

SEMINAR IZ KAKOVOSTI IN VARNOSTI
VZDRAVSTVU, SOCIALNE MEDICINE, HIGIENE,
EPIDEMIOLOGIJE IN ZDRAVSTVENE EKONOMIKE
ZA PRIPRAVNIKE ZDRAVNIKE IN ZOBOZDRAVNIKE

TOKSIKOVIGILANCA

VLOGA HUMANEGA BIOMONITORINGA KEMIKALIJ PRI VAROVANJU ZDRAVJA IN PREPREČEVANJU BOLEZNI

Manca Ahačič, dr. med., spec. javnega zdravja
prim. dr. Lucija Perharič, dr. med., spec. int.

CENTER ZA ZDRAVSTVENO EKOLOGIJO

NIJZ

Nacionalni inštitut
za **javno zdravje**



24. MAJ 2024

TOKSIKOLOGIJA

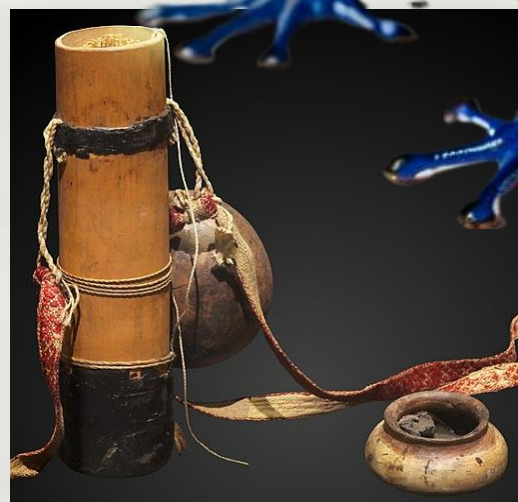
veda o strupih



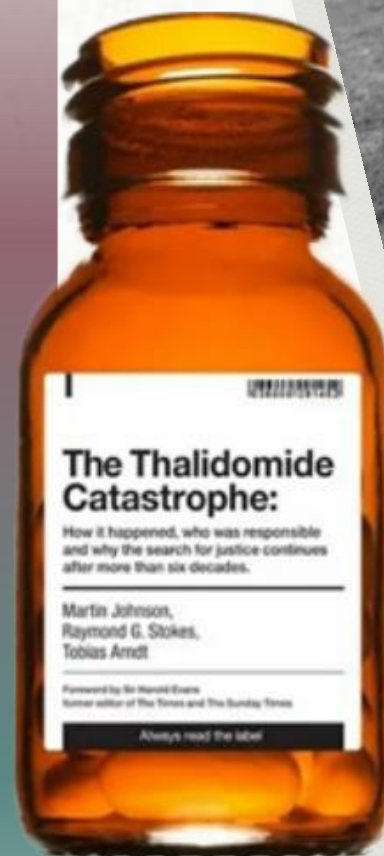
Strihnin. Vir: Pinterest



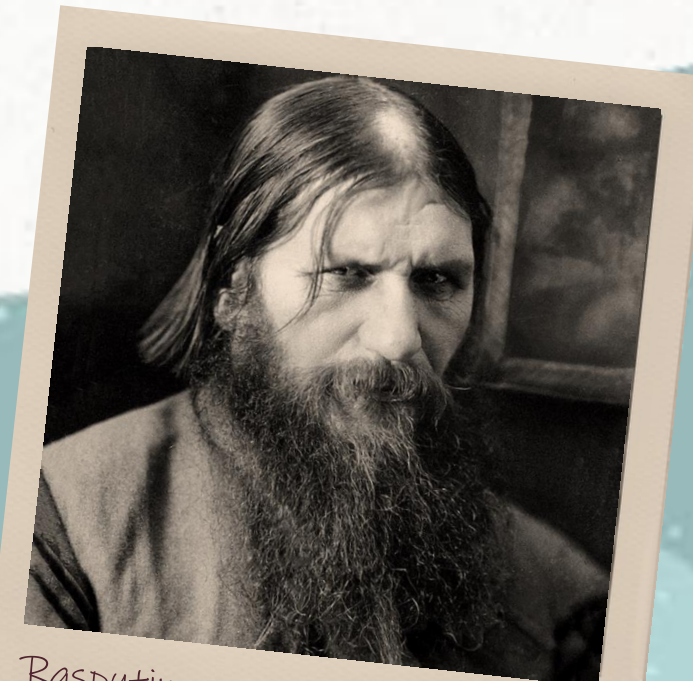
“žaba strupenih puščic”, simbolična Al slika



Kurare. Vir: Wikipedia

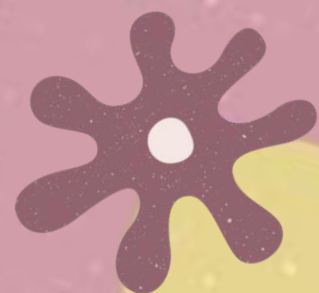


Talidomidni otroci. Vir: The Guardian



Rasputin: zastrupljen, ustreljen in utopljen. Vir: Paradoks strupa, 2005



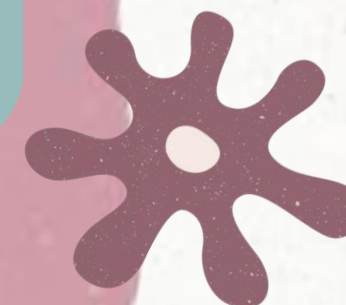


TOKSIKOVIGILANCA

- zbiranje, analiza in spremljanje informacij o učinkih kemičnih snovi:
 - pri naključnih in namernih zastrupitvah,
 - pri poklicni izpostavljenosti,
 - pri izpostavljenosti iz okolja (zrak, voda, tla, hišni prah),
 - pri izpostavljenosti preko hrane in predmetov splošne rabe,
- ocena tveganja (presoja varnosti) kemičnih snovi,
- posredovanje informacij strokovni in laični javnosti,
- priprava predlogov za aktivnosti, ki izboljšajo kemijsko varnost,
- spremljanje učinkovitosti tovrstnih aktivnosti

NAMEN

varovanje zdravja in preprečevanje bolezni, stanj in zastrupitev, ki lahko nastanejo kot posledica izpostavljenosti naravnim in umetnim kemikalijam iz različnih segmentov okolja vključno z živali in predmeti splošne rabe

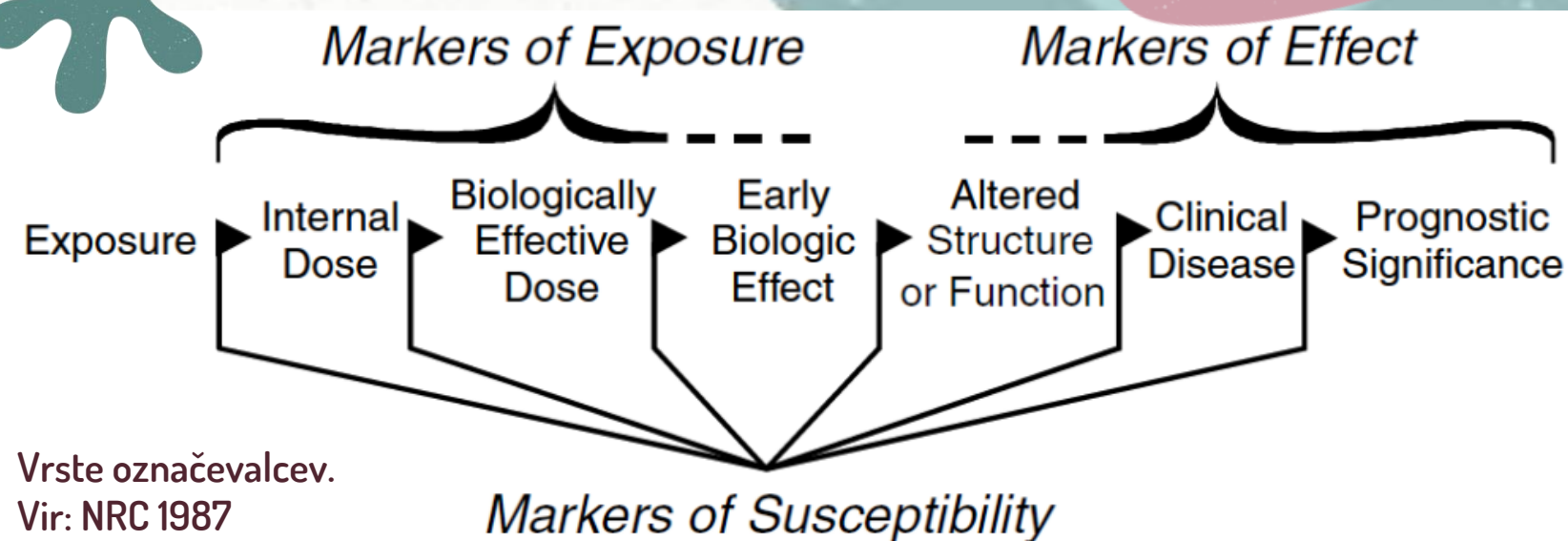
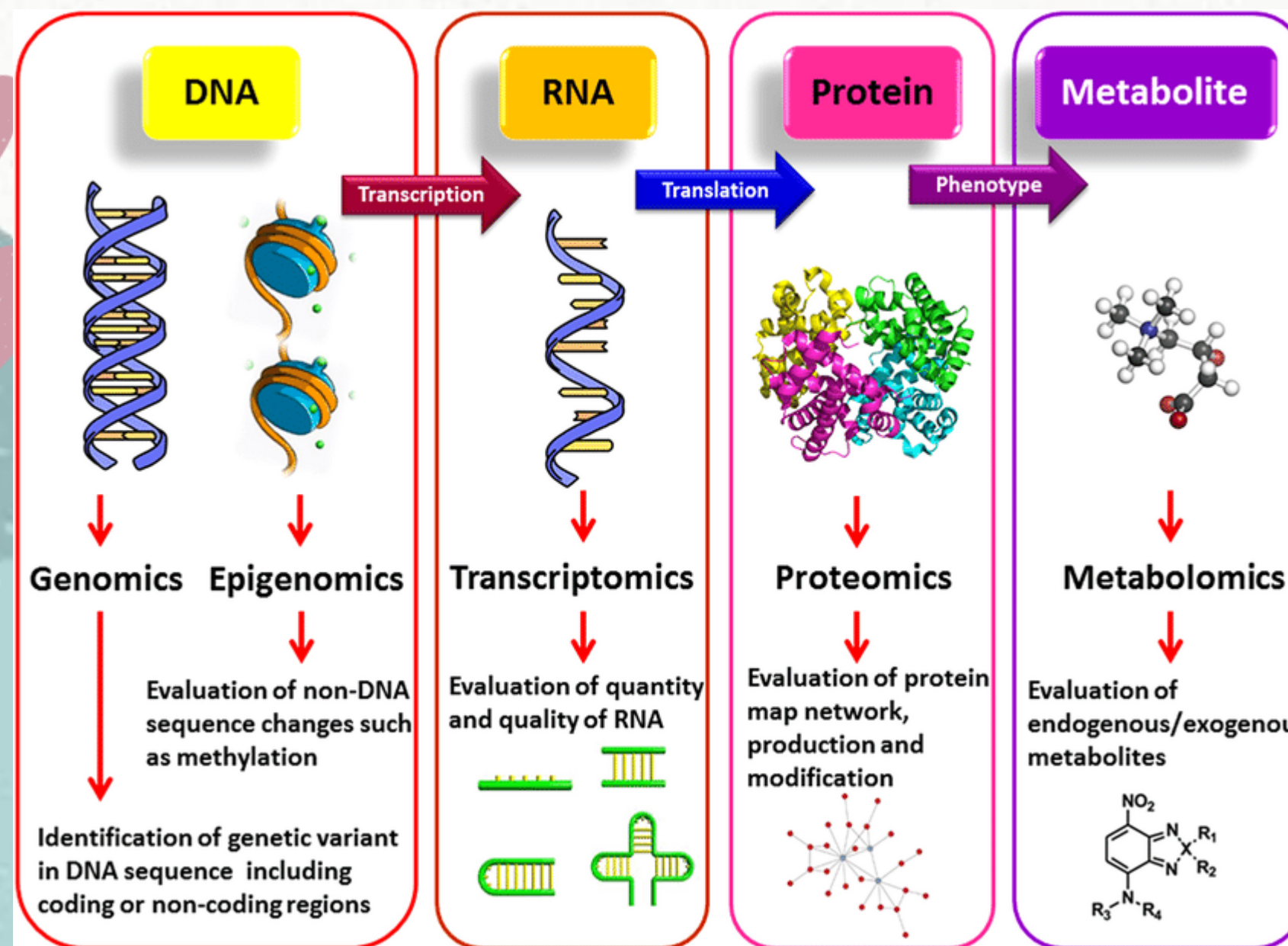


HUMANI BIOMONITORING (HBM)

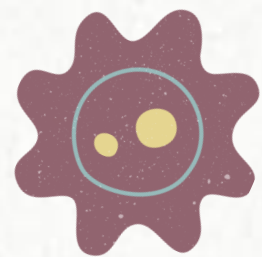
HBM je orodje, s katerim neposredno določamo in spremljamo obremenjenost ljudi kemičnim snovem z merjenjem koncentracij kemikalij ali njihovih presnovkov v človeških tekočinah in tkivih

BIOMARKERJI / OZNAČEVALCI

- izpostavljenosti,
- učinka,
- občutljivosti,
- "Omike"



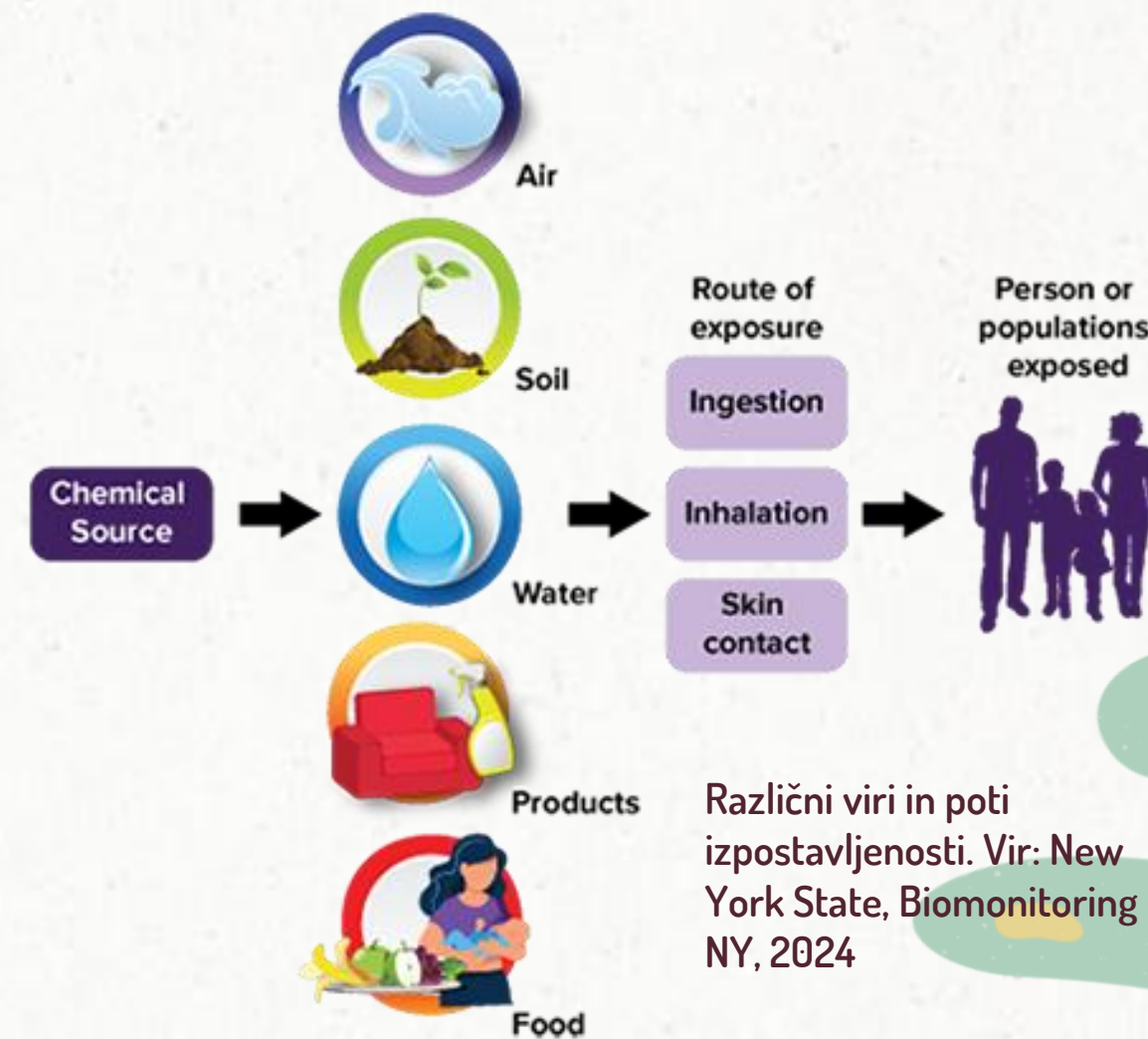
Vrste označevalcev.
Vir: NRC 1987



HUMANI BIOMONITORING (HBM)

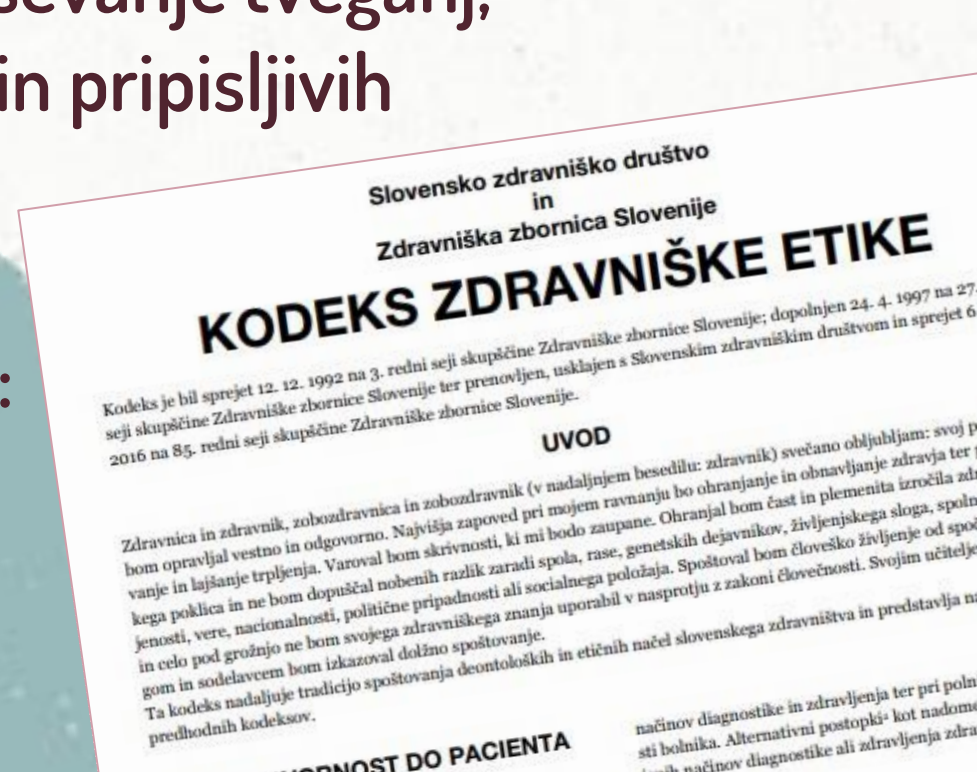
POMEN:

- ugotavljanje škodljivih posledic izpostavljenosti – **biomonitoring učinkov** in prirojenih ali pridobljenih sposobnosti organizma, da se odzove na izpostavljenost določeni kemični snovi – **biomonitoring občutljivosti**,
- ocena celokupne izpostavljenosti (nadomesti okoljski monitoring) → ocena tveganja,
- časovni in prostorski trendi,
- znanstvena podlaga za javnozdravstvene intervencije in politične odločitve,
- ugotavljanje uspešnosti ukrepov za zmanjševanje tveganj,
- identifikacija ranljivih skupin prebivalstva in pripisljivih dejavnikov tveganja



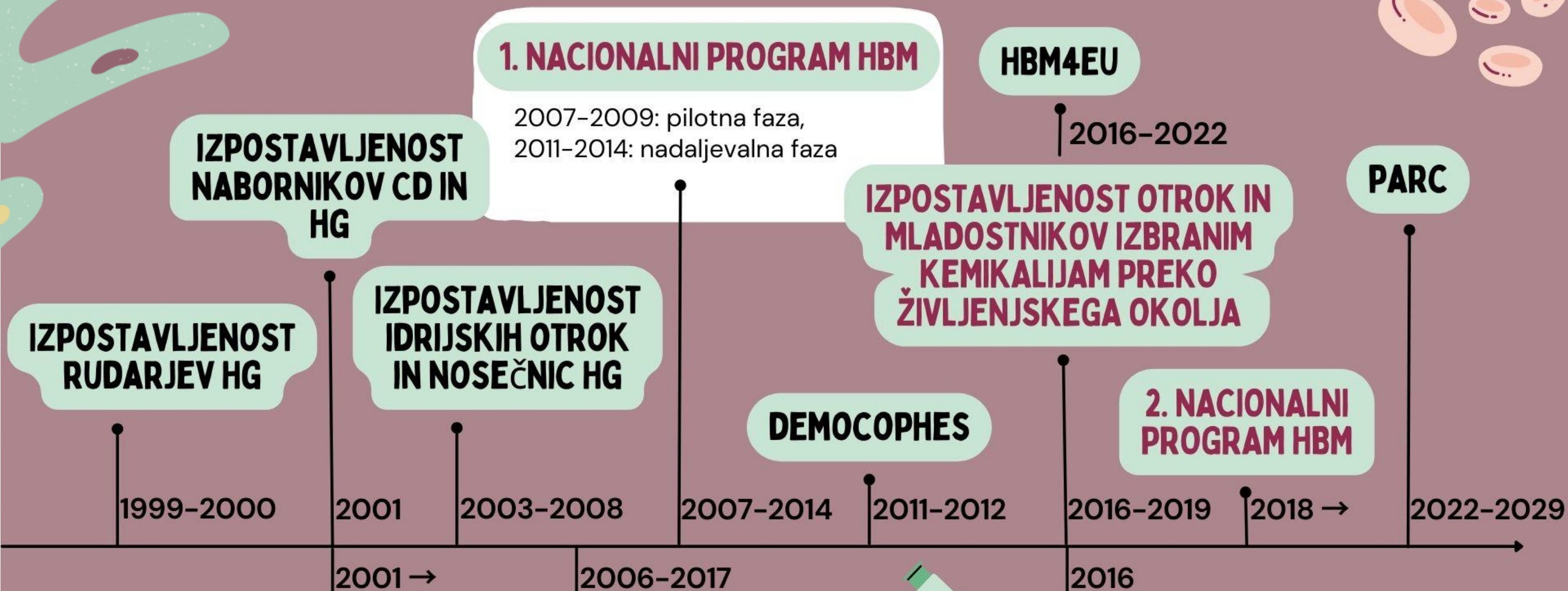
ETIČNI VIDIKI:

- strokovna in varna izvedba raziskave HBM:
 - občutljivi osebni podatki,
 - privolitev po pojasnilu,
 - znanstveno in etično utemeljena izbira označevalcev,
 - pravilna interpretacija rezultatov



Zdravniška pomoč v zadnjem obdobju življenja	II. ODGOVORNOST DO DRUŽBE
<p>27. člen</p> <p>Pri diagnostičnih in terapevtskih postopkih ob neozdravljivi bolezni zdravnik upošteva kakovost pacientovega življenja in njegove želje ter ne uvaja ukrepov ali jih opušta, kadar so nekoristni ali pa pacientu v večje breme kot v korist.</p>	<p>37. člen</p> <p>Pri spodbujanju javnega zdravja zdravnik sodeluje pri izobraževanju ter s predlogi ukrepov za krepitev zdravja in blaginje posameznika in skupnosti.</p>
<p>28. člen</p> <p>Etično nesprejemljivi sta opustitev ali odtegnitev paliativne oskrbe.</p>	<p>38. člen</p> <p>Zdravnik sodeluje pri pripravi in izvedbi kolektivnih ukrepov, katerih cilj je izboljšanje preventive, diagnostike in zdravljenja bolnikov.</p>
<p>29. člen</p> <p>Zdravnik zavrača evtanazijo in pomoč pri samomoru.</p>	<p>39. člen</p> <p>Zdravnik je od naročnika ali delodajalca strokovno neodvisen pri oceni okoljskega in poklicnega tveganja, poklicne varnosti in zdravja pri delu ter pri preventivnih programih.</p>
<p>Raziskovanje</p> <p>30. člen</p> <p>Klinične raziskave lahko vodi le zdravnik, strokovnjak na raziskovalnem področju, ki pozna načela dobre klinične prakse in metodologijo kliničnih raziskav ter ima ustrezne pogoje za varno in znanstveno korektno izvedbo raziskave.</p>	<p>40. člen</p> <p>Zdravnik opozarja laično in strokovno javnost na pomanjkljivosti na področju zdravstvenega varstva in na poskase vplivanja na strokovno neodvisnost zdravnikov.</p>
<p>31. člen</p> <p>Pri načrtovanju raziskave, njeni izvedbi, analizi in poročanju naj se zdravnik vzdrži vsakršne pristranosti, ki bi lahko vodila do neobjektivnih ali zavajajočih sklepov.</p>	

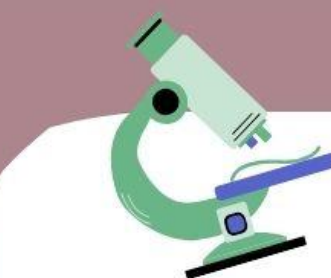
PRIMERI RAZISKAV HBM V SLOVENIJI



ŽIVLJENJE S SVINCEM

2001 →: spremljanje Pb v krvi triletnikov (redno od 2004),
2008, 2013, 2018, 2023: prevalenčne študije obremenjenosti otrok s Pb
2008: študija "Pagetova bolezen in svinec"

PHIME (2006–2011) IN CROME-LIFE (2013–2017)



ZAGORJE OB SAVI

As (s speciacijo) v urinu otrok in ocena tveganja:

- izpostavljenost otrok anorganskemu As ne predstavlja povečanega tveganja za nerakotvorne učinke,
- tveganje otrok, da bodo zboleli za katerikoli obliko raka, primerljivo s povprečnim tveganjem, ki ga ima katerikoli prebivalec občine Zagorje ob Savi (< 1 dodaten primer na 1000 izpostavljenih)

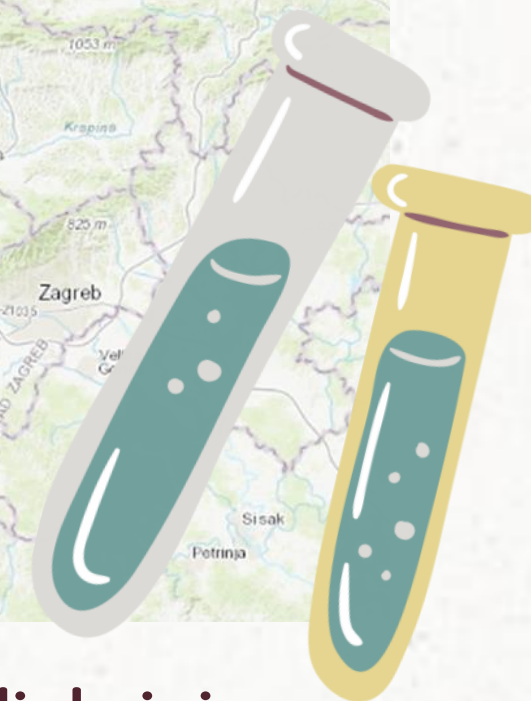
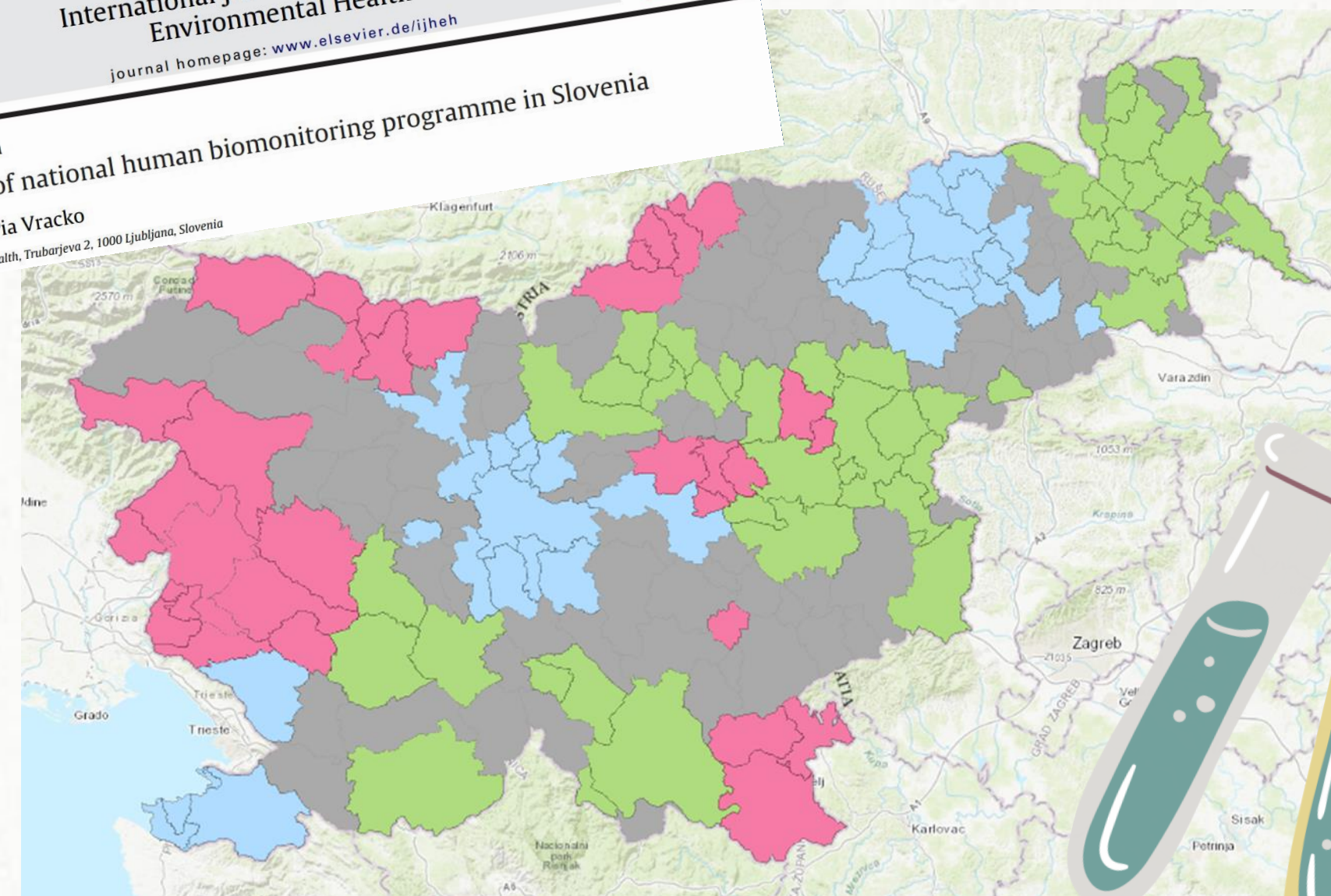


1. NACIONALNI PROGRAM HBM

- 2007–2014 (pilotna + nadaljevalna faza),
- ženske prvorodke in moški, stari 18–49 let,
- N = 1086 (536 žensk, 548 moških),
- 12 slovenskih regij, 3 tipi območij:
 - 3x mestno okolje,
 - 3x podeželje,
 - 6x potencialno onesnaženo okolje
- naključni vzorci urina, kri, lasje (Hg), materino mleko,
- nabor obravnavanih onesnaževal:
 - polkovine in kovine (Cd, Pb, Hg, As),
 - obstojna organska onesnaževala (POPs): organoklorni pesticidi, poliklorirani bifenili (PCB), dioksini, furani in dpPCB, polibromirani zaviralci gorenja,
 → naknadno ftalati in DINCH, policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH), fenoli: bisfenoli, parabeni, triklosan

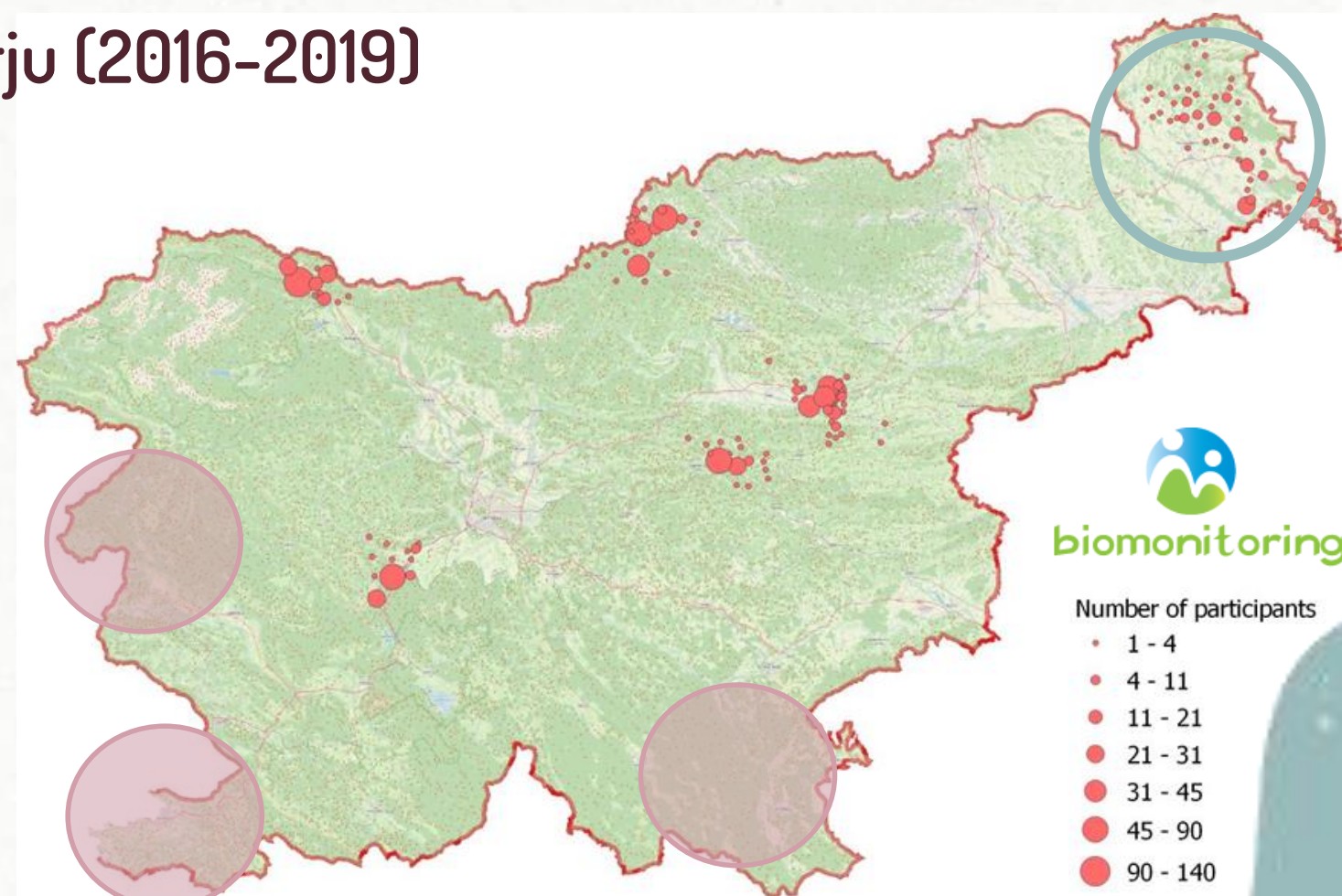


Ozemeljska pokritost 1. slovenske nacionalne raziskave HBM

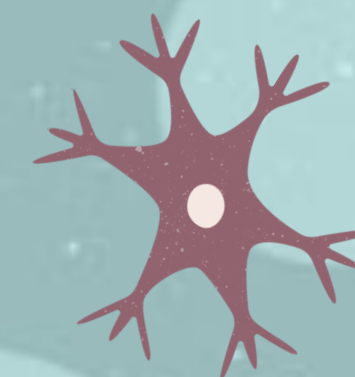
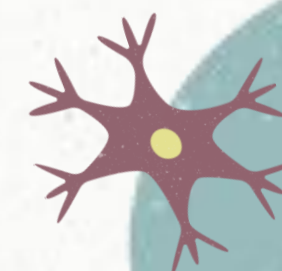
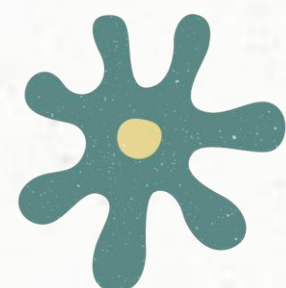


2. NACIONALNI PROGRAM HBM

- 2018 →
- nadaljevanje raziskave HBM v Prekmurju (2016-2019)
- nacionalna pokritost – 9 regij:
 - Mežiška dolina
 - Celjska kotlina
 - Zasavje
 - Jesenice
 - Vrhnika
 - Idrija s Posočjem
 - obalno območje
 - Bela krajina
- otroci (6-9 let) in mladostniki (12-15 let),
- **vzorci:** prvi jutranji urin, kri, lasje,
- **izbor kemikalij:**
 - polkovine in kovine, ftalati in DINCH, fenoli, pesticidi (piretroidi, organofosforni pesticidi, glifosat), zaviralci gorenja, PCB, dioksini in furani z dpPCB, per- in polifluoroalkilne spojine (PFAS)

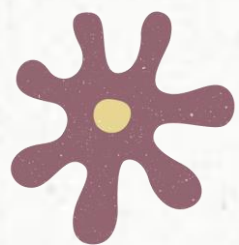


Ozemeljska pokritost 2. slovenske nacionalne raziskave HBM.
Vir: predstavitev v okviru projekta PARC, 10.5.2023, Bruselj; Janja Snoj
Tratnik, Manca Ahačič



INTERPRETACIJA REZULTATOV

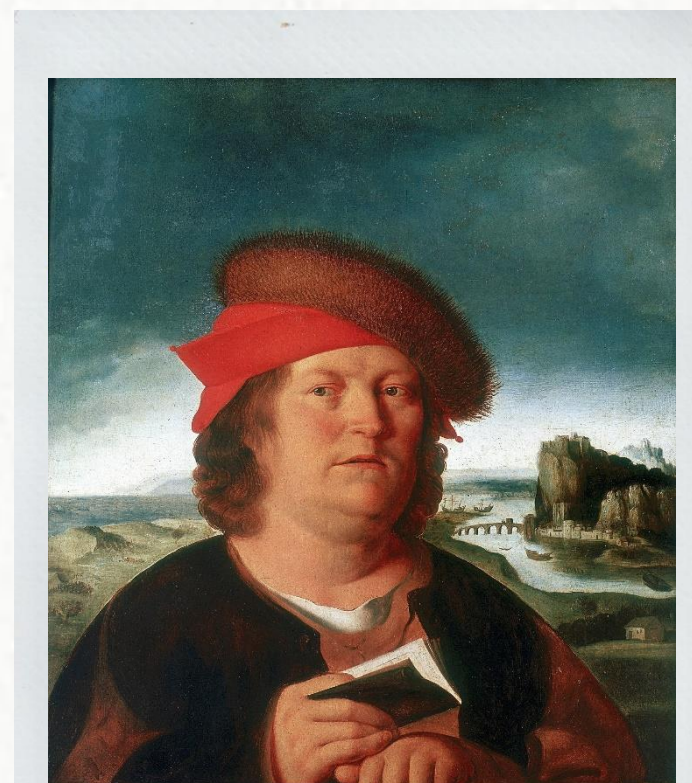
TVEGANJE = NEVARNOST X IZPOSTAVLJENOST



NIJZ Nacionalni inštitut
za javno zdravje

NAVODILA ZA IZDELAVO OCENE TVEGANJA
ZA ZDRAVJE LJUDI ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI
KEMIJSKIM IN MIKROBIOLOŠKIM DEJAVNIKOM
IZ OKOLJA Z IZBRANIMI POGlavJI
IN PRAKTIČNIMI PRIMERI




I.del



„Vse snovi so strupi, nobene ni, ki ni
strup. Le odmerek loči strup od
zdravila.“ Paracelsus.
Vir: Wikipedia

INTERPRETACIJA REZULTATOV

The 3R's of Animal Research

Reduce	Refine	Replace
		
Reduce the number of animals used	Refine tests to cause animals less stress	Replace animal studies with other methods

RockStep

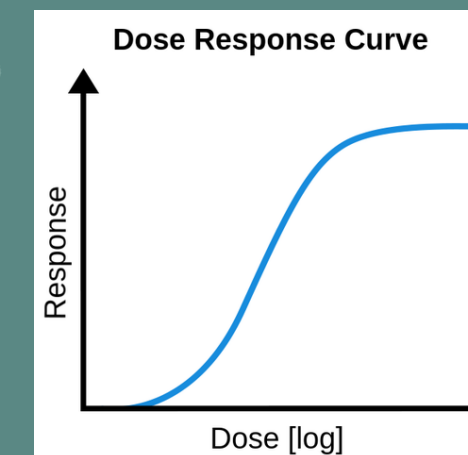
OCENA TVEGANJA

- **ocena izpostavljenosti:** izračunana ali izmerjena - HBM
- **ocena nevarnosti:** identifikacija + karakterizacija

vrsta škodljivega učinka glede na pot vnosa kemikalije in velikosti odmerka

NOAEL ali BMDL kritičnega učinka / VF = referenčni odmerek

- **karakterizacija tveganja:**
 - učinki s pragom: izpostavljenost < referenčni odmerek,
 - učinki brez praga: izpostavljenost < odmerek s tveganjem 10^{-4} - 10^{-6} (1 dodaten primer raka na 10^4 - 10^6) ali $MOE \geq 10^4$



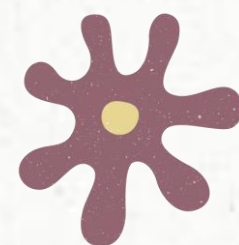
NOAEL: odmerek brez opaznega škodljivega učinka, BMDL: mejni odmerek, VF: varnostni faktor (navadno 100), TDI: dopustni dnevni vnos, TWI: dopustni tedenski vnos, ADI: sprejemljiv dnevni vnos, MOE: količnik izpostavljenosti

OCENA TVEGANJA – podatki HBM: klasični toksikološki referenčni odmerki (npr. TDI, ADI, TWI,...) → odgovarjajoče konc. v telesnih tekočinah in tkivih

- **HBM I in II** (Nemška komisija za humani biomonitoring),
- **BE** (biomonitorinški ekvivalenti),
- **HBM-GV** (na HBM temelječe smerne vrednosti; HBM4EU, PARC)



„Vse snovi so strupi, nobene ni, ki ni strup. Le odmerek loči strup od zdravila.“ Paracelsus.
Vir: Wikipedia



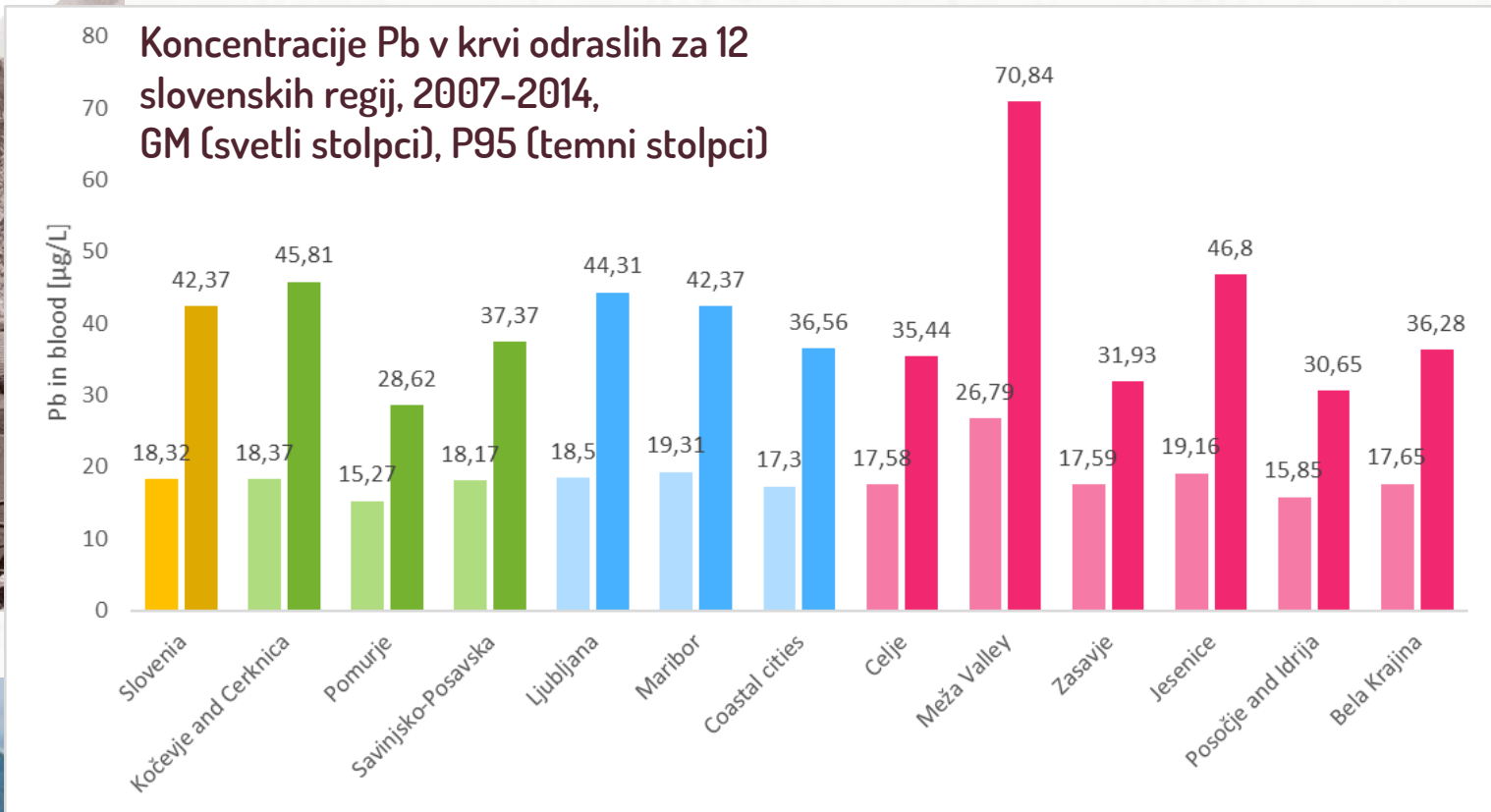
NEKATERI POMEMBNEJŠI IZSLEDKI 1

ODRASLI: izpostavljenost slovenske splošne populacije obravnavanim kemikalijam relativno **nizka**. Izmerjene srednje vrednosti koncentracij z izjemo nekaterih meritev pri poklicno izpostavljenih skupinah in dioksinov v materinem mleku ne presegajo veljavnih toksikoloških referenčnih odmerkov HBM I in II, BE ali HBM-GV.

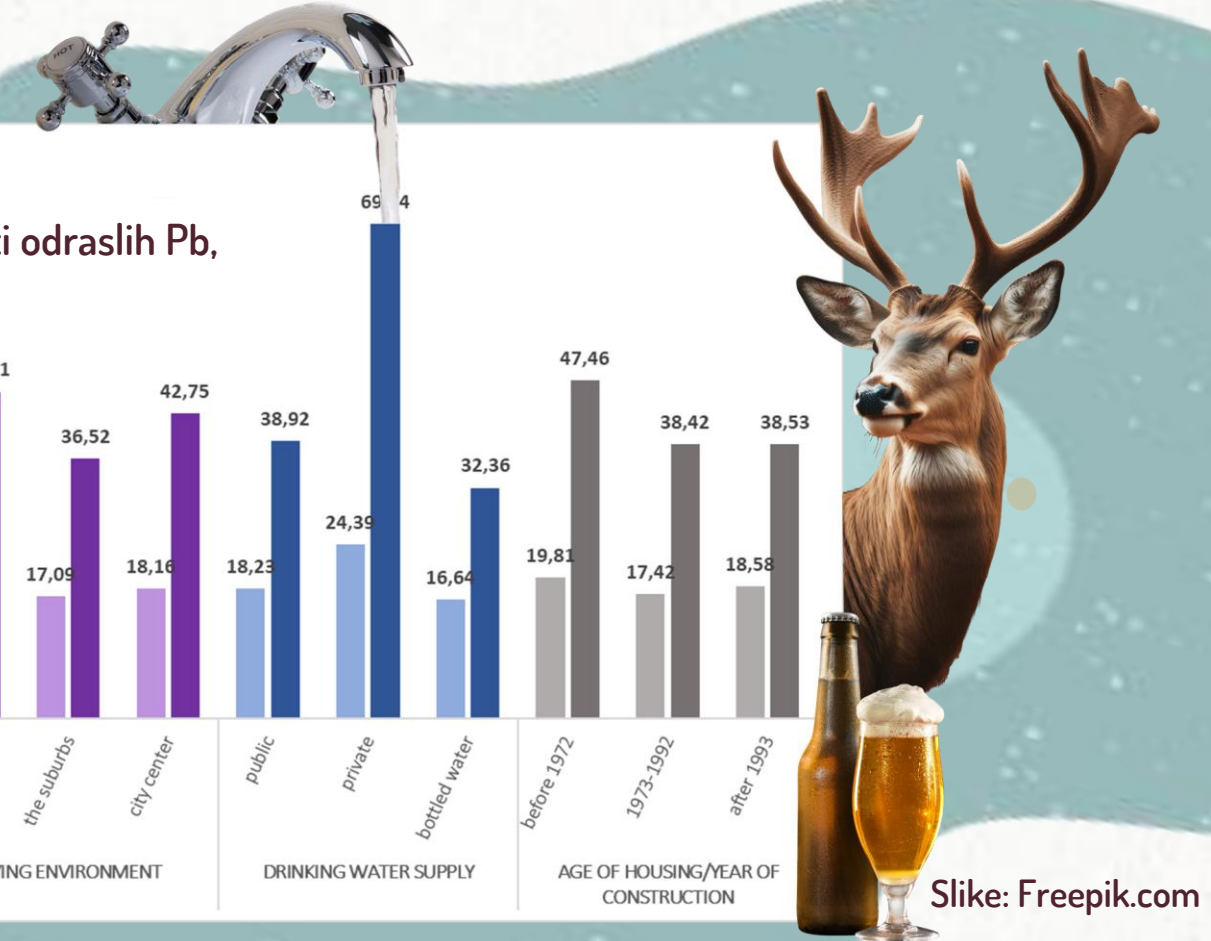
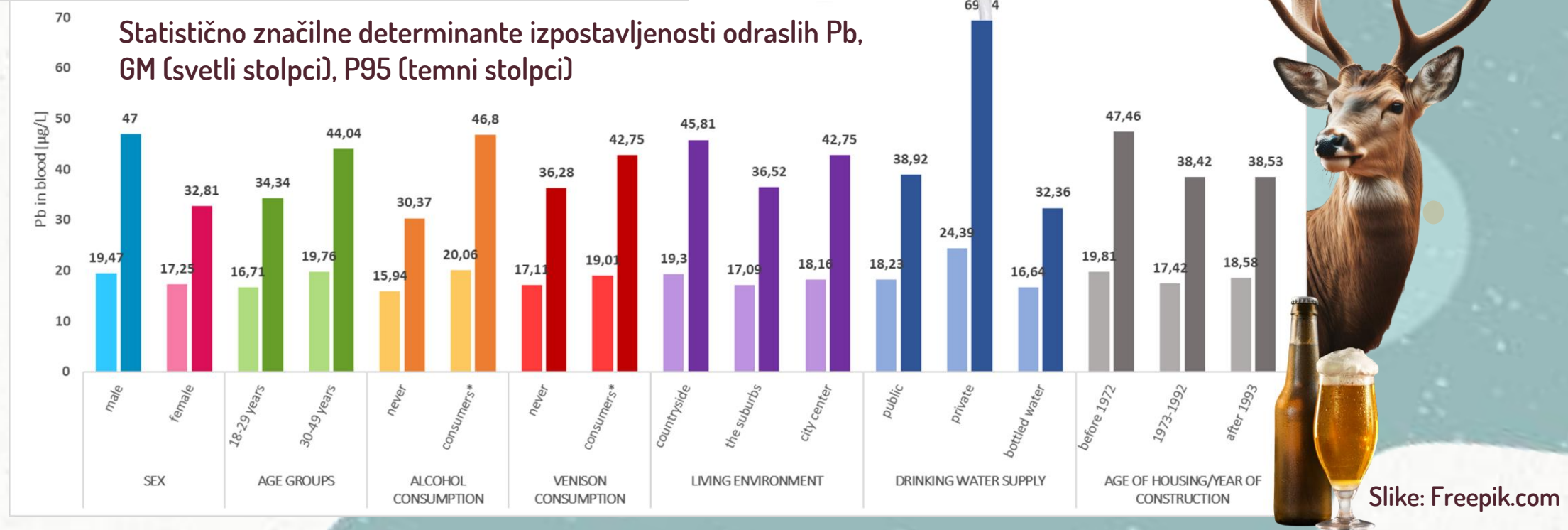
SVINEC - ZGORNJA MEŽIŠKA DOLINA



Mežiški rudnik v Žerjavu, 1960. Vir: Wikimedia Commons



Referenčne toksikološke vrednosti (BMDL) za **odrasle** ob dolgotrajni izpostavljenosti so določene za kritična učinka zmanjšane delovanja ledvic - **630 µg/L krvi** in arterijsko hipertenzijo - **150 µg/L krvi** → na podlagi izmerjenih GM in P95 lahko zaključimo, da izpostavljenost Pb **ne predstavlja tveganja za zdravje odraslih**.



ZGORNJA MEŽIŠKA DOLINA

OTROCI!!

- vedenjski vzorci: "iz rok v usta", daljše zadrževanje na tleh + fiziološke značilnosti: večji oralni vnos na kg telesne mase, večje razmerje med volumnom in površino telesa, nerazvitost organskih sistemov – manj učinkovita presnova,
- zaradi dokazane **nevrotoksičnosti** že pri koncentracijah, nižjih od 50 µg/L krvi, trenutno ni opredeljene varne meje za otroke!



WHO guideline for clinical management of exposure to lead



Graf 1: mediana, min. in max. konc. Pb v krvi triletnih otrok iz ZMD, 2004–2022,

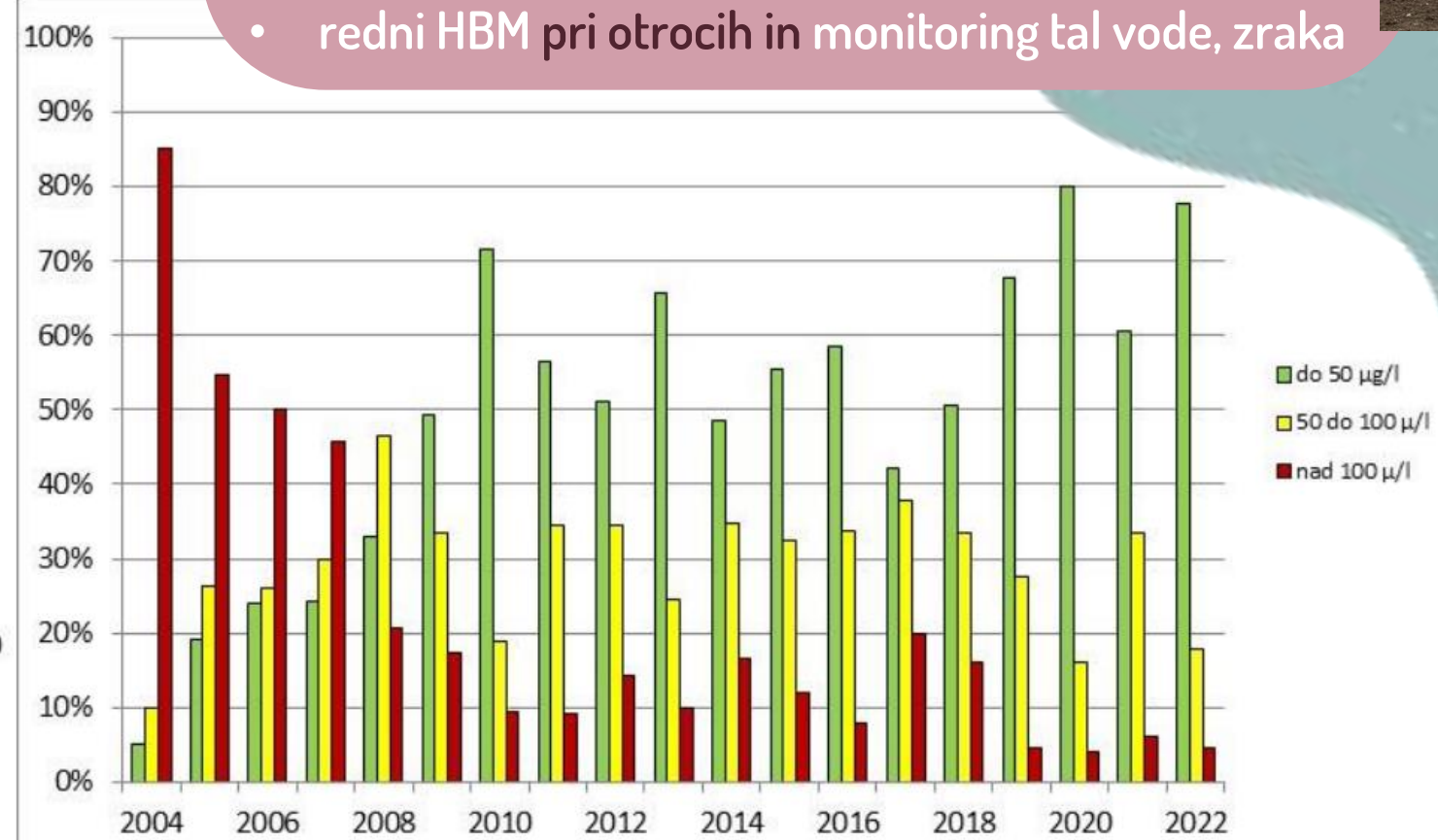
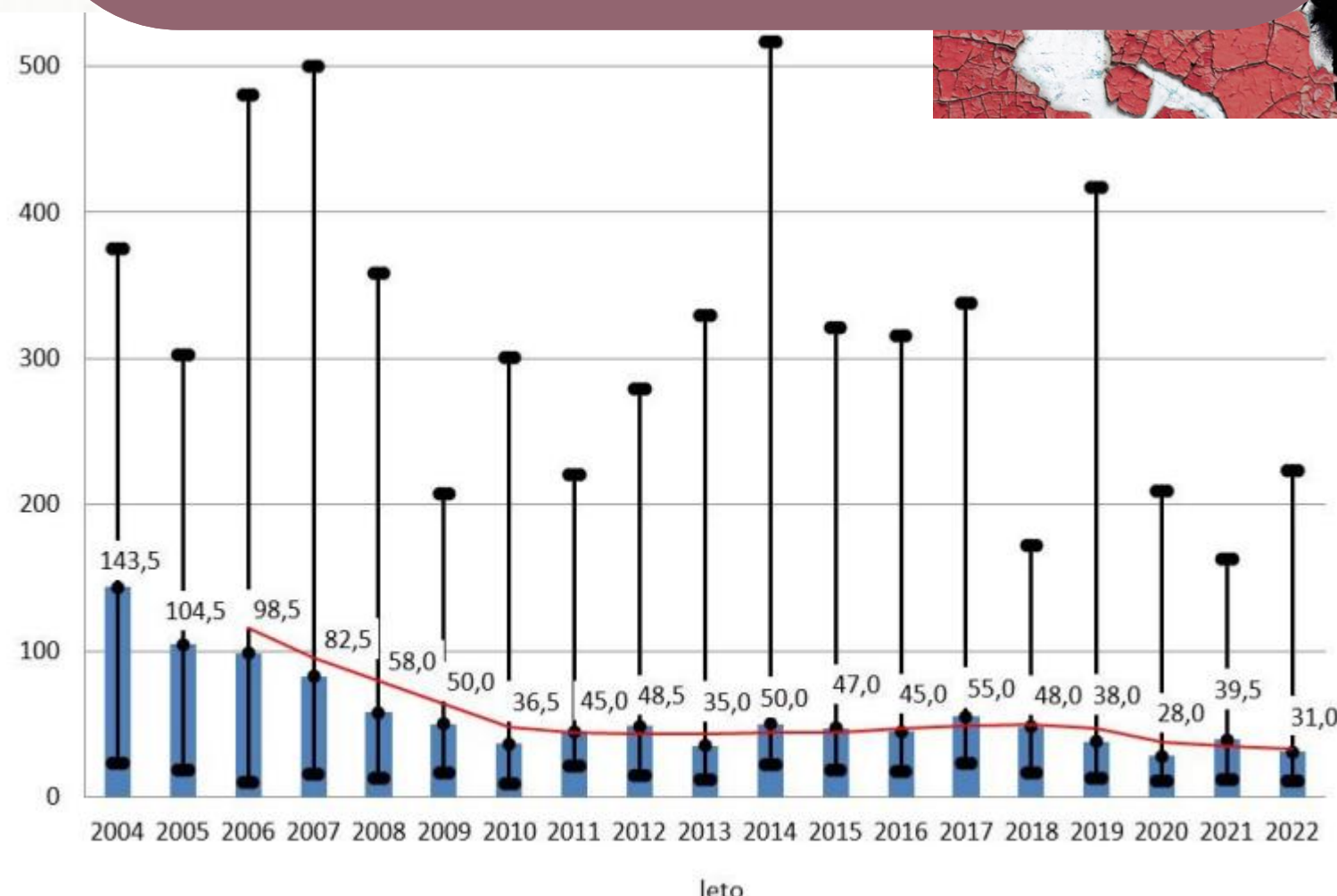
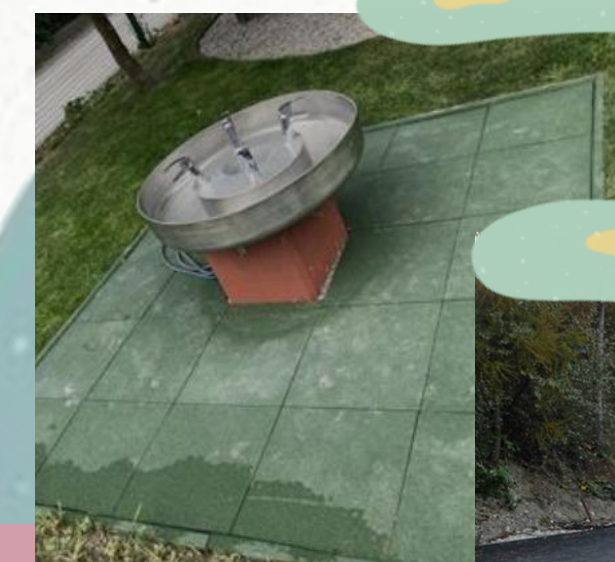
Graf 2: primerjava deležev tri leta starih otrok iz ZMD glede na konc. Pb v krvi, 2004–2022,

Vir: Poročilo o izvajanju programa ukrepov za izboljšanje kakovosti okolja v Zgornji Mežiški dolini za leto 2022

PROJEKT "ŽIVLJENJE S SVINCEM"

Zgornja Mežiška dolina (ZMD) leta 2007 razglašena kot degradirano območje → usmerjeni sanacijski ukrepi:

- okoljski: zamenjava onesnažene zemlje, preplastitev makadamskih in zatravljanje golih površin, obnova otroških igrišč, sanacija fasad,...
- ozaveščanje in vzgoja: osebna higiena, zdrava prehrana, mokro čiščenje prostorov, izogibanje prinašanju delovnih oblačil domov,...
- redni HBM pri otrocih in monitoring tal vode, zraka



NEKATERI POMEMBNEJŠI IZSLEDKI 2

OBSTOJNA ORGANSKA ONESNAŽEVALA (POPs)

- prepoved nekaterih POPs že v 70. letih prejšnjega stoletja + mednarodno prizadevanje za zmanjševanje obremenjenosti okolja v sklopu **Stockholmske konvencije** (v Sloveniji ratificirana leta 2004),
- obstojne snovi v okolju in organizmih, ki se zelo počasi razkrajajo, imajo sposobnost širjenja na dolge razdalje in bioakumulacije ter biomagnifikacije,
- marsikatera kemikalija je kemični motilec endokrinega sistema (KMES)

PCDD, PCDF in dpPCB

- splošno prisotni v okolju, živilih z veliko vsebnostjo maščob in predmetih splošne rabe,
- so KMES: motijo delovanje ščitnice → kognitivni razvoj otrok, izpostavljenost v otroštvu povezana s spremenjeno spermatogenezo in hormonskim statusom pri odraslih moških,
- lahko delujejo kot negenotoksični karcinogeni

PCDD: poliklorirani dibenzo-p-dioksini, PCDF: poliklorirani dibenzofurani, dpPCB: dioksinom podobni poliklorirani bifenili, TEQ: toksični ekvivalent

DOJENČKI

- glavni vir izpostavljenosti materino mleko (v manjši meri preko zraka, otroških plenic),
- obremenitev slovenske populacije v primerjavi z evropskimi državami 2- do 4-krat nižja, a...

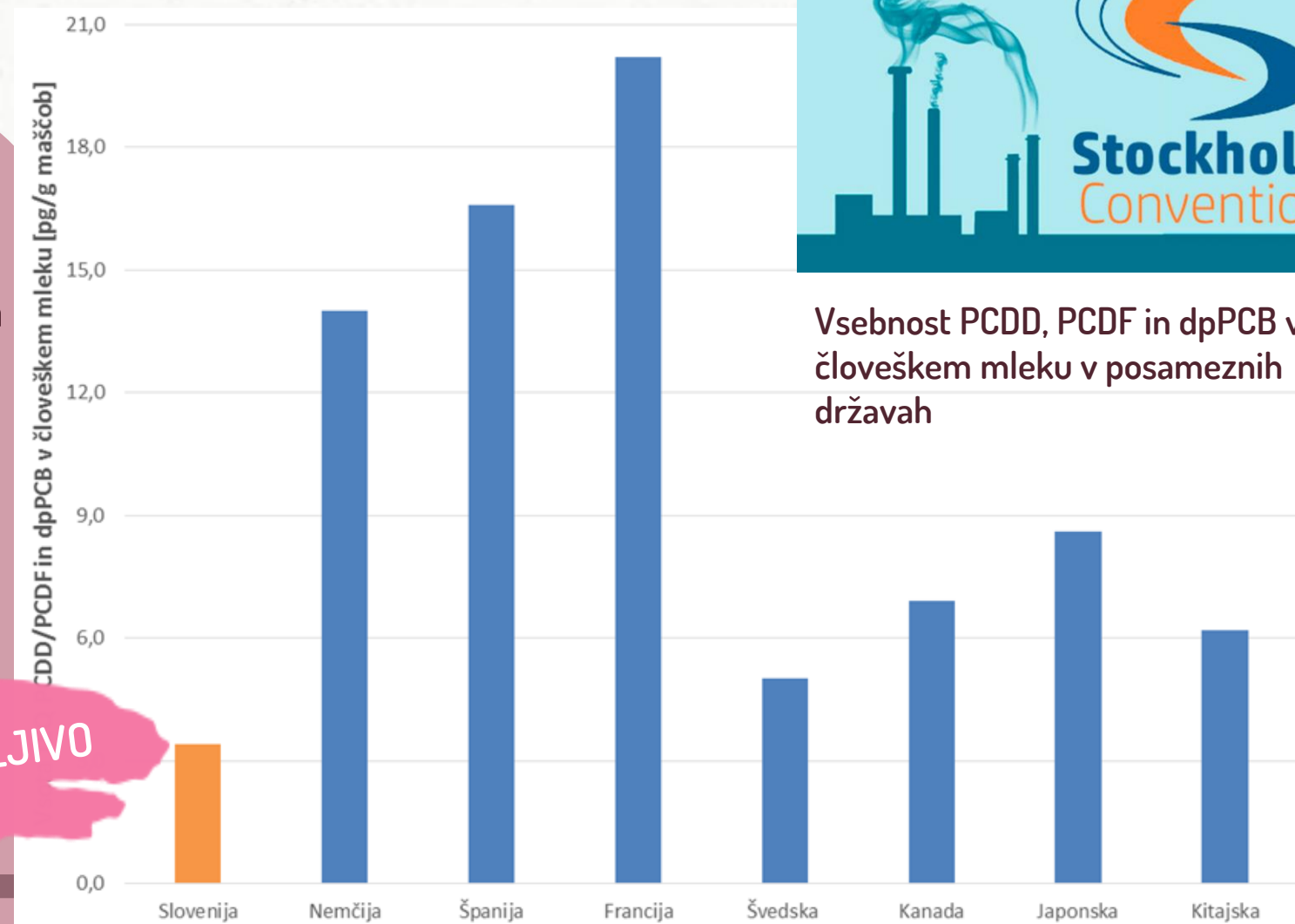
BE
0.2-0.9 pg TEQ/g mašč.



mediana Σ PCDD/F in dpPCB
3,14 pg TEQ/g mašč., (P95 5,62)

DOJENJE KLJUB VSEMU PRIPOROČLJIVO

- ni opredeljenega praga, pri katerem bi tveganja zaradi dojenja prevladala nad koristmi,
- vrednost BE določena na podlagi dolgotrajne izpostavljenosti izbranim POPs, medtem ko dojenje predstavlja kratkotrajnejše obdobje življenja,
- učinki na imunski sistem, telesni in psihomotorični razvoj ter sproščanje ščitničnih hormonov pogosto prehodni in s kliničnega vidika manj pomembni,
- izpostavljenost v prenatalnem obdobju pomembneje vpliva na razvoj otroka kot pa morebitna obremenitev preko dojenja (predvsem PCB) → razmisliti o ukrepih, usmerjenih v prehrano nosečnic: višje koncentracije izbranih POPs se pogosteje ugotavlja v rdečem mesu, mlečnih izdelkih in ribah.



Vsebnost PCDD, PCDF in dpPCB v človeškem mleku v posameznih državah



ZA KONEC...

BISFENOL A (BPA)

- je **KMES** in se pojavlja v predmetih splošne rabe – polikarbonatna in druga plastika (npr. platenke), epoksi smola (npr. za premaz notranjosti konzerv), termalni papir (v EU do 2. 1. 2020), očalna stekla in očesne leče, igrače, okenske folije,... in **zobo-/zdravstvenem materialu** (seti za dajanje infuzij, tubusi, zobne zalivke),
- glavni vir izpostavljenosti za splošno populacijo: **embalirana živila**, lahko tudi migracija iz laminatnih tal, barv, elektronskih naprav → mlajši OTROCI! (“iz rok v usta”, igranje na tleh – vdihavanje prahu),
- izpostavljenost v EU < HBM I: otroci 100 in odrasli 200 µg/L urina, a...

EFSA*

~~TDI~~
4 µg/kg tm/dan
veza na endokrine
receptorje → rak dojke



TDI
0,2 ng/kg tm/dan
Th17 medirani vnetni procesi →
psoriaza, sladkorna bolezen,
multipla skleroza, astma

*Evropska agencija za varno hrano,

Sposobnost določanja označevalcev izpostavljenosti, učinkov in občutljivosti precej prehiteva znanstvena spoznanja, nujna za smiselno interpretacijo rezultatov → **ključna skrbno načrtovana komunikacija**, da iz zdravih ljudi ne ustvarjamo bolnikov.

PARC Partnership
for the Assessment
of Risks
from Chemicals

PARTNERSTVO ZA OCENO TVEGANJA KEMIKALIJ (2022-2029):

spodbujanje inovacij pri procesu analize tveganja, ki zajema ocenjevanje in upravljanje s tveganji ter komunikacijo tveganja



Vir: Human exposure to bisphenol A (BPA) through medical-hospital devices: A systematic review



HVALA ZA POZORNOST

manca.ahacic@nijz.si
lucija.perharic@nijz.si



NIJZ

Nacionalni inštitut
za javno zdravje

