijama po cijelom svijetu [2].

Dermalni učinci, osobito klorakne, najčešće su prijavljeni učinci 2,3,7,8-TCDD-a kod ljudi upravo zato jer ih je najlakše identificirati. Za određivanje razine i učestalosti izlaganja TCDD-u potrebno je imati dodatne informacije. Bitno je naglasiti da klorakne ukazuju na izloženost dioksinima, no njihov izostanak ne znači nužno da nije došlo do izlaganja dioksinima. Druge dermalne pojave uključuju hiperpigmentaciju i solarnu elastoza<sup>6</sup> [2].

Kod glodavaca i majmuna uočene su brojne promjene na koži. Na majmunima su uočena kožna oboljenja koja nalikuju kloraknama kao kod ljudi. Različite promjene uključivale su otjecanje i upaljene kapke, gubitak noktiju i gubitak dlaka s lica uz akne, a dolazile su pod utjecajem akutne izloženosti jednoj dozi od 70 g/kg. Kronično izlaganje 2,3,7,8-TCDD-u izaziva dermatitis kod miševa određene vrste pri izloženosti 0,36 g/kg na dan i amiloidozu<sup>7</sup> kod švicarskih miševa pri 0,001 g/kg na dan. Nasuprot tome, na Osborne-Mendel štakorima i B6C3F1 miševima nisu zabilježeni nikakvi dermalni učinci, nakon

---

<sup>4</sup> zadebljanje površinskog sloja kože

<sup>5</sup> Izdignute promjene na koži koje sadržavaju gnoj

<sup>6</sup> oštećenje dubljih kolagenih vlakana u koži koja imaju potpornu ulogu

<sup>7</sup> bolest u kojoj se u različitim tkivima nakuplja amiloid, neuobičajena bjelanjčevina koja se normalno ne nalazi u tijelu

izloženosti TCDD-u u dozama od 0,071 g/kg po danu i 0,3 g/kg na dan. Mužjaci i ženke Sprague-Dawley štakora su tretirani dozama: 2,6-3,8 g 1,2,3,7,8-PeDCC/kg na dan ili 10,3-15,4 g 1,2,3,4,7,8-HxCDD/kg na dan te su tijekom 13 tjedana pokazali povremen gubitak dlake i čireve u ušima, nosu, vratu, repu i stopalima [2].

#### 5.4. Utjecaj na endokrini sustav

Američki endokrinolozi su 1988. proučavali funkciju štitnjače u skupini od 18 radnika izloženih 2,3,7,8-TCDD-u zbog nesreće tijekom proizvodnje 2,4,5-T-a. U vrijeme provođenja istraživanja, 17 godina nakon nesreće svi radnici su bili zdravi. Praćeni su hormoni tiroksin (T4) i trijodotironin (T3) koje izlučuje sama štitnjača, te hormon koji stimulira štitnjaču (TSH). Bez detaljnijih opisa, objašnjeno je da ispitani subjekti nemaju dokaz disfunkcije štitnjače. Nadalje, 35-godišnja studija radnika izloženih 2,3,7,8-TCDD-u tijekom poznate nesreće u njemačkom postrojenju BASF, pronašla je značajan porast učestalosti bolesti štitnjače u usporedbi s referentnom skupinom odgovarajućih dobnih skupina [2].

Ukratko, dokazi koji su dostupni iz epidemioloških istraživanja ukazuju na to da izloženost visokoj koncentraciji dioksina može uzrokovati dugoročne promjene u metabolizmu glukoze i suptilne promjene u funkciji štitnjače [2].

Slično kao kod ljudi, istraživanja na glodavcima pokazuju da CDD-i utječu na endokrinološki sustav. Jedan od najboljih pokazatelja za to je činjenica da dolazi do smanjenja seruma T4 uzrokovanog njegovim izlučivanjem pod utjecajem dioksina. Promjene razine T3 su bile manje konzistentne. Rezultati dodatnih istraživanja ukazuju na to da TCDD može ometati lučenje i sintezu adrenokortikotropnog hormona u hipofizi [2].

#### 5.5. Utjecaj na imunološki sustav

Ograničen broj studija je ispitivao toksičnost 2,3,7,8-TCDD-a, na imunološki sustav, te je većina ovih studija pronašla potencijalne promjene kod populacije limfocita i limfoproliferativnog odgovora. Objašnjenja tih studija su ograničena nedostatkom podataka o promjenama u mjerenjima imunološkog funkcioniranja i promjenama u otpornosti na određenu bolest [2]. Na temelju evidencije o zdravstvenom osiguranju, znanstvenici su pronašli značajan porast zaraznih i parazitskih bolesti kod radnika u 35-godišnjem razdoblju nakon BASF nesreće i duge izloženosti TCDD-u. Uočeno je da je povećanje zaraznih bolesti bilo izraženije u skupini ljudi s teškim kloraknama, te značajnom razinom TCDD-a u

organizmu. Među radnicima s kloraknama došlo je do pojave crijevne infekcije, koja je povećavala infektivne bolesti. Iako rezultati ove i takvih studija upućuju na odnos izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u i povećanja rizika od infekcije, bitno je napomenuti da je razlika možda, produkt korištenja različite medicinske skrbi između radnika i referentne skupine [2].

Već spomenuti američki endokrinolozi također ispituju imunološke parametre 17 godina nakon nesreće industrijskog postrojenja koje proizvodi 2,4,5-T u Coaliteu, Engleska [2]. U vrijeme istraživanja svi su članovi promatrane skupine bili zdravi. Grupa od 15 ljudi prethodno je bila subjekt kontrole, no nije određeno mjerilo izloženosti. Skupina izloženih je imala povećan broj stanica prirodnih ubojica i koncentraciju antinuklearnih protutijela. Razine seruma imunoglobulina bile su slične između izložene i kontrolne skupine. U drugom istraživanju, nije bilo naznaka imunološke bolesti u skupini od 8 ispitanika koji su radili u postrojenju za proizvodnju TCP-a, 15 godina nakon izloženosti imali su povišene razine 2,3,7,8-TCDD-a u krvi [2]. Jedno od značajnijih promatranja pojedinaca s većom izloženošću pokazuje tendenciju nižim razinama gama globulina [2].

Ispitivani su i površinski receptori na limfocitima radnika s umjerenom izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u i ostalim CDD i CDF. Skupina se sastojala od 89 volontera koji su sudjelovali u postupku dekontaminacije kemijske tvornice u Hamburgu, Njemačka. Dobrovoljci su bili grupirani u skladu s njihovom količinom izloženosti dioksinima, odnosno njihovom koncentracijom u krvi. Zaključeno je da podaci nisu pružili dokaze o smanjenju stanica ljudskog imunološkog sustava kod osoba s umjerenom razinom izloženosti dioksinima [2]. Također je dokazano da su odrasli ljudi manje osjetljivi na izloženost dioksinima nego mladi Marmoset majmuni [2].

Iako su neke studije ukazivale na činjenicu da ne postoje konzistentni dokazi za utjecaj dioksina na imunološki sustav, problemi su uočeni kod ljudi s većom razinom izloženosti od referentnih skupina [2].

Utjecaj na subletalnu izloženost TCDD-u zajednički svim vrstama životinja koje se proučavaju je timološka atrofija. Smanjenjem limfocita dolazi do supresije imuniteta, te se pojavljuju simptomi kao što su odgođena reakcija preosjetljivosti, odbijanje transplatata kože i mutagene reakcije limfoidnih stanica. Najvjerojatnija je imunotoksičnost T-limfocita/T-stanica. No TCDD utječe i na B-limfocite, ali potrebne su veće razine izloženosti za suzbijanje humoralnog imuniteta [2].

Učinci na imunološki sustav svih proučavanih vrsta vidljivi su već pri dozama TCDD-a od 0,1 g/kg koje su daleko ispod letalne doze. Novorođene i mlade životinje su puno osjetljivije od odraslih [2].

## 5.6. Utjecaj na neurološki sustav

Simptomi intoksikacije ili opijanja uključuju lijenost, slabost u nogama, bol u mišićima, pospanost ili nesanicu, povećano znojenje, gubitak apetita, te mentalne i seksualne poremećaje koji su primijećeni kod nekoliko od 117 radnika s teškim kloraknama uzrokovanih izloženošću 2,3,7,8-TCDD-u. Kod njih su se pojavljivali neurološki simptomi u rasponu do 10 godina [2]. Slični simptomi promatrani su u tvornici triklorfenola u tadašnjoj Čehoslovačkoj, istraživanjem koje je trajalo 10-ak godina na 55 od 80 izloženih ljudi [2]. Na obdukciji radnika koji je umro, potvrđeno je oštećenje Schwannovih stanica<sup>8</sup>. Polineuropatija<sup>9</sup> i encefalopatija<sup>10</sup> su pronađene kod 7% preživjelih radnika s naglaskom da u istraživanja nije bila uključena referentna skupina. Većina pacijenata patila je od lezija donjih ekstremiteta, encefalopatija se razvijala u starijoj dobi i bila je popraćena organskim psihosindromom<sup>11</sup> zbog ateroskleroze cerebralnih arterija. Pacijenti koje je zahvatila polineuropatija nisu se oporavili tijekom 10 godina pokušaja liječenja. Slično tome, neurološki učinci kao što su periferna neuropatija, senzorna oštećenja, poteškoće pri čitanju i slično pojavili su se kod radnika izloženih 2,3,7,8-TCDD-u u industrijskoj nesreći u Njemačkoj [2].

Sveukupno, dokazi iz izvješća o slučajevima i epidemiološke studije pokazuju da je izloženost dioksinima kod ljudi povezana s pojavom simptoma oštećenja središnjeg i perifernog živčanog sustava, ali odmah nakon izlaganja. Neki slučajevi bilježe podatke da su simptomi ili učinci trajali nekoliko godina, tako kod pojedinaca 5 do 37 godina nakon izloženosti nisu otkrivene nikakve dugotrajne abnormalnosti [2].

Na temelju sljedećih istraživanja dobivene su ograničene informacije o neurološkom učinku na životinje. Najuočljiviji simptomi, smanjenje motorike, vide se kod Sprague-Dawley štakora nakon doze dioksina od 5 g/kg, gdje kasnije štakor nije uginuo i nakon 14 dnevnih doza od 2 g/kg na dan danih ženki štakora u trudnoći za procjenu razvojnih učinaka. Vrijednost NOAEL (najviša doza koja ne uzrokuje oštećenje = eng. *No Observable Adverse Effect Level*) bila je 0,01 g/kg na dan. Primjena TCDD-a na mužjake i ženke Osborne-Mandel štakora i mužjaka B6C3F1 miševa u dozi do 0,071 g/kg tijekom 104 tjedna nije rezultirala značajnijim promjenama na mozgu, leđnoj moždini ili živčanom sustavu. Isto je bilo i kod ženki B6C3F1 miševa, no pri dozi do 0,3 g/kg na dan [2].

---

<sup>8</sup> glavne glijalne stanice perifernog živčanog sustava

<sup>9</sup> naziv za upalne i degenerativne promjene perifernih živaca, osobito na krajnjim dijelovima ekstremiteta

<sup>10</sup> opći pojam koji označava bolesti mozga

<sup>11</sup> progresivna bolest usporediva s presenilnom demencijom

Iako su motorički učinci opisani kod štakora izloženih TCDD-u, neurološki sustav nije posebno ispitan. Stoga je pitanje da li dioksini izravno djeluju na živčani sustav životinja, jer to nije definirano [2].

### 5.7. Utjecaj na reproduktivni sustav

Nekoliko studija se bavilo mogućom povezanošću izloženosti 2,3,7,8-TCDD-u i reproduktivne toksičnosti kod ljudi. Zajedničko ograničenje ovih istraživanja, kao i većine svih istraživanja vezanih za dioksine i spojeve slične njima bilo je nedostatak odgovarajućih podataka o izloženosti [2].

U istraživanjima gdje je mjerena razina TCDD-a, pronađeni su različiti rezultati vezani za promjene razine hormona [2]. Isti znanstvanici na The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) pronašli su promjene u testosteronima i gonadotropima, no bile su male i nije dokazano imaju li negativan utjecaj na reproduktivni sustav [2]. Nadalje, studije koje su ispitivale ishode trudnoća izloženih majki nisu pronašle povećanje spontanih pobačaja i/ili mrtvorođenih [2]. Neki su pak zaključili da ipak dolazi do povećanja spontanih pobačaja uslijed velike izloženosti, no bez informacija o razini izloženosti, nemoguće je uspostaviti odnos između izloženosti TCDD-u i negativnih posljedica u trudnoći ili nakon nje [2].

Životinje koje su oralno izložene 2,3,7,8-TCDD-u kao posljedicu su imale probleme s reproduktivnim sustavom, uključujući smanjenje plodnosti, smanjenje razine androgena, izmijenjene cikluse estrusa<sup>12</sup> i ovulacije i drugo [2].

Između ostalog, dolazilo je do pobačaja (10 od 12) majmuna nakon jedne doze od 1 g/kg [2]. Reproductivna toksičnost je također zabilježena kod ženki koje nisu trudne. Došlo je do smanjenja u težini jajnika, brzini ovulacije i broju otpuštenih jajnih stanica kod ženki Sprague-Dawley štakora. Učinci na razine hormona također su zabilježene kod štakora [2].

2,3,7,8-TCDD je reproduktivno toksičan i za muški spol. Smanjena je težina sjemena mjehura kod Sprague-Dawley štakora nakon jednokratne doze od 4,5 g/kg, te je smanjena i razina androgena otkrivena 6 dana nakon izloženosti. Kod istih štakora uočeno je smanjenje razine serumskog testosterona i dihidrotestosterona nakon doze 12,5 g/kg TCDD-a [2].

---

<sup>12</sup> povećani spolni nagon (želja za parenjem) kod ženki sisavaca

## 5.8. Razvojni efekti

Potencijalni utjecaji 2,3,7,8-TCDD-a na razvoj živih bića ispitani su na nekoliko populacija. Ljudi su bili izloženi TCDD-u tijekom zračnog raspršivanja 2,4,5-T-a, slučajnog ispuštanja 2,3,7,8-TCDD ili njime kontaminiranih kemikalija, a uglavnom se radilo o radnicima uključenima u proizvodnju ili primjenu fenoksi herbicida ili klorfenola. U većini istraživanja, izloženost nije dovoljno dobro definirana [2].

U slijedećoj studiji stanovnici Nothlanda, Novi Zeland bili su izloženi 2,4,5-T-u tijekom zračnog prskanja, no nije bilo značajnijih promjena u ukupnom broju oštećenja rođene djece između 1973. i 1976. godine u usporedbi s učestalošću problema kod djece rođene između 1959. i 1960. godine (prije izloženosti) [2].

Rezultati raspoloživih razvojnih studija kod ljudi bili su neuvjerljivi i nepotpuni. Nedostatak podataka o izloženosti, male veličine uzorka te manjak pouzdanih podataka o povezanosti između urođenih poteškoća kod djece i samog izlaganja dioksinima uvelike ograničavaju znanstvenike da se uistinu odredi može li izlaganje dioksinu uzrokovati dugoročnije posljedice [2].

Studije na glodavcima i majmunima pokazale su da dioksini utječu na njihov razvoj. Primarni učinci uočeni na potomstvu su rascjep nepca, onemogućen razvoj reproduktivnog sustava, imunotoksičnost i smrt. Majčino mlijeko je također bilo toksično, te tako rezultiralo nepovoljnim učincima na razvoj mladunčeta. Tako su miševi često zadobivali rascjep nepca, imunološki sustav štakora i miševa je dioksinima oštećen na sličan način kao i kod ljudi, a razvoj reproduktivnog sustava je izostao zbog roditeljske izloženosti dioksinima. Kod majmuna je došlo do pojave neurobihevioralnih poremećaja [2].

## 5.9. Genotoksični efekti

Kao i kod svih ostalih učinaka podaci o genotoksičnosti kod ljudi izloženih dioksinima su ograničeni. Značajno povećanje pojave stanica s kromosomskim aberacijama i većim brojem aberacija općenito pojavilo se u fetalnim tkivima od induciranih pobačaja kod žena koje su možda bile izložene TCDD-u nakon Seveso nesreće. Rezultati citogenetske analize majčinog tkiva bili su usporedivi s onima kontrolne skupine [2]. Nadalje, nije bilo povećanja učestalosti kromosomskih aberacija kod 17 pojedinaca koji su dobili klorakne nakon nesreće [2]. Povećana učestalost aberacija pronađena je u skupini od 10 veterana u Vijetnamu [2], no u drugoj studiji, nema povećanja kromosomskih aberacija ili sestrinskih kromatida prijavljenih u Vijetnamu [2]. Niti jedno od spomenutih istraživanja nisu sadržavali točne



doze TCDD-a i sva su bila ograničena ispitivanjem izloženih skupina koje su bile relativno male [1].

Znanstvenici su posebno 1993. godine ukazali na ograničenja kao što su već spomenuti mali broj ispitanih pojedinaca, mogući utjecaj selekcije i mogućnosti da su neki utjecaji prolazni te to sve treba uzeti u obzir pri tumačenju rezultata. Svi ti uvjeti onemogućuju značajne zaključke iz gore spomenutih studija [2].

Negativni učinci dioksina očituju se i u najmanjim dijelovima organizma. Citogenске analize koštane srži nisu otkivale povećanja kromosomske aberacije kod CD-COBS štakora pri dozi TCDD-a od 1 g/kg jednom tjedno, tijekom 45 tjedana, ali se povećala učestalost tih pojava kod Osborne-Mendel štakora izloženih 4 g/kg dva puta tjedno tijekom 13 tjedana. Postoji još primjera, no jasno je da i kod životinja dioksini imaju toksičan učinak na gene [2].

#### 5.10. Kancerogenost

Na temelju istraživanja na životinjama, dioksini su dokazani kao kancerogeni, no isto tako mogu biti i ljudski kancerogeni [2]. Međunarodna agencija za istraživanje raka je klasificirala TCDD kao kancerogen 'klase 1' na temelju kancerogenosti na životinjama i ograničenih podataka o ljudima, no ostale dioksine i spojeve slične njima još nije moguće klasificirati [22]. Smatra se da prisutnost dioksina može ubrzati formiranje tumora i nepovoljno utječe na normalne mehanizme koji inhibiraju rast tumora, no pri tome ne izazivaju rak [23].

Kao i kod svih toksičnih utjecaja dioksina, teško je uspostaviti točan odnos doze i odgovora na izloženost. Nakon profesionalnih ali i slučajnih izloženosti postoje dokazi o ljudskoj kancerogenosti, te i dalje postoji puno sporova o riziku od raka pri izloženosti niskim koncentracijama [2, 22]. Brojni su primjeri i dokazi od kojih je zanimljivo da je nekim ribarima koji su bili izloženi visokim koncentracijama dioksina u tijelu dokazana smanjena smrtnost od raka [24]. Također, neki su istraživači zaključili da dioksini izazivaju napredovanje raka kroz različite mitohondrijske puteve [22].

Dokazi o specifičnosti raka za specifično mjesto su rijetki, no neki podaci upućuju na mogućnost izazivanja raka nakon izloženosti TCDD-u: sarkoma mekog tkiva, ne-Hodgkinovog limfoma ili tumora dišnog sustava. Potrebno je naglasiti da velik broj studija na ljudima nije dao adekvatan podatak o izloženosti, te je znanstvenike zbunjivala istovremena izloženost nekim drugim kemikalijama [2].

## 6. Toksikokinetika

Podaci o toksikokinetici dioksina kod ljudi ograničeni su na informacije dobivene na temelju izloženosti nakon industrijskih nesreća, velika većina na temelju izloženosti veterana u Vijetnamskom ratu i gutanjem 2,3,7,8-TCDD-a od strane volontera [2].

Ljudi općenito mogu apsorbirati dioksine i spojeve slične njima inhalacijom, oralnim i kožnim putem. Kada se primjenjuju oralno, dobro se apsorbiraju na pokusnim životinjama, dok se uz manju učinkovitost apsorbiraju dermalnim putem. Ograničeni podaci o istraživanju štakora su pokazali transpulmonalnu apsorpciju TCDD-a, te je zaključeno da je barem jednako učinkovita kao oralna apsorpcija. Kod spomenutih volontera, 86% oralnih doza je apsorbirano. Apsorpcija ovisi o prijenosniku i specifičnim receptorima dioksina. Prijelaz preko crijevne stjenke je uglavnom ograničen molekularnom veličinom i topljivošću. Spomenuti parametri su važni za hepta- i oktaklorirane spojeve dioksina i spojeva sličnih njima, koji pokazuju smanjenu apsorpciju kod sisavaca [2].

Glavni nositelji dioksina u ljudskoj plazmi su lipidi i lipoproteini, a supstituiranost klora dovodi do raspodjele u pojedine vrste navedenih prijenosnika. Za većinu sisavaca, jetra i masno tkivo su glavna skladišna mjesta za dioksine i spojeve slične njima. U nekim vrstama, koža i nadbubrežna žlijezda mogu djelovati kao primarna mjesta taloženja. 2,3,7,8-supstituirani dioksini se zadržavaju u tkivima i tjelesnim tekućinama [2].

Uklanjanje iz izloženih tkiva je specifično za svaki spoj, ovisi o dozi, načinu primjene i dobi. Dioksini se polagano metaboliziraju, mikrosomalnim sustavom mikrooksigenaza na polarne metabolite koji se povezuju s glukuronskom kiselinom i glutationom. Glavni putevi izlučivanja su žuč i izmet, a manje količine se izlučuju urinom. Kod nekih vrsta sisavaca, laktacija je učinkovit način uklanjanja CDD-a iz jetre i još nekih tkiva [2].

Osmišljen je 'fiziološko bazirani farmakokinetički model' (PBPK) kako bi se opisala i obuhvatila raspoređivanja 2,3,7,8-TCDD-a kod ljudi i životinja. Neki od tih modela uključuju opisivanje složenih interakcija TCDD-a i staničnih proteina koji dovode do specifičnih bioloških reakcija [2].

## 7. Metabolizam djelovanja

Mehanizam apsorpcije CDD-a inhalacijom i kožnim putevima nije poznat. Glavni put prijenosa dioksina podrazumijeva prelazak iz vodene okoline crijeva preko staničnih membrana. Ukupni dokazi govore da se 2,3,7,8-supstituirani tetra- i pentaklorirani spojevi dobro apsorbiraju. Kako je već spomenuto OCDD-i se slabo apsorbiraju, a to je dokazano na gastrointestinalnom traktu štakora [2]. Također, visoko klorirani spojevi, iako se apsorbiraju u malim količinama, mogu se akumulirati u jetri. Rezultati daljnjih istraživanja na štakorima pokazuju prisutnost TCDD-a u plućnom kanalu, te da se primarno prenose limfnim putem i vezani su za hilomikrone [2].

Nekoliko istraživanja sadrži informacije o distribuciji CDD-a između krvi i masnog tkiva. Znanstvenici su 1989. godine pokazali da je na lipidnoj osnovi omjer serum/adipozitetno tkivo za TCDD kod ljudi zapravo 1:1, te se ta ravnoteža održava i u koncentracijama na tri reda veličine [2]. U povezanom istraživanju otkriveno je da se u krvi manje od 10% TCDD-a veže za crvene krvne stanice, što sugerira na to da je TCDD u krvi vezan na serumske lipide i proteine. No raspodjela dioksina između lipida u plazmi i masnom tkivu povećava se njihovom supstitucijom klorom, iz čega se zaključuje da više supstituirani dioksini imaju veći afinitet vezanja na proteine plazme. U istraživanjima *in vitro*, ljudske krvi, 80% primijenjene količine TCDD-a povezano je s lipoproteinima, 15% s proteinima i 5% sa staničnim komponentama [2]. Također je dokazano da dioksini i spojevi slični njima mogu biti povezani i s prealbuminom u plazmi. Unutar lipoproteinskih vrsta, TCDD ima najveći afinitet za lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), zatim lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL) [2].

2,3,7,8-supstituirani dioksini se uglavnom zadržavaju u tkivima i tjelesnim tekućinama glodavaca i majmuna, premda su manja zadržavanja zabilježena kod štakora. Kako je spomenuto, distribucija je tkivno specifična i ovisi o dozi i putu rasprostiranja [2].

U štakora, za bilo koji određeni organ ili tkivo, rasprostranjivanje unutar 24 sata od primjene ovisi o prokrvljenosti i relativnoj veličini tkiva, tako da su relativno velike početne koncentracije CDD-a pronađene u nadbubrežnim žlijezdama i skeletnim mišićima. Ubrzo jetra i masno tkivo postaju glavno odredište skladištenja [2].

Podaci iz istraživanja na ljudima, marmoset majmunima i štakorima predlažu da se razina distribucije između jetara i masnog tkiva povećava sa povećavanjem stupnja klorinacije, ali, također, ovisi o dozi, metabolizmu, putu rasprostranjivanja i vremenu zapažanja nakon doziranja [2].

Neljudskim primatima i kod ljudi se čini da je jetra manje važno skladišno odredište, nego u glodavaca. Kod miševa, čini se kako AHR nema važniju ulogu u tjelesnoj distribuciji 2,3,7,8-CDD-a za masno tkivo, kožu, bubrege i ukupnu tjelesnu koncentraciju. Međutim, ima ulogu u zadržavanju u jetri, a to je povezano s pobudljivošću citokroma P-450, posebice CYP1A2 [2].

Rasprostranjenost 2,3,7,8-TCDD-a kod miševa je dokazano povezana sa starošću. Veći postotak masnoće u nekim tkivima u starijih miševa pojačava podijelu 2,3,7,8-TCDD-a u tkivima, dok smanjenjena prokrvljenost produžava eliminiranje iz organizma. Neka kratkotrajna i dugotrajna istraživanja na štakorima su pokazala kako je neravnomjerna distribucija u jetrima i masnom tkivu ovisna o dozi 2,3,7,8-TCDD-a. Što je veća doza, veći je omjer skladištenja između jetara i masnog tkiva. Neravnomjerna distribucija ovisna o dozi je također opažena u miševa [2].

Uklanjanje 2,3,7,8-CDD-a se uglavnom odvija preko žuči ili izmetom, a manje količine se izlučuju urinom. Studije na miševima pokazuju da vrste miševa s AHR-om niskog afiniteta za ligande eliminiraju 2,3,7,8-TCDD puno sporije od miševa s AHR-om visokog afiniteta za ligand [2]. Daljnja istraživanja na miševima sugeriraju da se raspodjela i izlučivanje 2,3,7,8-TCDD-a primarno kontroliraju ukupnom genskom podlogom, a ne alelom prisutnim na AHR-u [2]. Zamorci eliminiraju TCDD znatno sporije od ostalih glodavaca. To može rezultirati relativno ograničenom sposobnošću zamorca da metabolizira TCDD te može povećati njegovu postojanost i akutnu toksičnost. Navedeno istraživanje bilo je u skladu s dokazima koji upućuju na to da se autoindukcija metabolizma TCDD-a ne događa nakon izlaganja subletalnim dozama [2].

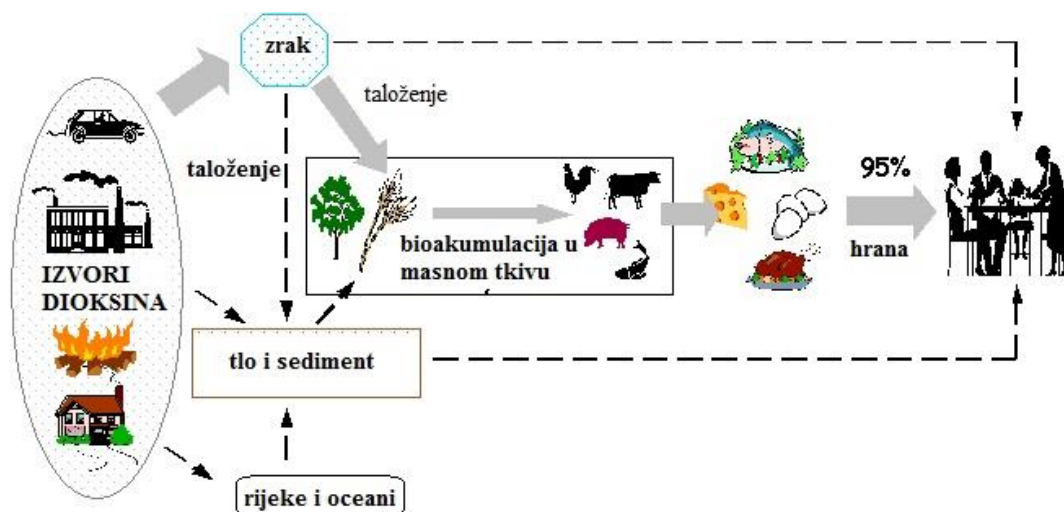
## 8. Sudbina u organizmu

Iste značajke koje uzrokuju prisutnost dioksina u okolišu, uzrokuju i vrlo polaganu eliminaciju kod ljudi i životinja. Zbog niske topljivosti u vodi, bubrezi ih ne mogu izlučivati u urin kao takve. Dioksini i spojevi slični njima bi se trebali metabolizirati u više metabolite koji su topljivi u vodi, ali je taj mehanizam izrazito spor. To sve rezultira biološkim vremenom poluživota od nekoliko godina za sve dioksine. Procjenjuje se da je vrijeme poluživota za TCDD od 7 do 8 godina, a za ostale PCDD od 1,4 do 13 godina te PCDF-ovi u prosjeku imaju nešto kraći poluživot od PCDD-a [25].

Dioksini se dobro apsorbiraju iz probavnog trakta ukoliko su otopljeni u mastima ili uljima (riba ili meso). S druge strane, dioksini se čvrsto apsorbiraju na čestice tla, a apsorbirano je 13,8% dane doze TEQs u kontaminiranom tlu [26].

U organizmu sisavaca, dioksini se uglavnom nalaze u masti. Čini se da je njihova koncentracija u masti relativno slična, bilo to u masnom tkivu u serumu, masnom tkivu ili mliječnoj masti. To objašnjava mjerenje dioksina unutar majčinog mlijeka. U početku, barem u laboratorijskim istraživanjima životinja nakon jedne doze, u jetri se nalaze visoke koncentracije dioksina, ali za nekoliko dana prevladava masno tkivo. Prema tome, ovisno o dozi, omjer koncentracije dioksina u masnom tkivu i jetri se može znatno razlikovati kod glodavaca [15].

## 9. Prisutnost u okolišu i bioakumulacija



Slika 5: Kruženje dioksina [27]

U okolišu su prisutne sve vrste dioksina i spojeva sličnih njima. Ni mikroorganizmi niti životinje ne mogu učinkovito razgraditi PCDD (klorovi na 2,3,7,8 mjestima). Ultraljubičasto zračenje može polagano razoriti proučavane spojeve [28]. Dokazano je da se dioksini mogu akumulirati i na vodene i na zemljane dijelove okoliša, te tako dospjeti u različite organizme, no CDD-i imaju visok afinitet za lipide te će se u većoj mjeri bioakumulirati na organizme s visokim udjelom masti [2]. Nakon bioakumulacije slijedi biomagnifikacija<sup>13</sup> (Slika 5). Spojevi topljivi u lipidima se prvo akumuliraju u mikroskopske organizme (fitoplanktone). Fitoplankton služi kao hrana životinjskom planktonu, a oni su hrana za beskralježnjake poput insekata i ribe, te njih jedu velike ribe i tuljani. Na svim stupnjevima koncentracija postaje veća, jer prisutne kemikalije ne izlaze iz masnog tkiva pretvorbom energije.

U Europi, upravo zbog dioksina i sličnih spojeva gotovo je došlo do izumiranja orlova s bijelom mrljom i nekih vrsta tuljana [29]. Slično se dogodilo i u Americi s populacijom ćelavih orlova, gdje je došlo do problema s reproduktivnim sustavom [30]. I u Americi i u Europi su brojne patke sadržavale visoku koncentraciju dioksina, ali ne dovoljno veliku da oštete njihov reproduktivni sustav [29]. Ljudi su kao i ostale spomenute vrste živih bića na vrhu trofičke piramide<sup>14</sup>, a osobito novorođenčad, te spomenute vrste imaju veliku osjetljivost na dioksine i spojeve slične njima. Istraživanja su pokazala da isključivo dojena

<sup>13</sup> akumulacija kroz hranidbeni lanac

<sup>14</sup> osnovna struktura interakcije u svim biološkim zajednicama, karakterizirana načinom na koji se energija hrane prenosi s jedne trofičke razine na drugu duž hranidbenog lanca

novorođenčad bude izložena čak 800 pg TEQ na dan, što dovodi do doze na bazi tjelesne težine od 242 pg TEQ/kg po danu. Odrasli su ljudi, zbog mnoštva izvora hrane, puno manje izloženi, u prosjeku 1 pg TEQ/kg na dan, a koncentracije dioksina kod odraslih su 10-100 pg/g u usporedbi s 9000 do 340000 pg/g za orlove ili tuljane koji se hrane isključivo ribom [31].

Zbog različitih fizikalnih i kemijskih svojstava, svi spojevi slični dioksinima ne mogu se dobro distribuirati kroz organizam. Mjerenja na temelju TEQ govore da su dominantni spojevi u ljudskim tkivima 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD i 2,3,4,7,8-PeCDF. No to se sve razlikuje od izvora do izvora [1].

Svi organski spojevi koji onečišćuju okoliš (POP = *persistent organic pollutants*) su slabo topljivi u vodi, a posebno dioksini. Upravo zbog toga kontaminacija podzemnih voda nije problem, čak i kod velikih zagađenja klorfenolima [32]. U površinskim vodama dioksini su vezani za druge organske i anorganske čestice.

## 10. Metode reduciranja toksičnog efekta

U ovom odjeljku će biti opisane kliničke prakse i istraživanja o metodama smanjenja toksičnih učinaka izloženosti dioksinima i sličnim spojevima. No, neke od spomenutih praksi su eksperimentalne i nisu dokazane te se sve spomenuto ne smije koristiti pri liječenju osoba izloženih dioksinima. Kada dođe do izloženosti, potrebno je javiti se kontrolnim centrima za otrove i medicinskim toksikolozima za liječnički savjet. Nisu pronađeni tekstovi o konkretnim informacijama kako postupati s osobom koja je bila izložena CDD-ima [2].

Njemački znanstvenik Roland Weber i njegovi suradnici su 1992. godine ispitali učinak četiri protokola dekontaminacije od 2,3,7,8-TCDD-a u netaknutom ili oštećenom ljudskom umrlom tijelu, *in vitro*. Oštećenja su simulirana odstranjivanjem površinskog sloja kože te nanošenjem 2,3,7,8-TCDD-a na kožu u trajanju od 100 minuta i proveden je jedan od sljedećih protokola: uzorak je bio obrisan suhim, adsorbentnim materijalom (pamučne kuglice), zatim je slijedilo 10-minutno lokalno namakanje mineralnim uljem, a nakon toga ponovno suho brisanje pamučnim kuglicama, pa ponovno 10 minuta u mineralnom ulju i brisanje acetonom natopljenim pamučnim kuglicama te na kraju ispiranje vodom i sapunom. Nakon tretmana mineralnim uljem i suhim brisanjem, količina 2,3,7,8-TCDD-a se smanjila za 33%, a samo suho brisanje nije bilo učinkovito. Nakon cijelog gore opisanog tretmana dekontaminacija bila vrlo učinkovita. Ona je najizraženija na dubini kože između 160 i 500  $\mu\text{m}$ , što je dubina na kojoj počinje vaskularizacija i upravo iz tog razloga je potrebno provoditi opisani protokol koji smanjuje apsorpciju TCDD-a u kožu [2].

O tome koliko ukupne količine toksina u organizmu ovise o izloženosti dioksinima nema dovoljno istraživanja. Za sljedeće studije bitna je činjenica da su dioksini dobro topljivi u mastima. Istraživanja provedena na majkama koje doje svoju djecu, te putem mlijeka izbacuju dioksine, pokazuju da reduciranje uzimanja prehrane bogate mastima i ugljikohidratima ne utječe nužno na količinu dioksina u mliječnim mastima. No znanstvenici napominju da razdoblja istraživanja, odnosno razdoblja smanjene količine unosa ugljikohidrata i masti nisu dovoljno dugo trajala [2].

Kao što je već spomenuto, većina toksičnih učinaka 2,3,7,8-TCDD-a i strukturno sličnih spojeva pokazuju povezanost odnosno posredništvo s AHR. Mehanizam vezan za AHR uključuje ulaz 2,3,7,8-TCDD-a u stanicu, zatim vezanje na citosolni AHR, vezanje kompleksa receptor-ligand (na mjesta prepoznavanja u DNA), te ekspresiju specifičnih gena i njihovih proteina. Iako je vrlo diskutabilno, moguće je da daljnjim istraživanjima spomenutog mehanizma može doći do specifične metode smanjenja nekih toksičnih učinaka



2,3,7,8-TCDD-a i srodnih spojeva. Nema utvrđenih metoda koje ometaju mehanizam djelovanja dioksina i spojeva sličnih njima [2].

## 11. Metode istraživanja

Prva orijentacijska metoda (eng. *screening*) bila je plinska kromatografija - masena spektrometrija visoke razlučivosti koja je odredila prisutnost 29 dioksina i spojeva sličnih njima [2].

Najpoznatija metoda otkrivanja dioksina u različitim uzorcima je CALUX (*Chemical Activated LUCiferase gene eXpression*). Općenito, metoda služi za otkrivanje specifičnih kemikalija u uzorcima. Sastoji se od modificirane stanične linije koja sadrži DNA s luciferazom (genom izvjestiteljem) zajedno s elementima odgovora koji mogu inducirati transkripciju umetnutog gena za enzim koji generira svjetlost. Ovaj biološki test tako otkriva određene kemikalije od interesa. Većina upotreba usmjerena je na otkrivanje ekološki štetnih kemikalija [2].

Specifična metoda za dioksine je (DR)CALUX ili *Dioxin Responsive CALUX* i predstavlja biološki test koji se koristi za detekciju dioksina i spojeva sličnih njima. Temelji se na mehanizmu rada AHR-a [33]. Spomenutu metodu koriste tvrtke koje žele riješiti problem prisutnosti dioksina i njihovih spojeva u hrani i ostalim proizvodima.

## 12. Kontroverzije

Greenpeace i neke druge ekološke organizacije se zalažu za ukidanje industrije klora. No zagovornici te industrije tvrde da bi zabrana proizvodnje klora izazvala umiranje više od milijun ljudi u trećem svijetu upravo od nedostatka dezinficirane vode. Nasuprot tomu kritičari tvrde da postoje alternativne metode dezinfekcije vode [34].

Sveučilišna profesorica Sharon Beder i njeni kolege, tvrde da je kontroverzija vezana za dioksine vrlo politička i da velik broj kompanija pokušava smanjiti probleme s dioksinima. Razne kompanije koje koriste dioksine ili ih na neki način proizvode govore kako se kampanje protiv dioksina temelje na „strahu i emocijama“, a ne na znanstvanim istraživanjima [34].

Čak postoji i knjiga pod nazivom „Dying from Dioxin“ autora Lois Marie Gibbs i Stephen Lestera, koja u uvodu sadrži opise raznih „skrivenih događaja, laži i obmana, manipulacija podacima od strane korporacija i vlada, te raznih izjava i lažnih studija. To je priča o novcu i moći, kako korporacije utječu na vladine poteze i kako ova suradnja utječe na javnost“ [34].

### 13. Poznate nesreće

#### 13.1. Agent Orange

Agent Orange je herbicid i defolijant. Poznat je po upotrebi od strane vojske SAD-a u okviru programa ratovanja koji je koristio herbicide u operaciji Ranch Hand za vrijeme rata u Vijetnamu od 1961. do 1971. U osnovi je to bila mješavina jednakog omjera 2,4,5-T-a (2,4,5-triklorofenoksioktene kiseline) i 2,4-D-a (2,4-diklorofenoksioktene kiseline). Tako je osim poznatog štetnog utjecaja na okoliš, došlo i do brojnih zdravstvenih problema kod ljudi koji su bili izloženi [2].



Slika 6: Spremnici herbicida i defolijanta koji su bačeni na Vijetnam [35]

Kratak povijesni opis kaže da je sredinom 1961. godine predsjednik Ngo Dinh Diem iz Južnog Vijetnama zatražio od Sjedinjenih Američkih Država zračno prskanje herbicidima. Nakon toga je i izvedeno herbicidno djelovanje uz američku pomoć, no Vijetnamski predsjednik je tim potezom pokrenuo raspravu u Bijeloj kući. U studenom 1961. godine predsjednik John F. Kennedy omogućio je početak operacije Ranch Hand, spomenutog kodnog naziva za herbicidni program američkog ratnog zrakoplovstva u Vijetnamu. Američka vojska u toj operaciji je prskala Vijetnam i susjedne zemlje sa 75 700 000 L različitih kemikalija, odnosno herbicida i defolijanta (Slika 6 i Slika 7) [2].

Dioksinima je u toj operaciji bilo izloženo 4 milijuna ljudi od kojih je oko milijun patilo od ozbiljnih zdravstvenih problema. Tu je došlo do oštećenja gena, što rezultira deformacijama među potomstvom izloženih osoba. Osim toga, američka vlada je zabilježila brojne slučajeve Hodgkinova limfoma, leukemije, kao i druge različite vrste raka kod veterana rata. Agent Orange je također prouzročio ogromne štete za okoliš Vijetnama, više od 3 100 000 hektara (31 000 km<sup>2</sup>) šuma je uništeno. Defolijanti su izazvali eroziju pokrova

stabala i izvora šumskih sadnica, što je uvelike otežalo ponovno pošumljavanje u većini područja. Raznolikost životinjskog svijeta u tom dijelu je također smanjena. U manjoj mjeri, Agent Orange pogodio je i dio zemljišta susjednog Laosa i Kamdodže [2].

2012. godine SAD i Vijetnam su započeli kooperativno čišćenje toksičnih kemikalija u glavnim spremištima za vrijeme Vijetnamskog rata (zračna luka Danang). Američka vlada je izdvojila velike količine novca za što bolje smanjenje razine onečišćenja na velikom dijelu izložene površine Vijetnama. Zapisi govore kako bi čišćenje trebalo završiti 2017. godine. Uništavanje se odvija pri visokim temperaturama, preko 1000°C, što rezultira izrazito intenzivnim eksplozijama [13].

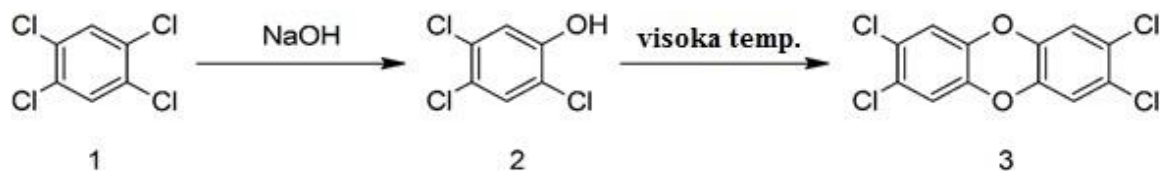


Slika 7: Napad Agent Orange [36]

### 13.2. Nesreća u Sevesu

U talijanskom gradiću udaljenom oko 20 km od Milana, Sevesu je 10.7.1976. došlo do nesreće u kemijskom postrojenju ICMESA (Industrie Chimiche Meda Società Azionaria) gdje su se proizvodili herbicidi i pesticidi. Došlo je do velike emisije TCDD-a u obliku gustog oblaka pare koji je bio nošen vjetrom. Kiša iz tih oblaka oštetila je 1800 hektara tla [2].

Na Slici 8 prikazan je glavni međuprodukt u spomenutom postrojenju 2,4,5-triklorfenol(2) koji se proizvodio iz 1,2,4,5-tetraklorbenzena(1) reakcijom nukleofilne supstitucije s natrijevim hidroksidom. Ova reakcija dalje vodi do glavnog produkta heksaklorofena(3).



Slika 8: Kemijske reakcije dobivanja heksaklorofena postrojenja u Sevesu [37]

Nesreća se dogodila zbog toga što je cijeli postupak prekinut prije završetka posljednjeg koraka koji je uklanjanje etilen glikola iz reakcijske smjese pomoću destilacije, iz razloga što talijanski zakon zahtjeva zabranu tretiranja biljaka tijekom vikenda. Ostali dijelovi postrojenja već su se počeli zatvarati kako su pojedine reakcije završavale, no to je izazvalo smanjenje potrošnje električne energije preko cijelog postrojenja, te je to uzrokovalo dramatičan pad opterećenja turbina i povećanje temperature ispušnih para na oko 300°C. Ta puno toplija para tada se upotrebljava za zagrijavanje dijela metalnog zida reaktora iznad razine tekućine unutar njega, do iste temperature. Bez očitavanja temperature pare između instrumenata, operatori reaktora nisu bili svjesni prisutnosti tog dodatnog zagrijavanja i zaustavili su seriju onako kako bi trebali - izolirali paru i isključili miješalicu u posudi za reaktor. Abnormalno vrući gornji dio reaktora zatim je zagrijavao susjednu reakcijsku smjesu. Uz miješalicu koja ne radi, grijanje je bilo vrlo visoko lokalizirano, odnosno ograničeno samo na gornji sloj reakcijske smjese uz stjenku reaktora i tako povećalo lokalnu temperaturu na kritičnu temperaturu potrebnu za egzotermnu reakciju. Konačno je uočeno da je kritična temperatura bila samo 180 °C, 50 °C niža od one koja bi trebala biti. Na toj nižoj kritičnoj temperaturi počela je polagana odbojna dekompozicija, oslobađajući više topline i sve to je dovelo do pojave brzog odbijanja reakcije, no tek kada je temperatura dosegla 230 °C, sedam sati kasnije. Ventil za regulaciju reaktora se otvorio i uzrokovao ispuštanje 6 tona kemikalija, koje su se raspršile po površini od 18 km<sup>2</sup> u krugu postrojenja. Jedna od oslobođenih tvari bio je i TCDD, jedan od najopasnijih postojećih otrova za čovjeka u količini od 1 kg. Do toga je došlo zbog povećanja temperature i odbacivanja očekivanih reakcija te je produkcija TCDD-a od koncentracija u tragovima (1 ppm) dostigla 100 ppm ili čak više [2].

1998. je bilo objavljeno istraživanje koje je zaključilo da su klorakne jedini učinak koji je sa sigurnošću utvrđen. Ranija proučavanja zdravstvenih učinaka uključuju utjecaj na funkciju jetre, imunološki sustav, reproduktivna i neurološka oštećenja no nisu dobiveni uvjerljivi rezultati. Istraživanje provedeno 1991. godine, 14 godina nakon nesreće, procjenjuje učinke na zdravlje tisuću ljudi koji su bili izloženi dioksinima. Najočitiiji učinak

na zdravlje bile su klorakne. Ostali zabilježeni učinci su periferna neuropatija i indukcija jetrenih enzima. Ostale posljedice nije bilo moguće dovoljno istražiti jer nije bilo dovoljno pouzdanih podataka [2].

Otkrivena je i povećana smrtnost od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, te također povećanje dijabetesa. Također se pokazala povećana pojava raka gastrointestinalnih i limfnih tkiva. Kao i većina rezultata, niti spomenuti se ne mogu uzeti sa stopostotnom sigurnošću zbog različitih ograničenja, odnosno nedostatka podataka. No istraživanjem iz 2001. godine, upravo na žrtvama katastrofe je potvrđeno da su dioksini kancerogeni za ljude, te je objašnjena povezanost s kardiovaskularnim i endokrinološkim posljedicama. Osim spomenutog, utvrđeno je da muška djeca majki koje su bile izložene Seveso katastrofi, imaju manje od prosječne količine spermija [2].

### 13.3. Nesreće zbog trovanja hranom

Teško trovanja hranom dogodilo se 1968. godine u zapadnom Japanu, došlo je do pojave simptoma sličnih kloraknama. Nesreća je poznata pod nazivom Yusho. Uzrok tomu bilo je rižino ulje koje je rafinirano uz pomoć polikloriranih bifenila kako bi se uklonio neugodan miris. Pogođeni su bili pilići koji su nahranjeni uljem koje je nastalo kao nusprodukt u proizvodnji rižinog ulja [1].

Godine 1999., u Belgiji je došlo do pronalaska visoke razine dioksina u piletini i jajima. Do ovoga događaja došlo je zbog miješanja motornog ulja s drugim mastima koje se inače koriste kao stočna hrana. Afera je izazvala strah od dioksina pa je Europska komisija zabranila prodaju belgijskog mesa i mliječnih proizvoda. U studenom 2004. godine u Nizozemskoj u stočnoj hrani su pronađeni dioksini. Spomenutu hranu kupile su brojne farme te se tako otrovao velik broj goveda, svinja, ovaca i koza. Ista situacija se dogodila na nešto manje farmi u Belgiji i Njemačkoj. Sve su bile zatvorene kao mjera opreza za vrijeme ispitivanja hrane, ali i samih životinja te mogućih posljedica [1].

Također postoje zapisi o namjernom trovanju dioksinima, a jedan od napoznatijih slučajeva je onaj s bivšim ukrajinskim predsjednikom Viktorom Juščenkom (Slika 9). Juščenko je 2004. godine hospitaliziran zbog pojave klorakni, te se smatra da je namjerno otrovan na jednoj večeri s izravnim unosom TCDD-a [38].



Slika 9: Viktor Juščenko s posljedicama otrovanja dioksinima (klorakne) [39]



## 14. Zaključak

Dioksini ili poliklorirani dibenzo-p-dioksini su organski spojevi ekstremno visoke razine toksičnosti, mnogi tvrde da je od njih jedino štetniji nuklearni otpad. Vrijeme poluživota u organizmu im je oko 7 godina. Vrlo su slabo topljivi u vodi, ali dobro topljivi u mastima, lako se šire okolišem i razgrađivi su samo pri vrlo visokim temperaturama (iznad 700°C). Nastaju spaljivanjem komunalnog i opasnog otpada, te je iznimno važno dobro gospodarenje otpadom i kemikalijama. Također nastaju kao nusprodukt kemijskih reakcija unutar organske kemijske industrije, ali i prirodnim procesima kao što su vulkanske erupcije i šumski požari. Duljina izloženosti visokim razinama dioksina i spojeva sličnih njima dovodi do različitih problema. Tako kratkotrajna izloženost uglavnom rezultira kloraknama i tamnim mrljama na koži uz poremećaje funkcija jetre, dok dugotrajna izloženost ovim spojevima izaziva poremećaje imunološkog sustava, oštećenja razvoja živčanog, reproduktivnog i endokrinog sustava. Kronična izloženost može dovesti do izazivanja nekoliko vrsta raka. Najugroženija populacija su nerođena djeca i novorođenčad, te ljudi koji su povišenoj razini dioksina i spojeva sličnih njima izloženi na radnom mjestu. Vezano za način izloženosti, najveći dio ljudi unio ih je hranom, osobito hranom bogatom mastima i mliječnim proizvodima. Upravo iz tog razloga, mnoge zemlje provode kontrole hrane kako bi se spriječila trovanja. Trovanja dioksinima i različite nesreće vezane za njih su se događale od kada su otkriveni, no iznimno je važno smanjiti svaki oblik moguće proizvodnje samih dioksina, ali i spojeva sličnih njima. Većina znanstvenika koji su ih proučavali tvrde kako su jedni od najopasnijih, ako ne i najopasniji toksini za čovjeka. Pažljivim zbrinjavanjem svih vrsta otpada ili jednostavnije, brigom o okolišu moguće je smanjiti emisiju dioksina. Britanska primatologinja i ljubiteljica našeg planeta Jane Goodall rekla je: „Ni jedan dan ne može proći da ne utječeš na svijet oko sebe. Ono što radiš čini razliku i moraš odlučiti kakvu razliku želiš učiniti.“

## 15. Popis literature

- [1] A. Schechter, T. A. Gasiewicz, *Dioxins and health*, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2003.
- [2] Research Triangle Institute, *Toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins*, Atlanta, Georgia, 1998.
- [3] Slika 1 [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d8/PCDD\\_general\\_structure.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d8/PCDD_general_structure.png) (pristupila 15.7.2017.)
- [4] Slika 2 [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bc/PCDF\\_general\\_structure.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bc/PCDF_general_structure.svg) (pristupila 15.7.2017.)
- [5] Slika 3 [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/64/PCB\\_structure\\_general.svg/380px-PCB\\_structure\\_general.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/64/PCB_structure_general.svg/380px-PCB_structure_general.svg.png) (pristupila 15.7.2017.)
- [6] Slika 4 <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fd/1%2C4-Dioxin.svg/100px-1%2C4-Dioxin.svg.png> (pristupila 15.7.2017.)
- [7] <http://metro-portal.rtl.hr/dioksin-je-otrov-koje-su-opasnosti/53775> (pristupila 15.7.2017.)
- [8] L. Dencker, *The role of receptors in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) toxicity*, Arch. Toxicol. Suppl. Archives of Toxicology 8 (1985) 43–60
- [9] L. Poellinger, *Mechanistic aspects – the dioxin (aryl hydrocarbon) receptor*, Food Additives and Contaminants 17 (2000) 261–266
- [10] J. Lindén, S. Lensu, J. Tuomisto, R. Pohjanvirta, *Dioxins, the aryl hydrocarbon receptor and the central regulation of energy balance. A review*, Frontiers in Neuroendocrinology 31 (2010) 452–478
- [11] A. B. Okey, *An aryl hydrocarbon receptor odyssey to the shores of toxicology: The Deichmann lecture*, International congress of toxicology-XI. Toxicological Sciences 98 (2007) 5–38
- [12] M. Matsumoto, M. Ando, *Mutagenicity of 3-chlorodibenzofuran and its metabolic activation*, Environ. Mol. Mutagen. Ando. 17 (1991) 104–11
- [13] WHO: *Dioxins and their effects on human health*, Fact sheet N° 225, May 2010 i March 2017
- [14] A. Geusau, K. Abraham, K. Geissler, M. O. Sator, G. Stingl, E. Tschachler, *Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: clinical and laboratory effects*, Environ. Health Perspect 109 (2001) 865–869
- [15] M. H. Sweeney, P. Mocarelli, *Human health effects after exposure to 2,3,7,8- TCDD*, Food Addit. Contam. 17 (2000) 303–316
- [16] S. Alaluusua, P. Calderara, P. M. Gerthoux, P. L. Lukinmaa, O. Kovero, L. Needham, *Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso*, Environ. Health Perspect 112 (2004) 1313–1318

- [17] P. Mocarelli, P. M. Gerthoux, E. Ferrari, D. G. Patterson Jr., S. M. Kieszak, P. Brambilla, N. Vincoli, S. Signorini, P. Tramacere, V. Carreri, E. J. Sampson, W. E. Turner, L. L. Needham, *Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring*, *Lancet* 355 (2000) 1858–1863.
- [18] <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/chemhazards/dioxins.html> (pristupila 16.7.2017.)
- [19] R. Pohjanvirta, J. Tuomisto, *Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models*, *Pharmacol. Rev.* 46 (1994) 483–549
- [20] L. S. Birnbaum, J. Tuomisto, *Non-carcinogenic effects of TCDD in animals*", *Food Addit. Contam.* 17 (2000) 275–288
- [21] J. Tuomisto, *Does mechanistic understanding help in risk assessment – the example of dioxins*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207 (2005) 2–10
- [22] International Agency For Research On Cancer  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-27.pdf> (pristupila 15.7.2017.)
- [23] Y. P. Dragan, D. Schrenk, *Animal studies addressing the carcinogenicity of TCDD (or related compounds) with an emphasis on tumour promotion*, *Food Additives and Contaminants* 17 (2000) 289–302
- [24] A. W. Turunen, P. K. Verkasalo, H. Kiviranta, E. Pukkala, A. Jula, S. Mannisto, R. Rasanen, J. Marniemi, T. Vartiainen, *Mortality in a cohort with high fish consumption*, *Int. J. Epidemiol.* 37 (2008) 1008–1017
- [25] M. O. Milbrath, Y. Wenger, C. W. Chang, C. Emond, D. Garabrant, B. W. Gillespie, O. Jolliet, *Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding*, *Environ Health Perspect.* 117 (2009) 417–25.
- [26] J. Wittsiepe, *Bioavailability of PCDD/F from contaminated soil in young Goettingen minipigs*, *Chemosphere* 67 (2007) 355–364
- [27] Slika 5 <http://155.187.2.69/settlements/chemicals/dioxins/factsheet3.html> (pristupila 15.7.2017.)
- [28] C. Bernes, *Persistent organic pollutants*, Swedish Environmental Protection Agency, Stockholm 1998.
- [29] J. Koistinen, *PCDEs, PCBs, PCDDs and PCDFs in black guillemots and white-tailed eagles from the Baltic Sea*, *Chemosphere* 30 (1995) 1671–1684
- [30] J. Bull, J. Farrand, Audubon Society Field Guide to North American Birds: Eastern Region, New York, 1987.
- [31] M. Lorber, L. Phillips, *Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk*, *Environ. Health Perspect.* 110 (2002) 325–332
- [32] T. Vartiainen, *Polychlorodibenzo-p-dioxin and polychlorodibenzofuran concentrations in lake-sediments and fish after a ground-water pollution with chlorophenols*, *Chemosphere* 30 (1995) 1439–1451

- [33] A. J. Murk, J. Legler, M. S. Denison, J. P. Giesy, C. van de Guchte, A. Brouwer, *Chemical-Activated Luciferase Gene Expression (CALUX): A Novel in-Vitro Bioassay for Ah Receptor Active Compounds in Sediments and Pore Water*, *Fundamental and Applied Toxicology* 33 (1996) 149–160
- [34] University of Wollongong, Australia  
<http://www.uow.edu.au/~sharonb/STS218/dioxin/background/dioxin.html> (pristupila 10.8.2017.)
- [35] Slika 6 <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c3/Agent-Orange--stack-of-55-gallon-drums.jpg> (pristupila 15.7.2017.)
- [36] Slika 7 [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/%27Ranch\\_Hand%27\\_run.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/%27Ranch_Hand%27_run.jpg) (pristupila 15.7.2017.)
- [37] Slika 8 [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7b/Seveso\\_reaction.PNG](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7b/Seveso_reaction.PNG) (pristupila 15.7.2017.)
- [38] BBC NEWS  
<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/4041321.stm> (pristupila 14.8.2017.)
- [39] Slika 9 [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b4/Viktor\\_Yuschenko.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b4/Viktor_Yuschenko.jpg) (pristupila 15.7.2017.)