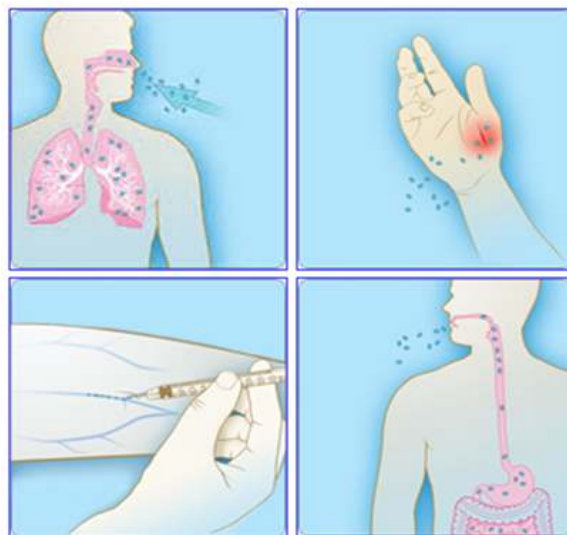


**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
METALURŠKI FAKULTET
STUDIJ
Sigurnost, zdravlje na radu i radni okoliš**

TOKSIKOLOGIJA

**Dr.sc. Tahir Sofilić
Dr.sc. Halid Makić**



Sisak, 2019.

Autori: Doc. dr.sc. Tahir Sofilić
Izv.prof. dr.sc. Halid Makić

Recenzenti:

1. Prof. dr.sc. Jasna Bošnjir, Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr Andrija Štampar", Mirogojska 16, 10000 Zagreb
2. Prof. dr.sc. Ankica Rađenović, Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet, Aleja narodnih heroja 3, 44000 Sisak.
3. Izv. prof. dr.sc. Zdravko Špirić, Zelena infrastruktura d.o.o., Fallerovo šetalište 22, 10000 Zagreb.

Izdao: Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet, Sisak, 2019.

Skripta su namijenjena studentima 1. godine preddiplomskog studija *Sigurnost, zdravlje na radu i radni okoliš* na Metalurškom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Ovaj nastavni materijal ima zadaću pridonijeti izobrazbi studenata i jačanju njihovog interesa za brojna pitanja iz područja toksikologije s posebnim osvrtom na čimbenike radnog okoliša koji mogu biti štetni po zdravlje ljudi koji u takvim uvjetima svakodnevno obavljaju svoje radne zadatke. S obzirom na to da je zdrav radni okoliš temeljna pretpostavka za očuvanje zdravlja radnika i kvalitete njihovog života, nadzor i kvantitativna ocjena mogućih štetnih utjecaja fizikalnih, a posebice kemijski i bioloških čimbenika na radnom mjestu i njegovom okruženju, postala je obveza svakog poslodavca za što je potrebno osigurati odgovarajuću opremu i stručni kadar.

U prvom, uvodnom poglavlju, prikazuju se opći pregled pojmova i definicija koje se odnose na moguća djelovanja štetnih tvari radnog okoliša na ljudsko zdravlje.

O otrovnim tvarima i njihovim smjesama koje se mogu pojaviti u radnom okolišu spontanom oslobađanjem ili kao posljedica nesretnog slučaja, govori se u drugom poglavlju. U ovom poglavlju se govori i o brojnosti otrova i načinima njihovog razvrstavanja s obzirom na njihovo podrijetlo, fizikalne i kemijske karakteristike, toksični učinak na organizam, karakterističnim procedurama dokazivanja, itd.

U trećem poglavlju se opisuje toksikologija kao interdisciplinarno znanstveno područje i grane prirodnih znanosti koje toksikologija uključuje. Istovremeno se tumače putovi ulaska toksičnih tvari u organizam, načini njihove raspodjele po organima te odlaganje u organizmu ili izlučivanje iz njega. Zbog opširne problematike kojom se toksikologija bavi, govori se o užim specijaliziranim područjima kao što su analitička toksikologija, klinička toksikologija, forenzična toksikologija, regulatorna toksikologija, toksikologija rada i toksikologija okoliša.

Kako se procjenjuje sigurna razina izlaganja organizma nekoj toksičnoj tvari i kako se na temelju odnosa *doza-odgovor* mijenja učinak na zdravlje čovjeka, objašnjava se u četvrtom poglavlju. U ovom poglavlju se prikazuje i način razvrstavanja toksičnih tvari na temelju akutne toksičnosti nakon primjene inhalacijom, ingestijom ili perkutano i to prema određenim kriterijima. Nadalje, govori se o letalnoj dozi i učincima učinke te tvari na ljudski organizam i njegove organe kod intoksikacije dozama koje su ispod letalne doze.

Peto poglavlje je posvećeno razumijevanju odnosa između izloženosti toksičnoj tvari i naknadnog razvoja štetnog učinka na zdravlje čovjeka što proučava toksikokinetika. Objašnjava se kvantitativno određivanje vremenskog tijeka i sudbine toksičnih tvari u tijelu za vrijeme procesa apsorpcije – ulaska toksične tvari u organizam; raspodjele/distribucije – kretanja tvari od mjesta ulaska do drugih dijelova organizma; biotransformacije - promjene kemijskog oblika toksične tvari u novi oblik i izlučivanja ili čišćenja toksičnih tvari – proces u kojem toksična tvar u izvornom ili izmijenjenom obliku napušta organizam. U petom poglavlju se govori i o procjeni rizika za zdravlje uslijed izloženost ljudi toksičnim tvarima, pojavama profesionalnih oboljenja uslijed izloženosti pojedinim kemijskim tvarima u radnom okolišu, kao i o fizikalno kemijskim svojstvima nekih kemijskih tvari.

Autori

KAZALO

1. UVOD	7
2. OTROVANJE I OTROVI	11
2.1 Izvori otrovanja	11
2.2 Razvrstavanje otrova	12
2.3 Definicija otrova	17
3. TOKSIKOLOGIJA I NJEZINE GRANE	18
3.1 Podjela toksikologija	20
3.1.1 Analitička toksikologija	21
3.1.2 Klinička toksikologija	21
3.1.3 Forenzična toksikologija	21
3.1.4 Regulatorna toksikologija	21
3.1.5 Toksikologija rada	22
3.1.6 Toksikologija okoliša ili ekotoksikologija	22
4. DJELOVANJE TOKSIČNE TVARI – OTROVA	23
4.1 Frekvencija izloženosti otrovima	23
4.2 Doza i odnos doze i odgovora/učinka otrova	24
4.3 Štetni učinak otrova – mjerilo otrovnosti	29
5. TOKSIKOKINETIKA	38
5.1 Apsorpcija	41
5.1.1 Apsorpcija iz dišnog sustava	41
5.1.2 Apsorpcija iz probavnog sustava	44
5.1.3 Apsorpcija putem kože	46
5.1.4 Apsorpcija ubrizgavanjem	47
5.1.5 Čimbenici apsorpcije	49
5.2 Raspodjela / distribucija toksične tvari u organizmu	55
5.2.1 Mjesta odlaganja toksičnih tvari	58
5.3 Biološka pretvorba / biotransformacija	59
5.4 Izlučivanje / eliminacija	62
5.4.1 Izlučivanje urinarnim traktom	64
5.4.2 Izlučivanje fekalijama	64
5.4.3 Izlučivanje izdahnutim zrakom	65
5.4.4 Izlučivanje ostalim putovima	65
5.4.5 Tehnike ubrzavanja procesa eliminacije	67
5.5 Procjena rizika	69
5.5.1 Korištenje biomonitoringa u procjeni rizika	72
5.5.2 Humani biomonitoring (HBM)	73
5.6 Liječenje otrovanja	80
5.6.1 Sprječavanje daljnje apsorpcije otrova	80
5.6.2 Primjena protuotrova / antidota	81

5.7	Otrovanje kao uzrok profesionalnih oboljenja	83
5.7.1	Profesionalne bolesti	85
5.7.2	Profesionalne bolesti uzrokovane kemijskim štetnostima	87
5.7.2.1	Akrlonitril	90
5.7.2.2	Arsen ili njegovi spojevi	91
5.7.2.3	Berilij ili njegovi spojevi	93
5.7.2.4	Ugljikov (II) oksid	95
5.7.2.5	Fozgen	97
5.7.2.6	Cijanidna kiselina	99
5.7.2.7	Cijanidi i njihovi spojevi	101
5.7.2.8	Izocijanati	104
5.7.2.9	Kadmij ili njegovi spojevi	106
5.7.2.10	Krom ili njegovi spojevi	109
5.7.2.11	Živa ili njeni spojevi	111
5.7.2.12	Mangan ili njegovi spojevi	114
5.7.2.13	Nitratna kiselina	116
5.7.2.14	Dušikovi oksidi	117
5.7.2.15	Amonijak	119
5.7.2.16	Nikal ili njegovi spojevi	120
5.7.2.17	Fosfor ili njegovi spojevi	122
5.7.2.18	Olovo ili njegovi spojevi	125
5.7.2.19	Sumporovi oksidi	128
5.7.2.20	Sulfatna kiselina	130
5.7.2.21	Ugljikov (IV) sulfid	131
5.7.2.22	Sumporovodik	133
5.7.2.23	Vanadij ili njegovi spojevi	136
5.7.2.24	Klor	138
5.7.2.25	Brom	139
5.7.2.26	Jod	141
5.7.2.27	Fluor ili njegovi spojevi	143
5.7.2.28	Alifatski ili aliciklički ugljikovodici dobiveni iz nafte	147
5.7.2.29	Halogenirani derivati alifatskih ili alicikličkih ugljikovodika	149
5.7.2.30	Alkoholi	153
5.7.2.31	Glikoli	157
5.7.2.32	Eteri	160
5.7.2.33	Ketoni	162
5.7.2.34	Organofosforovi esteri	165
5.7.2.35	Organske kiseline	167
5.7.2.36	Formaldehid	171
5.7.2.37	Alifatski nitro-derivati	173
5.7.2.38	Benzen ili homolozi benzena	178
5.7.2.39	Naftalen ili homolozi naftalena	182

5.7.2.40	Stiren i polistiren	184
5.7.2.41	Halogenirani derivati aromatskih ugljikovodika	186
5.7.2.42	Fenoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati	190
5.7.2.43	Naftoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati	194
5.7.2.44	Halogenirani derivati alkilarilnih oksida	196
5.7.2.45	Halogenirani derivati alkilarilnih sulfonata	198
5.7.2.46	Benzokinoni	200
5.7.2.47	Aromatski amini ili aromatski hidrazini ili njihovi halogenirani, fenolni, nitritni, nitratni ili sulfonirani derivati	202
5.7.2.48	Alifatski amini i njihovi halogenirani derivati	207
5.7.2.49	Nitro-derivati aromatskih ugljikovodika	209
5.7.2.50	Nitro-derivati fenola ili njihovih homologa	212
5.7.2.51	Antimon i njegovi spojevi	214
5.7.2.52	Esteri nitratne kiseline	216
5.7.2.53	Organska otapala koja nisu navedena u drugim zaglavljima, a uzrokuju encefalopatiju	218
5.7.2.54	Organska otapala koja nisu navedena u drugim zaglavljima, a uzrokuju polineuropatiju	220
6.	LITERATURA	223
7.	POPIS OZNAKA, KRATICA I POKRATA	239

1. UVOD

U okolišu se nalaze mnoge tvari koje karakteriziraju različita svojstva opasnosti i nužnost njihovog korištenja u svakodnevnom životu prate različiti rizici od mogućih štetnih učinaka na zdravlje čovjeka. Mnoge od njih posjeduju svojstvo otrovnosti, no ipak ih se ne možemo odreći zato što su nerijetko osnova mnogih tehnoloških procesa, mnoge su energetske izvori, neke su nezamjenjive u medicini, poljoprivredi, šumarstvu i drugim gospodarskim granama. S obzirom da je veliki broj ljudi u izravnom i/ili posrednom kontaktu s otrovnim tvarima ili njihovim smjesama i to od trenutka njihovog nastajanja odnosno proizvodnje, prijetoza i uporabe, to takve tvari, glede svoje opasnosti zaslužuju posebnu pozornost.

Naime, trovanje je danas, značajan globalni javni zdravstveni problem. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), u 2012. godini u svijetu je umrlo 193.460 ljudi od nenamjernog trovanja¹. Iste godine, nenamjerno trovanje uzrokovalo je gubitak više od 10,7 milijuna godina zdravog života. Radi se o globalnom mjerenju takozvanih 'godina života prilagođenih nesposobnosti' (engl. *Disability Adjusted Life Years, DALY*), povezanih s nekom bolešću, a zapravo se, u ovom slučaju, radi o ukupnom broju godina proživljenih s nesposobnošću i izgubljenih zbog nastalih štetnih učinaka na zdravlje izazvanih trovanjem.

Gotovo milijun ljudi umire svake godine kao posljedica samoubojstva, a opasne otrovne tvari i smjese su uzroci značajnog broja tih smrtnih slučajeva. Procjenjuje se da namjerno gutanje pesticida uzrokuje oko 370.000 smrtnih slučajeva svake godine¹ te se broj tih smrtnih slučajeva može smanjiti ograničavanjem i strožim nadzorom dostupnosti visoko toksičnih pesticida.

Nadalje, zmijski ugriz je u velikoj mjeri nepriznati problem javnog zdravstva koji predstavlja značajne izazove za medicinski menadžment. Iako je teško dobiti pouzdane podatke, procijenjeno je da se svake godine dogodi oko 5 milijuna ugriza, što rezultira s najmanje 100.000 smrtnih slučajeva i oko tri puta više amputacija i drugih oblika trajnih invaliditeta.

Prema godišnjem izvješću Američkog udruženja centara za kontrolu otrovanja za 2016. godinu, registrirane su 2.710.042 izloženosti otrovima od čega su se 2.159.032 odnosile na izloženost ljudi, od čega je oko 60% vezano za izloženost djece i mladih u dobi do 20 godina².

Iako u Republici Hrvatskoj ne postoji nacionalni registar za otrovanja, to se ne može znati niti točna učestalost pojavljivanja, no ipak postoje osnovni godišnji statistički podaci o broju poziva primljenih u Centru za kontrolu otrovanja (CKO) pri Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu. Ovi podaci uključuju i podatke o tražiteljima informacija, kao i podatke o bolesnicima i osobinama otrovanja na području Republike Hrvatske.

Kako otrovanje može uzrokovati veliki broj vrlo različitih tvari i njihovih smjesa, što ponekad zahtjeva dodatnu konzultaciju zdravstvenog radnika s informacijskom službom CKO-a koja je usmjerena upravo na brzu inicijalnu procjenu opasnosti svakog otrovanja i potrebe daljnje dijagnostike i liječenja.

Osim bolje zdravstvene skrbi, konzultacija sa CKO-om tijekom 24 sata dnevno, omogućuje racionalnije korištenje zdravstvenih usluga i sprečava nepotrebne medicinske postupke koji mogu biti neugodni ili čak rizični za pacijenta.

Prema sakupljenim godišnjim podacima objavljenim u Izvješćima³⁻¹² Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, u posljednjih 10-tak godina, godišnje je evidentirano od 1567 slučajeva trovanja (2009.) do 2440 slučajeva trovanja (2018). U ovim izvješćima posebno brine činjenica da broj evidentiranih slučajeva trovanja iz godine u godinu raste.

U cilju boljeg razumijevanja problematike otrova, otrovanja i zaštite od otrovanja sa toksikološkog stajališta, ovdje će se navesti značenje pojedinih pojmova, a na temelju postojeće relevantne hrvatske legislativne¹³⁻¹⁵ i legislativne Europske unije¹⁶⁻²⁰.

- **Aspiracija** je ulazak tekuće ili krute tvari odnosno smjese izravno kroz usnu ili nosnu šupljinu, ili neizravno povraćanjem, u dušnik i donji dišni sustav,
- **Antidot** ili protuotrov je sredstvo koje sprječava i uklanja djelovanje otrova te ublažuje posljedice otrovanja,
- **Bioakumulacija** je neto rezultat apsorpcije, pretvorbe i eliminacije tvari u organizmu za sve putove izlaganja (tj. zrak, voda, sediment/tlo i hrana),
- **Biokoncentracija** je neto rezultat apsorpcije, pretvorbe i eliminacije tvari u organizmu u koji je ta tvar dospjela iz okoliša,
- **Biomonitoring** je primjena živih organizama kao bioindikatora promjena u okolišu tijekom nekog vremenskog razdoblja,
- **Biomarkeri** su ksenobiotski inducirane promjene u tkivima ili biokemijskim komponentama ili procesima, strukturama ili funkcijama, a koji se mogu mjeriti u biološkom sustavu ili uzorku,
- **Bioraspoloživost** (ili biološka raspoloživost) je mjera u kojoj se tvar apsorbira u organizmu i raspodjeljuje u određenom dijelu organizma. Ona ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima tvari, anatomiji i fiziologiji organizma, farmakokinetici i putu izlaganja.
- **Bioraznolikost** je sveukupnost svih živih organizama koji su sastavni dijelovi ekosustava, a uključuje raznolikost unutar vrsta, između vrsta, životnih zajednica te raznolikost ekosustava,
- **Biotransformacija** je proces koji nastaje nakon unosa toksične tvari u organizam, a sastoji se u pretvorbi jedne kemijske tvari u drugu,
- **Detoksikacija** je metabolički procesi kojima se otrovne tvari u organizmu pretvaraju u neotrovne ili manje otrovne, koje su topljivije pa se lakše izlučuju iz tijela (mokraćom ili žuči),
- **Ekosustav** je dinamičan kompleks odnosa zajednica biljaka, gljiva, životinja, algi i mikroorganizama i njihova živog i neživog okoliša, koji međusobno djeluju kao funkcionalna jedinica na nekom prostoru,

- **Ekotoksičnost** je svaka pojava štetnih učinaka otrova u bilo kojem živom organizmu iz okoliša u kojeg je otrov unijet,
- **Genetski materijal** je bilo koji materijal biljaka, životinja, gljiva, algi, mikroorganizama ili nekog drugog podrijetla koji sadrže funkcionalne jedinice naslijeđa,
- **Genetska raznolikost** je sveukupnost gena svih živih organizama te njihova raznolikost između jedinki, populacija, vrsta i viših taksonomskih kategorija,
- **Humani biomonitoring** (HBM) je tehnika direktnog određivanja ljudske izloženosti na temelju otkrivanja elemenata u biološkim uzorcima (krv, urin, kosa, nokti, znoj, majčino mlijeko),
- **Intoksikacija** je **otrovanje**. Intoksikacija označava **radnju** unosa (konzumiranje /udisanje / ubrizgavanje ili unos preko kože) supstanci u organizam koje mogu izazvati otrovanje,
- **Kemikalije** su tvari i smjese tvari,
- **Ksenobiotik** je tvar koja se u normalnim okolnostima ne nalazi u živome organizmu niti je u sastavu normalne prehrane,
- **Metabolizam** je skup fizičkih i kemijskih procesa izmjene tvari živim organizmima,
- **Okoliš** je prirodno i svako drugo okruženje organizama i njihovih zajednica uključivo i čovjeka, koje omogućuje njihovo postojanje i njihov daljnji razvoj: zrak, more, vode, tlo, zemljina kamena kora, energija te materijalna dobra i kulturna baština kao dio okruženja koje je stvorio čovjek; svi u svojoj raznolikosti i ukupnosti uzajamnog djelovanja,
- **Onečišćivanje okoliša** je promjena stanja okoliša zbog nedozvoljene emisije i/ili drugog štetnog djelovanja, ili izostanaka potrebnog djelovanja, ili utjecaja zahvata koji može promijeniti kakvoću okoliša,
- **Onečišćenje** je izravno ili neizravno unošenje tvari, vibracija, topline ili buke u zrak, vodu ili tlo kao posljedica ljudske aktivnosti. Ono može biti štetno za zdravlje ljudi ili kvalitetu okoliša, može dovesti do oštećenja materijalne imovine ili narušiti ili umanjiti vrijednost i načine korištenja okoliša,
- **Onečišćivač** je svaka fizička i pravna osoba, koja posrednim ili neposrednim djelovanjem, ili propuštanjem djelovanja uzrokuje onečišćavanje okoliša,
- **Onečišćujuća tvar** (općenito) je tvar ili skupina tvari, koje zbog svojih svojstava, količine i unošenja u okoliš, odnosno u pojedine sastavnice okoliša, mogu štetno utjecati na zdravlje ljudi, biljni i/ili životinjski svijet, odnosno bioraznolikost i krajobraznu raznolikost,
- **Opasna tvar** je posebnim propisom određena tvar, mješavina ili pripravak, koji je u postrojenju prisutan kao sirovina, proizvod, nusproizvod ostatak ili međuproizvod, uključujući i one tvari za koje se može pretpostaviti da mogu nastati u slučaju nesreće, a koje mogu imati štetne posljedice za zdravlje ljudi, materijalna dobra te prirodu i okoliš,
- **Opasne kemikalije** su a) tvari i pripravci koji ispunjavaju kriterije za fizikalne opasnosti, opasnosti za zdravlje ili okoliš utvrđene Direktivom 67/548/EEZ i Direktivom 1999/45/EZ i b) tvari i smjese koje ispunjavaju kriterije za fizikalne opasnosti, opasnosti za zdravlje ili okoliš utvrđene u 2. – 5. dijelu Priloga I. Uredbe (EZ) br. 1272/2008.,

- **Otrov** je svaka tvar ili smjesa tvari koja kod određene jednokratne doze, ili kod kroničnog uzimanja određenih doza tijekom nekog razdoblja, izaziva bilo kakva štetna, prolazna ili trajna, oštećenja organizma,
- **Otrovnost** je svojstvo neke opasne tvari da ulaskom u živi organizam izazove štetan učinak na njemu ili nekom njegovom dijelu ili izazove smrt,
- **Otrovanje** je stanje izazvano otrovima ili tvarima koje su s obzirom na kvalitetu, koncentraciju ili količinu strane organizmu, a unesene na bilo koji način djeluju kemijski ili fizičko-kemijski, uzrokujući poremećaj anatomske strukture i funkcionalnog sklada organa,
- **Raspoloživost tvari** je mjera u kojoj tvar postaje topljiva ili odvojiva vrsta. U slučaju metala, ta se raspoloživost odnosi na mjeru u kojoj se metalni kation može odvojiti od ostatka spoja (molekule),
- **Sastavnice okoliša** su: zrak, vode, more, tlo, krajobraz, biljni i životinjski svijet te litosfera - Zemljina kora,
- **Smjesa** je smjesa ili otopina koja je sastavljena od dvije ili više tvari,
- **Štetna tvar** je tvar štetna za ljudsko zdravlje ili okoliš, s dokazanim akutnim i kroničnim toksičnim učincima, vrlo nadražujuća, kancerogena, mutagena, nagrizajuća, zapaljiva i eksplozivna tvar, ili tvar koja u određenoj dozi i/ili koncentraciji ima takva svojstva,
- **Toksini** su prirodni otrovi koje stvaraju živi organizmi: biljke (*fitotoksini*), životinje (*zootoksini*), otrovne gljive (*mikotoksini*) ili bakterije (*bakterijski toksini*), a štetne su za druge organizme,
- **Toksikacija** je *proces* pretvorbe / razgradnje / kontaminacije ili trovanja prouzročen konzumacijom / udisanjem / ubrizgavanjem ili unosom preko kože određenih supstanci, a odvija se u živom organizmu. Ovaj proces se može odvijati i u supstratima kao što su tlo ili voda,
- **Toksičnost** je *otrovnost*,
- **Toksikant** je *otrov*,
- **Toksikologija** je znanost koja proučava otrove i njihovo djelovanje na živi organizam,
- **Tvari** su kemijski elementi i njihovi spojevi u prirodnom stanju ili dobiveni proizvodnim postupkom, uključujući i dodatke (aditive) koji su nužni za održavanje njihove stabilnosti te nečistoće koje proizlaze iz proizvodnog postupka uključujući radioaktivne tvari i genetski modificirane mikroorganizme i genetski modificirane organizme,
- **Zaštita okoliša** je skup odgovarajućih aktivnosti i mjera kojima je cilj suzbiti opasnosti za okoliš i nastanak oštećenja i/ili onečišćenja okoliša, smanjivanje i/ili otklanjanje šteta nanijetih okolišu te povrat okoliša u stanje prije nastanka oštećenja.

2. OTROVANJE I OTROVI

Otrovanje je, prema prof. Z. Durakoviću²¹, bolest izazvana otrovima ili tvarima koje su s obzirom na kvalitetu, koncentraciju ili količinu strane organizmu, a unesene na bilo koji način djeluju kemijski ili fizičko-kemijski, uzrokujući poremećaj anatomske strukture i funkcionalnog sklada organa. Ponekad se umjesto izraza otrovanje, koristi i izraz intoksikacija (lat. *intoxicatio*), a što se također slično definira i to kao oštećenje zdravlja koje nastaje djelovanjem različitih prirodnih ili sintetskih kemijskih tvari (otrova) nakon njihova slučajnog ili namjernoga dodira sa živim organizmom²².

Izraz intoksikacija se u engleskom jeziku (engl. *intoxication*) uglavnom koristi kada je riječ o otrovanjima tj opijenosti nakon uzimanja alkohola ili drugih opojnih sredstava koja izazivaju ovisnost, a to su prirodne ili sintetske psihoaktivne tvari, koje nakon ponavljane uporabe mogu izazvati naviku. Engleska inačica za izraz *otrovanje* je *poisoning* (engl. *poison* = otrov).

2.1 Izvori otrovanja

Čovjek je svojom djelatnošću u ekosustavu promijenio i poremetio izmjene tvari kako promjenom njihovih koncentracija tako i tvorbom novih u prirodi nepoznatih tvari i njihovih smjesa. Samom tvorbom novih tvari koje mogu biti toksične, a koje čovjek koristi u svakodnevnom životu, povećan je rizik od njihovog utjecaja na njegovo zdravlje, a jednako tako i svih drugih živih organizama. Otrovnost tvari i njihove smjese se u okolišu mogu pojaviti spontanom oslobađanjem - svakodnevno ili kao posljedica nesretnog slučaja, bez obzira dolaze li od prirodnih ili od čovjekovom rukom stvorenih (antropogenih) izvora.

Danas postoji vrlo veliki broj otrova koji nas okružuju i to od onih prirodnog podrijetla, koji nas prate od postanka civilizacije, pa do najnovijih koje čovjek svakodnevno stvara. S obzirom na svojstvo otrovnosti koje otrove antropogenog podrijetla svrstava u opasne tvari, gotovo svi se i nalaze upisani na Listi opasnih tvari, a čije je razvrstavanje i obilježavanje usklađeno i dogovoreno na razini Europske unije sukladno procedurama iz Uredbe (EZ) br. 1272/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa. Tvari u Prilogu VI., 3. Dio, tablica 3.1 ove uredbe popisane su prema atomskom broju elementa koji je najznačajniji za svojstvo tvari¹⁷⁻¹⁹.

Iako otrovi iz prirodnih izvora mogu biti ubojitiji, ljudi češće, namjerno ili nepažnjom stradavaju od otrova iz antropogenih izvora. Česti izvori otrovanja su lijekovi, proizvodi u kućanstvu, agrotehnički proizvodi za uporabu u poljoprivredi, industrijske kemikalije i prehrambene tvari. Prepoznavanje otrova i točno procjenjivanje opasnosti ključni su za uspješno liječenje.

Otrovanje može biti nehotična nezgoda pa ne čudi da su djeca, naročito u dobi ispod 3 godine, posebno izložena otrovanju nesretnim slučajem, kao i starije osobe (zbog zbnjenosti glede uzimanja svojih lijekova), bolesnici u bolnici (zbog medicinskih pogrešaka) i radnici u

industriji (zbog izloženosti otrovnim kemikalijama)²³. Nažalost, javljaju se otrovanja koja nisu slučajna, a obično se radi o hotimičnom pokušaju ubojstva ili samoubojstva.

Prema Izvješću Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada¹², tijekom 2018. godine u RH najzastupljenije tvari koje su uzrokovale otrovanja bile su kućne kemikalije (37% od ukupnog broja slučajeva s poznatim uzrokom otrovanja) i lijekovi (34% od ukupnog broja slučajeva s poznatim uzrokom otrovanja). Od kućnih kemikalija najzastupljenija su bila sredstva za pranje i čišćenje (43% od ukupnog broja slučajeva otrovanja kućnim kemikalijama) i higijensko-kozmetički proizvodi (16%). Od lijekova najzastupljeniji su bili psihoaktivni lijekovi (37% od ukupnog broja slučajeva otrovanja lijekovima), zatim analgetici i protuupalni lijekovi (13%) te lijekovi za kardiovaskularne bolesti (8%).

Ubodi i ugrizi otrovnih životinja (ukupno 24 slučajeva) uključujući ribe i morske beskralježnjake (npr. riba pauk, jegulja), člankonošce (npr. pauci, uholaza, osa) i zmije (poskok i neidentificirane zmije), zabilježeni su najviše u ljetnom razdoblju.

Iste godine, zabilježeni su i slučajevi otrovanja biljkama (ukupno 120 slučajeva), a najzastupljenije vrste su bile kućne biljke kao što su adam (lat. *Alocasia odora*), difenbahija (lat. *Diffenbachia spp.*) i zamija (lat. *Zamioculcas zamiifolia*), a ostalih biljaka oleander (lat. *Nerium oleander*), lovor višnja (lat. *Prunus laurocerasus*) i kozlac (lat. *Arum maculatum*).

2.2 Razvrstavanje otrova

S obzirom na činjenicu da svakodnevno raste ionako vrlo veliki broj različitih otrova, posljednjih dvadesetak godina se pokušava pronaći najbolji način njihovog razvrstavanja što predstavlja vrlo veliki problem s obzirom na njihovo podrijetlo, fizikalne i kemijske karakteristike, toksični učinak na organizam, karakterističnim procedurama dokazivanja, itd. S obzirom na navedeno, otrovi se mogu razvrstavati na slijedeći način²¹:

- prema *podrijetlu* - biljni, životinjski, mineralni, sintetski,
- prema *načinu djelovanja* - stanični, krvni, živčani,
- prema *kemijskoj građi* - organski, anorganski te
- prema *načinu izdvajanja* u analitičkom postupku.

Često se može susresti i podjela otrova prema njihovoj kemijskoj građi²⁴, pa se obično razvrstavaju u tri osnovne skupine i to:

- *anorganski plinoviti otrovi* – to su ugljikov (II) oksid (CO), koji se razvija pri izgaranju organskih tvari bez dovoljnoga pristupa zraka i kod masenog udjela u zraku samo od 0,5% može za nekoliko minuta uzrokovati smrt; sumporovodik (H₂S), koji se pojavljuje u slobodnom stanju u prirodi ili nastaje u kemijskim industrijskim procesima; cijanovodična kiselina (HCN) i njezini derivati koji se često koriste u kemijskoj industriji i deratizaciji.

- *anorganski korozivni otrovi* (kloridna, HCl, sulfatna, H₂SO₄ i nitratna kiselina, HNO₃ te natrijev i kalijev hidroksid, NaOH, KOH, koji su u širokoj su uporabi u industriji i kućanstvu, a mogu uzrokovati teška oštećenja probavnoga sustava i kože.
- *polumetal arsen (As)* nalazi se posvuda u prirodi i stalno se unosi u tijelo u malim količinama. Kao element nije otrovan, za razliku od njegova spoja arsenova (III) oksida, As₂O₃.
- *metali* npr. osobito otrovno olovo (Pb), živa (Hg) i mangan (Mn).
- *u otrove organskoga* podrijetla ubrajaju se: organska otapala dospjela u organizam inhalacijom i/ili ingestijom – metanol (oštećuje živčani sustav, vid, srce, pluća i bubrege), izopropanol i aceton (uzrokuju tešku acidozu) te benzen (uzrokuje psihičke poremećaje); organske kiseline – octena kiselina (oštećuje lokalno probavni trakt i kožu) i oksalna kiselina (oštećuje bubrege do uremije); deterdženti; pesticidi; karbamati; klorirani ugljikovodici; dinitro-spojevi; itd.

Uvaženi toksikolog, prof.dr. Z. Duraković²¹, navodi mogućnost razvrstavanja otrova i prema fizikalnoj naravi otrova koja se često koristi u toksikologiji radnog mjesta grupirajući otrove na slijedeći način:

- *prašine* – krute čestice otrovne tvari nastale usitnjavanjem pri mehaničkoj obradi mljevenjem, eksploziji ili prsnuću anorganskih ili organskih tvari poput ruda, stijena, ugljena, drva, metala, itd.
- *dimovi* – su također krute čestice nastale kondenzacijom molekulski razdijeljene tvari iz plinovite faze, npr. nakon isparavanja metala i to često uz reakciju oksidacije (Pb > PbO).
- *magle* – su nastale disperzijom finih kapljica dobivenih raspršivanjem ili atomizacijom toksične tvari u plinovitom mediju.
- *pare* – su plinovite faze toksične tvari koja je inače u krutom stanju ili tekućoj fazi u koju se može vratiti povećanjem tlaka ili sniženjem temperature.
- *plinovi* – su potpuno elastična tijela bez oblika koja ispunjavaju prostor u kojem se nalaze, a mogu se prevesti u tekuće ili kruto stanje povećanjem tlaka ili sniženjem temperature.

Kako bi se osigurala visoka razina zaštite zdravlja ljudi i okoliša te slobodu kretanja opasnih tvari, smjesa i proizvoda, među kojima se nalaze i toksične tvari i njihove smjese, u RH je donesen Zakon o provedbi Uredbe (EZ) br. 1272/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća²⁵. Prema Uredbi (EZ) br. 1272/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označavanju i pakiranju opasnih tvari i smjesa ili tzv. CLP Uredbi (engl. *Classification, Labeling and Packaging*, CLP). Način razvrstavanje opasnih tvari ili smjesa

prema ovoj Uredbi ukazuje na vrstu i ozbiljnost opasnosti koju predstavlja ta tvar ili smjesa, tj. pokazuje kolika je njena potencijalna mogućnost da štetno djeluje na ljude ili okoliš. Stoga se opasne tvari i njihove smjese razvrstavaju na temelju njihovih karakteristika opasnosti koje proizlaze iz:

- fizikalno-kemijskih svojstava,
- svojstava opasnih za zdravlje,
- svojstava opasnih za okoliš.

S obzirom na to da će se ovdje raspravljati samo o opasnim tvarima sa toksikološkog stajališta, to se tvari ili smjesa koje ispunjavaju kriterije za fizikalne opasnosti, neće spominjati, već samo one koje posjeduju svojstvo opasnosti za zdravlje ili opasnosti za okoliš i to kako slijedi:

Kriterij OPASNOSTI ZA ZDRAVLJE – u ovu skupinu se ubrajaju tvari koje uzrokuju:

Akutnu toksičnost – Akutna toksičnost su štetni učinci koji nastaju nakon oralne ili dermalne primjene jednokratne doze neke tvari ili smjese, ili višekratnih doza danih u roku od 24 sata, ili četverosatne izloženosti udisanjem (inhalacijom). Razlikujemo akutnu oralnu toksičnost, akutnu dermalnu i akutnu inhalacijsku toksičnost.

Nagrivanje/nadražaj kože – Nagrivanje kože je pojava ireverzibilnog oštećenja kože tj. vidljive nekroze koja zahvaća površinski sloj kože (epidermis) i prodire u donji sloj kože (dermis) nakon kontakta opasne tvari s kožom. Uobičajene reakcije na koži su pojava prišteva, krvarenja, krvavih krasti, a ponekad i promjena boje uslijed izbjeljivanja, potpuni gubitak dlake na zahvaćenim dijelovima te ožiljci. Nadraživanje kože je reverzibilno oštećenje kože izazvano djelovanjem opasne tvari na kožu.

Tešku ozljedu oka/nadražuju oko – Ozbiljno oštećenje očiju je izazivanje oštećenja ocnog tkiva ili ozbiljno fizičko pogoršanje vida izazvano djelovanjem opasne tvari na prednju površinu oka. Ovo oštećenje nije potpuno reverzibilno unutar 21 dana nakon kontakta s opasnom tvari.

Preosjetljivost dišnih putova ili kože – Tvar koja izaziva preosjetljivost dišnih putova je tvar koja dovodi do preosjetljivosti dišnih putova nakon udisanja. Tvar koja izaziva preosjetljivost kože je tvar koja dovodi do alergijske reakcije nakon dodira s kožom.

Mutageni učinak na zametne stanice – Mutacija je trajna promjena količine ili strukture genetskog materijala stanice. Izraz „mutacija“ odnosi se na nasljedne genetske promjene koje se mogu manifestirati na razini fenotipa tako i na promjene DNK (ako su poznate) na kojima se one temelje (uključujući specifične promjene baznih parova i kromosomske translokacije). Izraz „mutagen“ koristi se za tvari koje izazivaju učestaliju pojavu mutacija u populacijama stanica i/ili organizama.

Karcinogenost – Karcinogen je tvar ili smjesa tvari koja izaziva rak ili povećava pojavnost raka. Ako je tvar izazvala dobroćudne ili zloćudne tumore u dobro provedenim eksperimentalnim istraživanjima na životinjama, smatra se da je opravdano pretpostaviti odnosno sum-

njati da će biti karcinogena i za ljude, osim ako postoje čvrsti dokazi da mehanizam tvorbe tumora nije relevantan za ljude.

Reproduktivnu toksičnost – Reproductivna toksičnost uključuje štetne učinke opasne tvari na spolnu funkciju i plodnost kod odraslih mužjaka i ženki te razvojnu toksičnost kod potomstva.

Specifičnu toksičnost za ciljane organe – jednokratno izlaganje – Specifična toksičnost za ciljane organe (jednokratno izlaganje) je specifična neletalna toksičnost za ciljane organe koja proizlazi iz jednokratnoga izlaganja tvari odnosno smjesi. To uključuje sve značajne učinke na zdravlje koji mogu narušiti funkciju, bilo reverzibilno ili ireverzibilno, neposredno i/ili s odgodom. Specifična toksičnost za ciljane organe može nastati kod izlaganja bilo kojim putem koji je relevantan za ljude, tj. prvenstveno oralnim, dermalnim i inhalacijskim putem.

Specifičnu toksičnost za ciljane organe – ponavljano izlaganje – Toksičnost za ciljane organe (ponavljano izlaganje) je specifična toksičnost za ciljane organe koja proizlazi iz ponavljannog izlaganja opasnoj tvari odnosno smjesi. To uključuje sve značajne učinke na zdravlje koji mogu narušiti funkciju, bilo reverzibilno ili ireverzibilno, neposredno i/ili s odgodom. Specifična toksičnost za ciljane organe može nastati kod izlaganja bilo kojim putem koji je relevantan za ljude, tj. prvenstveno oralnim, dermalnim i inhalacijskim putem.

Opasnost od aspiracije – Posebnu skupinu čine opasne tvari i smjese koje mogu predstavljati opasnost od aspiracijske toksičnosti za ljude. Aspiracijska toksičnost uključuje teške akutne posljedice kao što je kemijska pneumonija, ozljede pluća različite težine ili smrt uslijed aspiracije.

Aspiracija započinje udisanjem, u vremenu koje je potrebno da se jedanput udahne, dok se strano tijelo nalazi na mjestu gdje se sastaju gornji dišni i probavni trakt u laringofaringalnom području. Do aspiracije tvari ili smjese može doći i povraćanjem nakon gutanja.

Kriterij OPASNOSTI ZA OKOLIŠ – u ovu skupinu se ubrajaju tvari koje uzrokuju:

Opasnost za vodeni okoliš – Danas postoji niz toksičnih tvari opasnih za okoliš koje zbog svojih svojstava, količine i unošenja u okoliš mogu izazvati štetne učinke po živi svijet. Kada se govori o opasnostima toksičnih tvari u okolišu, obično se navode rezultati istraživanja učinaka toksičnih tvari na vodeni okoliš.

Tako se tvari opasne za vodeni okoliš dijele se na tvari koje izazivaju akutnu opasnost za organizme koji žive u vodi i tvari koje izazivaju kroničnu (dugoročnu) opasnost za organizme koji žive u vodi.

Akutna toksičnost za organizme koji žive u vodi je sposobnost toksične tvari da naškodi organizmu kod kratkotrajnog izlaganja toj tvari dok je kronična toksičnost za vodene organizme opasnost od učinaka toksične tvari kroz duže vremensko razdoblje jer se ta tvar sporo razgrađuje u vodi, a njena biokoncentracija u organizmu, kao mjera apsorpcije, može biti značajno veća nego u slučaju akutne toksičnosti.

Iz navedenog je razvidno da se toksične tvari i njihove smjese mogu razvrstati prema različitim kriterijima, koji uglavnom ovise o razlozima razvrstavanja, no bez obzira na način razvrstavanja, najvažniji čimbenik uvijek predstavlja razina opasnosti promatrane tvari ili smjese tvari da uzrokuje štetan učinak u organizmu.

S obzirom da se na ovom studiju obrazuju stručnjaci koji će biti zaduženi da u radnim sredinama osiguraju sigurnost na radu, zaštite zdravlje radnika i očuvaju okoliš, razmotrit ćemo i mogućnost razvrstavanja toksičnih tvari u radnoj sredini, upoznati se sa njihovim fizikalno-kemijskim i toksičnim svojstvima te mjerama sprječavanja njihovog mogućeg štetnog djelovanja na organizam radnika kao i sprječavanje nastajanja profesionalnih oboljenja.

Važećim Zakonom o obveznom zdravstvenom osiguranju²⁶ definirane se profesionalne bolesti kao bolesti, izazvane dužim neposrednim utjecajem procesa rada i uvjeta rada na određenim poslovima.

S obzirom na to da se profesionalnom bolešću smatra bolest koja je posljedica djelovanja štetnosti u procesu rada i/ili radnom okolišu čiji uzročnici mogu biti fizikalne, biološke i kemijske štetnosti, ovdje će, sa toksikološkog stajališta, biti govora samo o štetnim kemijskim tvarima – otrovima. Naime, prema Listi profesionalnih bolesti²⁷ postoji niz kemijskih tvari koje mogu biti uzročnici profesionalnih bolesti, od kojih su samo neke navedene u tablici 1.

Tablica 1. Neke kemijske tvari koje mogu biti uzročnici profesionalnih bolesti²⁷

Kemijska tvar	
1.	Akrilonitril
2.	Arsen ili njegovi spojevi
3.	Berilij ili njegovi spojevi
4.1	Ugljikov (II) oksid
4.2	Fozgen
5.1	Cijanidna kiselina
5.2	Cijanidi i njihovi spojevi
5.3	Izocijanati
6.	Kadmij ili njegovi spojevi
7.	Krom ili njegovi spojevi
8.	Živa ili njeni spojevi
9.	Mangan ili njegovi spojevi
10.1	Nitratna kiselina
10.2	Dušikovi oksidi
10.3	Amonijak
11.	Nikal ili njegovi spojevi
12.	Fosfor ili njegovi spojevi
13.	Olovo ili njegovi spojevi
14.1	Sumporovi oksidi
14.2	Sulfatna kiselina
14.3	Ugljikov (IV) sulfid
14.4	Sumporovodik

Pri Hrvatskom zavodu za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu (HZZZSR) vodi se Registar profesionalnih bolesti kao jedna od važnih aktivnosti od javnog interesa koju HZZZSR kontinuirano provodi za potrebe Ministarstva zdravlja. Registar prati priznate profesionalne bolesti na razini države i tako daje temelj za preventivne akcije u području zaštite zdravlja radno aktivne populacije.

U Registru profesionalnih bolesti analiziraju se broj i kretanje profesionalnih bolesti u Hrvatskoj, karakteristike oboljelih radnika (dob, spol, radni staž, stručna sprema), gospodarsvene djelatnosti i zanimanja u kojima se pronalaze profesionalne bolesti te se provodi analiza štetnih uvjeta odnosno vrsta štetnosti (fizičke, biološke i kemijske) koje su uzrokovale profesionalnu bolest.

2.3 Definicija otrova

Kada se govori o toksikologiji kao znanosti o otrovima, odmah se nameće pitanje kako definirati otrov i koje tvari mogu biti štetne i to ne samo za čovjeka, već i za svako živo biće, od bakterije pa sve do sisavaca. Odrediti je li neka tvar otrov ili nije, nije jednostavno odrediti jer ponekad čak i najmanja količina te tvari može biti kobna, dok drugi puta, pravilno dozirana može pomoći i izliječiti ozbiljnu bolest. Utvrđeno je da neke tvari, u određenim količinama ili dozama, imaju neželjeni učinak tj. uzrokuju oštećenje organizma i ugrožavaju život, dok u drugom slučaju, kada se doziraju na drugi način, mogu imati pozitivan i poželjan učinak te pomažu u ozdravljenju organizma.

O ovome je već u 16. st. liječnik, botaničar, filozof i alkemičar Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, slika 1, poznatiji kao Paracelsus (1493 – 1541), kojeg neki smatraju utemeljiteljem suvremene toksikologije, govorio te jednom izjavio: *"Alle Ding sind Gift und nichts ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist"*, što bi se moglo prevesti kao *"Sve su tvari otrovi i ništa nije bez otrova. Samo doza određuje da neka tvar nije otrov"*. Ova Paracelsusova izjava^{28,29} se vrlo često spominje i u sažetom obliku na latinskom jeziku kao *"Sola dosis facit venenum"* što u prijevodu znači *"Doza tvar čini otrovom"*.

Prema našem poznatom toksikologu prof. dr.sc. F. Plavšiću³⁰, otrov za neko živo biće je svaka tvar ili smjesa tvari koja kod određene jednokratne doze, ili kod kroničnog uzimanja određenih doza tijekom nekog razdoblja, izaziva bilo kakva štetna, prolazna ili trajna, oštećenja organizma. Uzimajući Paracelsusovu izjavu u obzir, ova definicija bi se mogla sažeti u: sve je otrov kad se postigne učinkovita doza. Kod ovoga je bitno imati na umu da je taj učinak doze samog otrova nepoželjan, za razliku poželjnog učinka ukoliko govorimo o dozi nekog lijeka uzetog u liječenju od neke bolesti.



Slika 1. Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim Paracelsus²⁹
(1493 – 1541)

S obzirom na poželjni, odnosno nepoželjni učinak koji neka tvar može imati na organizam moglo bi se zaključiti da se istraživanjima poželjnih učinaka na organizam bavi farmakologija, a nepoželjnih toksikologija. No, ovo pitanje nije tako jednostavno kako se čini, jer poželjan učinak u jednom slučaju može biti nepoželjan u drugom. Posebno je važno pitanje rijetkih štetnih učinaka nekih tvari kojima se ponekad ne posveti dovoljna pozornost, pa su u toksikologiji upravo ovakvi slučajevi vrlo važni.

3. TOKSIKOLOGIJA I NJEZINE GRANE

Trovanja - slučajna, namjerna i nenamjerna tvore osnovu toksikologije koju se najjednostavnije definira kao znanost o otrovima. Puno je teže utvrditi od kada počinje razvoj ove znanosti u odnosu na bilo koju drugu, no nepobitna je činjenica da je povijest toksikologije započela prije početaka bilježene povijesti³¹ jer je isprepletana s toliko važnih aspekata ljudskog života kao što su ishrana, liječenje i medicina, religija, folklor, radna okolina pa i ubojstvo i samoubojstvo.

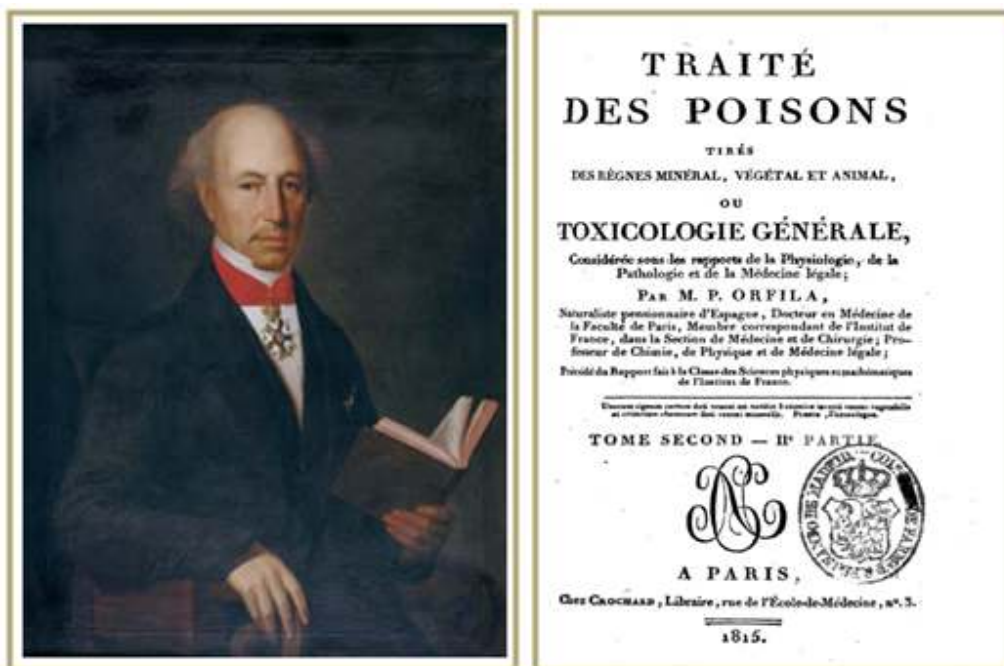
Doslovno značenje pojma toksikologija je "proučavanje otrova". Korijska riječ otrovna ušla je u engleski jezik oko 1655. godine iz latinske riječi pojma *toxicus*, što znači

otrovno, koja je sama potjecala od *toxikón*, starog grčkog pojma za otrov korišten za namakanje smrtonosnih strelica³².

S obzirom na činjenicu da je u ranoj povijesti toksikologija bila usredotočena na razumijevanje i uporabu različitih otrova, to i danas, na spominjanje riječi toksikologija, najviše ljudi pomisli na otrovne smrtonosne napitke. Međutim, kako se toksikologija razvila u modernu znanost, ona danas obuhvaća sve oblike štetnih zdravstvenih učinaka koje otrovne tvari mogu proizvesti, a ne samo akutno štetne ili smrtonosne učinke.

Mnogi znanstvenici smatraju da je Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim - Paracelsus (1493 – 1541), utemeljitelj suvremene toksikologije, dok drugi pak misle da to mjesto u povijesti toksikologije zaslužuje španjolski znanstvenik Mathieu Joseph Bonaventura Orfila (1787. - 1853.), slika 2.

Naime, prvu klasičnu knjigu^{33,34} u području moderne toksikologije naslova Rasprava o otrovima mineralnog, biljnog i životinjskog podrijetla ili opća toksikologija (fr. *Traité des Poisons Tirés des Règnes Minéral, Végétal Et Animal, ou Toxicologie Générale*), objavio je 1815. godine španjolski znanstvenik M. J. B. Orfila.



Slika 2. Mathieu Joseph Bonaventura Orfila^{33,34}
(1787. - 1853.)

Knjiga je bila posvećena štetnom djelovanju kemikalija na organizme. Ovaj rad je raspravljao o mnogim aspektima toksikologije koji su danas priznati kao važeći, a već tada su bili uključeni odnosi između dokazane prisutnosti kemikalije u tijelu i opaženih simptoma trovanja, mehanizmima kojima se kemikalije uklanjaju iz tijela, te liječenja trovanja primjenom antidota.

Od Orfilinog vremena, toksikologiji kao interdisciplinarna znanost razvijala se sve bržim tempom, a posebno u dijelu koji obuhvaća biološku, kemijsku i biokemijsku znanost. Tijekom razvoja toksikologije posebno je značajno istaknuti razvoj suvremenih vrlo osjetljivih instrumentalnih metoda i tehnika kemijske analize za mjerenja koncentracija kemijskih otrova i njihovih metabolita na vrlo niskim razinama (ppm) što uvelike proširuju mogućnosti moderne toksikologije.

3.1 Podjela toksikologije

Toksikologija (grč. *τοξικόν* – toxikon: otrov; *λόγος* – logos: zapažanje / lat. *toxicum*: otrov; *logos*: znanost) je znanost o štetnom djelovanju otrovnih tvari na živi organizam ili određeni biološki sustav.

To je interdisciplinarno područje koje uključuje biokemiju, farmakologiju, patofiziologiju, patologiju i neke kliničke discipline i najčešće se bavi kemijskim tvarima koje se rabe u medicini (dijagnostičkoj, preventivskoj i terapijskoj), u prehrambenoj industriji (izravni i neizravni dodaci hrani), u poljoprivredi (pesticidi, gnojiva, hrana za životinje), industriji (sirovine, dodaci, pomoćni materijali), a posebice u kemijskoj industriji (sirovine, otapala, sintetski materijali).

Toksikologija proučava putove ulaska štetne tvari u organizam, načine kako se raspodjeljuje po organima te pohranjuje u organizmu ili izlučuje iz njega; mijenja li se kemijska struktura te tvari dok prolazi organizmom; koja štetna djelovanja ima u organima (na staničnoj i molekularnoj razini); koji su ciljni organi štetne tvari; koji joj je mehanizam djelovanja; uzrokuje li rak.

Zbog opširne problematike kojom se toksikologija bavi, unutar nje su se razvila uža specijalizirana područja: *analitička toksikologija*, *klinička toksikologija*, *forenzična toksikologija*, *regulatorna toksikologija*, *toksikologija rada* i *toksikologija okoliša (ekotoksikologija)*³⁵.

3.1.1 Analitička toksikologija – Prema definiciji³⁶ Svjetske zdravstvene organizacije, analitička toksikologija je detekcija, identifikacija i mjerenje stranih spojeva (ksenobiotika) u biološkim i drugim uzorcima. Analitičke metode dostupne su za vrlo širok raspon spojeva koji mogu biti kemikalije, pesticidi, lijekovi, zlouporabe droga i prirodni toksini.

Analitička toksikologija može pomoći u dijagnozi, upravljanju, prognozi i prevenciji trovanja. Osim toga, analitički toksikološki laboratoriji mogu biti uključeni u niz drugih aktivnosti kao što su procjena izloženosti organizma nakon kemijskih incidenata, terapijsko praćenje lijekova, forenzičke analize i utvrđivanje prisutnosti droga ili pak mogu biti uključeni u

istraživanja, na primjer u određivanju farmakokinetičkih i toksikokinetičkih svojstava tvari ili učinkovitosti novih režima liječenja

3.1.2 Klinička toksikologija – se obično definira kao grana toksikologije koja se bavi istraživanjem utjecaja lijekova i drugih kemikalija na ljude u svrhu odabira terapije za liječenje bolesnika s akutnim i kroničnim trovanjem³⁷.

F. A. Barile svoju definiciju³⁸ također započinje s tradicionalnom oblikom po kojem je klinička toksikologija disciplina unutar toksikologije koja se bavi toksičnim učinkom tvari (terapeutskih sredstava) čija je namjera liječiti, ublažavati, mijenjati ili sprječavati stanja bolesti, ili učinak lijekova koji su, u jednom trenutku, trebali biti korišteni kao takvi. No, on svoju definiciju proširuje i na onaj dio koji govori da klinička toksikologija treba uključivati i toksične učinke ne samo terapeutskih tvari, nego i onih kemikalija čija namjena nije terapijska, ali kojima su ljudi također izloženi i predstavlja okolišnu komponentu kao što su npr. metali, zloraba alkohola i droga kao rezultat društvenog ponašanja, onečišćujuće tvari u okoliš kao posljedica industrijskog razvoja (plinovi, ugljikovodici, zračenje) te tvari koje čine bitne komponente urbanih prigradskih ili poljoprivrednih područja (pesticidi, insekticidi, herbicidi).

3.1.3 Forenzična toksikologija – obuhvaća kemijske analize tjelesnih tekućina i tkiva s ciljem utvrđivanja postojanja ili nepostojanja različitih kemijskih supstanci kao i sučeljavanjem medicinskih i pravnih aspekata toksikologije u svrhu utvrđivanja uzroka i odgovornost za nastalo trovanje, posebno tamo gdje je uključena i neka kriminalna aktivnost.

Discipline forenzičke toksikologije obuhvaćaju istragu smrti i aspekte vezane uz ponašanje ljudi ili oštećenja njihovog zdravlja uslijed konzumacije droga, korištenja steroida kod sportaša i uzimanje droga na radnom mjestu³⁹. Pri ovome se u analizi koriste biološki uzorci, lijekovi, toksini, biljke, kemikalije iz okoliša i bilo koji proizvod gdje rezultati analize mogu razjasniti kriminalne aktivnosti i povezati prošle ili sadašnje događaje.

3.1.4 Regulatorna toksikologija – je grana toksikologije koja proučava štetne učinke kemikalija na organizam koristeći znanstvena saznanja za razvoj propisa i drugih strategija za smanjenje i kontrolu izloženosti živih organizama opasnim kemikalijama⁴⁰.

Regulatorna toksikologija obuhvaća prikupljanje, obradu i procjenu epidemioloških i eksperimentalnih podataka o toksikologiji kako bi se omogućilo donošenje odluka utemeljenih na toksikologiji usmjerenih na zaštitu zdravlja od štetnih učinaka kemijskih tvari. Nadalje, Regulatorna toksikologija podržava razvoj standardnih protokola i novih metoda testiranja kako bi se stalno poboljšavala znanstvena osnova za procese donošenja odluka.

Pri izradi pravnog okvira u ovom području obično sudjeluju i vladine agencije⁴¹ kao što su npr. u SAD Uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), Agencija za zaštitu okoliša (engl. *Environmental Protection Agency*, EPA) i Uprava za sigurnost i zdravlje na radu (engl. *Occupational Safety and Health Administration*, OSHA). Odgovarajuće agencije postoje i u Europskoj uniji (EU) kao npr. *Europska agencija za okoliš*

(engl. *European Environmental Agency*, EEA), Europska agencija za lijekove (engl. *The European Medicines Agency*, EMA), itd.

3.1.5 Toksikologija rada – proučava štetne učinke tvari s kojima se radnici susreću na radnom mjestu. Zbog izloženosti toksičnim tvarima mogu se pojaviti štetni učinci na zdravlje radnika ili na zdravlje pokusnih životinja ili drugim testnim sustavima koji se koriste u tom radnom procesu utvrđivanja i/ili razumijevanja toksičnosti ispitivanih tvari⁴².

Mnoge otrovne tvari mogu biti prisutne u niskim koncentracijama u hrani, proizvodima široke potrošnje ili okolišu, te kao takve ne pobuđuju interes stručnjaka koji se bave toksikologijom rada. U slučaju da se iste te tvari javljaju u znatno višim koncentracijama u radnoj sredini u kojoj su im radnici izloženi dulje vrijeme, tada je svakako važno utvrditi rizike za zdravlje tih radnika i po potrebi poduzeti odgovarajuće mjere sprječavanja mogućih štetnih učinaka. Ovo se ne odnosi samo na kemijsku industriju, metaluršku industriju i neke druge tzv. „prljave“ industrije, već je jednako važno i u prehrambenoj industriji, pekarama s visokim sadržajem prah od brašna u zraku ili pak ili frizerskim salonima gdje se koriste boje za kosu, itd.

Stručnjaci u području toksikologije rada moraju razumjeti potencijalnu toksičnost opasnost koju predstavlja određena toksična tvar, moraju procijeniti rizike za ljudsko zdravlje u određenim uvjetima rada, uzimajući u obzir razine ispitivane toksične tvari, trajanje izloženosti organizma toj tvari, način izlaganja kao i sve druge čimbenike koji utječu pojavu eventualnog štetnog učinka na zdravlje radnika koji rukuju s tvarima.

3.1.6 Toksikologija okoliša ili ekotoksikologija – Izraz *ekotoksikologija* prvi puta uveo Rene Truhaut (1909-1994) još 1969., a izraz je izveden od riječi *ekologija* i *toksikologija*. Od tada se, osim učinaka toksičnih tvari na čovjeka, pozornost posvećuje učincima tih tvari i na druga živa bića⁴³. R. Truhaut je, dakle, definirao ekotoksikologiju kao interdisciplinarnu znanost koja je usredotočena na istraživanje učinaka nastalih kao posljedica prisutnosti prirodnih ili umjetno stvorenih toksičnih tvari (toksikologija) na sve žive organizme tj. mikroorganizme, biljke, životinje, ljude i sve ostale sastavne dijelove ekosustava (ekologija), u cjelovitom kontekstu.

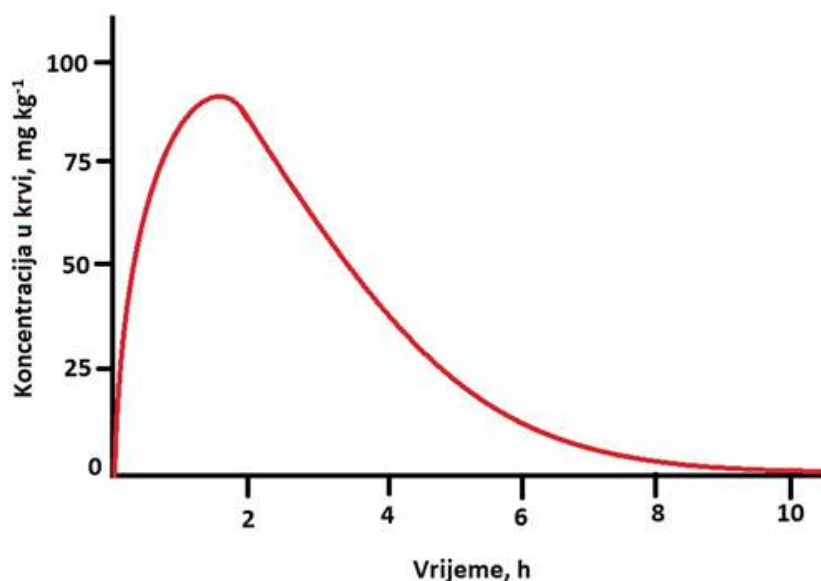
Naravno da postoje i druge definicije ekotoksikologije poput "*znanost o toksičnim tvarima u okolišu i njihovom utjecaju na žive organizme*" prema E. Jørgensenu⁴⁴ ili "*znanost koja predviđa učinke potencijalno toksičnih tvari na prirodne ekosustave*" prema D.J. Hoffmanu i suradnicima⁴⁵ i druge⁴⁶. S vremenom je uveden i izraz *okolišna toksikologija* (engl. *environmental toxicology*) kojeg je uveo P. Callow⁴⁷, a koja proučava učinke opasnih tvari na okoliš, odnosno njihov utjecaj na strukturu i funkcije ekoloških sustava^{48,49}.

4. DJELOVANJE TOKSIČNE TVARI - OTROVA

Izloženost ljudskog organizma toksičnim tvarima može se dogoditi u vrlo različitim uvjetima pa i putovi unošenja otrova u organizam mogu biti različiti. Bilo da se radi o općem okolišu u kojem čovjek boravi, profesionalnoj izloženosti ili izloženosti u osobnom okolišu svakoga čovjeka pojedinačno, toksične tvari u ljudski organizam mogu dospjeti na više načina: udisanjem (inhalacijom), uzimanjem na usta (ingestijom - peroralno), kroz kožu (perkutanom) i ubrizgavanjem injekcijom izravno u venu (intravenozno), u mišić (intramuskularno), ispod kože (supkutano - potkožno) i unutar membrane koja oblaže organe trbuha (intraperitonealno).

Nakon ulaska kroz usta, otrovi se u krvni optok resorbiraju pretežno iz crijeva (to više što su lakše topljivi u lipidima), potom dolaze u jetru, gdje se pretvaraju u manje štetne spojeve. Plinoviti i lako hlapljivi otrovi udisanjem brzo dopijevaju u krvni optok, dok djelovanje otrova kroz kožu ovisi o debljini njezina rožnatoga sloja. Nakon ulaska u krvni optok otrov se širi tijelom, ali njegova raspodjela nije svuda podjednaka: lijekovi i droge uglavnom se odlažu u jetri, žuči i kosi, toksične kovine u kosi, noktima i kostima, a neki pesticidi u masnome tkivu. Ubrzo nakon ulaska otrova u krvni optok započinje i njegovo izlučivanje iz tijela, najviše putem bubrega, nešto kroz debelo crijevo, a znatno manje izdisanjem kroz pluća⁵⁰.

Kada otrov uđe u organizam, na jedan od navedenih načina, započinje ireverzibilan proces njegove apsorpcije i premještanja u krvotok kojim se širi po organizmu. Proces apsorpcije karakterizira njen opseg - koji govori o količini otrova koja je ušla u krvotok i brzina apsorpcije - koja govori o vremenu potrebnom za postizanje najviše koncentracije otrova u krvi, od trenutka njegovog ulaska u organizam, slika 3.



Slika 3. Promjena koncentracije otrova u krvi nakon unosa u organizam⁵¹

Brzina i opseg apsorpcije kao i pojava prvih znakova trovanja, ovise o nizu različitih čimbenika koji se mogu svrstati u tri skupine: fizikalno-kemijske karakteristike toksične tvari (količina, topljivost u tjelesnim tekućinama, koeficijent raspodjele otrova u organizmu, itd.), karakteristike organizma u kojem se događa apsorpcija (debljina i kvaliteta barijere - sluznice ili kože), površina barijere preko koje se odvija apsorpcija, kvaliteta kontakta između toksične tvari i barijere, vrijeme tijekom kojeg je barijera izložena otrovu, prokrvljenost i protok krvi na drugoj strani barijere, sastav tjelesnih izlučevina na mjestu apsorpcije itd.) i vanjski čimbenici (prisutnost u organizmu nekih drugih tvari npr. alkohola, sredstava za apsorpciju – aktivni ugljen, itd.).

4.1 Frekvencija i izloženost otrovima

Izloženost organizma otrovima je vrlo važan čimbenik o kojem ovise i mogući štetni učinci uz, naravno, i fizikalno kemijska svojstva samog otrova. Naime, vrlo je važno je li organizam određenoj količini promatrane tvari izložen kratko vrijeme ili se ista količina te tvari unosi u organizam kontinuirano ili ponavljano kroz znatno dulje razdoblje. Ovdje se mora razlikovati kontinuiran unos otrovne tvari od ponavljano unosa otrovne tvari. Kontinuirani način unosa je unos otrova nekom stalnom ili promjenjivom brzinom, a ponavljani unos je kada se otrov u organizam unosi povremeno s razmacima među dozama (diskontinuirano).

I u jednom i u drugom slučaju organizam je bio izložen otrovu, no u kontinuiranom je izloženost trajala cijelo vrijeme, dok je u drugom bila povremena. Prema frekvenciji i trajanju, izloženost se dijeli na: *akutnu*, *subakutnu*, *subkroničnu* i *kroničnu* izloženost.

Pod *akutnom* izloženošću smatra se ona kod koje organizam primi samo jednu dozu otrovne tvari i kraća je od 24 sata. Najčešće su to izloženosti organizma na radnom mjestu (rad s kemikalijama), za vrijeme kemijskih nesreća ili katastrofa, namjernim uzimanjem većih količina otrovne tvari (suicid) ili ratnim djelovanjima (uporaba kemijskog oružja).

Tijekom *akutne* izloženosti, toksične tvari u organizam obično dospijevaju udisanjem (inhalacijom), uzimanjem na usta (ingestijom ili peroralno) i preko kože (perkutano). Trajanje izloženosti u akutnoj situaciji je posebno važno u kada se radi na radnom mjestu, jer se ponekad može raditi o izloženosti određenoj koncentraciji otrovne tvari u zraku vrlo kratko recimo, 15 minuta bez ozbiljnih zdravstvenih učinaka, ali izloženost toj istoj koncentraciji, recimo, 2 sata, može imati ozbiljne posljedice. Stoga u takvim situacijama trajanje izloženosti postaje kritično, a što se, naravno, odnosi na stvarnu dozu kojoj je pojedinac izložen.

Štetni učinci na organizam koji se javljaju kao posljedica *akutne* izloženosti (akutnog trovanja) javljaju se obično odmah i ovise o vrsti otrovne tvari i njegovoj dozi. Tipični simptomi koje se javljaju su najčešće glavobolja, mučnina, znojenje, iritacija, oteklina, otežano disanje, vrtoglavica, ubrzan rad srca, itd.

Za razliku od *akutne* izloženosti (< 24 h), *subakutno* izlaganje otrovnim tvarima nalikuje *akutnoj*, osim što je izloženost dulja od 24 h, ali kraća od 30 dana. Izlaganje organizma u otrovnim tvarima u trajanju od 30 do 90 dana naziva se *subkronično* i *kroničnim* izlaganjem organizma otrovnim tvarima smatra se ono koje traje duže od 90 dana.

Štetni učinci na organizam koji se javljaju kao posljedica *kronične* izloženosti (kroničnog trovanja) ne javljaju se odmah i može im biti potrebno vremena da postanu očiti, a onda, kada ih se primijeti, zna biti prekasno za bilo što učiniti. Tipični simptomi i stanja koja se mogu razviti kao posljedica *kroničnog* izlaganja organizma otrovnim tvarima su: rak, oštećenje bubrega, oštećenje mozga, oštećenje drugih organa, itd.

4.2 Doza i odnos doze i odgovora/učinka otrova

Uz do sada već spomenute pojmove *otrov* i *otrovnost* koji su tijesno povezani s pojmom toksikologija, vrlo važno je poznavati i razlikovati pojmove *doza*, *odgovor* i *učinak*.

Doza – (grč. *δόσις*: davanje), općenito znači količina, mjera ili obrok nečega. U toksikološkom smislu *doza* je količina otrovne tvari koja se unosi u organizam u određenim vremenskim intervalima. Količina otrovne tvari se može izraziti kao masa po jedinici tjelesne težine (mg kg^{-1}) ili masa po jedinici površine tijela (mg cm^{-2}).

Važnost razumijevanja doze prema kojoj tvar postaje štetna (otrov) je već prije više stoljeća prepoznao Paracelsus, koji je utvrdio da su sve tvari otrovi i ne postoji nijedna tvar koja nije otrov, a samo ispravna doza tvari određuje tu tvar blagotvornom (hrana, lijek) odnosno otrovom.

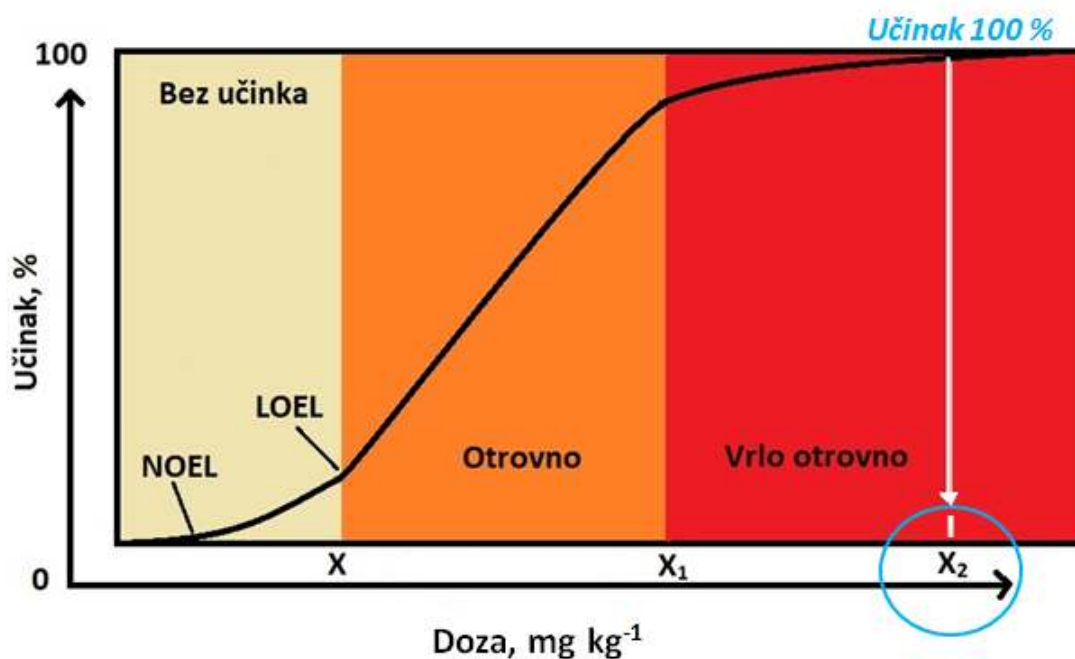
Kada je riječ o kemikalijama, nužno je napomenuti i činjenicu da su i sve kemikalije u konačnici otrovne i to u nekoj određenoj dozi kada mogu uzrokovati štetu ako je izloženost dovoljna, što znači da sve kemikalije uzrokuju štetne učinke (toksičnost) pod propisanim uvjetima doze ili uporabe. Prema tome, kemikalije se mogu promatrati i na drugi način kojeg je objasnio američki mikrobiolog i nutricionist Emil Marcel Mrak (1901-1987), rekavši: "*Ne postoje bezopasne tvari, postoje samo bezopasni načini upotrebe tvari*".³²

Prema tome, budući da su sve kemikalije otrovne u nekoj dozi, postavlja se pitanje na koji način utvrditi njihovu podobnost ovisno o primjeni? Za pronaći valjan odgovor, potrebno je razumjeti odnos doze i odgovora na dozu odnosno poznavati učinke u organizmu, jer samo na taj način se može dobiti osnova za procjenu sigurne razine izlaganja organizma nekoj toksičnoj tvari. Odnos *doza-odgovor* postoji kada promjene u dozi uzrokuju promjene u učinku, bilo u veličini učinka ili u postotku pojedinaca koji reagiraju na određenu razinu učinka.

Pojmovi **odgovor** i **učinak** zahtijevaju određeno pojašnjenje s obzirom na to da se ponekad različito koriste u različitim područjima. Naime, **odgovor** označava udio populacije koja pokazuje određenu promjenu kao posljedicu djelovanja određene **doze**, a **učinak** je stvarna veličina te nastale promjene.

Doze se često opisuju kao smrtonosne doze ili *letalne* doze (engl. *lethal dose*, LD) i to su one doze tvari (kemijska ili biološka) kod kojih je odgovor smrt; *toksične* doze (engl. *toxic dose*, TD), kod kojih je odgovor ozbiljan štetan učinak ali ne i smrt te *sentinel* doze (engl. *sentinel dose*, SD), gdje odgovor koji se mjeri nije štetan ili je minimalno štetan učinak (npr. manje iritacije, glavobolja, pospanost) te služe kao upozorenje da veća izloženost može rezultirati ozbiljnijim učincima.

Iz ovog razloga je odnos *doza-odgovor* u središtu pozornosti toksikologije jer predstavlja povezanost između količine (doze) štetne tvari kojemu je neki organizam izložen u nekom vremenu i odgovora na tu dozu odnosno učinka te tvari na organizam ili njegove dijelove, slika 4.

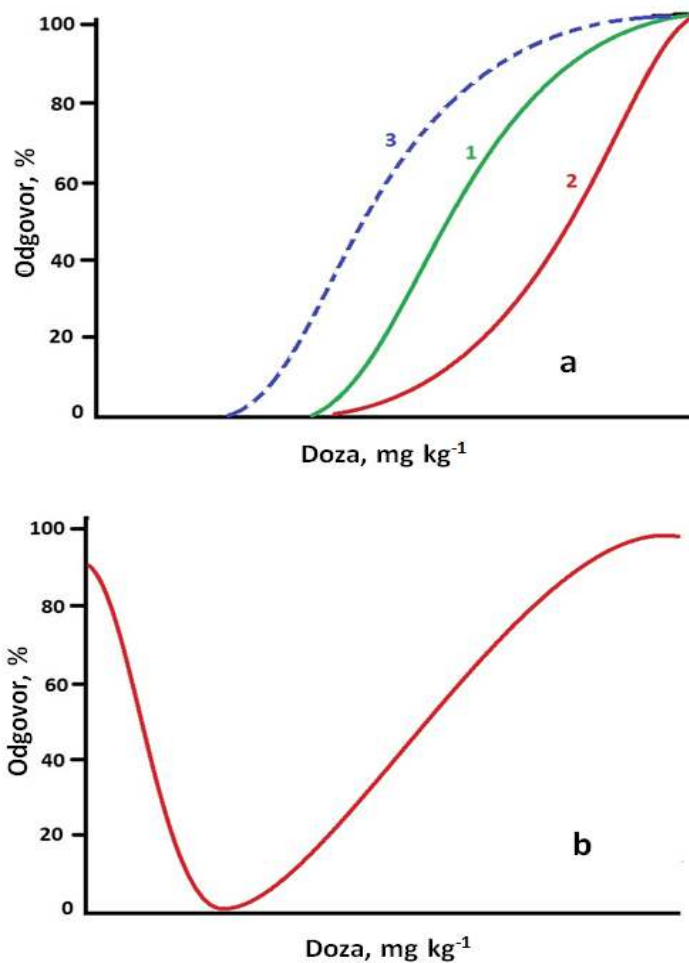


Slika 4. Promjena učinka s porastom doze toksične tvari

Nakon što se prekorači doza (X) ispod koje nema štetnog učinka, počinju se javljati štetni učinci koji su ispočetka slabi poput prolaznih učinaka (npr. mučnina, glavobolja, prolazne opekotine, itd.) pa do štetnih (X - X₁) i vrlo štetnih učinaka, nakon prekoračenja doze X₁, poput neprolaznih štetnih učinaka na dijelu organizma npr. oštećenja bubrega, jetre, mozga, itd.); pojave raka (nakon višekratne izloženosti - obično mnogo godina nakon višegodišnje izloženosti); pojave oštećenja na plodu ili čak smrt ploda u utrobi majke koja je bila jednokratno ili višekratno izložena otrovu; pojave tjelesnog oštećenja u potomka više ili manje godina nakon poroda (npr. pojava raka, propadanje nekog organa, neplodnost, itd.); posebnih prolaznih ili neprolaznih učinaka na organe za reprodukciju (npr. neplodnost, gubitak libida itd.) i konačno do smrti koja je najgori štetni učinak, a koja može nastupiti brzo ili postupno čak

godinama nakon što je čovjek bio izloženim otrovima (npr. pojava raka kod ljudi koji su godinama rukovali pesticidima i sl.) i to sve dok se ne dosegne doza X2 kada je štetan učinak 100% tj. kada nastupi smrt.

Krivulje doza-odgovor, slika 5, mogu imati različite oblike i to: slika 5 (a) linearni (krivulja 1), sublinearni (krivulja 2) i supralinearni (krivulja 3). Krivulja na slici 5(b) ima oblik slova *U* i predstavlja odnos *doza-odgovor* za tvar koja može izazvati i koristan i štetni učinak. U tom slučaju kod vrlo niskih doza dolazi do blagotvornog učinka promatrane tvari koji nestaje povećanjem doze, a znatno više doze proizvode čak toksični učinak.

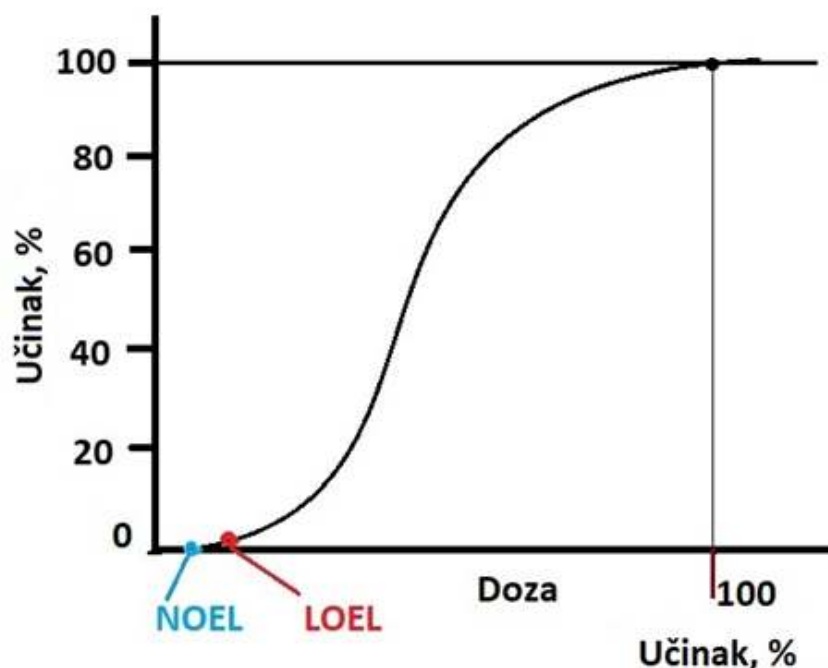


Slika 5. Mogući oblici krivulja *doza-odgovor*³²

Nakon što se povećanje doze postigne učinak 100% kada nastupa smrt, svako daljnje povećanje doze neće imati nikakvog utjecaja na povećanje učinka, kao što promjena doze ispod točke NOEL nije značajna jer nema učinka. Doza u točki LOEL, kod koje se počinje pojavljivati štetan učinak, vrlo je važna pri utvrđivanju tzv. koncentracije sigurnosti³⁰ i preds-

tavlja osnovu za izračunavanje maksimalno dopuštenog dnevnog unosa za neki medij (MDK/količina medija) koja se može nazvati i granična vrijednost izloženosti GVI, tj. koncentracije kod koje se s velikom sigurnošću neće pojaviti određeni štetni učinak tokom izloženosti opasnoj tvari.

Pojednostavljeni način izračuna MDK prikazan je na slici 6, na kojoj je najviša doza bez učinka označena kao NOEL (engl. *No Observed Effect Level*) a najniža izmjerena doza s učinkom LOEL (engl. *Lowest Observed Effect Level*).



Slika 6. Put izračuna MDK na krivulji doza/učinak⁵²

Kako je već rečeno, temelj za izračunavanje MDK je krivulja doza - učinak, ali se pritom ne promatra najteži mogući učinak ili smrt, nego drugi prolazni ili neprolazni štetni učinci. Najvažniji podatak je najviša doza uz koju se ne pojavljuje štetan učinak NOEL, a daljnjim povećanjem doze opazili bi se prvi učinci u točki LOEL, no nas ne zanimaju doze kod kojih se učinci pojavljuju već doza kod koje se učinci ne pojavljuju ili ADI. Ta se veličina dobije dijeljenjem NOEL-a s faktorom sigurnosti koji može biti od 10 do 10 000. Međutim, NOEL nije sigurna veličina jer se zbog razlika među jedinkama kod nekih jedinki učinci ipak mogu pojaviti, a traži se doza kod koje se učinci neće pojaviti tj. traži se prihvatljivi dnevni unos ili ADI (engl. *Acceptable Daily Intake*, ADI).

Kako je već rečeno, temelj za izračunavanje MDK je krivulja doza - učinak, ali se pritom ne promatra najteži mogući učinak ili smrt, nego drugi prolazni ili neprolazni štetni učinci. Najvažniji podatak je najviša doza uz koju se ne pojavljuje štetan učinak NOEL, a daljnjim povećanjem doze opazili bi se prvi učinci u točki LOEL, no nas ne zanimaju doze kod kojih se učinci pojavljuju već doza kod koje se učinci ne pojavljuju ili ADI. Ta se veličina dobije dijeljenjem NOEL-a s faktorom sigurnosti koji može biti od 10 do 10 000. Međutim, NOEL nije sigurna veličina jer se zbog razlika među jedinkama kod nekih jedinki učinci ipak mogu pojaviti, a traži se doza kod koje se učinci neće pojaviti tj. traži se prihvatljivi dnevni unos ili ADI (engl. *Acceptable Daily Intake*, ADI).

Jednostavan primjer za razumijevanje navedenog može poslužiti primjer⁵³ izračunavanja MDK ili GVI za klor, koji se vrlo često koristi. U praksi se pokazalo da se udisanjem klora kod većine ljudi javlja nadraživanje sluznica očiju i dišnih putova kad se on u zraku nalazi u koncentracije od 15 ppm. U ovom se slučaju kao NOEL može uzeti nešto niža koncentracija npr. koncentracija od 10 ppm, jer je poznato da ljudi mogu boraviti dugo u atmosferi s takvom koncentracijom klora. S obzirom da se ovdje radi o izloženosti opasnoj tvari tj. kloru samo putem jednog medija (zraka), NOEL koncentracija se podijeli s faktorom sigurnosti npr. 20 te se dobije ADI od 0,5 ppm, što je ujedno i MDK za klor u zraku.

Prihvatljivi dnevni unos ili ADI vrlo često nije isto što i MDK, iz razloga što se opasna tvar može unositi u organizam različitim putovima (vodom, zrakom, hranom) pa se mora u takvim slučajevima uvijek utvrditi maksimalna dopuštena dnevna doza (MDDD) koja je jednaka zbroju unosa opasne tvari putem svih medija. Tako se npr. dušikovi spojevi u različitim oblicima mogu kontinuirano unositi u ljudski organizam bilo da se radi o unosu u obliku nitroznih spojeva udisanjem onečišćenog zraka, bilo da se u obliku nitrata i unose prehranom različitim biljnim proizvodima, suhomesnatim proizvodima ili pak onečišćenom vodom. U ovakvim slučajevima je potrebno za svaki od medija kojim se opasna tvar unosi u organizam izračunati MDK prema vrlo složenim modelima.

4.3 Štetni učinak otrova – mjerilo otrovnosti

Kada se govori o toksičnim tvarima i njihovoj toksičnosti, prije svega se misli na njihove štetne učinke u organizmu ili njegovim pojedinim dijelovima – organima. Štetnim učinkom se smatra svako prolazno ili trajno oštećenje odnosno svako prolazno ili trajno neželjeno djelovanje u organizmu ili nekom od njegovih dijelova – organa.

Prolazni štetni učinak ili oštećenje je ono koje će se ispraviti ili potpuno nestati samo od sebe ili uz pomoć odgovarajućih medicinskih postupaka. Kao primjer može poslužiti ozljeda kože u obliku ogrebotine, opekotine i sl., koja se nakon nekog vremena povuče, a ozlijeđena osoba kasnije ne osjeća nikakve posljedice.

Kada se govori o toksičnim opasnim tvarima i njihovoj toksičnosti, prije svega se misli na njihove štetne učinke u organizmu ili njegovim pojedinim dijelovima – organima. Štetnim

učinkom se smatra svako prolazno ili trajno oštećenje odnosno svako prolazno ili trajno neželjeno djelovanje u organizmu ili nekom od njegovih dijelova – organa.

Prolazni (reverzibilni) štetni učinak ili oštećenje je ono koje će se ispraviti ili potpuno nestati samo od sebe ili uz pomoć odgovarajućih medicinskih postupaka. Kao primjer može poslužiti ozljeda kože u obliku ogrebotine, opekotine i sl., koja se nakon nekog vremena povuče, a ozlijeđena osoba kasnije ne osjeća nikakve posljedice.

Neprolazni (ireverzibilni) ili trajni štetni učinak ili oštećenje je ono koje se više ne može ukloniti ili se ne da potpuno ukloniti ili ispraviti bez obzira na poduzete medicinske postupke. Najjednostavniji primjer trajnog štetnog učinka je ostanak ožiljka na koži nakon ogrebotine, razderotine i sl., gdje on ne predstavlja veliki problem ozlijeđenoj osobi, no ipak predstavlja trajno oštećenje. Puno važniji su drugi oblici trajnih oštećenja organizma ili pojedinih organa, koji ostaju kod osobe koja je bila izložena opasnim tvarima. Tako npr., trovanja često imaju za posljedicu insuficijenciju bubrega, oštećenja jetre, pojave edema pluća, perforacije crijeva itd.

Općenito se kaže da bi toksična tvar izazvala štetan učinak, ta tvar mora biti apsorbirana u organizmu, no to nije uvijek točno. S obzirom na to da neke toksične tvari mogu biti lokalno otrovne ili iritantne, kao npr. kiseline, može doći do štetnog učinka te tvari koji se ogleda u oštećenju kože, iako se ona sama ne apsorbira kroz kožu.

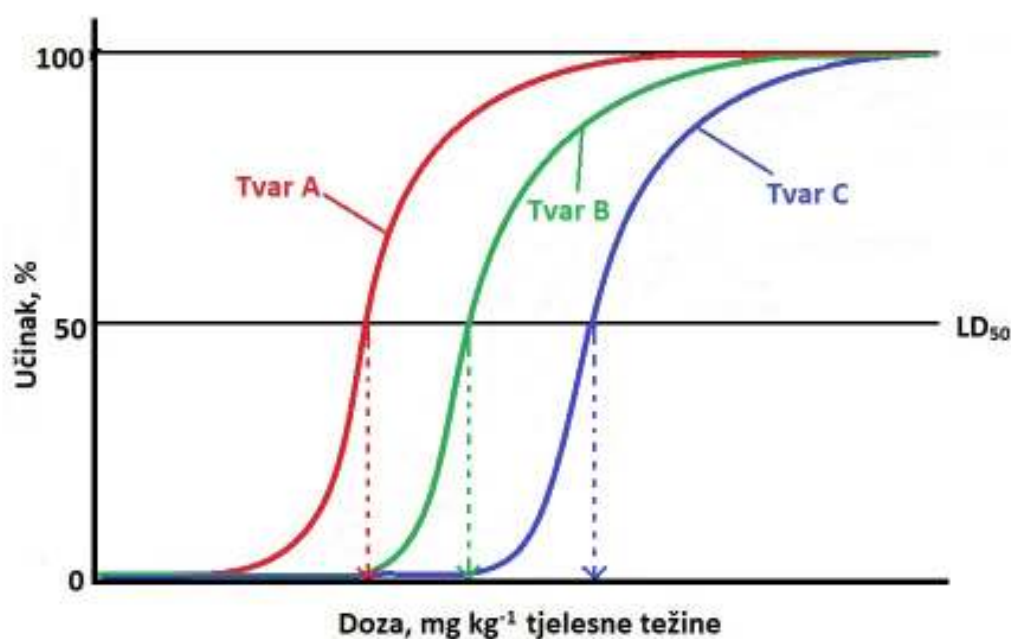
S obzirom da na prirodu i opseg štetnih učinaka opasnih tvari u ljudskom organizmu djeluje veliki broj čimbenika, pa njihovo razvrstavanje u skupine, na temelju kojeg bi se ukazalo na vrstu i ozbiljnost opasnosti koju predstavljaju, nije tako jednostavno. No ipak, postoji način da se za pojedine opasne tvari pokaže kolika je njihova potencijalna mogućnost da štetno djeluju na ljude ili okoliš. Tako je u EU tzv. CLP Uredbom ili Uredbom (EZ) br. 1272/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća¹⁷⁻¹⁹ propisano da se opasne tvari i njihove smjese razvrstavaju, između ostaloga, i na temelju njihovih karakteristika opasnosti koje proizlaze iz njihovih svojstava opasnosti za zdravlje ljudi i svojstava opasnosti za okoliš tj. njihovih toksičnosti.

Kako je već i u Poglavlju 2.1 navedeno, a prema Prilogu VI., 3. Dio, tablica 3.1 CLP Uredbe¹⁷⁻¹⁹, razlikuju se slijedeće vrste ili razredi opasnosti:

Akutna toksičnost – se manifestira štetnim učincima koji nastaju nakon oralne ili dermalne primjene jednokratne doze tvari ili smjese, ili višekratnih doza danih u roku od 24 sata, ili četverosatne izloženosti udisanjem. Razred opasnosti *akutna toksičnost* dijeli se na: *akutnu oralnu toksičnost*, *akutnu dermalnu toksičnost* i *akutnu inhalacijsku toksičnost*.

Učinci akutnog trovanja su obično oštećenja pojedinih organa, koji mogu imati za posljedicu invaliditeta ili smrti. Slučajevi akutnog trovanja su uglavnom povezani s nesrećama na radnom mjestu (rad s kemikalijama), kemijskim nesrećama ili katastrofama, namjernim uzimanjem većih količina opasne tvari (suicid) ili ratnim djelovanjima (uporaba kemijskog oružja).

U toksikologiji se akutna toksičnost izražava dozom otrova dovoljnom da izazove smrt kod 50% pokusnih životinja i to kod jednokratne doze ili višekratnih doza danih u roku od 24 sata, ili četverosatne izloženosti udisanjem, slika 7.



Slika 7. Grafički prikaz određivanja LD₅₀ za tvari različite toksičnosti

Prema tome, doza neke ispitivane toksične tvari izražena u mg kg⁻¹ tjelesne težine uslijed koje će u gornjim uvjetima uginuti 50% ispitivanih životinja naziva se letalna doza za 50% organizama koji su bili izloženi otrovu (engl. *Lethal dose for 50 % of tested organisms*, LD₅₀). U literaturi se mogu naći i podaci o LD₇₅ za neke opasne tvari, a koja analogno LD₅₀, označava letalnu dozu za 75% organizama koji su bili izloženi otrovu. Uz prikazivanje podataka za LD₅₀ uvijek je potrebno navesti na koje se životinje ona odnosi i koji je put unosa opasne tvari u organizam (miš, štakor ili kunić, na usta, preko kože, udisanjem).

Podaci o odnosu doza-odgovor omogućuju toksikologu da napravi nekoliko korisnih usporedbi ili izračuna. Kao što pokazuje slika 7, usporedbe doza LD₅₀ toksičnih tvari A, B i C ukazuju na jačinu (toksičnost u odnosu na korištenu dozu) svake kemikalije. Poznavanje ove razlike može omogućiti usporedbe među tvarima kako bi se odredilo koja je najmanje toksična po jediničnoj dozi, i stoga najsigurnija tvar za danu dozu.

Ova vrsta usporedbe može biti posebno informativna kada postoji poznavanje barem jedne od tvari koje se uspoređuju. Na taj način se relativni ljudski rizik ili sigurnost specifične izloženosti može aproksimirati usporedbom relativne jačine nepoznate tvari s poznatom, i na taj način se može približiti sigurnoj razini izloženosti za ljude promatranoj novoj tvari.

Za toksične učinke, obično se pretpostavlja da su ljudi jednako osjetljivi na toksičnost kao i testirane životinjske vrste pa s obzirom na tu pretpostavku, testna doza koja daje traženi odgovor (mg kg⁻¹), pomnožena s prosječnom tjelesnom težinom (oko 70 kg za muškarca i 60 kg za ženu) će dati približnu toksičnu dozu (TD) za ljude³².

Kod akutne toksičnosti, osim letalne doze otrovne tvari, koja izaziva smrt, potrebno je znati i učinke te tvari na ljudski organizam i njegove organe kod intoksikacije dozama koje su ispod LD₅₀. U svrhu sprječavanja pojave trovanja, poduzimanja mjera zaštite od toksičnih tvari ili pak ponašanja u slučaju nesreće s toksičnim tvarima, svi relevantni podaci o toksičnosti i mogućim učincima nalaze se u dokumentu koji se naziva *sigurnosno tehnički list* (STL), a koji prati toksičnu i svaku drugu opasnu tvar od mjesta proizvodnje do mjesta uporabe.

Tako se sve opasne toksične tvari razvrstavaju u jednu od četiri kategorija toksičnosti na temelju akutne toksičnosti nakon primjene oralnim, dermalnim ili inhalacijskim putem u skladu s numeričkim kriterijima prikazanim u tablici 2. Vrijednosti akutne toksičnosti izražavaju se kao (približne) vrijednosti LD₅₀ (oralno, dermalno) ili LC₅₀ (udisanje) ili kao procijenjene vrijednosti akutne toksičnosti ATE (engl. *Acute Toxicity Estimates*).

Opće granične vrijednosti koncentracije za inhalacijsku toksičnost prikazane u tablici temelje se na četverosatnom izlaganju organizma za potrebe ispitivanja.

Tablica 2. Kategorije opasnosti za akutnu toksičnost i procijenjene vrijednosti akutne toksičnosti (ATE) kojima su određene pojedine kategorije¹⁷⁻¹⁹

Put unosa opasne tvari u organizam	Kategorija opasnosti			
	1.	2.	3.	4.
Oralno (mg kg ⁻¹ t.t.)	ATE ≤ 5	5 < ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 300	300 < ATE ≤ 2000
Dermalno (mg kg ⁻¹ t.t.)	ATE ≤ 50	50 < ATE ≤ 200	200 < ATE ≤ 1000	1000 < ATE ≤ 2000
Inhalacijom plinova (mg L ⁻¹)	ATE ≤ 100	100 < ATE ≤ 500	500 < ATE ≤ 2500	2500 < ATE ≤ 20000
Inhalacijom pare (mg L ⁻¹)	ATE ≤ 0,5	0,5 < ATE ≤ 2	2 < ATE ≤ 10	10 < ATE ≤ 20
Inhalacijom prašine i maglice (mg L ⁻¹)	ATE ≤ 0,05	0,05 < ATE ≤ 0,5	0,5 < ATE ≤ 1	1 < ATE ≤ 5

Sve ostale toksičnosti, osim akutne, koje su navedene u Prilogu VI., 3. Dio, tablica 3.1 CLP Uredbe, i koje slijede u ovom tekstu, mogu se nazvati kroničnim, jer se javljaju pri dužem unosu otrova u organizam uz više ili manje promjenjivu frekvenciju unosa i u različitim dozama.

Nagrizanje / nadražaj kože – Izloženost opasnim toksičnim tvarima koje karakterizira ovo svojstvo opasnosti uzrokuje nagrizanje kože koja se ubraja u pojave ireverzibilnog oštećenja kože tj. vidljive nekroze koja zahvaća površinski sloj kože (epidermis) i prodire u donji sloj kože (dermis) nakon kontakta opasne tvari s kožom. Uobičajene reakcije na koži su pojava prišteva, krvarenja, krvavih krasti, a ponekad i promjena boje uslijed izbjeljivanja, potpuni gubitak dlake na zahvaćenim dijelovima te ožiljci, slika 8. Nadraživanje kože kao učinak ubraja se u reverzibilno oštećenje kože i nakon nekog vremena ne ostavlja trag.

Pri ispitivanju opasnih toksičnih tvari radi određivanja njezinoga potencijala nagrizanja i nadraživanja treba uzeti u obzir i neke njihove fizikalno-kemijske karakteristike. Naime, neke toksične tvari u obliku praha mogu postati nagrizajuće ili nadražujuće kada se navlaže odnosno u dodiru s vlažnom kožom ili sluznicom. Isto tako, vrlo visoke i vrlo niske pH vrijednosti pojedinih toksičnih tvari, kao što je $\text{pH} \leq 2$ ili $\geq 11,5$ mogu ukazivati na potencijal izazivanja učinaka na koži. Nadalje, ako je tvar jako toksična kod dermalne primjene, istraživanje nadraživanja/nagrizanja kože nije moguće provesti jer količina ispitivane tvari koju bi trebalo primijeniti znatno prelazi toksičnu dozu te dovodi do smrti životinje.



Slika 8 : Izgled kože nakon izlaganja djelovanju opasne tvari⁵⁴

Teška ozljeda oka / nadražaj oka – Ozbiljan štetan učinak na oku je oštećenje očnog tkiva ili ozbiljno fizičko pogoršanje vida izazvano djelovanjem toksične opasne tvari na prednju površinu oka, te nije potpuno reverzibilno unutar 21 dana nakon kontakta s toksičnom opasnom tvari.

Prije pristupanja ispitivanju opasnih toksičnih tvari radi određivanja njezinoga potencijala da izazove ozbiljno oštećenje očiju odnosno nadraživanja očiju, slika 9, treba uzeti u obzir nekoliko čimbenika. Prvo polazište za analizu su postojeća iskustva kod ljudi i životinja, budući da ona daju neposredne informacije o učincima na oku. Isto tako, vrlo visoke i vrlo niske pH vrijednosti toksičnih tvari, kao što je $\text{pH} \leq 2$ i $\text{pH} \geq 11,5$ mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja očiju i očekuje se da će takve tvari izazvati značajne učinke na očima¹⁷⁻¹⁹.

Ireverzibilni učinci na oku, koje uzrokuju toksične tvari iz ove skupine, a koji su prethodno ispitani na životinjama, obično su razaranje rožnice, trajno zamućenje rožnice, obojenje rožnice, poremećaj funkcije šarenice te drugi učinci koji narušavaju vid.

Preosjetljivost dišnih putova ili kože – kao štetan učinak javlja se izlaganjem organizma posebnoj skupini tvari koje izazivaju preosjetljivost dišnih putova nakon udisanja, odnosno izazivaju preosjetljivost kože što dovodi do alergijske reakcije nakon dodira s kožom, a izgleda poput alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Dokazi da toksična tvar može izazvati specifičnu preosjetljivost dišnih putova u pravilu se temelje na iskustvima kod ljudi, pa se u tom kontekstu preosjetljivost obično javlja u obliku astme, ali se uzimaju u obzir i druge reakcije preosjetljivosti, kao što su rinitis/konjunktivitis i alveolitis. To stanje ima klinički karakter alergijske reakcije.



Slika 9: Izgled očne spojnice koja spaja unutrašnju površinu vjeđe i očnu jabučicu, a posljedica je različitih nadražaja⁵⁵

Mutageni učinak na zametne stanice – kada štetni učinak poprimi oblik genetske mutacije, onda je svakako riječ o najstrašnijim mogućim štetnim učincima izazvanim izloženosti organizma toksičnim opasnim tvarima. Naime, mutacija je trajna promjena količine ili strukture genetskog materijala stanice. Izraz *mutacija* odnosi se na nasljedne genetske promjene

koje se mogu manifestirati na razini fenotipa tako i na promjene DNK (ako su poznate) na kojima se one temelje (uključujući specifične promjene baznih parova i kromosomske translokacije).

Izraz *mutagen* koristi se za tvari koje izazivaju učestaliju pojavu mutacija u populacijama stanica i/ili organizama. Neke od toksičnih opasnih tvari se zbog svoji svojstava i učinaka, koje izazivaju promjene prirodne genetske strukture ne samo ljudi, nego i biljaka i životinja, nazivaju mutagenima. U ovu skupinu se uz prirodne mutagene poput nitrozamina, aflatoksina, alkaloida, riboflavina itd, ubrajaju i neki pesticidi, aditivi u hrani, kozmetički preparati itd.

Općenitiji izrazi, kao što su *genotoksičan* i *genotoksičnost*, odnose se na tvari i procese koji mijenjaju strukturu, informacijski sadržaj ili segregaciju DNK. Stoga je *genotoksičnost* svaki štetni učinak toksičnih tvari koji se odražava na genetski materijal. Naime, nakon udisanja, gutanja ili prolaskom kroz kožu takvih tvari, one u organizmu mogu uzrokovati nasljedna genetska oštećenja ili značajno povećati njihove pojave. To su vrlo osjetljiviji učinci pri čemu te toksične tvari svojim djelovanjem izravno utječu na promjene u vrlo složenim genetski određenim sustavima i izazivaju mnoge bolesti od kojih neke mogu biti tumorske.

U praksi se posljedice genotoksičnih učinaka ne moraju pojaviti odmah ili tijekom izloženosti organizma genotoksičnim tvarima, već mogu nastupiti i nakon prestanka izlaganja. Poznate vrlo genotoksične tvari su dioksini i furani (PCDD/F) i neki policiklički aromatski ugljikovodici (PAU) poput antracena ili vinilklorida.

Karcinogenost – Karcinogen je tvar ili smjesa tvari koja unesena u organizam izaziva rak ili povećava pojavnost raka. Karcinogenost je dakle svojstvo toksične tvari da u organizmu koji je bio dugotrajno izložen njenoj određenoj dozi i učestalosti unosa u organizam, izaziva pojavu karcinoma ili raka¹⁷⁻¹⁹.

Najuobičajenija vrsta raka se naziva *karcinom* – npr. karcinom pluća, debelog crijeva, dojke i jajnika dok za ovu tešku bolest postoje i drugi nazivi poput *sarkom*, što je naziv za vrste raka koji se nalazi u kostima, hrskavicama, masnim naslagama i mišićima, *limfom* – koji se pojavljuje u limfnim čvorovima tjelesnog imunostava, a *leukemija* je vrsta raka koja nastaje u krvnim stanicama koje se stvaraju u koštanoj srži i nalaze se u krvotoku.

Karcinogeni učinci su vrlo često povezani s prehranom i načinom života kao i sa profesijom odnosno izloženosti ovim tvarima na radnom mjestu⁵⁶, tablica 3.

S obzirom da se danas u okolišu nalazi vrlo veliki broj toksičnih opasnih tvari koje su u okoliš dospjele ljudskom djelatnošću, vrlo je važno iste na vrijeme otkriti kao i imati informaciju o njihovoj eventualnoj karcinogenosti. Važno je uvijek imati na umu, ako je neka toksična tvar karcinogena za životinje tj. izazvala dobroćudne ili zloćudne tumore u dobro provedenim eksperimentalnim istraživanjima na životinjama, smatra se opravdanim pretpostaviti da će biti karcinogena i za ljude, osim ako postoje čvrsti dokazi da mehanizam tvorbe tumora nije relevantan za ljude.

Tablica 3. Neki profesionalni karcinogeni⁵⁶

Karcinogen	Sijelo karcinoma
4-amino-difenil	mokraćni mjehur
arsen	koža, pluća
azbest	bronhi
benzen	koštana srž
benzidin	mokraćni mjehur
nikal	paranasalni sinusi, pluća
policiklički ugljikovodici	koža, pluća

Reproduktivnu toksičnost – Utjecaj na reprodukciju je još jedan od štetnih učinaka pojedinih toksičnih opasnih tvari i naziva se reproduktivna toksičnost. Reproductivna toksičnost uključuje štetne učinke toksične opasne tvari na spolnu funkciju i plodnost kod odraslih mušjaka i ženki te razvojnu toksičnost kod potomstva. To uključuje, između ostalog, promjene ženskog i muškog reproduktivnog sustava, štetne učinke na početak puberteta, proizvodnju i prijenos spolnih stanica, pravilnost reproduktivnog ciklusa, spolno ponašanje, plodnost, porod, ishod trudnoće, prijevremeno reproduktivno starenje ili promjene u drugim funkcijama koje ovise o cjelovitosti reproduktivnih sustava.

Razvojna toksičnost u najširem smislu obuhvaća sve učinke koji remete normalan razvoj nakon začeća, prije ili nakon rođenja, i koji proizlaze iz izloženosti bilo kojeg roditelja prije začeća ili izloženosti potomstva u razvoju tijekom prenatalnog razvoja ili postnatalno do trenutka postizanja spolne zrelosti. Ipak, smatra se da je prvenstvena namjena razvrstavanja u ovu skupinu razvojne toksičnosti upozoriti trudnice i reproduktivno sposobne muškarce i žene na opasnost. Stoga se razvojna toksičnost odnosi na štetne učinke nastale tijekom trudnoće ili kao posljedica izlaganja roditelja djelovanju toksične opasne tvari. Ti se učinci mogu manifestirati u bilo kojem trenutku životnog vijeka organizma, a glavne manifestacije razvojne toksičnosti uključuju smrt organizma u razvoju, strukturne anomalije, poremećaje rasta i funkcionalne poremećaje.

Štetni učinci se ne moraju pojaviti na plodu nakon poroda, čak niti u prvoj generaciji nakon izloženosti majke, mogu se javiti u drugoj ili trećoj generaciji nakon kronične izloženosti pretka toksičnoj opasnoj tvari.

Specifičnu toksičnost za ciljane organe – jednokratno izlaganje – Specifična toksičnost za ciljane organe (jednokratno izlaganje) je specifična neletalna toksičnost za ciljane organe koja proizlazi iz jednokratnoga izlaganja toksičnoj tvari odnosno smjesi. To uključuje

sve značajne učinke na zdravlje koji mogu narušiti funkciju, bilo reverzibilno ili ireverzibilno, neposredno i/ili s odgodom. Specifična toksičnost za ciljane organe može nastati kod izlaganja bilo kojim putem koji je relevantan za ljude, tj. prvenstveno oralnim, dermalnim i inhalacijskim putem.

Štetni učinci na zdravlje koji nastaju kod jednokratnog izlaganja uključuju prepoznatljive toksične učinke kod ljudi ili kod pokusnih životinja odnosno toksikološki značajne promjene koje utječu na funkciju ili morfologiju tkiva/organa odnosno izazivaju ozbiljne promjene u biokemiji ili hematologiji organizma.

Specifičnu toksičnost za ciljane organe – ponavljano izlaganje – Toksičnost za ciljane organe (ponavljano izlaganje) je specifična toksičnost za ciljane organe koja proizlazi iz ponavljano izlaganja toksičnoj tvari odnosno smjesi. To uključuje sve značajne učinke na zdravlje koji mogu narušiti funkciju, bilo reverzibilno ili ireverzibilno, neposredno i/ili s odgodom. Specifična toksičnost za ciljane organe može nastati kod izlaganja bilo kojim putem koji je relevantan za ljude, tj. prvenstveno oralnim, dermalnim i inhalacijskim putem.

Učestalost oboljenja ili smrt može biti posljedica ponavljano izlaganja čak i pri relativno niskim dozama/koncentracijama zbog bioakumulacije tvari ili njezinih metabolita i/ili zbog toga što je proces detoksikacije sporiji od opetovanog izlaganja tvari.

Opasnost od aspiracije – Posebnu skupinu čine opasne tvari i smjese koje mogu predstavljati opasnost od aspiracijske toksičnosti za ljude. Aspiracija je ulazak tekuće ili krute tvari odnosno smjese izravno kroz usnu ili nosnu šupljinu, ili neizravno povraćanjem, u dušnik i donji dišni sustav. Aspiracijska toksičnost uključuje teške akutne posljedice kao što je kemijska pneumonija, ozljede pluća različite težine ili smrt uslijed aspiracije. Aspiracija započinje udisanjem u vremenu koje je potrebno da se jedanput udahne, dok se strano tijelo nalazi na mjestu gdje se sastaju gornji dišni i probavni trakt u laringofaringalnom području.

Do aspiracije tvari ili smjese može doći i povraćanjem nakon gutanja. Ovo treba imati na umu kada se zbog akutne toksičnosti razmatra preporuka da se u slučaju gutanja izazove povraćanje. Međutim, ako tvar/smjesa istovremeno predstavlja opasnost od aspiracijske toksičnosti, preporuku o izazivanju povraćanja treba prilagoditi.

Štetno za okoliš – Danas postoji niz toksičnih tvari opasnih za okoliš koje zbog svojih svojstava, količine i unošenja u okoliš mogu izazvati štetne učinke po živi svijet. Istraživanje štetnih učinaka na okoliš i zaštita okoliša od unosa toksičnih tvari je porastom ljudske svijesti, postala vrlo značajna s obzirom da se onečišćenjem okoliša ugrožava opstanak mnogih vrsta uključujući i čovjeka.

Pri istraživanjima u kojima se utvrđuje opasnost pojedine toksične tvari u okolišu, obično se utvrđuje njena opasnost za vodeni okoliš. U tom se smislu vodenim okolišem smatraju vodeni organizmi koji žive u vodi i vodeni ekosustav kojem pripadaju. Dakle, temelj za utvrđivanje opasnosti je toksičnost tvari za organizme koji žive u vodi, ali usto treba prema potrebi uzeti u obzir i dodatne informacije o svojstvima vezanim uz razgradnju i bioakumulaciju.

Kada se govori o opasnosti neke tvari za vodeni okoliš, onda se mora razlikovati njena akutna opasnost za organizme koji žive u vodi, od njene kronične (dugoročne) opasnosti za te organizme. Akutna toksičnost za organizme koji žive u vodi je sposobnost toksične tvari da naškodi organizmu kod kratkotrajnog izlaganja toj tvari.

Kronična toksičnost za vodene organizme je opasnost od učinaka toksične tvari kroz duže vremensko razdoblje jer se ta tvar sporo razgrađuje u vodi, a njena biokoncentracija u organizmu, kao mjera apsorpcije, može biti značajno veća nego u slučaju akutne toksičnosti. Na vrstu i opseg štetnih učinaka koje toksična tvar može uzrokovati na organizmima vodenog okoliša, veliki utjecaj imaju čimbenici poput raspoloživosti tvari u vodi, njena bioraspoloživost i biokoncentracija. Raspoloživost toksične tvari je mjera u kojoj ta tvar postaje topljiva ili odvojiva vrsta odnosno poprima oblik pogodan za unos u organizam (npr. u slučaju metala, ta se raspoloživost odnosi na mjeru u kojoj se metalni ion može izdvojiti iz molekule spoja dospjelog u okoliš).

Bioraspoloživost (ili biološka raspoloživost) je mjera u kojoj se toksična tvar apsorbira u organizmu i raspodjeljuje u određenom dijelu organizma, a ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima tvari, anatomiji i fiziologiji organizma, farmakokinetici i putu izlaganja. Pri ovome treba napomenuti da raspoloživost nije preduvjet za bioraspoloživost. Na učinak tvari u organizmu gotovo najveći utjecaj ima bioakumulacija koja je rezultat apsorpcije tvari u organizmu za sve putove izlaganja tj. unosa tvari u organizam zrakom, vodom, sedimentom/tlom i hranom.

Bioakumulacijom tvari u vodenim organizmima mogu nastati toksični učinci tijekom dužih vremenskih razdoblja, čak i ako su stvarne koncentracije toksične tvari u vodi niske. Značajni čimbenici koji utječu na učinke su i biokoncentracija, koja je neto rezultat apsorpcije, pretvorbe i eliminacije tvari u organizmu u koji je ta tvar dospjela vodom, te razgradnja ili raspadanje organskih molekula na manje molekule čiji su krajnji proizvod ugljikov dioksid, voda i soli. Tvari koje se brzo razgrađuju u okolišu, mogu se iz njega brzo i ukloniti, iako i takve tvari mogu imati određene štetne učinke, posebno u slučaju izlivanja ili nezgoda. One su lokalnog karaktera i kratkog vijeka. Ako ne dođe do brze razgradnje toksične tvari u okolišu, ona u vodi može imati dugoročno i dalekosežno toksično djelovanje.

5. TOKSIKOKINETIKA

Temeljna pretpostavka u studijama toksičnih tvari i odnosu doza-odgovor/učinak je da aktivni oblik toksične tvari u organizmu proizvede učinak. Stoga, da bi se okarakterizirao odnos između izloženosti toksičnoj tvari i naknadnog razvoja štetnog učinka na zdravlje, potrebno je razumijevati dvije vrste procesa: *toksikokinetiku* - koja opisuje odnos između izloženosti nekoj tvari i konačne kumulativne doze u organizmu i *toksikodinamiku* - koja opisuje odnos između ove kumulativne doze u organizmu i štetnog učinka⁵⁷.

Naime, toksikokinetika je kvantitativno određivanje vremenskog tijeka toksičnih tvari u tijelu za vrijeme procesa apsorpcije – ulaska toksične tvari u organizam; raspodjele/distribucije – kretanje tvari od mjesta ulaska do drugih dijelova organizma; biotransformacije - promjene kemijskog oblika toksične tvari u novi oblik (metabolit) i izlučivanja ili čišćenja toksičnih tvari – proces u kojem toksična tvar u izvornom ili izmijenjenom obliku napušta organizam. Drugim riječima, toksikokinetika je odraz načina na koji tijelo upravlja s otrovnom tvari, tj. njene sudbine nakon ulaska u organizam.

Ukoliko je riječ o lijekovima, a ne o otrovima, te se radi o farmaceutskoj domeni, toksikokinetika je usredotočena na sudbinu lijekovite tvari u tijelu s naglaskom na određivanje količine u njoj aktivne tvari (bilo matičnog spoja ili metabolita) koja dostiže u dio tijela gdje će ostvariti svoj povoljni/blagotvorni/lijekoviti učinak u određenom vremenu.

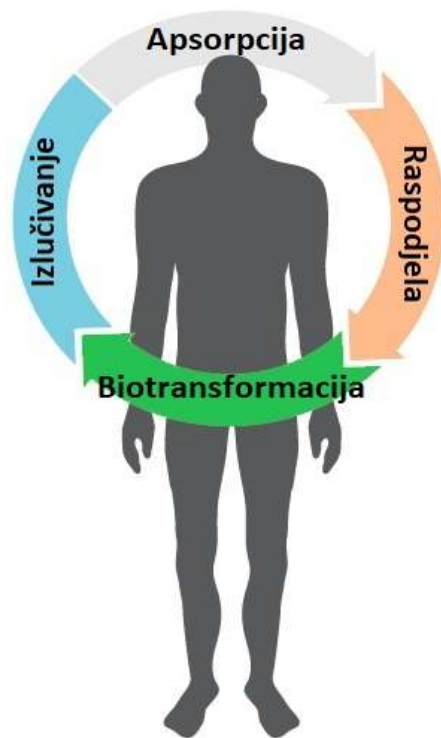
Do potrebnih toksikokinetičkih podataka se može doći na relativno jednostavan način i to radioaktivnim obilježavanjem doze toksične tvari⁵⁸ na način da se proton u molekuli zamijeni atomom tricija (radioaktivni izotop vodika, ³H) ili se pak, atom ugljika ili sumpora zamijeni njihovim radioaktivnim ekvivalentima (¹⁴C ili ³⁵S).

Ovakvo dobiveni rezultati su od neprocjenjive vrijednosti u praćenju sudbine toksične tvari nakon njezinog ulaska u organizam i kretanja s mjesta ulaska do ulaska u krv, njezine raspodjele u tkivima pa sve do izlučivanja u obliku ugljičnog dioksida ili češće kao metabolita u zraku, urinu ili žuči. Prednost korištenja radioaktivno obilježene toksične tvari je u tome što izmjerena radioaktivnost odražava i samu toksičnu tvar i njezine metabolite, a što omogućuje da se utvrde i kvantificiraju ravnotežni odnosi između, npr. apsorbirane doze tvari i mjesta/organa akumulacije kao i putove metabolizma. Nadalje, prednost ovakvih studija radioaktivnim obilježavanjem je da radiokromatografske metode mogu biti neprocjenjive u razdvajanju i identifikaciji metabolita, što je važan aspekt sudbine toksične tvari u tijelu.

Međutim, takve jednostavne radioaktivne apsorpcije, distribucije, biotransformacije i izlučivanja studije pružaju samo dio ukupne slike, jer nedostatak kemijske specifičnosti u ovim metodama ne dopušta procjenu koliko se tvari apsorbira netaknuto i koliko se distribuira u tijelu u svom matičnom obliku tvari.

Rezultati toksikokinetičkih istraživanja omogućuju određivanje odnosa između ispitivanih doza i nastalih učinaka, što je jednako važno kako u farmaceutskim domenama tako i u drugim domenama brige za ljudsko zdravlje kao npr. uporaba pesticida, biocida, proizvodnja opasnih tvari i to na načelima Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskoga parlamenta i Vijeća EZ o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) ili pak korištenju aditiva u proizvodnji hrane, itd⁵⁹.

Toksikokinetiku reguliraju četiri fiziološka procesa: apsorpcija, raspodjela ili distribucija, biotransformacija i izlučivanje, slika 10. Zbog svoje važnosti, ponekad se kao peti proces spominje i *aktivni transport*, koji predstavlja kretanje kroz membranu uz pomoć stanične energije⁶⁰, a koji je zapravo uključen u procese apsorpcije, distribucije i izlučivanja. Aktivni transport je posebno važan u transportu toksičnih tvari u jetru, bubreg i središnji živčani sustav te za održavanje ravnoteže elektrolita i hranjivih tvari u organizmu.



Slika 10. Toksikokinetički procesi⁶⁰

Apsorpcija, distribucija, biotransformacija i eliminacija su međusobno vrlo povezani procesi. Nakon što se toksična tvar apsorbira, raspodjeljuje/distribuirana se kroz krv, limfnu cirkulaciju i izvanstanične tekućine u organe ili druga mjesta za pohranu i može se metabolizirati te se sama toksična tvar ili njezini metaboliti eliminiraju kroz otpadne tvari i izlučuju u različitim oblicima iz organizma.

Najznačajniji čimbenici za raspodjelu toksične tvari u organizmu su njena bioraspoloživost ili reaktivnost koji određuju ozbiljnost otrovanja odnosno stupanj toksičnosti, a najvažniji aspekti odlaganja toksične tvari u organizmu uključuju:

- Trajanje izloženosti organizma toksičnoj tvari i koncentraciju tvari na mjestu unosa u organizam;
- Brzinu i količinu toksične tvari koja se može apsorbirati;
- Raspodjelu/distribuciju toksične tvari u tijelu i njezinu koncentraciju na određenim mjestima u tijelu;
- Učinkovitost biotransformacije i prirodu metabolita;
- Sposobnost toksične tvari ili njezinih metabolita da prolaze kroz stanične membrane i dođu u kontakt sa specifičnim staničnim komponentama;
- Količinu i trajanje odlaganja toksične tvari ili njezinih metabolita u tjelesnim tkivima;
- Brzinu i mjesta izlučivanja toksične tvari i
- Dob i zdravstveno stanje izložene osobe.

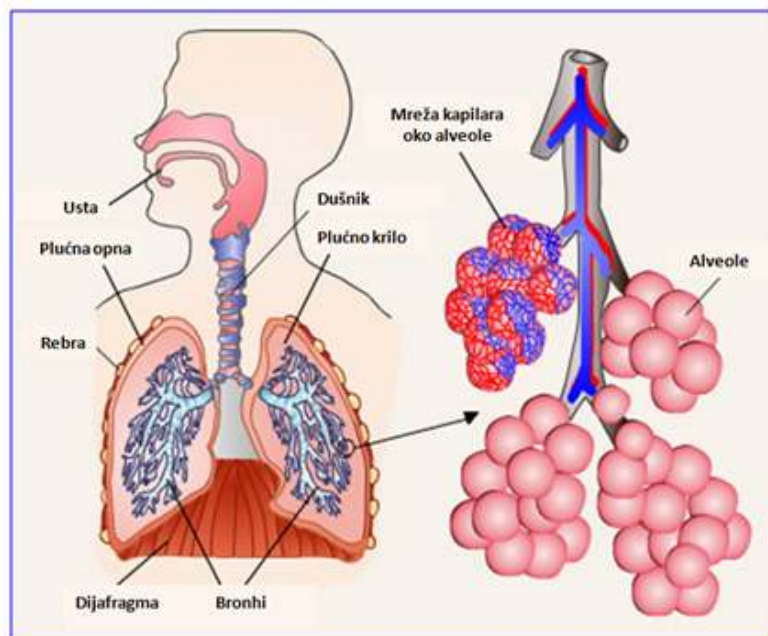
5.1 Apsorpcija

Ključni toksikokinetički proces kod otrovanja je *apsorpcija* toksične tvari s mjesta njezinog ulaska u organizam i samog ulaska u krvotok, kao što je sprječavanje apsorpcije jedan od ključnih zahvata liječenja otrovanog organizma.

Kako je već navedeno u uvodu Poglavlja 4, toksične tvari u organizam dospijevaju na više načina: udisanjem (inhalacijom), uzimanjem na usta (ingestijom - peroralno), kroz kožu (dermalno - perkutano) i ubrizgavanjem injekcijom izravno u venu (intravenozno), u mišić (intramuskularno), ispod kože (supkutano - potkožno) i unutar membrane koja oblaže organe trbuha (intraperitonealno).

5.1.1 Apsorpcija iz dišnog sustava – Dišni sustav čine dišni putovi koji dovode zrak do pluća gdje se zbiva izmjena plinova. Dišni putovi počinju nosnom šupljinom, a nastavljaju se ždrijelom, grkljanom, dušnikom i plućima gdje dišni putovi završavaju malim vodovima u koje se otvaraju plućni mjehurići ili alveole, slika 11. Na svakom mjestu unutar dišnog sustava može se odvijati apsorpcija toksične tvari koja je u njega dospjela pomiješana sa udahnutim zrakom. Gdje će se odvijati apsorpcija otrova, kojom brzinom i u kojem opsegu, ovisit će u najvećoj mjeri o agregatnom stanju otrova koji je raspršen u zraku.

Otrov se, naime, u zraku može nalaziti u obliku plina, pare, čvrstog odnosno kapljičnog aerosola te u obliku prašine. S obzirom na ovo, za različita agregatna stanja će na različitim mjestima, apsorpcija biti drugačija.



Slika 11. Shematski prikaz dišnog sustava⁶¹

Unos plinova i para – Plinovite toksične tvari raspršene u zraku nakon ulaska u dišni sustav čovjeka, najvećim se dijelom apsorbiraju u alveolama, gdje su u neposrednom kontaktu i njihov prelazak u krvotok je brz. Apsorpcija plinovitih otrova ovisi čimbenicima poput lipofilnosti, njihovoj koncentraciji u zraku, vremenu izloženosti organizma, posebnim učincima otrova (npr. nadražljivci), potrebi izložene osobe za zrakom itd.

I kod plinovitih otrova važan čimbenik apsorpcije je njihova lipofilnost koja se izražava koeficijentom njihove raspodjele između zraka i lipida. Lipofilnost kod nekih plinovitih toksičnih tvari polarnog karaktera, kao što su npr. nitrozni plinovi, može biti ograničavajući čimbenik za apsorpciju putem pluća. Iako otrovi poput nitroznih plinova, dišnim putovima ne prolaze u krvotok, njihova prisutnost može izazvati vrlo snažne lokalne učinke kao što je edem pluća, a mogu uzrokovati i smrt.

Posebni učinci kod apsorpcije plinovitih otrova su uglavnom iritacija sluznica dišnih putova. Neki od plinovitih otrova kao npr. amonijak, klor, formaldehid, metilcijanat i sl. u kontaktu sa sluznicom izazivaju njenu iritaciju. Pri nižim koncentracijama ili kraćem trajanju izloženosti očituje se nadražajno djelovanje na sluznicu očiju i dišnih putova: nadražaj nosa i grla, kašalj, stezanje u prsištu, otežano disanje. Vrlo visoke koncentracije mogu uzrokovati naglo stezanje grkljana pa i zastoj disanja. Međutim, teški štetni učinci ne moraju biti trenutni, već se mogu javiti i kasnije, osobito kod niskih koncentracija otrova u zraku, što je česta pojava kod profesionalne izloženosti ovim otrovima.

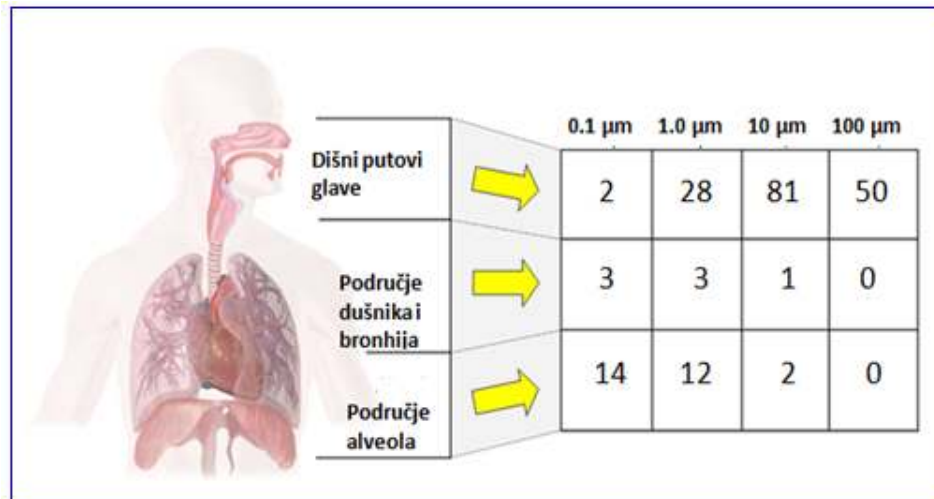
Opseg apsorpcije otrova dišnim sustavom u mnogome ovisi i o koncentraciji plinovite toksične tvari u zraku, pa općenito vrijedi da viša koncentracija znači veći opseg apsorpcije, pri čemu je odnos gotovo proporcionalan, pa porast koncentracije plina povećava opasnost.

Plinoviti otrovi se apsorbiraju putem pluća ali se istovremeno i eliminiraju iz organizma preko pluća, a eliminacija se odvija samo ako je koncentracija plinovitog otrova u okolnom zraku manja ili jednaka onoj u krvi. Odnosno, otrov iz zraka prelazi kroz pluća u krvotok sve dok je koncentracija otrova u okolnom zraku veća nego ona otopljena u krvi.

Vrijeme izloženosti plinovitom otrovu također utječe na opseg apsorpcije i to slično kao koncentracija otrova u zraku kojeg čovjek udiše. To znači, da će duže vrijeme izloženosti imati za posljedicu i veću apsorpciju otrova, uz uvjet da su ostali čimbenici nepromijenjeni.

Unos aerosola i prašine – Toksične tvari u organizam mogu biti unesene i u obliku aerosola. Osnovna razlika u apsorpciji između kapljičnih i čvrstih aerosola je u obliku toksične tvari tj. kod kapljičnih je tvar već otopljena i tako je taj oblik prikladniji za prolaz kroz barijere, dok je kod čvrstih aerosola tvar u praškastom obliku i potrebno ju je prethodno otopiti u sluznici.

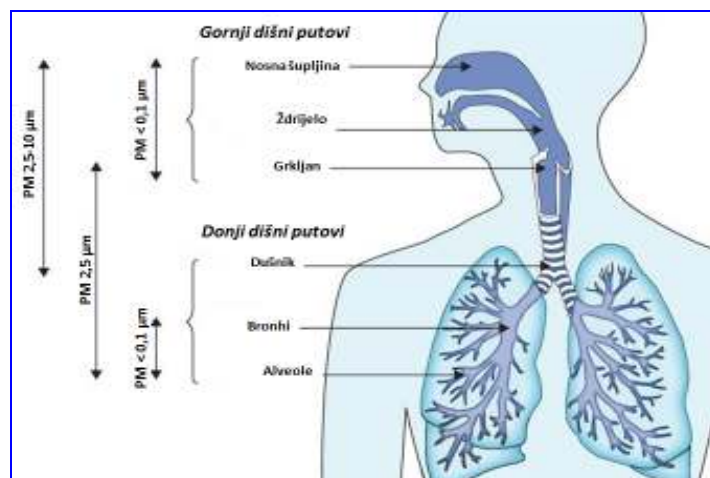
Za apsorpciju aerosola vrijede isti uvjeti kao i za apsorpciju plinovitih otrova, osim mjesta apsorpcije koje ovisi o veličini čestice/kapljice aerosola. Naime, o veličini čestice/kapljice ovisi dubina prodora tvari na dišnom putu i mjesto na kojem će doći do apsorpcije, slika 12.



Slika 12. Udio čestica aerosola i mjesta apsorpcije u ovisnosti o veličini kapljice⁶²

Na slici 12 je prikazana dubina prodora aerosola unutar dišnog sustava u ovisnosti o veličini kapljice za vrijeme izloženosti čovjeka toksičnom aerosolu, a iz čega je razvidno da je to dubina prodora veća što je promjer kapljice aerosola manji. Tako se krupnije čestice aerosola se prve zadržavaju na sluznicama dišnih putova (već u nosu) a sitnije dopijevaju i u unutrašnjost plućnog sustava. Samo kapljice aerosola veličine čestica ispod 5 μm mogu doprijeti do bronhija, dok one veličine 1 μm i manje dopiru do alveola.

Prškasti otrovi raspršeni u zraku većinom se zaustavljaju pri prvoj promjeni smjera tj. u nosu. Naime, kod svake promjene smjera kretanja čestice iz zraka se, neke više neke manje, odlažu u sluznicama zbog inercije, a to odlaganje se naziva *impakcija*⁵². Veličina impakcije ovisi o masi čestice aerosola, što znači da će se krupnije čestice aerosola zadržati ranije na sluznicama gornjih dišnih putova, a sitnije će dospjeti u donje dišne putove, slika 13.

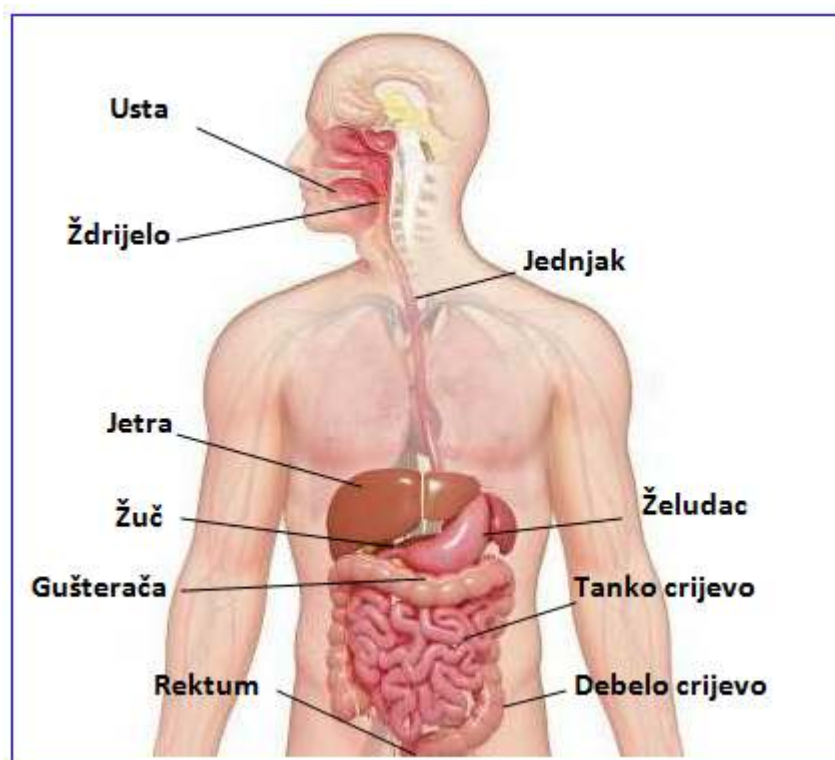


Slika 13. Raspoređivanje čestica aerosola u dišnih putovima prema krupnoći⁶³

Općenito se kapljice i čvrste tvari raspoređuju na stjenkama i sluznicama dišnih putova prema svojoj veličini, potom se na tim mjestima apsorbiraju u većem ili manjem opsegu. Osim na dubinu prodora aerosola u dišnom sustavu, veličina kapljice utječe i na brzinu otapanja toksične tvari u izlučevinama sluznice.

5.1.2 Apsorpcija iz probavnog sustava – Probavni sustav, kome je glavna uloga pripremiti unesenu hranu za staničnu upotrebu, važan je i kada je u pitanju apsorpcija neželjenih tvari u organizmu kao što to mogu biti otrovi. Uzimanjem toksične tvari na usta i gutanjem, do njene apsorpcije može doći u cijelom probavnom sustavu koji obuhvaća usta, jednjak, želudac i crijevo, slika 14, no to ovisi kako o prirodi uzete toksične tvari, tako i o osnovnim karakteristikama pojedinog dijela probavnog sustava.

Usta – U ustima može doći do apsorpcije iako to kao mjesto apsorpcije nije značajno s obzirom da je ograničeno površinom, a unesena toksična tvar se ne zadržava duže vrijeme te je kontakt s tjelesnom barijerom relativno kratak. Usta mogu biti značajno mjesto apsorpcije ukoliko se, zbog ne pridržavanja mjera zaštite, otrov unosi duže vrijeme (npr. profesionalna izloženost) ili pak ukoliko je u vrijeme unosa otrova na usta istovremeno ozbiljnije oštećena sluznica u ustima.



Slika 14. Shematski prikaz probavnog sustava u čovjeka⁶⁴

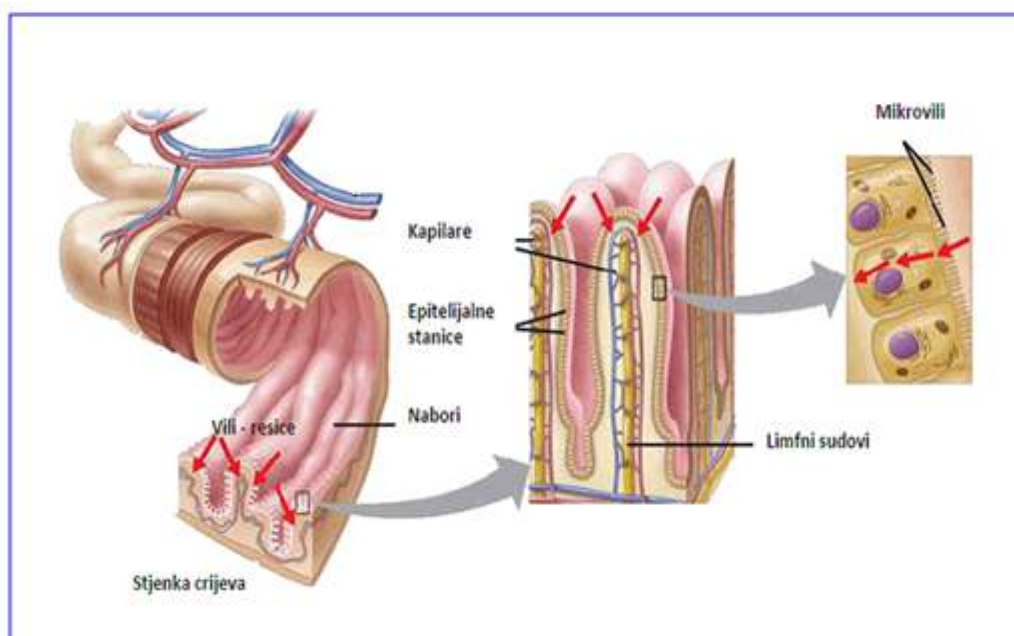
Jednjak – Apsorpcija, iako ne značajna po opsegu, može nastupiti i u jednjaku i to samo u slučaju gutanja jakih kiselina ili baza, koje su vrlo agresivne i mogu teško oštetiti sluznicu.

Želudac – Apsorpcija u želucu može biti vrlo slaba ukoliko je toksična tvar raspoređena u velikom volumenu hrane, pa će kroz sluznicu želuca prolaziti samo onaj dio tvari koji se nalazi izravno uz stjenku, a preostali dio je nedostupan za apsorpciju. Želudac je manje važno mjesto apsorpcije i zbog male površine sluznice unutar želuca, pa je za uspješnu apsorpciju potrebno relativno dugo zadržavanje toksične tvari.

Stoga se iz zdravog i neoštećenog želuca mogu apsorbirati samo otopine ili prethodno otopljeni lipofilne toksične tvari, čija se apsorpcija može povećati uzimanjem sredstava (npr. alkohola) koja povećavaju topljivosti lipofilnih toksičnih tvari u tjelesnim tekućinama.

Tanko crijevo – Kako je navedeno, želudac je slabo apsorpcijsko područje toksične tvari, no kada toksična tvar dospije iz želuca u tanko crijevo kroz njegov početni dio (*duodenum*, 30-tak cm), ritmičkim peristaltičkim gibanjem se kreće tankim crijevom, a za vrijeme tog kretanja se toksične tvari mogu apsorbirati preko crijevne sluznice.

Cijelom dužinom sluznice nalaze se kružni nabori koji trostruko povećavaju apsorpcijsku površinu crijevne sluznice, na kojoj se nalaze milijuni malih crijevnih resica koje još deset puta povećavaju apsorpcijsku površinu crijeva. Na ovaj način se kontaktna površina⁶⁵ tankog crijeva, koje je obično 5 – 7 m dužine, izložena toksičnom sadržaju umnogostručuje i u konačnici iznosi oko 250 m², slika 15.



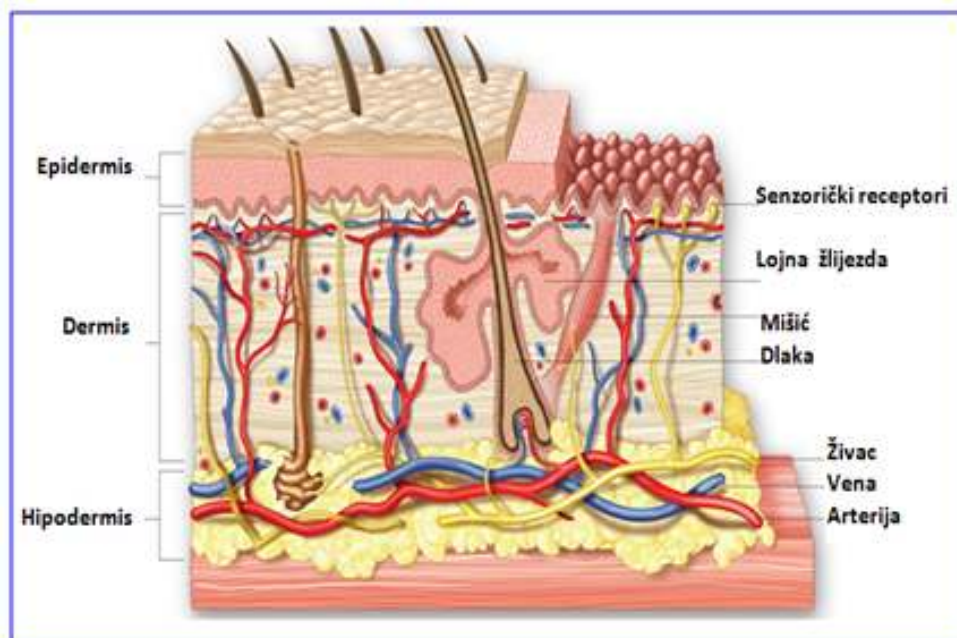
Slika 15. Shematski prikaz presjeka tankog crijeva⁶⁵

Istovremeno, ukoliko se treba spriječiti apsorpcija toksične tvari iz tankog crijeva, javljaju se problemi upravo zbog tako velike površine sluznice tankog crijeva. S obzirom na to da tanko crijevo ima najveću kontaktnu površinu s toksičnim tvarima unesenim u organizam, to ono za njihovu apsorpciju u probavnom sustavu ima i najveći značaj.

5.1.3 Apsorpcija putem kože – Koža kao najveći ljudski organ (površina 1,5 do 2 m², 16% ukupne tjelesne mase, debljine od 0,5 do 5 mm) nije samo zaštitni omotač, već čovjeka štiti od ozljeda, prenosi mu informaciju o vremenskim uvjetima, dakle da li je vani toplo ili hladno, prenosi osjet kada primjerice čovjek dotakne nešto, itd. Koža leži na potkožnom tkivu na kojem se nalazi potkožno сало. Sastoji od više slojeva, slika 16, od kojih svaki ima svoju određenu funkciju⁶⁶.

Najgornji sloj kože je epiderma ili epidermis čiji pak najviši dio sadrži keratin koji se sastoji od ostataka odumrlih stanica i brani tijelo od štetnih tvari. Odmah ispod epidermisa je derma ili dermis u kojem su receptori za osjet boli i dodira. Vršci dermisa sežu do površine kože i nekih funkcionalnih žlijezda kože; znojnica koja luči znoj, lojnica koja luči ulje i folikule koja stvara dlaku.

Dermis sadrži i krvne žile kojima se koži pribavlja hrana te održava temperatura. Ispod dermisa se nalazi sloj kojeg čini potkožno masno tkivo i nešto veziva i naziva se potkožno tkivo ili *hipodermis* odnosno *subkutis*, a koji zapravo nije dio kože ali ju povezuje sa mišićima i kostima koji se nalaze ispod ovog sloja⁶⁷.



Slika 16. Shematski prikaz građe kože⁶⁶

Koža je relativno dobra lipidna barijera koja odvaja čovjeka od okoline, no ipak, neke se toksične tvari apsorbiraju preko kože dovoljno dobro da izazovu štetne učinke (npr. nervni bojni otrovi poput sarina, CCl₄, i dr.)

Glavna barijera prolasku otrova u organizam difuzijom kroz kožu je njen površinski sloj izumrlih stanica epidermisa, ispunjen keratinom. Za razliku od epidermisa, dermis je porozniji sloj kroz koji toksične tvari moraju proći prije ulaska u cirkulaciju. Najvažniji čimbenici koji utječu na brzinu i opseg apsorpcije otrova preko kože su površina izložene kože i vrijeme izloženosti. Uz ovo, na apsorpciju otrova preko kože još utječu: svojstva i koncentracija toksične tvari, vrsta nosača toksične tvari (otapala), pH, temperatura, lokalna prokrvljenost i anatomske odlike (svojstva) kontaminiranog dijela kože, a koje ovise o spolu, dobu, rasi, i sl.

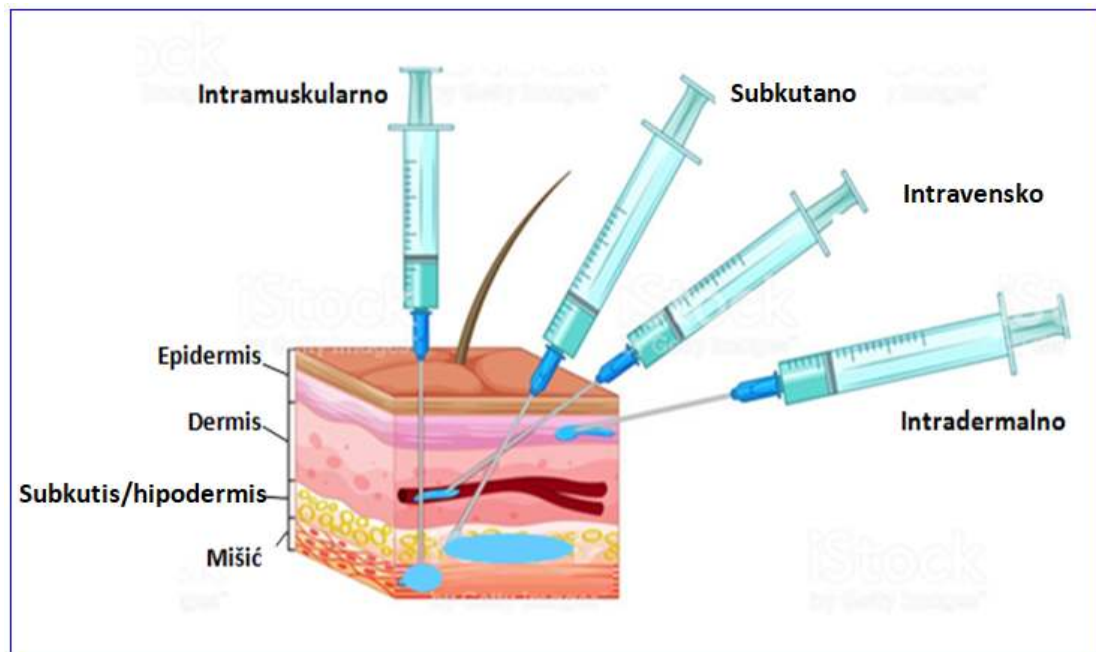
Od fizikalno-kemijskih svojstva toksične tvari jednu od vodećih uloga za apsorpciju, svakako ima topljivost te tvari u lipidima, molekulska masa (molekule s niskom molekularnom masom lakše prolaze), elektronska konfiguracija i konstanta disocijacije itd. Tako npr. zbog svog liposolubilnog karaktera, veliki broj pesticida se može apsorbirati preko nezaštićene kože, ali je takvo unošenje najmanje opasno jer se pranjem mogu razmjerno lagano i brzo ukloniti. Naravno da i mehanička oštećenja kože koja su prethodila izloženosti, kao i ona nastala djelovanjem otrova, mogu ubrzati apsorpciju i/ili povećavati njezin opseg.

5.1.4 Apsorpcija ubrizgavanjem – znači unošenje bioloških ili kemijskih tvari u tijelo kada se koža slučajno probije oštrim predmetom. Naime, događa se da igle, britvice, razbijeno staklo ili drugi oštri predmeti koji probijaju kožu mogu dopustiti otrovnim kemikalijama ili biološkim sredstvima da uđu u tijelo. Pravilno rukovanje i odlaganje oštrih predmeta nužno je kako bi se uklonio ovaj način izlaganja.

Iako nije uobičajen način izlaganja toksičnim tvarima, ubrizgavanje injekcijom je jedini način na koji se cijela unesena količina apsorbira bez obzira na primijenjenu toksičnu tvar, jer se ona unosi izravno u tijelo. Toksične tvari se mogu ubrizgavati intravenski (izravno u venu), intramuskularno (u mišić), subkutano (ispod kože) ili čak intraperitonealno (unutar membrane koja oblaže organe trbuha), slika 17.

Budući da je krv nositelj kemijske distribucije u tijelu, intravenska injekcija je najbrži način uvođenja toksične tvari u tijelo. Gotovo trenutna distribucija, zajedno s ireverzibilnošću, čini intravensku injekciju opasnom metodom izlaganja toksičnim tvarima, s pravom vjerojatnošću, kada se radi o unosu lijeka, da uzrokuje predoziranje lijekom ako se nepravilno primijeni.

Zbog relativno velikog protoka krvi u skeletne mišiće, toksične tvari se apsorbiraju u krv relativno brzo nakon intramuskularnog unosa injekcijom. Spora apsorpcija toksične tvari u krv nakon potkožne injekcije vjerojatno je posljedica niskog protoka krvi u potkožnom tkivu. Iako se intraperitonealna injekcija koristi samo u biomedicinskim istraživanjima, u slučaju primijene pri zlorabi droga i namjernoj intoksikaciji, njena apsorpcija bi bila relativno brza zbog velike prokrvljenosti u području trbušne šupljine - abdomena.

Slika 17. Mogući načini ubrizgavanja toksične tvari injekcijom⁶⁸

Inače, brzina apsorpcije ovisi o načinu unosa toksične tvari u organizam⁶⁹ i to tako da opada u smjeru od intravenske injekcije do apsorpcije preko gornjeg sloja kože: intravenska (u venu) injekcija > inhalacija (udisanje) > intraperitonealna (u tijelo) injekcija > intramuskularna (u mišić) injekcija > ingestija (gutanje) > perkutano (na kožu).

Kako u Republici Hrvatskoj, tako i u Europi te mnogim područjima svijeta, među vodećim javnozdravstvenim problemima je i nadalje je zlouporaba droga. Na svjetskom pa tako i europskom tržištu psihoaktivnih droga se iz godine u godinu pojavljuje sve veći broj novih, različitih, uglavnom sintetičkih droga kao što su to sintetički kanabinoidi te različiti sintetički oblici već ranije poznatih droga.

Uzimanje droga je često povezano s drugim rizičnim ponašanjima i/ili ovisnostima kao što je pušenje, alkoholizam, igre na sreću, nepotrebno i neodgovarajuće uzimanje lijekova, ali i s nizom medicinskih, društvenih i psiholoških problema. Prema raspoloživim podacima⁷⁰, već nekoliko posljednjih godina u zdravstvenim ustanovama Hrvatske, bilo u bolničkom bilo izvanbolničkom sustavu, godišnje se liječi više od 7.000 osoba.

Nažalost, intravenozno uzimanje droga je danas jedan od glavnih uzroka narušavanja zdravstvenog stanja i usko je povezano s predoziranjem sa ili bez smrtnih posljedica, kao i prijenosom zaraznih bolesti, kao što su hepatitis B i C i HIV infekcija. Proučavanje injektiranja droga nije jednostavan zadatak, zbog njene skrivene prirode i niske prevalencije u općoj populaciji tj nedovoljno podataka o udjelu oboljelih osoba u cijeloj populaciji u određenom vremenu i prostoru⁷¹.

Osim opisanih putova unosa toksičnih tvari u organizam i načina apsorpcija, nužno je i napomenuti, iako nije česta pojava, apsorpcija kroz oči. Oči su vrlo prokrvljen organ što osigurava brzu apsorpciju mnogih toksičnih tvari koje dođu u kontakt s očima i mogu uzrokovati niz štetnih učinaka poput razaranja rožnice, trajnog zamućenja rožnice, obojenja rožnice, poremećaja funkcije šarenice te drugih učinaka koji narušavaju vid.

Obično, nenamjerni kontakt toksičnih tvari s očima posebno je zabrinjavajući jer su ti organi vrlo osjetljivi na iritante koji mogu izazvati opekline i gubitak vida. Tvari poput alkalnih kemikalija, fenola i jakih kiselina koje su i vrlo nagrizajuće, mogu uzrokovati ozbiljne štetne učinke pa i trajni gubitak vida.

5.1.5 Čimbenici apsorpcije – Brzina i opseg apsorpcije toksične tvari u organizmu ovise o nizu različitih čimbenika koji se mogu svrstati u tri skupine: fizikalno-kemijske karakteristike toksične tvari, karakteristike organizma u kojem se događa apsorpcija i vanjski čimbenici.

Utjecaj toksične tvari na apsorpciju – U prvu skupinu čimbenika o kojima ovisi brzina i opseg apsorpcije otrova u organizmu su svojstva samog otrova tj. njegova količina, topljivost u tjelesnim tekućinama, koeficijent raspodjele otrova u organizmu, itd.

- **Količina toksične tvari** – Primijenjena ili unesena količina otrova u organizam je vrlo važan čimbenik o kojem ovisi i konačni štetan učinak. Drugim riječima, količina apsorbirane tvari bit će veća što je veća primijenjena količina, iako to ne mora biti linearna ovisnost s obzirom na to da na konačni opseg apsorpcije utječu i neki drugi čimbenici.
- **Topljivost toksične tvari u tjelesnim tekućinama** – Ukoliko toksična tvar u trenutku unosa u organizam nije tekuća ili otopljena u nekom otapalu, njejoj apsorpciji u organizmu prethodi otapanje u tjelesnim tekućinama/izlučevinama kao što su npr. probavni sokovi u želucu, slina u ustima, sluz u nosu, znoj na koži, itd⁵². S obzirom na činjenicu da toksične tvari moraju biti otopljene da bi se učinkovito apsorbirale u organizmu, za očekivati je da se njihova bioraspodjelivost smanjuje ovisno o primijenjenom obliku (agregatnom stanju) u nizu: otopina > suspenzija > čvrsta tvar. Imajući ovo u vidu, moguća je pojava da se otrov koji je netopljiv ili slabo topljiv u vodi, neće apsorbirati ukoliko mu topljivost ne omogući prisutnost neke druge tvari (medija) npr. želučane kiseline (HCl), čime se poveća njegova apsorpcija.
- **Koeficijent raspodjele toksične tvari** – Da bi se otrov otopljen u tjelesnim tekućinama apsorbirao u krv, potrebno je da iz tjelesne tekućine koja je vodena otopina, prijeđe u stanične membrane koje su lipidnog karaktera tj. lipofilne prirodne. To je moguće samo ukoliko se toksična tvar otapa u oba medija – hidrofilnom i lipofilnom. O tome koliki se dio od ukupne količine unesenog otrova u organizam otopi u jednom, a koliki dio u drugom mediju, govori koeficijent raspodjele za danu toksičnu tvar. Tako npr., ako neka toksična tvar ima visoki koeficijent raspodjele, za nju kažemo da je lipofilna i da dobro prolazi kroz lipidne barijere organizma, za razliku od hidrofilnih tvari.

- **Lokalno ili središnje djelovanje toksične tvari** – Otrovi mogu svojim lokalnim ili središnjim djelovanjima ubrzati i povećati opseg vlastite apsorpcije u nekom organizmu ili je pak usporiti i smanjiti. To se svojstvo može pojasniti primjerom nagrizaćućih opasnih tvari koje oštećuju sluznice i uništavaju stjenku barijere na mjestu kontakta otvaranjem kapilara. Na ovaj način se omogućava ulazak toksične tvari izravno u krvotok, što ponekad osigurava apsorpciju i onih toksičnih tvari koje se u normalnim okolnostima slabo i sporo apsorbiraju. Ovo se može ilustrirati učinak agresivne tvari njenim prolijevanjem na kožu, gdje razaranjem tkiva osigurava vlastitu apsorpciju u organizam.

Suprotno ovome, postoje i procesi usporavanja ili smanjenja opsega apsorpcije i ogleđa se u svojstvu koje se odnosi na nespecifične učinke štetne tvari poput povraćanja i proljeva. U ovakvim slučajevima, toksične tvari mogu uzrokovati povraćanje ili proljev, te tako doprinijeti izbacivanju otrova iz organizma, a samim time usporavanje ili smanjenje opsega apsorpcije.

Utjecaj organizma na apsorpciju – Kada otrov uđe u organizam on biva kroz sluznicu ili kožu prenesen do kapilara preko kojih se prenosi u sustavni krvotok i dalje do mjesta svojeg štetnog djelovanja. Na konačni rezultat apsorpcije toksične tvari koja od unosa u organizam do mjesta djelovanja prolazi navedeni put, utječe više čimbenika organizma, a najznačajniji su: *debljina i kvaliteta barijere* (sluznice ili kože), *površina barijere* (sluznice ili kože) preko koje se odvija apsorpcija, *kvaliteta kontakta* između otopine toksične tvari i barijere (sluznice ili kože), *vrijeme kontakta* tj. vrijeme tijekom kojeg je barijera izložena otrovu, *prokrvljenost i protok krvi* na drugoj strani barijere, *sastav tjelesnih izlučevina* na mjestu apsorpcije i drugo.

- **Debljina barijere (sluznice ili kože)** – Iako je debljina jedna od važnih značajki tjelesnih barijera za apsorpciju tvari, mora se napomenuti da ona nije jedina značajka tjelesnih barijera važnih za apsorpciju toksične tvari u organizmu. Vrlo bitna je i kvaliteta te barijere odnosno sastav stanica u njoj i ispod nje imaju veliku važnost. Tako je npr. koža kao snažna barijera i zaštita od vanjskih djelovanja, sastavljena od više slojeva različitih vrsta stanica, dok je nasuprot koži, koja ima zaštitno djelovanje, sluznica tankog crijeva upravo predviđena za apsorpciju različitih tvari pa je tome prilagođena. U određenim okolnostima sluznica crijeva može biti i kvalitetna brana ulasku nekih toksičnih tvari. Ovdje treba spomenuti jedan važan čimbenik vezan uz kvalitetu barijere, koji ima utjecaj na apsorpciju tvari, a taj je oštećenje ili bolesti barijere. Svako oštećenje ili bolest barijere istovremeno olakšava apsorpciju štetne tvari kroz nju.
- **Površina barijere (sluznice ili kože)** – Površina barijere preko koje se odvija apsorpcija u izravnoj je vezi s opsegom i brzinom apsorpcije. Tako, veća površina kontakta toksične tvari i barijere povećava i opseg apsorpcije, bez obzira na koju se to barijeru odnosi, osim u slučaju kad se radi o barijerama s izrazito malom površinom poput usne šupljine, želuca, sluznice nosa, itd. Kod crijeva je utjecaj barijere znatno kompleksniji, ali je zanimljiva usporedba apsorpcije preko crijeva i želuca.

Želudac ima neusporedivo manju površinu nego tanko crijevo, pa je to je glavni ograničavajući čimbenik apsorpcije preko sluznice želuca, međutim ostali uvjeti pogoduju apsorpciji, osobito kiselih organskih molekula.

- **Kvaliteta kontakta između toksične tvari i barijere** – Ovaj čimbenik je vrlo važan s obzirom na to da otopljena toksična tvar mora biti u kontaktu s barijerom da bi mogla kroz nju proći. Ukoliko se u praznom želucu nalazi veliki volumen otopljene toksične tvari, kontakt tvari s barijerom će biti dobar i za očekivati je brzu i veliku apsorpciju. Ako je pak, otopljena toksična tvar ravnomjerno raspoređena u velikom volumenu hrane, kroz barijeru tj. sluznicu želuca, će prolaziti samo onaj dio tvari koji se nalazi izravno uz stjenku, a preostali dio je nedostupan za apsorpciju.
- **Vrijeme kontakta ili izloženosti** – Na opseg apsorpcije utječe i vrijeme kontakta ili izloženosti barijere otrovu bez obzira kojim putem se odvija apsorpcija. Ukoliko se želi spriječiti apsorpcija otrova u organizmu, nužno je brzo spriječiti kontakt otrova i barijere (npr. izazivanjem povraćanja) jer se, ovisno o vremenu kontakta, povećava količina i štetan učinak apsorbirane toksične tvari.
Odnos vremena i količine ne mora biti i obično nije proporcionalan, što znači da se pri dvostrukom povećanju vremena količina apsorbiranog otrova može manje ili više povećati. Tako npr. u nekim slučajevima dvostruko povećanje vremena može, zbog promjene propusnosti barijere, rezultirati višestrukim povećanjem količine apsorbirane toksične tvari.
- **Prokrvljenost s druge strane barijere** – Protok krvi i prokrvljenost ima najznačajniju ulogu za apsorpciju jer uvijek izravno utječe na njeno ubrzanje i povećanje opsega kako hranjivih tvari, tako u slučaju trovanja i štetnih toksičnih tvari. Protok krvi i prokrvljenost ovise i o stanju organizma, pa je tako npr. nakon uzimanja hrane protok krvi kroz crijevo povećan, a time i apsorpcija u organizam unesenih hranjivih sastojaka, pa se povećava i apsorpcija istovremeno uzete toksične tvari.
- **Količina i sastav tjelesnih izlučevina na mjestu apsorpcije** – kako je već navedeno, kroz tjelesne barijere mogu prolaziti samo raspoložive toksične tvari, pa njihova topljivost u tjelesnim izlučevinama ovisi o količini i sastavu tjelesnih izlučevina na mjestu apsorpcije, što ove parametre čini vrlo važnim za samu apsorpciju. Tako npr. tjelesne izlučevine obično imaju različit sastav, pH vrijednosti i sadržaj elektrolita, enzima, lipida, proteina, itd., pa s obzirom na to, apsorpcija će biti sporija ili brža te njen opseg manji ili veći.

Osim navedenih čimbenika, postoje i drugi koji također mogu imati utjecaj na opseg i brzinu apsorpcije toksične tvari. Oni obuhvaćaju različite utjecaje počevši od stanja organizma kao što su *stres*, *bolest* ili *dob* do teško kontroliranih čimbenika, kao što su *dnevni ili drugi bioritmovi* i najčešće su vezani uz prethodno navedene čimbenike.

Utjecaj vanjskih čimbenika na apsorpciju – Na brzinu i opseg apsorpcije toksične tvari u organizmu mogu djelovati i vanjski čimbenici na način da promijene neki od parametara na mjestu apsorpcije o kojem je ona u izravnoj vezi, te se na taj način apsorpcija može povećati ili ubrzati. Tako se npr., unosom alkohola u organizam, nakon trovanja lipofilnim toksičnim tvarima, njihova topljivost povećava, a samim tim i njihova apsorpcija. Sličan utjecaj na povećanje apsorpcije lipofilnih otrova će imati i istovremeno uzimanje masne hrane.

Brzina apsorpcije će ovisiti i o karakteristikama osnove (matriksu) tj. nosača u kojem se nalazi toksična tvar, jer brza apsorpcija zahtijeva uspostavu molekularne otopine toksične tvari u crijevu. Tako npr., izrazito lipofilni spojevi, kao što su dioksini, mogu se samo djelomično apsorbirati, jer ne tvore molekulsku otopinu u vodenoj fazi crijevnog sadržaja.

Nadalje, već je ranije navedeno da se količina lipofilne frakcije toksične tvari mijenja ovisno o pH vrijednosti tjelesne izlučevine (posebno značajno za želudac), pa će se uzimanje lužine ili kiseline istovremeno s otrovom izravno odraziti na promjenu pH vrijednosti odnosno na opseg apsorpcije lipofilne frakcije toksične tvari. Ovakav učinak je moguć već kod uzimanja nekog sredstva za smanjenje koncentracije želučane kiseline, npr. natrijevog bikarbonata ili sl.

Među oblike smanjenja apsorpcije utjecajem vanjskih čimbenika može se uvrstiti i djelovanje različitih sorbensa (aktivni ugljen, celuloza, zelena glina, zeolit, i sl.) koji su netopljivi u tjelesnim izlučevinama, a na sebe mogu vezati toksičnu tvar, čime se smanjuje njena apsorpcija u organizam.

Ako unos toksične tvari u organizam nije obavljen intravenski, tada ta tvar mora proći više polupropusnih membrana prije nego stigne u sistemski krvotok. Stanične opne su biološke barijere koje selektivno otežavaju prolaz molekula toksičnih tvari, a u osnovi se sastoje iz dvostrukog lipidnog sloja koji određuje osobine propusnosti. Toksične tvari mogu prolaziti te opne na više načina i to: pasivnom difuzijom, olakšanom pasivnom difuzijom, aktivnim transportom ili unosom tekućine u kojoj je toksična tvar već otopljena (pinocitoza). Ponekad različite tvari (npr. bjelančevine) prisutne u lipidnom sloju barijere, djeluju kao receptori i olakšavaju transmembranski transport toksične tvari.

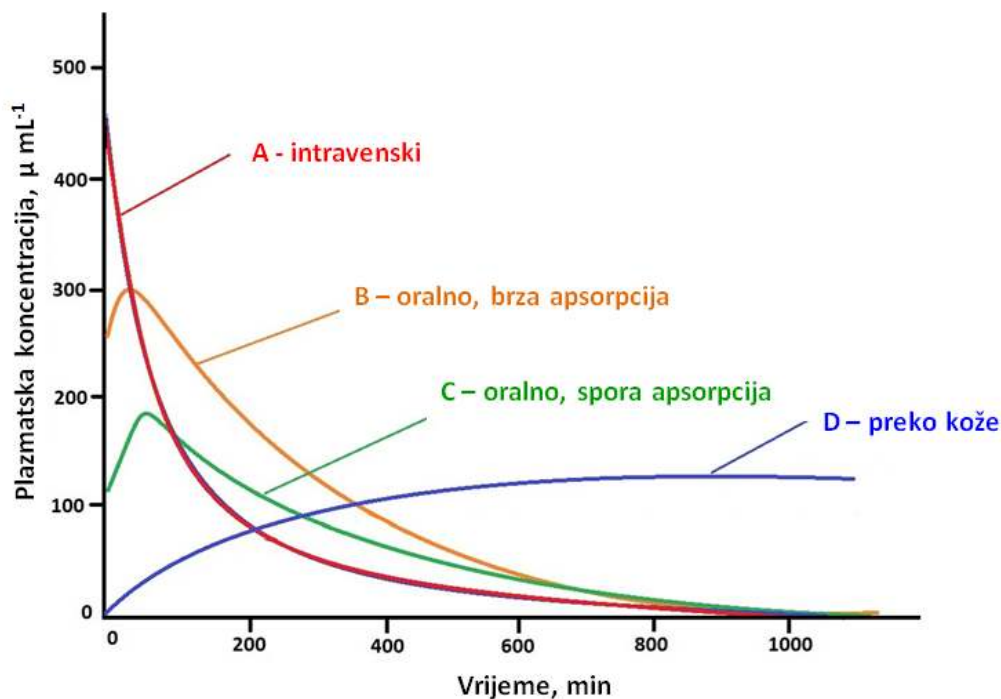
I kod potkožnog ili intramuskularnog unosa toksične tvari u organizam, postoji nekoliko membranskih barijera za apsorpciju, a brzina apsorpcije može biti ograničena topljivošću injektirane toksične tvari u vodi.

Bez obzira na put unosa toksične tvari u organizam, brzina apsorpcije se obično opisuje konstantom brzine apsorpcije ili polu-vremenom apsorpcije⁵⁸, slika 18.

Stupanj apsorpcije važan je za određivanje ukupne izloženosti tijela toksičnoj tvari, te je stoga važna varijabla tijekom istraživanja kronične toksičnosti i/ili kronične izloženosti ljudi toksičnoj tvari. Stupanj apsorpcije ovisi o tome u kojoj se mjeri toksična tvar prenosi od mjesta ulaska u organizam, kao što je crijevo, do lokalnog tkiva, te u kojoj se mjeri metabolizira ili razlaže prije dospijanja u sistemsku cirkulaciju.

Potpunost i brzina apsorpcije toksične tvari ovisi o njenoj bioraspoloživosti u organizmu na koju mogu utjecati brojni čimbenici, uključujući put unosa toksične tvari u organizam, njezina fizikalna i kemijska svojstva, kao i fiziološke karakteristike organizma u koji je tvar

unesena. Bez obzira na razlog koji je odgovoran za nepotpunu apsorpciju toksične tvari kao matičnog spoja, bitno je da postoji parametar koji definira opseg prijenosa toksične tvari s mjesta unosa u organizam do ulaska u sistemsku cirkulaciju. Ovaj parametar je bioraspoloživost ili biodostupnost, koja predstavlja onaj udio od ukupne količine (doze) toksične tvari koja dopijeva u sistemsku cirkulaciju i to u matičnom obliku (ishodnom spoju).



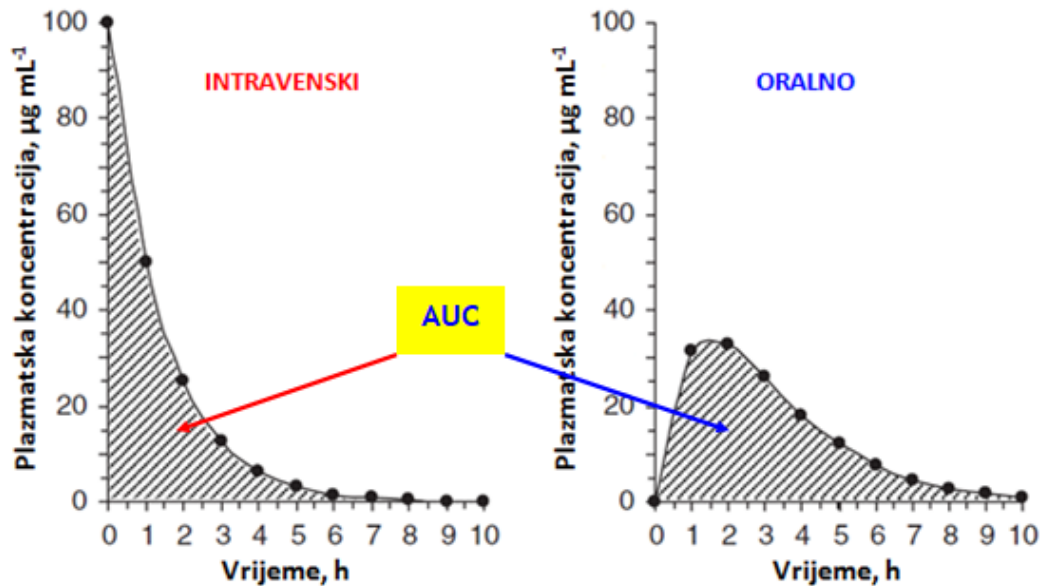
Slika 18. Utjecaj brzine apsorpcije toksične tvari unesene u organizam
A) intravenozno, B) oralno – brza apsorpcija, C) oralno – spora apsorpcija
i D) preko kože⁵⁸

Na slici 18. je prikazan utjecaj brzine apsorpcije toksične tvari na izgled krivulje plazmatske koncentracije u ovisnosti o vremenu, a prisutan relativno ravan nizak profil nastaje kada je brzina apsorpcije manja od brzine eliminacije, kao što pokazuje krivulja d) apsorpcije preko kože.

Bioraspoloživost je omjer koncentracije toksične tvari koji nepromijenjen dopijeva u krvotok nakon unosa u organizam bilo kojim putem i koncentracije toksične tvari u krvi nakon intravenskog unosa.

Uobičajena mjera bioraspoloživosti toksične tvari jest površina ispod krivulje odnosa koncentracije tvari u krvnoj plazmi i vremena. Bioraspoloživost nakon intravenskog unosa jednaka je jedan ($F = 1$) ili 100%, dok je za druge načine unosa uglavnom manja ($F < 1$).

Bioraspoloživost (F), može se odrediti iz površine ispod vremenske krivulje plazmatske koncentracije (engl. *Area Under Curve*, AUC) početnog/matičnog spoja, slika 19, ili masenog udjela (%) količine tvari unesene u organizam tj. doze, koji se izlučuje u urinu u matičnom obliku - kao ishodni spoj.



Slika 19. Površine ispod krivulja odnosa koncentracije tvari u krvnoj plazmi i vremena (AUC) za intravenski i oralni unos toksične tvari u organizam⁵⁸

Vrijednost bioraspoloživosti (F), moguće je odrediti iz površine ispod vremenske krivulje plazmatske koncentracije pri čemu se koristi izraz:

$$F = \frac{\text{AUC oral.}}{\text{AUC}} \times \frac{\text{doza i. v.}}{\text{doza oral.}}$$

li pomoću masenog udjela (%) količine tvari unesene u organizam tj. doze, koji se izlučuje u urinu u matičnom obliku - kao ishodni spoj:

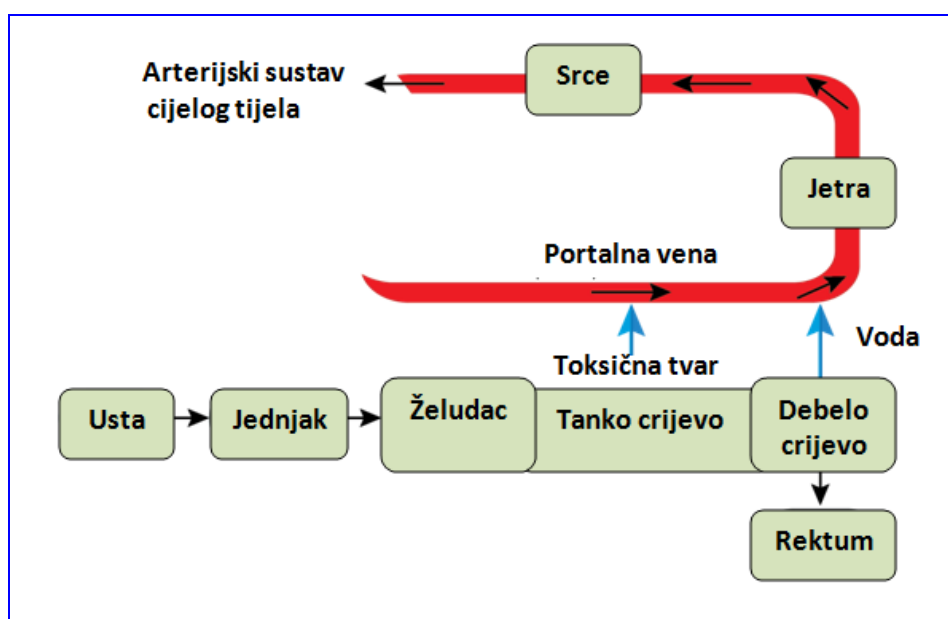
$$F = \frac{\% \text{ doze u urinu kao osnovni spoj nakon oralnog unosa (oral.)}}{\% \text{ doze u urinu kao osnovni spoj nakon intravenskog unosa (i. v.)}}$$

5.2 Raspodjela / distribucija toksične tvari u organizmu

Raspodjela toksične tvari je njezino kretanje u organizmu od mjesta apsorpcije do tjelesnih tkiva, a čimbenici koji utječu na taj proces uključuju dovod krvi u tkivo, kretanje kroz sustav kapilara i, naravno, kretanje kroz stanične membrane.

Toksične tvari se nakon apsorpcije raspodjeljuju u tijelu i to na različite načine. Neki od njih se zadržavaju u krvi ili mišićima, dok se drugi akumuliraju i odlažu u određenim organima kao npr. štitnjači, jetri, bubrezima, kostima itd. Nakon što je toksična tvar ušla u krvotok, ona se može brzo širiti cijelim tijelom, jer krv čini puni krug kroz cirkulacijski sustav u prosjeku za 1 minutu, no prijelaz toksične tvari iz krvi u tjelesno tkivo može se odvijati i vrlo polagano.

Ovo ukazuje na činjenicu da mjesto apsorpcije je vrlo značajan čimbenik koji utječe na raspodjelu i štetne učinke toksične tvari. Tako npr. sve tvari apsorbirane u probavnom sustavu, krvotokom, prvo dopijevaju u jetru koja raspolaže velikim kapacitetom ekstrakcije i biotransformacije toksičnih tvari te arterijskim sustavom nastavljaju svoj put cijelim tijelom, slika 20.



Slika 20. Unos toksične tvari kroz probavni sustav i njezino kretanje⁷²

Toksične tvari apsorbirane u respiratornom sustavu zaobilaze jetrenu barijeru i izravno se raspodjeljuju u međustanične prostore ili u stanice tjelesnog tkiva. Raspodjela lako topljivih toksičnih tvari može biti spora zbog njihovog sporog prijenosa iz krvne plazme u tjelesna tkiva kao što su jetra i mišići te se stoga u vodi topljivi spojevi ne nakupljaju u masnom tkivu,

dok lipofilne tvari mogu brzo prolaziti stanične membrane no raspodjela ovih tvari može biti spora zbog njihovog gomilanja u masnom tkivu.

Prijenos, odnosno raspodjela toksične tvari u tjelesna tkiva može se odvijati različitim brzinama što ovisi, prije svega, o sposobnosti prodiranja te tvari u stanične membrane. Tako npr. tvari topljivi u mastima prolaze kroz staničnu membranu mnogo lakše nego u vodi topljive tvari.

Raspodjela je reverzibilni prijenos toksične tvari između krvotoka tj. sustava opće cirkulacije i tjelesnih tkiva⁵⁸. Važni parametri raspodjele odnose se na stopu i opseg same raspodjele, a brzina kojom toksične tvari mogu ući ili napustiti tjelesno tkivo može biti ograničena dvama čimbenicima:

- (i) sposobnost tvari da prolazi kroz stanične membrane i
- (ii) dotok krvi u tjelesna tkiva u kojima se toksična tvar nakuplja

Raspodjela toksičnih tvari ovisi, prije svega, o protoku krvi te je mnogo brža u dobro prokrvljenim tkivima, kao što su mozak, jetra i bubrezi, nego u masnim tkivima i mišićima. Prelazak toksičnih tvari iz krvi u ekstracelularni prostor ili intersticij (međuprostor) odvija se kroz kapilarnu membranu i zavisi od njegove topljivosti u mastima i vodi.

Ovdje je važno napomenuti da vrlo važnu ulogu za unutarstaničnu raspodjelu toksičnih tvari igraju sadržaj vode, sadržaj lipida i sadržaj proteina u stanicama različitih tkiva i organa. S obzirom na navedeno, hidrofilne toksične tvari će se brže raspodijeliti na tjelesne tekućine i stanice s visokim sadržajem vode, dok će se lipofilne brže raspodijeliti na stanice s višim sadržajem lipida tj. u masno tkivo.

Kada se toksična tvar apsorbira, ona prolazi kroz stanične barijere apsorbirajućeg organa (koža, pluća ili probavni sustav) u limfu tj. tekućinu međustaničnog prostora ili tzv. intersticijsku tekućinu nekog organa. Druge tjelesne tekućine su unutarstanična tekućina ili intracelularna tekućina te krvna plazma. Intersticijske i intracelularne tekućine, za razliku od krvi koja se brzo kreće, duže zadržavaju vodu i elektrolite koji polako ulaze i izlaze iz stanica^{73,74}.

Opseg distribucije toksične tvari u tjelesna tkiva ovisi o relativnom afinitetu krvi ili plazme u usporedbi s tkivima. Naime, u vodi lako topljivi toksični spojevi koji nisu u mogućnosti lako prolaziti stanične membrane uglavnom su orijentirani na izvanstaničnu tekućinu, dok spojevi topljivi u lipidima se često unose u tkiva i mogu biti prisutni u lipidima staničnih membrana, masnom tkivu, središnjem živčanom sustavu, itd⁵⁸.

Bitno je napomenuti da organizam posjeduje i posebne barijere koje otežavaju prodiranje nekih skupina toksičnih tvari, uglavnom hidrofilnih, u određene organe i tkiva⁷⁵, kao što su:

- *krvno-moždana barijera* (cerebrospinalna barijera) koja ograničava prodor velikih molekula i hidrofilnih toksičnih tvari u mozak i središnji živčani sustav. Ova barijera se sastoji od usko spojenog sloja tzv. endotelnih stanica epitela kojima su obložene unutarnje površine krvnih i limfnih pa tako, samo lipofilne toksične tvari mogu prodrijeti kroz ovu barijeru.

- *placentna barijera*, koja ima sličan učinak na prodiranje toksičnih tvari iz majčine krvi u fetus i
- *histo-hematološka barijera* u zidovima krvnih kapilara, koja je propusna samo za male i srednje molekule, te za neke veće molekule, kao i ione.

Ako toksična tvar dospije u krvnu plazmu, ona relativno brzo putuje krvožilnim sustavom zajedno s krvlju, bilo u vezanom ili nevezanom obliku. Nasuprot tome, ako je toksična tvar dospjela u limfu koja se kao međustanična tekućina polako kreće kroz limfni sustav, distribucija toksične tvari će biti spora. Glavna raspodjela apsorbirane toksične tvari se odvija pomoću krvi, dok je raspodjela limfom obično vrlo mala. Budući da gotovo sva tkiva imaju dotok krvi, svi organi i tkiva tijela potencijalno su izloženi apsorbiranoj toksičnoj tvari.

Sama veličina ili stopa tzv. tkivnog ulaska toksične tvari u tkivo ovisi o prokrvljenosti, o masi tkiva i o razdjelbenim odnosima između krvi i tog tkiva. Distribucijska ravnoteža odnosno stanje kad je ulazak toksične tvari u tkivo jednak njenom izlasku, obično se uspostavlja brže u dobro prokrvljenim tkivima. Nakon uspostavljanja ravnoteže, razine toksične tvari u tkivima i u izvanstaničnoj tekućini odražavaju se na njezinu koncentraciju u plazmi tzv. plazmatsku koncentraciju (C_{plazma}). Naime, ako se neka toksična tvar jako veže za tkiva, onda razmjerno mali dio ostaje u plazmi pa je plazmatska koncentracija niska. Da bi se mogao utvrditi sam opseg raspodjele ili distribucije toksične tvari u tijelu, može nam poslužiti vrijednost volumena distribucije, V_D .

Volumen distribucije, V_D (L), jednak je omjeru doze toksične tvari i njezine koncentracije u plazmi, C_{plazma} , a izračunava se prema izrazu⁷⁴:

$$V_D = \frac{\text{doza [mg]}}{C_{\text{plazma}} [\text{mg/L}]}$$

Volumen distribucije može poslužiti i u procjeni koliko se i kako toksična tvar u tijelu distribuira. Na primjer, vrlo visoka vrijednost V_D može ukazati na to da je toksična tvar distribuirana u određeno tkivo ili prostor za skladištenje, kao što je npr. masno tkivo.

Kako je volumen raspodjele ili distribucije (V_D) konstanta proporcionalnosti, koja označuje odnos između količine toksične tvari u tijelu i koncentracije u plazmi te predstavlja mjeru opsega distribucije, to se opterećenje tijela, O (mg), toksičnom tvari može odrediti koristeći slijedeći izraz⁷⁴:

$$O [\text{mg}] = C_{\text{plazma}} [\text{mg/L}] \times V_D [\text{L}]$$

Toksične tvari koje su lako topljive u lipidima raspodjeljuju se u dvije faze: faza brzog početnog uravnoteženja koncentracija toksične tvari između krvi i dobro prokrvljenih tjelesnih tkiva i faze sporijeg uravnoteženja koncentracija toksične tvari između krvi i slabo prokrvljenih tjelesnih tkiva⁵⁸.

5.2.1 Mjesta odlaganja toksičnih tvari – S obzirom na činjenicu da odlaganje toksičnih tvari i njihova koncentracija u tjelesnom tkivu uvelike ovisi o stupnju prokrvljenosti (vaskularne perfuzije) toga tkiva, ljudski organizam se može se podijeliti u sljedeće odjeljke/mjesta na kojima se odvija odlaganje i to u padajućem redoslijedu: (1) unutarnji organi, (2) koža i mišići, (3) masno tkivo i (4) vezivno tkivo i kosti. Tako npr. unutarnji organi (uključujući mozak), koji predstavljaju samo 12% ukupne tjelesne težine, primaju oko 75% ukupnog volumena krvi. S druge strane, vezivno tkivo i kosti koji čine 15% ukupne tjelesne težine, dobivaju samo 1% ukupnog volumena krvi⁷⁵.

Dobro prokrvljeni unutarnji organi općenito postižu najveću koncentraciju toksičnih tvari u najkraćem vremenu, kao i ravnotežu između krvi i samog organa odnosno mjesta odlaganja toksične tvari. Unošenje toksičnih tvari u manje prokrvljena tkiva puno je sporije, ali je vrijeme zadržavanja i akumulacija toksične tvari mnogo duže upravo zbog slabe prokrvljenosti.

Odlaganje toksičnih tvari u organizmu događa se u stvari uvijek kada postoji snažan afinitet između te tvari i sastojaka samog mjesta odlaganja. Mehanizmi kojima se odlažu toksične tvari na pojedina mjesta u organizmu su vrlo različiti iako se svi svode na otapanje, zamjenu sa staničnim tvarima slične strukture (ugradnja) i vezanje s odgovarajućim nosačima ili stanicama (imobilizacija). Primarna mjesta za skladištenje toksičnih tvari u organizmu su masno tkivo, kosti, jetra i bubrezi⁷⁵.

S obzirom na mjesta odlaganja toksičnih tvari u organizmu, ove tvari se mogu podijeliti u četiri glavne skupine⁷⁵ i to prema njihovom afinitetu, pretežitom zadržavanju i nakupljanju u određenom tjelesnom odjeljku:

- Hidrofilne toksične tvari poput jednovalentnih kationa npr. litija, natrija, kalija, rubidija kao i nekih halogenih aniona (Cl^- i Br^-), topljivi su u tjelesnim tekućinama i u njima su ravnomjerno raspoređeni ovisno o sadržaju vode u tim odjeljcima;
- Lipofilne toksične tvari pokazuju visok afinitet za organe bogate lipidima kao što je središnji živčani sustav i masna tkiva;
- Toksične tvari koji tvore koloidne čestice obično su „zarobljene“ u specijaliziranim stanicama vezivnog tkiva koštane srži, limfnih čvorova, slezene, krajnika i drugih stanica koji imaju funkciju odstranjivanje otpadnih i stranih toksičnih tvari. U ove stanice i tkiva obično se raspoređuju trovalentni i četverovalentni kationi lantana, cezija i hafnija;
- Toksične tvari koje pokazuju visoki afinitet za odlaganje u kostima i vezivnim tkivima, tzv. osteotropni elementi, obuhvaćaju uglavnom dvovalentne katione (Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Rn^{2+} , Be^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , itd.).

Masno tkivo – Lipofilne toksične tvari obično se pohranjuju u masnom tkivu. Masno tkivo se nalazi u nekoliko dijelova tijela, ali uglavnom u potkožnom tkivu gdje se toksične tvari odlažu zajedno sa trigliceridima tj. esterima glicerola i masnih kiselina. Kako su masti u stalnoj razmjeni s krvlju, tako se toksična tvar može preseliti u krv za daljnju distribuciju i eliminaciju, ili pak ponovno deponirati u drugim stanicama masnog tkiva i dugo se zadržati.

Ovo se odnosi posebno na neke ekstremno lipofilne molekule koje se izrazito slabo biotransformiraju i zadržavaju u masnom tkivu.

Kosti – Kosti su također mjesto za pohranu toksičnih tvari. Sastoje se od proteina, minerala i vode i slabo su prokrvljene, no i one su živo tijelo. Kosti se sastoje od meke i od čvrste tvari. Meku tvar sačinjavaju voda, proteini kao što je kolagen te same koštane stanice. Čvrstu tvar najvećim dijelom čini mineral hidroksiapatit tj kristalna sol kalcijeva fosfata, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, koja je temeljni sastojak anorganske građe koštanoga tkiva i tvrdih zubnih tkiva. Kosti služe kao izvor i spremište kalcija, fosfata i bikarbonata, neizostavnih sudionika metaboličkih procesa u organizmu. One imaju više uloga u ljudskom tijelu: daju oblik tijelu, pružaju mu zaštitu, omogućuju nam kretanje, imaju važnu metaboličku ulogu te su neophodne za proizvodnju krvnih stanica budući da se u njima nalazi krvotvorni organ – koštana srž. Osim toga, kosti djeluju i kao skladište u koje se odlažu brojne štetne tvari, štiteći nas na taj način od njihovog toksičnog djelovanja.

Nekoliko toksičnih kemijskih elemenata se u organizmu ponašaju slično kalcijevim i hidroksilnim ionima, tj. slijede istu kinetiku, pa se stoga mogu i međusobno zamijeniti u koštanom tkivu. Na primjer, stroncij (Sr) ili olovo (Pb) mogu zamijeniti kalcij (Ca), a fluorid ion (F^-) može zamijeniti hidroksilne ione (OH^-), stoga bilo koji toksični sastojak pohranjen u kosti, može na kraju biti oslobođeni i ponovno ući u sustav kruženja tvari u organizmu.

Jetra i bubrezi – Jetra je mjesto za skladištenje nekih toksičnih tvari. Ima veliki protok krvi, a njezine stanice (hepatociti) sadrže proteine koji se vežu za niz kemikalija, uključujući i toksične tvari. Kao i jetra, bubrezi su vrlo prokrvljeni i imaju visok krvni protok, koji „omogućava“ ovim organima snabdjevenost toksičnim tvarima i to u visokim koncentracijama. Nakupljanje i odlaganje toksičnih tvari u bubrezima prvenstveno je povezano sa nefronima kao bubrežnim funkcionalnim jedinicama za tvorbu urina.

5.3 Biološka pretvorba/biotransformacija

Biološka pretvorba ili biotransformacija je proces od vitalnog značaja kako za čovjeka tako i za ostali živi svijet jer pretvara apsorbirane hranjive tvari (hrana, kisik, itd.) u tvari potrebne za normalno funkcioniranje organizma. Jednako važna je i za neke farmaceutike gdje određenu tvar iz lijeka transformira u drugu koja u stvari ima terapijski učinak, a ne sam lijek koji je apsorbiran.

Jednako važnu ulogu biotransformacija ima i u toksikologiji jer nakon unosa toksične tvari u organizam, ona podliježe ovom procesu pri čemu dolazi do njene pretvorbe u drugu tvar. Tijekom reakcija biotransformacija često se mijenjaju i fizikalno-kemijska i biološka svojstva toksične tvari. Kada se govori o biotransformaciji često se koristi i izrazi metaboli-

zam ili metaboličke transformacije, međutim, metabolizam se ne odnosi isključivo na proces biotransformacije, jer može uključivati i neke druge procese toksikokinetike.

Proces biotransformacije odvija se u vremenu između apsorpcije toksične tvari u sistemsku cirkulaciju i njenog izlučivanja iz organizma. Uglavnom svi organi u ljudskom tijelu imaju mogućnost metaboliziranja toksičnih tvari iako neki pokazuju značajniju aktivnost kao npr. probavni sustav, koža, pluća, mozak i bubrezi, dok se ipak većina procesa biotransformacije odvija u jetri.

Jetra je prvi i najvažniji organ koji provodi procese biotransformacije i to na način da krv prvo prolazi kroz jetru nakon apsorpcije u probavnom traktu pri čemu jetra toksične tvari ekstrahira i kemijski mijenja prije njihove pohrane, izlučivanja u žuč ili prijelaza u sistemsku cirkulaciju.

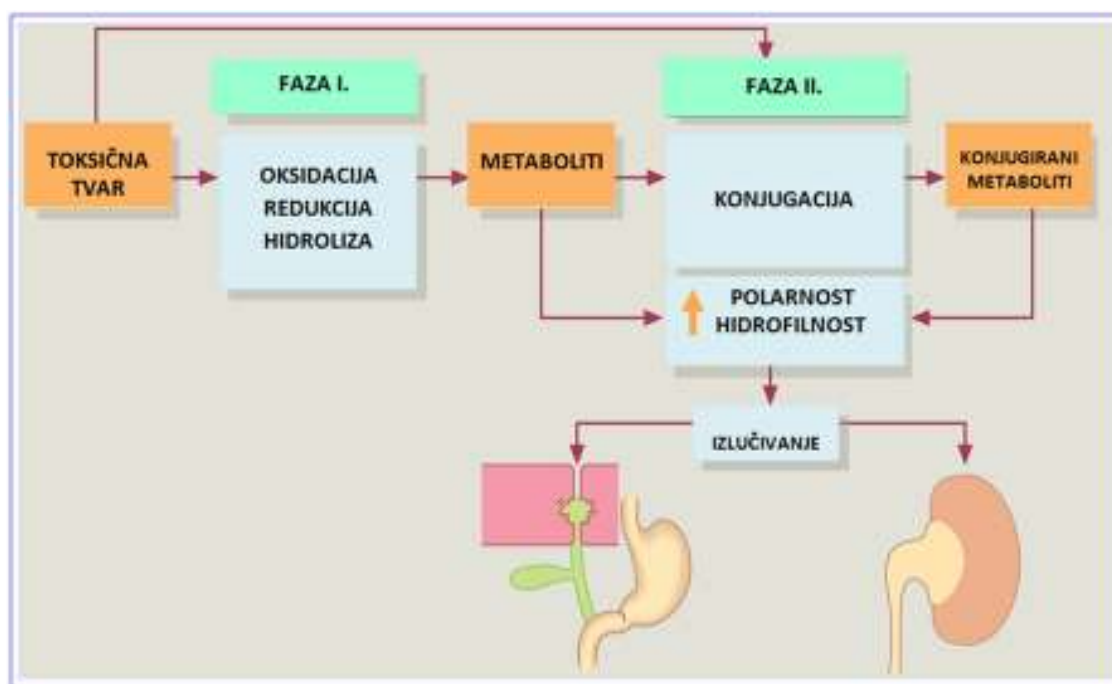
Reakcijama biotransformacije u većini slučajeva toksična tvar se prevodi iz oblika koji se lakše apsorbira (lipofilniji oblik) u oblik koji se lakše izlučuje iz organizma (hidrofilniji oblik). Ovim procesom, koji se naziva i metabolizam, tijelo razgrađuje toksične tvari u njihove komponente te se za metabolizam može reći da je to biotransformacija otrovnih tvari u kojem se ne događaju jednostavne i jednoznačne reakcije, već niz složenih reakcija koje su često međusobno konkurentne ili se događaju u slijedu. Ove reakcije, koje se odvijaju unutar organizama, su dobro organizirane i odvijaju se prema potrebi pri čemu se većina tih reakcija odvija znatnijim dijelom zbog prisutnosti specifičnih proteina, poznatih kao enzimi, koji ih kataliziraju odnosno ubrzavaju reakciju.

U ovome nam uvelike pomaže poznavanje toksikološke kemije toksičnih tvari koja je snažno povezana s njihovim metaboličkim reakcijama i sudbinama u tijelu. Naime, sistemski otrovi u tijelu sudjeluju kako u biokemijskim reakcijama u kojima imaju toksični učinak tako i u biokemijskim procesima koji povećavaju ili smanjuju njihovu toksičnost ili pak mijenjaju toksične tvari u oblike koji se lako odstranjuju iz tijela. Kada se radi o toksičnim tvarima, tijelo ih metabolizira na načine koji obično smanjuju toksičnost i olakšavaju njihovo uklanjanje iz tijela, a te procese se obično naziva *detoksikacijom*. Međutim u nekim slučajevima mogu se netoksične tvari metabolizirati u toksične ili pak toksičnost novo nastale tvari (intermedijer i/ili metabolit) može porasti, tada se govori o *toksikaciji* ili *bioaktivaciji*³⁴.

Općenito, ukoliko bi izostao proces biotransformacije, toksične tvari lipofilnih svojstava unesene u organizam bi se sporo izlučivale iz organizma te uslijed značajnog porasta koncentracije, javljali li bi se toksični učinci ili u konačnici i smrt.

Biotransformacija toksičnih organskih tvari je relativno brz proces, čija brzina zavisi o vrsti toksične tvari, te se i brzo metaboliziraju uz izlučivanje nastalih metabolita iz organizma. Tijekom ovih procesa, koji se obično sastoje iz dvije faze^{76,77}, organske lipofilne tvari često ali ne i uvijek, prelaze u hidrofilne oblike koji se lakše izlučuju iz organizma.

Prva faza (oksidacijska) - Reakcije prve faze su nesintetske u kojima dolazi do promjene u strukturi toksične tvari, a odnose se na cijepanje (oksidacija, redukcija, hidroliza) molekule, odnosno na stvaranje nove ili modificiranje već postojeće funkcijske skupine. Ovdje nastaju inaktivni, aktivni ili metaboliti s izmijenjenim tipom aktivnosti. Reakcije u ovoj fazi, slika 21:



Slika 21. Shematski prikaz biotransformacije u jetri uz povećavanje polarnosti toksične tvari, topljivosti u vodi i povećanje izlučivanje iz žuči (*bilijarnog sustava*) i bubrega⁷⁸

- **Oksidacija** - Reakcija oksidacije je najčešći kemijski proces prve faze biotransformacije, a odvija se pod utjecajem enzimskog sustava koji se naziva monooksidansni sustavi mješovitih funkcija (MFO), u kome Citokrom P450 igra glavnu ulogu. Naime, veliki broj organizmu stranih kemijskih tvari podliježe procesima oksidacije. Tako se, primjerice, metanol (CH_3OH) pretvara u formaldehid (HCOH) pa u mravlju kiselinu (HCOOH). Oksidacijom nekih kemijskih spojeva stvara se ugljik (IV) oksid, koji se konačno izlučuje u ekspiriranome zraku⁷⁷.
- **Redukcija** - Reakcija redukcije mnogo je rjeđa i obuhvaća transformaciju dušikovih spojeva, aromatskih nitrata i izvjesne halogene derivate ugljikovodika. Redukcija je rjeđi detoksikacijski proces od oksidacije i poznate su neki procesi poput pretvorbe aldehida i ketona u alkoholne derivate, disulfida u sulfhidrilne derivate i dr.⁷⁷
- **Hidroliza** - Hidroliza estera, amida i epoksida predstavlja kemijsku reakciju koja igra značajnu ulogu u biotransformaciji ovih toksičnih tvari.

Druga faza (konjugacijska) - U kojoj se enzimskim procesima konjugacije iz produkata prve faze stvaraju inaktivni ekskretorni produkti. U ovoj fazi metabolit iz prve faze transformacije veže se za endogene spojeve (npr. glicin, glukuronsku kiselinu, sulfatnu kiselinu i dr.) stvarajući konjugate. Metaboliti nastali sintetskim reakcijama su polarniji i brže se izlučuju bubrezima (urinom) i jetrom (žuči) nego oni nastali nesintetskim reakcijama⁷⁹.

Proces biotransformacije metala i metaloida, koji je pojednostavljeno prikazan na slici 21, predstavlja vrlo složen proces i njegovi principi tijeka se još uvijek istražuju kako bi bili u potpunosti razjašnjeni. Metali se u organizmu mogu vezati za određene ligande i time omogućiti uklanjanje iz organizma bez ikakve pretvorbe, a mogu se biomineralizirati pomoću mikroorganizama i vezati na ligande. S obzirom na poznatu štetnost metala u organizmu, neobično je važno poznavati procese njihove biološke pretvorbe, nakon koje slijedi proces izlučivanja ili eliminacije iz organizma.

5.4 Izlučivanje / eliminacija

Izlučivanje toksičnih tvari iz tijela je od ogromne važnosti jer se time sprječava njihovo nakupljanje u tijelu što bi moglo uzrokovati otrovanje sa smrtnim posljedicama. Osim sprječavanja ili umanjenja štetnog učinka toksične tvari na zdravlje kada je već došlo do njene apsorpcije u organizam, uklanjanje toksične tvari iz tijela je vrlo važno i zbog određivanja njezine potencijalne toksičnosti. Kada se toksična tvar ili njezini metaboliti brzo eliminiraju iz tijela, manje je vjerojatno da će se moći koncentrirati i prouzročiti štetan učinak.

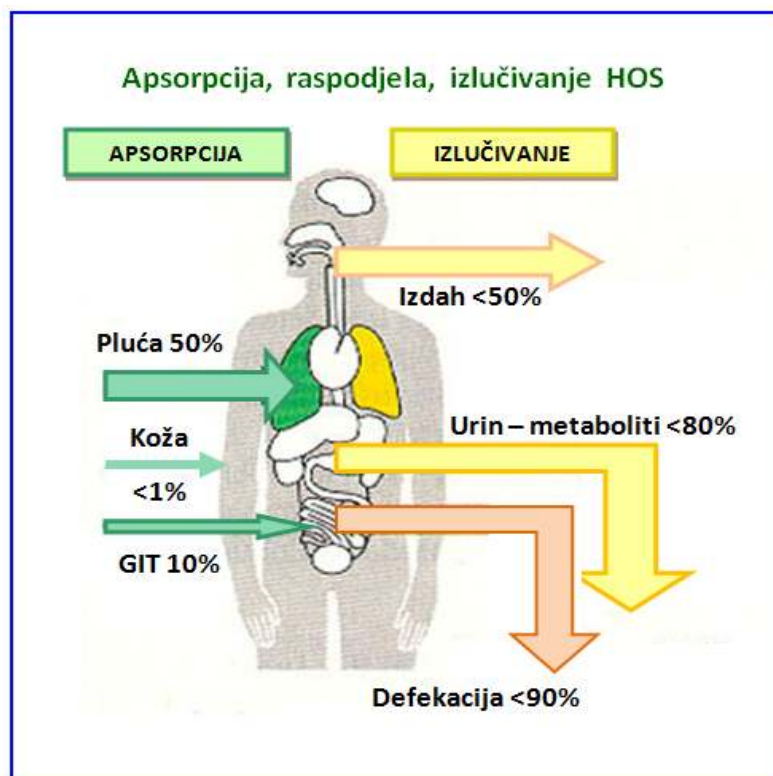
Izlučivanje, kao što se ovdje koristi, odnosi se na izbacivanje toksične tvari i njezinih metabolita od strane specifičnih organa za izlučivanje. Sukladno navedenom kao i prema prof. Z. Durakoviću²¹, odstranjivanje toksične tvari iz organizma podrazumijeva sve procese koji imaju za cilj trajno uklanjanje te tvari iz organizma. Ova definicija obuhvaća procese izlučivanja i procese biotransformacije, no nije uvijek potpuno točna. Naime, kod nekih pojava nije sasvim sigurno, kako navodi ovaj poznati toksikolog, u koji bi se proces mogao uključiti npr. izlučivanje toksične tvari putem nokata ili kose, jer toksična tvar u ovim dijelovima ostaje duboko uskladištena i ne može se sasvim ispravno reći da se radi o eliminaciji.

Izlučivanje toksične tvari ili njenog metabolita iz organizma, a što ima za posljedicu smanjenje količine te štetne tvari po jedinici mase tkiva, često se naziva i **eliminacija** toksične tvari. Ukoliko pak, do smanjenja koncentracije toksične tvari dolazi zbog rasta organizma, tada se izmjerena niža koncentracija po jedinici mase tkiva, ne smatra posljedicom izlučivanja tj. eliminacijom, već je to posljedica tzv. razrjeđenja tvari uslijed rasta.

Izrazi izlučivanje i eliminacija često se koriste za opisivanje istog procesa u kojem toksična tvar napušta tijelo, međutim, eliminacija se ponekad koristi u širem smislu i uključuje uklanjanje apsorbirane toksične tvari putem metabolizma kao i izlučivanja.

U ovom će poglavlju biti govora samo o najvažnijim putovima izlučivanja toksične tvari iz organizma i to kroz organe primarne apsorpcije, a to su želudac, crijevo i pluća, slika 22, ili pak kroz organe za izlučivanje, a to su bubrezi, hepatobilijarni sustav (jetra, žuč i gušterača), žlijezde znojnice, žlijezde slinovnice, mliječna žlijezda i drugim tekućim i čvrstim izlučevinama. Naime, relativno ili posve netopljivi spojevi, poput barijevog sulfata korištenog

kao rendgensko kontrastno sredstvo (BaSO_4), najvećim se dijelom ili u cijelosti izlučuju stolicom. Isto tako se izlučuju i teški metali koji dopijevaju u crijevo putem hepatobilijarnoga sustava⁷⁷.



Slika 22. Apsorpcija, raspodjela i izlučivanje hlapivih organskih spojeva (HOS) iz organizma⁸⁰

Kako je i prikazano na slici 22, primarni sustavi organa uključeni u izlučivanje su urinarni trakt, gastrointestinalni sustav i respiratorni sustav, kao što je na primjeru otrovanja hlapivim organskim spojevima. Osim navedenih načina izlučivanja toksičnih tvari iz organizma, postoji i nekoliko drugih načina eliminacije, ali oni su manje važni, osim u iznimnim okolnostima.

Čišćenje organizma od toksične tvari određeno je sposobnošću svakog pojedinog organa za eliminaciju (npr. jetre, bubrega ili pluća) da ekstrahira toksičnu tvar iz plazme ili krvi i trajno je uklone metabolizmom ili izlučivanjem. Pri ovome treba imati na umu da se to razlikuje od raspodjele u kojoj je toksična tvar slobodna napustiti tkivo i ponovno ući u krv kada se smanji njena koncentracija u krvotoku. Mehanizmi eliminacije ovise o kemijskim svojstvima spoja i to o njihovoj hlapljivosti, topljivosti u vodi i topljivosti u mastima.

Hlapljive toksične tvari i slabo topljive tvari u krvi, uglavnom se izlučuju izdahnutim zrakom (npr. cijanidi, dijelom i fosfor). Neki se metali poput, primjerice, žive mogu izlučivati putem svih ekskrecijskih organa. No bubrezi su ipak najvažniji organi za izlučivanje otrova pa je i za potrebe toksikoloških ispitivanja analiza urina od izuzetno velikoga značaja. Nadalje, toksične tvari se mogu izlučivati i kožom, kao primjerice talij (Tl) ili arsen (As). Brzina izlučivanja toksičnih tvari može biti različita pa se te tvari obično dijele one brzoga i one sporog izlučivanja. Ako brzina apsorpcije nadmaši brzinu izlučivanja ili se pak apsorbirana tvar samo djelomično izlučuje ili razgrađuje, taj otrov će se u tijelu nakupljati i raspodijeliti po različitim tkivima, što ovisi o karakteristikama samog otrova.

5.4.1 Izlučivanje urinarnim traktom – Eliminacija toksičnih tvari putem bubrega je najvažniji put izlučivanja toksičnih tvari iz organizma, pa je urin i najvažniji put izlučivanja jer se na taj način eliminiraju mnoge toksične tvari koje su topljive u vodi i / ili njihovi metaboliti. Kroz bubrege protječe velika količina krvi (oko $1,2 \text{ L min}^{-1}$), koja se ondje filtrira te veći dio izlučene vode, zajedno s tvarima potrebnima organizmu (glukozom, aminokiselinama, elektrolitima) ponovno se apsorbira, a manji se dio zajedno s otpadnim tvarima i eventualno prisutnim toksičnim tvarima, skuplja u bubrežnoj čašici i kao urin odlazi u urinarni trakt. Stoga, što je molekula toksične tvari više topljiva u vodi, to je i vjerojatnost da će biti izlučena - veća.

Za uspješno obavljanje primarne funkcija bubrega tj. izlučivanje tjelesnih otpada i štetnih toksičnih tvari, zaslužna je njegova funkcionalna jedinica – *nefron*⁸¹ ili kako ga se još naziva *bubrežno tjelešce*. Nefron je izgrađen od sitnih kanalića i spleta kapilara, kojih je u svakom bubregu oko milijun i više i sa svoja tri primarna područja sudjeluju u procesu izlučivanja bubrega, a svaki od njih je zadužen za pojedinu aktivnost u procesu izlučivanja: filtraciju, sekreciju i reapsorpciju. Na ovaj način se dnevno profiltrira oko 1500 L krvi, pri čemu nastaje oko 1-1,5 L urina.

Čimbenik koji uvelike utječe na reapsorpciju i izlučivanje urina je njegova pH vrijednost. Ako je urin lužnat, slabije kiseline su više ionizirane i tako izlučene u velikoj mjeri, a kada je urin kisel, slabe kiseline su manje ionizirane i podvrgnute su reapsorpciji uz sporije izlučivanje bubrega.

Bubrezi, koji su oštećeni toksičnim tvarima, zaraznim bolestima ili su oštećenja nastala zbog starosti, imaju smanjenu sposobnost uklanjanja toksičnih tvari, čime se pojedinci čine osjetljivijima na tvari koje ulaze u tijelo.

5.4.2 Izlučivanje fekalijama – Eliminacija toksičnih tvari fekalijama nastaje iz dva procesa: izlučivanje u žuč, koja zatim ulazi u crijevo te drugim procesom tj. izravnim izlučivanjem u otvor gastrointestinalnog trakta. Žučni put je važan mehanizam za izlučivanje toksičnih tvari i još je važniji za izlučivanje njihovih metabolita. Kako za određene vrste tvari, npr. organske baze, organske kiseline i neutralne tvari, postoje specifični transportni sustavi⁷⁹, tako npr., za neke teški metale kao što su arsen (As), olovo (Pb) i živa (Hg), izlučivanje se odvija pomoću žuči. Inače, tvari koje se najčešće izlučuju putem žuči su relativno velike, ionizirane molekule relativne molekulske mase > 300 .

Jednom kada se toksična tvar iz jetre izluči u žuč, a zatim u crijevni trakt, ona se može ukloniti iz tijela fekalijama, ili se pak može ponovno apsorbirati tj. resorbirati. Na učinkovitost izlučivanja metabolita putem žuči može utjecati promjena tvorbe i protoka žuči u jetri do čega može doći zbog bolesti jetre što obično rezultira smanjenjem protoka žuči. Nasuprot tome, kod određenih terapija, neki lijekovi mogu uzrokovati povećanje protoka žuči.

Drugi način na koji se toksične tvari i/ili njihovi metaboliti mogu eliminirati putem fekalija je izravna intestinalna ekskrecija koja, iako nije glavni put eliminacije, može doprinijeti izlučivanje velikog broja toksičnih tvari u crijevni trakt i osigurati njihovu eliminaciju putem fekalija. Ovaj način izlučivanja je relativno spor proces i stoga je važan put eliminacije samo za one toksične tvari koje se sporo biotransformiraju. Povećanje sadržaja lipida u probavnom traktu može povećati crijevno izlučivanje nekih lipofilnih toksičnih tvari.

5.4.3 Izlučivanje izdahnutim zrakom – Pluća predstavljaju važan put izlučivanja toksičnih tvari i metabolita koji postoje u plinovitoj fazi u krvi. Plinovi iz krvi se izlučuju pasivnom difuzijom u alveolu, kada je koncentracija toksičnih tvari otopljene u kapilarnoj krvi veća od koncentracije te tvari u alveolarnom zraku. Plinovi koji su slabo topljivi u krvi brže se eliminiraju u odnosu na lako topljive.

Hlapljive tekućine otopljene u krvi također se lako izlučuju kroz zrak koji se izdiše. Količina tekućine koju pluća izlučuju proporcionalna je tlaku pare. Izdisaj je iznimka za većinu drugih načina izlučivanja, jer može biti vrlo učinkovit put izlučivanja tvari koje su topive u lipidima. To je posljedica vrlo bliske blizine kapilarnih i alveolarnih membrana, koje su tanke i omogućuju normalnu izmjenu plinova koja se javlja pri disanju.

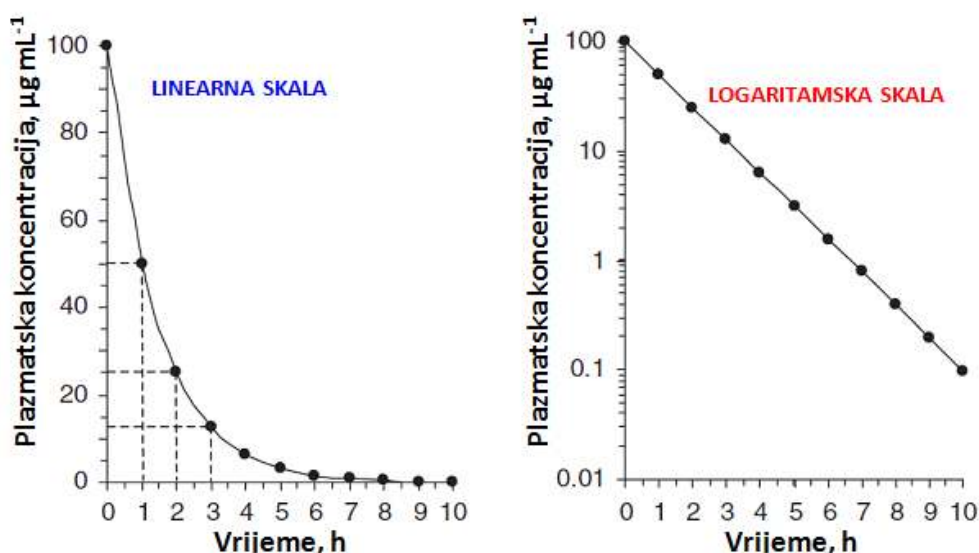
5.4.4 Izlučivanje ostalim putovima – Postoji nekoliko manje značajnih načina izlučivanja toksičnih tvari iz organizma, a to su putem majčinog mlijeka, znoja, sline, suza i sperme. Izlučivanje putem majčinog mlijeka zahtjeva pozornost s obzirom na to da ovim putem toksične tvari mogu završiti u tijelu dojenčeta. Naime, toksične tvari topljive u lipidima u mlijeko mogu dospjeti jednostavnom difuzijom, a neke anorganske tvari u mlijeko mogu dospjeti zajedno s kalcijem. Na ovaj način u mlijeko mogu dospjeti i neke druge toksične tvari koje prate kinetiku kalcija (npr. insekticid diklordifeniltrikloretan, DDT, polibromirani bifenili, PBrB, olovo i drugi)⁸².

Izlučivanje toksičnih tvari u svim drugim tjelesnim sekretima ili tkivima (uključujući slinu, znoj, suze, kosu i kožu) je od manje važnosti, osim u uvjetima proizvodnje velike količine znoja, kada izlučivanje toksičnih tvari u znoju može postati značajno. Tako se npr. neki metali, uključujući kadmij (Cd), bakar (Cu), željezo (Fe), olovo (Pb), nikal (Ni) i cink (Zn), mogu u određenoj mjeri eliminirati u znoju. S obzirom da se neki metali mogu izlučiti i putem kose, kosa se u nekim slučajevima koristiti kao sredstvo za biomonitoring metala. Toksične tvari koje pasivno difundiraju u slinu, pri čemu izazivaju neugodan okus, mogu se sa slinom progutati i apsorbirati u gastrointestinalnom sustavu.

Kao što je već ranije navedeno samo su slobodni oblici toksičnih tvari u plazmi (molekule, ioni, koloidi) dostupni za prodiranje kroz stjenke kapilara koje sudjeluju u distribuciji. Ova slobodna frakcija je u dinamičkoj ravnoteži s vezanom frakcijom. Koncentracija toksičnih tvari u krvi je u dinamičkoj ravnoteži s njihovom koncentracijom u organima i tkivima, koja regulira njihovo zadržavanje i nakupljanje ili pak kretanje i prijelaz iz njih u drugi medij.

Zadržavanje toksičnog sredstva u određenom odjeljku je općenito privremene prirode i može doći do preraspodjele u druga tkiva. Zadržavanje i nakupljanje toksičnih tvari u organizmu proizlazi iz razlike njihove apsorpcije i eliminacije, pa se često trajanje zadržavanja toksične tvari u organizmu izražava biološkim vremenom poluraspada ili poluživotom. Naime, postoje dvije važne biološke varijable koje određuju brzinu eliminacije toksične tvari iz organizma: (a) već spomenuta funkcionalna sposobnost organa za eliminaciju da ukloni toksičnu tvar iz organizma i (b) opseg distribucije toksične tvari iz krvotoka u tkiva.

Parametar koji se najčešće koristi za opisivanje brzine eliminacije toksične tvari je vrijeme poluraspada⁵⁸ ili poluživot (*poluvijek*), slika 23. Vrijeme poluraspada ili poluživot/poluvijek, označava se kao $T_{1/2}$ ili $t_{1/2}$ i predstavlja vrijeme koje je potrebno da se elimini- ra/izluči polovica količine toksične tvari iz organizma. Ono je razmjerno konstanti k (nagib linije), dakle $T_{1/2} = \ln 2/k$ ili približno $T_{1/2} = 0,693/k$.



Slika 23. Vrijeme poluraspada i njegovo određivanje⁵⁸

Većina toksikokinetičkih procesa su reakcije prvog reda, tj. brzina kojom se proces odvija proporcionalna je količini prisutne toksične tvari. Velike brzine poluraspada, izražene kao odnos mase i vremena, događaju se pri visokim koncentracijama i brzina se smanjuje kako se smanjuje koncentracija toksične tvari te posljedično tome, krivulja poprima eksponencijalni oblik. Uobičajeni način analize eksponencijalnih promjena je korištenje logaritamski transformiranih podataka kojima se eksponencijalna linija prevodi u ravnu.

5.4.5 Tehnike ubrzavanja procesa eliminacije – Kako je gore navedeno eliminaciju toksičnih tvari ili njihovih metaboliti iz organizma moguće je ostvariti na nekoliko načina, odnosno primarnim sustavima organa uključenih u izlučivanje, a to su urinarni trakt, gastrointestinalni sustav i respiratorni sustav kao i na nekoliko drugih, manje značajnih, načina eliminacije.

Čišćenje organizma od toksične tvari nije jednostavan proces i ovisan je o sposobnosti svakog pojedinog organa za eliminaciju (npr. jetre, bubrega ili pluća) da izdvoji toksičnu tvar iz plazme ili krvi i trajno je uklone iz organizma. Pri ovome, svi navedeni mehanizmi eliminacije ovise o topljivosti toksične tvari u vodi i u mastima kao i o njihovoj hlapljivosti. Sukladno tome, na učinkovitost pojedinog procesa eliminacije kao i brzinu eliminacije, utječe niz čimbenika i zavisno o vrsti i količini toksične tvari, vremenu izlaganja, mjestu apsorpcije, izloženog karakteristikama organizma, itd. Ponekad se, a u svrhu ubrzavanja procesa eliminacije, primjenjuju različite tehnike, što ovisi prije svega o vrsti i dozi toksične tvari i mjestu apsorpcije.

Hiperventilacija - ubrzavanje respiracijskoga ciklusa, u kojem se izmjenjuju respiracijski plinovi u alveolama pluća, a postiže se povećanjem učestalosti i/ili dubine disanja. Ovim fiziološkim procesom forsiranog i ubrzanog udisanja i izdisanje zraka može se u slučaju trovanja toksičnim plinom, smanjiti njegov parcijalni tlak i koncentracija u krvi. Važno je napomenuti da se hiperventilacijom u organizmu ne postiže povećanje koncentracije kisika u krvi i tkivima, već eliminacija i smanjenje koncentracije toksičnog plina.

Hiperbarična oksigenacija (HBO) - je metoda udisanja čistog 100% kisika u zatvorenoj komori po tlakom (barokomori), pri čemu se ubrzavaju prirodni tjelesni procesi. HBO terapijom se stoga postiže značajno veća količina otopljenog kisika u krvi koji se može transportirati u dijelove tijela gdje je cirkulacija narušena. Potiče detoksikaciju i deblokiranje toksinima aktiviranog hemoglobina, mioglobina i citohromoksidaze što je značajno kod trovanja ugljičnim monoksidom i drugim otrovnim plinovima i parama.

Ispiranje želuca – kako bi se ubrao proces eliminacije toksične tvari iz probavnog sustava najčešće tehnike su ispiranje želuca i primjena medicinskog ugljena, manje često se primjenjuju laksativi i ispiranje cijelog crijeva, dok je inducirano povraćanje primjenom sirupa gotovo napušteno. Ispiranje ili tzv *lavaža* želuca označava odstranjivanje sadržaja želuca ispiranjem kroz široku oralno-gastričnu sondu. Ova tehnika se primjenjuje u slučajevima trovanja po život opasnim otrovima i to u vremenu 1-2 sata od ingestije - tzv. *zlatni sat* i potrebno ju je izvoditi stručno. Ne primjenjuje se kod trovanja korozivnim i kaustičnim tvarima, ugljikovodicima ili u slučaju oštećenog gastrointestinalnog trakta⁸².

Čišćenje crijeva – Ponekad se i dosta rijetko u praksi, primjenjuje ispiranje cijelog crijeva jer je postupak relativno neugodan i dugo traje. Najdjelotvornija je metoda za toksične tvari koji su prošli izlazni otvor želuca na prijelazu u dvanaesnik. Obično se provodi otopinom elektrolita dok rektalne izlučevine ne budu bistre. Primjenjuje se za ubrzavanje eliminacije tvari koje se ne vežu na medicinski ugljen (npr. željezo, olovo, cink), paketiće s drogama, itd. Ne primjenjuje se kod zapletaja crijeva i značajnog smanjenja ili potpunog zastoja prolaska crijevnog sadržaja (opstrukcije crijeva)⁸².

Forsirana diureza – S obzirom na činjenicu da je urin krajnji proizvod rada urinarnog trakta odnosno proizvod djelovanja bubrega tokom procesa filtracije krvi, urinom se iz organizma odstranjuju svi u vodi topljivi produkti metabolizma koji uz ureu, mokraćnu kiselinu, kreatinin, sulfate, fosfate, elektrolite itd., sadrži i toksične tvari. Na temelju ovoga, ubrzanje izlučivanja urina može se postići i forsiranom diurezom kojoj je cilj povećati protok urina (npr. kod djece > 3L/24 sata) te se može primijeniti kao tehnika ubrzavanja za izlučivanje toksičnih tvari putem bubrega.

Peritonealna (peritonejska) dijaliza – Potrbušnica ili peritoneum je opna velike površine prokrvljenosti koja presvlači trbušnu šupljinu i prekriva trbušne organe te djeluje kao propusni filter. S obzirom na to da se toksične tvari iz krvi mogu, u odgovarajućim uvjetima, lako filtrirati kroz potrbušnicu u trbušnu šupljinu, to je moguće kroz trbušnu stjenku, putem cjevčice (katetera), uvesti tekućinu za ispiranje u prostor trbušne šupljine. Tekućinu se ostavi određeno vrijeme kako bi otpadne toksične tvari iz krvotoka mogle polako prijeći u nju, a nakon toga se tekućina izvodi van, odbacuje i zamjenjuje svježom tekućinom⁸³.

Moderna primjena izvantjelesnih tehnika ubrzanog izlučivanja toksičnih tvari u slučaju trovanja i predoziranja drogom datira još iz početka 20. stoljeća i evoluirala je zajedno s njihovim korištenjem kao liječenje akutne ozljede bubrega ili kao terapija održavanja uznapredovale bolesti bubrega. Istovremeno, razvojem toksikokinetike i farmakokinetike kao i membranskih materijala, tehnike izvantjelesnih terapija i njihove primjene postale su sofisticiranije.

U međuvremenu se razvijaju nove tehnike i membrane. U ovom će se pregledu sažeti ključni znanstveni i tehnološki razvoj, naponi da se optimizira njihova uporaba i novi smjerovi u istraživanju. Tako su i razvijene i danas se često koriste izvantjelesne tehnike za ubrzanje izlučivanja toksičnih tvari od kojih će neke biti navedene i u ovom poglavlju.

Hemodijaliza – Za izvantjelesnu eliminaciju toksične tvari iz organizma koriste se hemodijaliza i hemoperfuzija. Hemodijaliza je tehnika⁸³ kojom se krv odstranjuje iz tijela i pročišćava pomoću aparata izvan tijela, a zahtijeva ponavljani pristup krvotoku, zbog čega se kirurškim putem napravi veza između arterije i vene. Kod hemodijalize, krv otrovane osobe protječe kroz cijev povezanu s arteriovenskom fistulom i ispumpava u dijalizator. Tijekom dijalize koristi se sredstvo koje sprječava zgrušavanje krvi unutar dijalizatora, gdje porozna umjetna membrana odvaja krv od tekućine (dijalizata) koja je po kemijskom sastavu nalik normalnim tjelesnim tekućinama. Tlak na strani membrane gdje se nalazi dijalizat je niži od onoga na strani gdje se nalazi krv, omogućujući tekućini, otpadnim i/ili toksičnim tvarima iz krvi da se filtriraju se kroz membranu u dijalizat. Tako dijalizirana tj. pročišćena krv vraća se u tijelo osobe.

Hemoperfuzija (HP) – Uklanjanje molekula vezanih za albumine i kisele glikoproteine plazme koje ne prolaze kroz pore membrane za dijalizu, provodi se hematoperfuzijom. Ova tehnika je slična hemodijalizi, iako krv prolazi kroz uložak koji sadrži adsorbens zasniva adsorpciju toksičnih a primjenjuje se kod različitih metaboličkih poremećaja i kod nekih trovanja gljivama ili pak trovanja lijekovima⁸⁴. To je tehnika koju treba razmotriti u slučajevima trovanja sa tvarima koje su topljive u lipidima ili imaju visoku molekularnu težinu, zbog čega je malo vjerojatno da ih je moguće filtrirati kroz šuplje dijalizirajuće vlakno.

Plazmafereza – je izvantjelesna tehnika, slična hemodijalizi, kojom se mogu odstranjivati toksične tvari iz plazme ili krvne stanice primjenom tehnologije separacije krvi pomoću selektivno propustljive membrane⁸⁵. U suvremenoj praksi, ova tehnika je često jedini način liječenja tijela, koja se temelji na dubinskom čišćenju krvi od štetnih i otrovnih supstanci. Ova metoda je progresivna i omogućuje pacijentu nakon procedure obavljati svoje normalne, svakodnevnne aktivnosti gotovo odmah nakon postupka bez ikakvih zdravstvenih smetnji. Cijela procedura traje od 2 do 3 sata i izvodi se u ambulanti na svim pacijentima od novorođenčadi do starijih osoba.

Eksangvinotransfuzija – je tehnika istovremenog vađenja i nadomještanja krvi. Razvrstava se u terapijske postupke kod kojeg se vlastita krv odstranjuje iz organizma i zamjenjuje krvlju druge osobe. Najčešće se primjenjuje kod liječenja hemolitičke bolesti novorođenčadi - žutice, kao i u slučajevima teških otrovanja.

5.5 Procjena rizika

Osnovni element politike sigurnosti u području zaštite zdravlja čovjeka, a posebice zaštite od toksičnih tvari iz njegovog okruženja je analiza rizika koja treba biti utemeljena na znanstvenim spoznajama.

Kod uobičajenih definicija rizika uvijek postoji s jedne strane vjerojatnost ili učestalost pojavljivanja neželjenog događaja, a s druge strane posljedica koja pri tome nastaje.

Kada je u pitanju zaštita zdravlja čovjeka od toksičnih tvari, tada se može reći da je rizik vjerojatnost i ozbiljnost štetnog djelovanja opasnosti od toksičnih tvari na njegovo zdravlje.

Vrlo često se pojam *rizik* izjednačava s pojmom *opasnost*, iako se ova dva izraza ne bi trebala miješati. Naime, *opasnost*, u sigurnosnom smislu, znači pogibelj za ljude, štetu na imovini ili onečišćenje okoliša.

U širem kontekstu, značenje pojma *opasnost*, odnosno pojam *rizik*, ne mora biti ograničeno samo na sigurnost već i na upravljanje, trgovinu, tehnologiju ili politiku, odnosno na predviđanje bilo kojeg neželjenog rezultata. Uobičajeno, pojam *rizik* se vezuje uz mogućnost njegovog mjerenja. Vrlo je uobičajeno *rizik* mjeriti ozbiljnošću posljedica i vjerojatnosti pojave događaja. Povezivanjem ovih pojmova može se definirati *rizik*, **R**, pa se on najčešće određuje prema izrazu⁸⁶:

$$R = P (\text{posljedica}) \times V (\text{vjerojatnost})$$

Zbog velike nepouzdanost parametara **P** i **V** te velikog broj čimbenika koji imaju utjecaj na njihovu konačnu i stvarnu vrijednost, rješavanje ove jednadžbe nije jednostavno. Ti parametri ovise o načinu upravljanja, odlukama, tehničkim obilježjima, radnim postupcima,

ljudskom faktoru i vremenu. Pri određivanju ovih parametara redovito se koriste statistički podaci koji daju prihvatljiva objašnjenja prijašnjih događaja, ali se ne mogu uzeti potpuno pouzdano za predviđanje nečega što se može ili ne mora dogoditi u budućnosti.

Odrediti apsolutnu vrijednost rizika značilo bi u potpunosti predvidjeti neki budući događaj, a to je nemoguće. Stoga, rizik se može samo procijeniti. Procjena rizika je znanstveno utemeljen složen i multidisciplinarni proces ocjenjivanja potencijalnih štetnih učinaka neke opasnosti iz okoliša i sastoji se od četiri koraka: *identifikacije opasnosti, karakterizacije opasnosti, procjene izloženosti i karakterizacije rizika*, slika 24.

Karakterizacija rizika, kao zadnji korak procjene rizika, može sadržavati i kvalitativne i kvantitativne informacije te uključuje raspravu o matematičkim nesigurnostima vezanima za te podatke.

Pri procjeni rizika, također je važno točno definirati i ostale pojmove vezane uz ovo znanstveno područje, a to su prije svega sam rizik, koji predstavlja funkciju vjerojatnosti štetnog učinka na zdravlje te posljedice tog učinka, s obzirom na vrstu i izloženost određenoj opasnosti te vrste opasnosti, koje se s obzirom na porijeklo, dijele na biološke, kemijske i fizikalne.

Zbog različitih štetnih čimbenika, procjena rizika provodi se kroz specifične procjene, ovisno radi li se o mikrobiološkim (virusi, bakterije, paraziti, plijesni), kemijskim (otrovi, aditivi, i sl.) ili fizikalnim (buka, vibracije, svjetlo, itd.) opasnostima. Posebne se procjene provode za genetski modificiranu hranu i novu hranu.

Metodologija procjene rizika stalno se usavršava, postaje usko specijalizirana, a veliki broj metodologija varira od slučaja do slučaja.



Slika 24. Shematski prikaz procesa procjene rizika

Identifikacija opasnosti - odnosi se na prepoznavanje poznatih i potencijalnih utjecaja na zdravlje koji su povezani s određenim čimbenikom, a u našem slučaju je to toksična tvar. Identifikacija opasnosti je proces utvrđivanja može li izlaganje organizma toksičnoj tvari iz npr. radnog okoliša imati za posljedicu povećanje učestalosti pojedinih štetnih učinaka po zdravlje (npr. rak, malformacije kod novorođenčadi) i da li postoji vjerojatnost pojave tog štetnog zdravstvenog učinka kod ljudi. Pri tome je potrebno ispitati dostupne znanstvene podatke za tu tvar- kemikaliju (ili skupinu kemikalija) i utvrditi povezanost između negativnih učinaka po ljudsko zdravlje i karakteristika te tvari. Izloženost organizma toksičnoj tvari može uzrokovati različite negativne učinke na čovjeka: bolesti, nastajanje tumora, štetne učinke na reproduktivnu sposobnost, pa čak i smrt.

Karakterizacija opasnosti – uspostavlja odnos doza štetne tvari - štetni učinak na organizam pri čemu se trebaju uzeti u obzir različiti parametri, poput količine tvari, vremena izloženosti, načina unosa i sl., iz čega stručnjaci mogu razviti sustav rangiranja kako bi okarakterizirali težinu i/ili trajanje bolesti⁸⁷.

Odnos doza-učinak opisuje kakva je vjerojatnost i težina štetnih učinaka u odnosu na količinu i stanje izloženosti toksičnoj tvari. Općenito, kako se doza toksične tvari povećava, izmjereni učinak se također povećava. U slučaju malih doza učinak može izostati. Na nekoj razini doze učinci se počinju pojavljivati u kod malog dijela promatrane populacije ili s niskom stopom vjerojatnosti.

Izgled odnosa doza – učinak ovisi o toksičnoj tvari, vrsti učinka (tumor, incidencija bolesti, smrt, itd), kao i samom organizmu. Na primjer, u jednom slučaju učinak može biti samo pojava mršavljenja dok u drugom slučaju tj. kod drukčijeg odnosa doza – učinka, sam učinak može biti i smrt. Kao i kod identifikacije, tako i kod karakterizacije opasnosti za ljude, često se javlja nedostatak dostupnih podataka o dozama. Kada su, pak, podaci dostupni, oni često pokrivaju samo dio mogućeg raspona odnosa doza-učinak, te se ponekad rade ekstrapolacije za razine doza koje su niže od niza podataka dobivenih iz ranije provedenih znanstvenih istraživanja. Kao i kod identifikacije opasnosti, rezultati dobiveni u studijama na životinjama često služe kao podloga za karakterizaciju opasnosti za ljude.

Procjena izloženosti – je kvalitativna i/ili kvantitativna procjena stupnja stvarne ili predvidive ljudske izloženosti određenoj toksičnoj tvari. Prilikom procjene izloženosti potrebno je specificirati o kojoj se vrsti i koncentraciji toksične tvari radi. Osim toga, mora se u uzeti u obzir i učestalost obolijevanja koja je posljedica djelovanja određene količine te tvari.

Izloženost je moguće definirati⁸⁷ i kao kontakt između toksične tvari i vidljivog dijela čovjeka (npr. kože i/ili rane). Procjena izloženosti je proces mjerenja ili procjena veličine, učestalost i trajanje izloženosti toksičnoj tvari, odnosno procjena budućih izloženosti za tvari koje još nisu objavljene. Izloženost se može mjeriti izravno, ali češće se procjenjuje neizravno uzimanjem u obzir izmjerene koncentracije toksične tvari u radnom okolišu, ponašanje te tvari u okolišu, te procjenu unosa te tvari u organizam tijekom vremena.

Karakterizacija rizika – je završni korak koji objedinjuje identifikaciju i karakterizaciju opasnosti te procjenu izloženosti u svrhu ocijene nepovoljnih učinaka koji se mogu dogoditi u određenoj populaciji, uključujući popratne nesigurnosti, osiguravajući kvalitativne i kvantitativne procjene ishoda i težinu štetnih učinaka na zdravlje. Stupanj povjerenja u konačnu procjenu rizika ovisi o varijabilnosti, stupnju nesigurnosti i pretpostavkama koje su načinjene u prethodnim koracima, a koje su od velike važnosti za donosioce odluka prilikom upravljanja rizikom. Politika karakterizacije rizika zahtijeva provođenje karakterizacije na način koji je u skladu sa sljedećim načelima:

- **Transparentnosti** - Karakterizacija treba potpuno i jasno pokazati korištene metode procjene rizika, zadane pretpostavke, logiku, opravdanje, ekstrapolaciju, nesigurnosti i ukupnu snagu svakog koraka u procjeni. Transparentnost osigurava znanstvenu logičku podlogu i dokumentiranje podataka i rezultata istraživanja koji služe za procjenu učinka različitih čimbenika koji mogu utjecati na određeni rizik te je važna sa stajališta otklanjanja mogućih nejasnoća koja mogu utjecati na konačni ishod procjene.
- **Jasnoći** - Rezultati procjene rizika trebaju biti jasni i shvatljivi čitateljima unutar i izvan procesa procjene rizika, a dokumenti trebaju biti koncizni, bez žargona, a po potrebi bi trebalo koristiti razumljive tablice, grafikone i jednadžbe i
- **Razboritosti** - Procjena rizika treba se temeljiti na istini i pravednosti, metodama i pretpostavkama u skladu s trenutnim stanjem znanstvenih postignuća, a rezultati procjene trebaju biti preneseni u potpunosti na uravnotežen i informativan način.

Provođenje procjene rizika vrlo je složen postupak i nije ga moguće realizirati od strane jedne osobe jer ovakav pristup zahtijeva kritičku evaluaciju stručnjaka iz različitih područja – toksikologije, kemije, mikrobiologije, medicine, veterine, matematike, i drugih – pa je nužan timski rad stručnjaka i multidisciplinarni pristup.

5.5.1 Korištenje biomonitoringa u procjeni rizika – Čovjek je ugrožen od štetnih djelovanja različitih toksičnih tvari, ne samo na radnom mjestu, nego i u svom okruženju izvan radnih prostorija, a što je posljedica opće onečišćenosti okoliša kojoj su uzroci mnogobrojni i vrlo različiti. Potreba za zaštitom okoliša, a time i čovjeka, od sve češće izloženosti štetnim utjecajima kao posljedice njegove djelatnosti, svakim danom je sve veća. Zahvaljujući iskustvu u promatranju međudjelovanja čovjeka i okoliša, utvrđena je realna mogućnost pravovremenog sprječavanja štetnih učinaka pojedinih onečišćujućih tvari iz okoliša na njegovo zdravlje.

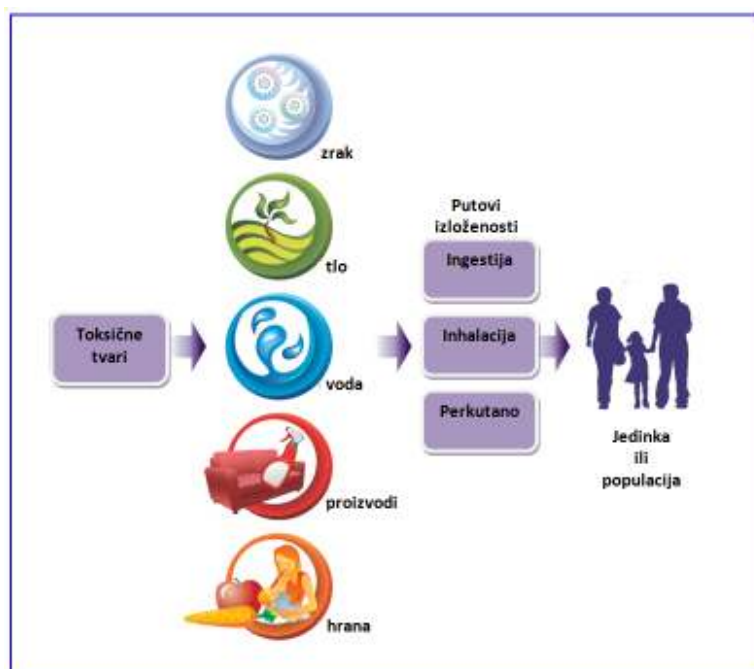
Prema R.E. Munnu⁸⁸, monitoring je pojam koji obuhvaća motrenje utjecaja okolišnih čimbenika u nekom prostoru i vremenu, a ima za cilj, osim motrenja niza klimatskih parametara, prikupljanje i podataka kvantitativne i kvalitativne prirode o prisutnosti i distribuciji onečišćujućih tvari, njihovih izvora i rasporeda u prostoru, praćenje emisija, transporta i određivanje njihovih koncentracija na određenim mjernim točkama.

S obzirom da se danas postavljaju sve veći zahtjevi za osiguranjem kvalitete okoliša, bilo je nužno otići korak dalje u njegovoj procjeni stanja, te se počela uvoditi biološka metoda praćenja kakvoće pojedinih sastavnica okoliša (zraka, vode i tla) - *biomonitoring*.

Biološki monitoring ili biomonitoring je primjena živih organizama kao bioindikatora promjena u okolišu tijekom nekog vremenskog razdoblja. Biomonitoring može obuhvaćati različita mjerenja od mjerenja zaostalih onečišćujućih tvari u tkivima svih živih organizama tzv. bioindikatora, preko kvantificiranja promjena koje mogu biti biokemijske, fiziološke, morfološke ili druge, do tradicionalno ekoloških mjerenja koja uključuju određivanje prisutnosti i raznovrsnosti različitih vrsta prisutnih u zajednici ili ekosustavu.

Biološki monitoring se može podijeliti u dvije skupine od kojih prvu čini tzv. *okolišni biomonitoring* (OBM) u okviru kojega se prate utjecaji onečišćenja dospjelih u okoliš na promjene odnosno štetne učinke na sastavnicama okoliša zraku, vodi i tlu, dok se *humani biomonitoring* (HBM) bavi istraživanjima utjecaja onečišćujućih tvari iz okoliša na ljudski organizam.

5.5.2 Humani biomonitoring (HBM) – Humani biomonitoring se smatra *zlatnim standardom*⁸⁹ za procjenu ugroženosti ljudi od izloženosti toksičnim tvarima, a provodi se mjerenjem koncentracije tih tvari u ljudskom organizmu (izlučevinama, tkivu i sl.). Procjene zdravstvenih rizika bez humanog biomonitoringa mogla bi rezultirati pogreškom i uzrokovati primjenu neadekvatnih mjera za prevladavanje tih rizika, slika 25.



Slika 25. HMB- putovi izloženosti ljudi toksičnim tvarima iz okoliša, hrane ili proizvoda⁹⁰

Procjena rizika za zdravlje uslijed izloženost ljudi toksičnim tvarima može se provoditi neizravno, mjerenjem koncentracija tih tvari u okolišu, hrani ili proizvodima, ili izravno korištenjem biomonitoringa. Temeljem navedenog, humani biomonitoring (HBM) se može definirati kao tehnika izravnog određivanja ljudske izloženosti otkrivanjem štetnih tvari/elemenata u biološkim uzorcima i tkivu (krv, urin, kosa, nokti, znoj, majčino mlijeko).

Provedbom HBM-a moguće je upozoriti na moguće štetne učinke pojedinih toksičnih tvari i pripravaka, a na temelju toga i definirati istraživačke prioritete, razvijati zdravstvene strategije, te razmijeniti iskustva na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Nažalost, HBM istovremeno ima i svoja ograničenja. Naime, on daje samo trenutnu sliku opterećenja pojedinca analiziranom toksičnom tvari, što je ovisno o karakteristikama same tvari i metabolizmu ispitanika. Stoga je vrlo važno istovremeno naglasiti da prisutnost određene toksične tvari u organizmu čovjeka ne uvjetuje nužno i njezin štetan učinak tj. ne izaziva samu bolest, jer dok se o nekim tvarima zna puno, za neke tvari je još uvijek otvoreno niz pitanja.

Kada je riječ o HBM-u, potrebno je razlikovati dva različita kriterija procjene izloženosti ljudi djelovanju toksičnih tvari. Prvi kriterij procjene uzima u obzir HBM vrijednosti koje se određuju na temelju toksikoloških i epidemioloških studija i procjene znanstveno-stručnog tima. Pri ovome se vrijednosti HBM I i HBM II međusobno razlikuju.

Naime, vrijednost HBM I je tzv. *verifikacijska* ili *kontrolna* vrijednost i predstavlja koncentraciju ispitivane tvari u humanom biološkom uzorku, ispod koje, prema procjeni stručnog tima, *ne postoji* rizik štetnog učinka na ljudsko zdravlje, te sukladno istome ne postoji potreba za akcijskim djelovanjem.

Vrijednost HBM II je tzv. *intervencijska* vrijednost koja predstavlja koncentraciju tvari u humanom biološkom uzorku, iznad koje, prema procjeni stručnog tima, *postoji* rizik štetnog učinka na ljudsko zdravlje, te se poduzima hitno sprječavanje izloženosti i mjera biomedicinske pomoći i savjetovanja⁹¹.

Drugi kriterij procjene uzima u obzir referentne vrijednosti koje su statistički izvedene vrijednosti i ukazuju na gornju granicu prethodne izloženosti određenom štetnom čimbeniku određenog pojedinca u određenom trenutku.

Kako je već navedeno, HBM je mjerenje toksičnih tvari u ljudskom organizmu, a svrha mu je utvrditi da li je čovjek bio izložen toksičnim tvarima, koliko je toksičnih tvari apsorbirao ljudski organizam i što se s njima dogodilo, tj. da li su pohranjene i gdje (kosti, masno tkivo, krv), da li su sudjelovale u metabolizmu i jesu li eventualno izlučene iz organizma, te da li je utvrđena količina toksične tvari dovoljna za štetan učinak u promatranom organizmu. Za dobivanje pouzdanih rezultata, kao i u svakoj drugoj analizi, neobično važna je reprezentativnost uzetog uzorka, koja u biomonitoringu ovisi o trajanju i intenzitetu izloženosti organizma određenoj toksičnoj tvari i njenim fizikalno-kemijskim značajkama odnosno ponašanju u organizmu nakon apsorpcije.

Za provedbu humanog biomonitoringa obično se uzimaju uzorci krvi ili urina, no značajni rezultati postignuti su i uzorkovanjem sline, fekalija, kose, noktiju, zuba, daha i znoja. Izbor odgovarajuće populacije ljudi je također značajan čimbenik za dobivanje pouzdanih

informacija. Primjerice, biomonitoring elemenata u tragovima u krvi se pokazao kao odličan pokazatelj za procjenu rizika od njihovog utjecaja na zdravlje djece. Djeca, naime, spadaju u vrlo osjetljivu populaciju i mnoge toksične tvari mogu uzrokovati štetne učinke na njihovo zdravlje, te se u cilju zaštite zdravlja djece i ljudi općenito, provode istraživanja u okviru biomonitoringa teških metala olova (Pb), kadmija (Cd), cinka (Zn), selena (Se) i žive (Hg) u krvi.

Na temelju rezultata ovakvih istraživanja^{92, 93} do sada su za većinu metala definirane prihvatljive analitičke metode određivanja, kao i referentne vrijednosti njihovih koncentracija. Odabir oblika biološkog uzorka (tkivo, krv, slina, itd), u kojem će se analizirati toksična tvar odnosno izmjeriti njezina koncentracija nakon apsorpcije, zahtijeva razumijevanje kako načina apsorpcije te štetne tvari tako i njeno sudjelovanje u različitim fizikalno-kemijskim procesima u organizmu. Stoga je za dobivanje pouzdanih rezultata, potrebno koristiti standardizirane upute i/ili protokole za prikupljanje pravilno odabranih uzoraka, njihovo pohranjivanje i provedbu analize⁹⁴.

Najčešće korišteni biološki uzorci su: krv, urin, majčino mlijeko i dah, dok se u nekim istraživanjima koriste i uzorci kose i noktiju⁹⁵⁻⁹⁷, što ovisi o vrsti biološkog uzorka, tablica 4.

Tablica 4. Neki biomarkeri korištenju HMB⁹⁸⁻¹⁰⁶

Toksična tvar	Biološki uzorak
Metali (As, Ba, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, V, Zn)	URIN / KRV
Organoklorovi pesticidi (DDT, DDD, DDE)	KRV/MAJČINO MLIJEKO
Metaboliti poliaromatskih ugljikovodika (3-hidroksifluoranten; 1-hidroksipiren, i sl.)	URIN
PCB, PCDD, PCDF	KRV/MAJČINO MLIJEKO

Kako se i vidi u tablici 4, krv i urin su daleko najviše korišteni biološki uzorci koji mogu poslužiti u HBM za određivanje sadržaja pojedinih biomarkera tj. većine apsorbiranih toksičnih tvari ili njihovih metabolita nastalih kemijskim transformacijama u ljudskom organizmu⁹⁸, kao što su: metali, policiklički aromatski ugljikovodici (PAU), poliklorirani bifenili (PCB), poliklorirani dibenzo-*p*-dioksini (PCDD) i poliklorirani dibenzofurani (PCDF), pesticidi, aromatski amini, perfluorirane kemikalije, duhanski dim i hlapivi organski spojevi.

Biomarkeri – za biomarkere se kaže da su najmoćniji alat za utvrđivanje prisutnosti toksične tvari u živim organizmima, a čine ih tvari (elementi ili molekule) koji ukazuju na toksičnim tvarima uvjetovane promjene u tkivima ili biokemijskim komponentama ili procesima, strukturama ili funkcijama, a koji se mogu mjeriti u biološkom sustavu ili uzorku¹⁰⁷.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization*, WHO) pod pojmom biomarker u širem smislu riječi, podrazumijeva se svako mjerenje (koncentracije tvari, događaja, ponašanja) koje oslikava interakciju između biološkog sustava i potencijalne kemijske, fizičke ili biološke opasnosti¹⁰⁸.

Prema D.B. Peakallu¹⁰⁹, biomarker se definira kao promjena u biološkom odgovoru (od molekularnog, preko staničnog i fiziološkog odgovora, pa do promjena u ponašanju), koja može biti povezana s izloženošću toksičnim tvarima u okolišu ili nastalim toksičnim učincima uslijed prisutnosti tih toksičnih tvari u organizmu.

Potrebno je napomenuti, da čak i prije nego što dođe do izlaganja ljudskog organizma toksičnim tvarima, među ljudima mogu postojati biološke razlike koje uvjetuju različite osjetljivosti na promatranu štetnu tvar koja može izazvati štetni učinak. Za ovo su uglavnom odgovorni genetski čimbenici zbog kojih i postoje razlike između pojedinaca ili populacija u njihovim reakcijama na toksične tvari, neovisno o izloženosti, a što se može ilustrirati i činjenicom da dva različita organizma različito metaboliziraju istu toksičnu tvar. Ovo potvrđuju i mnoge studije koje ukazuju da je rizik od razvoja nekih oblika raka povezan s mogućnošću i načinima metaboliziranja nekih toksičnih spojeva¹¹⁰.

Imajući ovo na umu, biološki markeri ili biljezi, kako ih se često naziva u medicini, su alat kojim je moguće razjasniti odnos, ukoliko postoji, između izloženosti toksičnim tvarima i nastalom štetnom učinku odnosno, oštećenja zdravlja.

U području toksikologije biomarkeri su klasificirani kao markeri izloženosti, učinka i osjetljivosti. Mjerenjem biomarkera može se dobiti slika vremenskog tijeka nastanka štetnog učinka i dobiti informacija o molekularnim mehanizmima toksičnosti promatrane štetne tvari. Ovi biomarkeri osiguravaju dobivanje točne dijagnoze, prognoze i liječenja nastalog štetnog učinka i/ili bolesti.

Biomarkeri izloženosti – podrazumijevaju detektiranje i mjerenje toksičnih tvari ili njihovih metabolita ili produkata interakcije između njih i ciljne molekule ili stanice, koji se mjere unutar organizma. Oni se mogu koristiti za potvrdu ili procjenu izloženosti jedinke ili populacije određenoj tvari, objašnjavajući tako vezu između vanjske izloženosti i unutrašnjeg mjerenja.

Vanjska izloženost organizma je suma količina toksičnih tvari prisutnih u organizmu, dok je interna doza količina toksične tvari koja je stvarno apsorbirana u organizmu. Kod mjerenja biomarkera odnosno pri kvalitativnoj i kvantitativnoj procjeni izloženosti, moraju se uzeti u obzir i podaci kao što su koncentracija toksične tvari, trajanje izloženosti, fizikalno-kemijska svojstva tvari i njenu stabilnost u okolišu ili biološkom uzorku.

Biomarkeri izloženosti se određuju kvalitativnim i kvantitativnim analitičkim metodama kemijske analize toksičnih tvari, njihovih metabolita ili produkata interakcije u tkivima, tjelesnim tekućinama i izlučevinama. Kao uzorci u kojima se provodi analiza mogu poslužiti

krv, urin, fekalije, izdah, slina, majčino mlijeko, plućni ispirak (pulmonalni lavat), kosa, nokti, zubi, znoj, sperma, bioptički materijal i drugo⁷⁶.

Biomarkeri izloženosti mogu se primijeniti samo za kemijske štetne tvari poznate toksikokinetike i toksikodinamike. Obično se primjenjuju za potrebe otklanjanja štetne izloženosti, utvrđivanja razine izloženosti i praćenja učinaka prekomjerne izloženosti.

U skupinu biomarkera izloženosti ubrajaju se:

- Toksične tvari u biološkom uzorku kao npr. metali, organska otapala, ...;
- Intermedijeri i krajnji produkti procesa biotransformacije kao što je hipurna kiselina u urinu nastala degradacijom aromatskih aminokiselina, aminofenol, nitrofenol itd.;
- Biološki indikatori odgovora na dozu toksične tvari poput methemoglobina koji nastaje u krvi pri otrovanju hemoglobin oksidirajućim tvarima (nitriti, anilinske boje), sulfohemoglobina koji nastaje ugradnjom atoma sumpora u strukturu hemoglobina (otrovanje sumpornim spojevima, npr. H₂S), acetilholinesteraze koja nastaje sintezom holina i acetilkoenzima u citoplazmi (otrovanje npr. organofosforim spojevima - insekticidima) i dr.

Biomarkeri učinka – uključuju mjerljive biokemijske, fiziološke ili druge promjene u tkivima ili tjelesnim tekućinama, koje mogu biti povezane s utvrđenim ili mogućim štetnim učinkom tj. pogoršanjem zdravlja ili bolešću.

Ovdje se učinci, ili reakcije organizma na izloženost promatraju u kontekstu u kakvom su odnosu izloženost i oštećenje zdravlja ili vjerojatnost da će nastati oštećenje zdravlja. Učinak je definiran kao stvarno oštećenje zdravlja ili prepoznata bolest ili pak kao pojava pokazatelja štetnog učinka koji slijedi. Biomarkeri učinka su prema tome indikatori promjene koja predviđa kvalitativno i kvantitativno oštećenja zdravlja ili njegovo moguće umanjeње, a koja je posljedica izloženosti¹⁰⁷. Oni otkrivaju biokemijske i fiziološke promjene kao i promjene u ponašanju organa i sustava u prekliničkoj fazi i procjenjuju rizik od toksične tvari, posebice kancerogena.

Biomarkeri učinka se koriste u prepoznavanju štetne tvari ili kao dio procjene odnosa doza toksične tvari – odgovor te se mnogi koriste u kliničkoj dijagnostici. Među najznačajnije biomarkere učinka se ubrajaju⁷⁶:

Biomarkeri toksičnog oštećenja krvotvornih organa i periferne krvi

- Markeri pojave anemije, leukopenije, trombocitopenije, ...;
- Markeri mijelotoksičnosti tj. pojave štetnih učinaka kemoterapeutika na tkivo koštane srži;
- Markeri poremećaja sinteze hema tj. neproteinskog dijela molekule hemoglobina;
- Markeri promjene hemoglobina odnosno stvaranja methemoglobina i sulfohemoglobina;
- Markeri morfoloških i strukturnih promjena u stanicama krvi.

Biomarkeri toksičnog oštećenja jetre

- Markeri za utvrđivanje poremećaja sintetske funkcije jetre (sinteze kolesterola, žučne kiseline, i drugo);
- Za otkrivanje kolestaze tj. smanjenja ili zastoja protoka žuči;
- Za otkrivanje nekroze jetre odnosno njezinog odumiranja.

Biomarkeri toksičnog oštećenja bubrega

- Markeri za otkrivanje poremećaja funkcionalne sposobnosti bubrega (npr. određivanje vrijednosti kreatinina u serumu i urinu, proteina u urinu i sl.);
- Markeri citotoksičnosti bubrega;
- Biokemijski markeri za određivanje enzima;

Biomarkeri imunotoksičnosti

- Markeri za otkrivanje uzročnika alergijskih bolesti / senzibilizacije (kožni testovi, inhalacijski testovi, određivanje koncentracije specifičnih antitijela, itd.);
- Markeri za otkrivanje imunološke supresije tj. smanjenja aktivacije i učinkovitosti imunog sustava (posebno važno kod transplantacije organa da ne dođe do odbacivanja);

Biomarkeri toksičnog oštećenja organa za disanje

- Markeri plućnih funkcija (spirometrija, analiza plinova u krvi, mjerenje statičkih plućnih volumena i otpora u dišnim putovima – pletizmografija, mjerenje koncentracije dušikovog oksida u izdahnutom zraku, itd.)¹¹¹;
- Markeri za utvrđivanje hiperreaktivnosti (tzv. metakolinski test kojim se ispituje bronhalna hiperreaktivnost koja je osnovna značajka bronhalne astme);
- Markeri hipersenzitivnosti npr. bronhijalni provokacijski testovi¹¹² koji se koriste kod bolesnika sa simptomima koji upućuju na astmu i normalnom funkcijom pluća, zatim kod bolesnika s atipičnim simptomima bronhospazma te kod bolesnika s kroničnim kašljem. Koriste se i kod sumnje na profesionalnu astmu, a svoju primjenu nalaze i kao *screening test* kod nekih zanimanja (prvenstveno u vojsci i kod ronjaca);
- Markeri bronhoalveolarnog lavata / ispirka u kojem se određuju broj i vrsta stanica, koncentracija proteina, aktivnost enzima itd.;
- Markeri nazalnog lavata / nosnog ispirka za kvalitativno dokazivanje prisutnosti antigena virusa influence tipa A i tipa B.

U skupinu biomarkera učinka, uz navedene podskupine, ubrajaju se još i podskupine biomarkeri neurotoksičnih oštećenja, biomarkeri toksičnih učinaka na reprodukciju i plod, biomarkeri karcinogenih učinaka, biomarkeri genotoksičnih karcinogena i biomarkeri negenotoksičnih karcinogena.

Biomarkeri osjetljivosti – ukazuju na naslijeđenu ili stečenu sposobnost organizma da odgovori na izloženost specifičnim toksičnim tvarima, uključujući genetske čimbenike i promjene u receptorima koji mijenjaju osjetljivost organizma na tu izloženost. Biomarkeri osjetljivosti pomažu u rasvjetljavanju variranja stupnja odgovora na izloženost istoj toksičnoj tvari kod različitih jedinki. Oni, naime, pokazuju da je nastali štetan učinak u organizmu posljedica osjetljivost organizma na toksičnu tvar, bilo da je ta osjetljivost naslijeđena bilo da je izazvana izlaganjem. Danas se mnogi štetni učinci na zdravlje ljudi promatraju sa stajališta genetske predispozicije, iako i drugi čimbenici mogu biti barem jednako važni.

Naravno, ovdje se moraju uzeti u obzir i individualne karakteristike promatranih jedinki, a to su godine starosti, spol, zdravstveni status, eventualnu raniju izloženost, istovremenu izloženost drugim toksičnim tvarima, urođene ili stečene varijacije u metabolizmu i drugo.

Kao i u drugim skupinama biomarkera, tako i u ovoj, postoji niz različitih biomarkera kao što su:

- Markeri za utvrđivanje promjena (smanjenja ili povećanja) enzimske aktivnosti glutathion – S – transferaze (GST) koja kao enzim ima zadaću toksično opasne makromolekule učiniti stabilnijim, manje toksičnim i topljivijim te time olakšati njihovo izlučivanje iz organizma;
- Markeri za utvrđivanje promjena (smanjenja ili povećanja) enzimske aktivnosti N – acetiltransferaze (NAT 1,2) čija je funkcija metaboliziranje nekih toksičnih tvari (npr. koji sadrže amine i hidrazine)¹¹³. Aktivnost ovog enzima razlikuje se od osobe do osobe, što je jedan od razloga zbog kojega različiti ljudi različito reagiraju na kako na otrove tako i na lijekove.
- Markeri za utvrđivanje promjena (smanjenja ili povećanja) enzimske aktivnosti Citokroma P450 čije katalitičko djelovanje može imati za posljedicu promjenu bioloških svojstava toksičnih tvari, u smislu smanjenja neželjenih i toksičnih djelovanja ili pak biološku aktivaciju u toksične produkte i intermedijere;.
- I drugi.

Iako je primjena biomarkera vrlo velika i mogu poslužiti pri potvrđivanju izloženosti pojedinaca u populaciji određenoj štetnoj tvari, npr. organskog otapala u izdahnutom zraku, kadmijevog opterećenja bubrega, olova u kostima ili nakupljanje kloriranih ugljikovodika u masnom tkivu, a kvantitativna mjerenja mogu olakšati određivanje odnosa doza-odgovor¹⁰⁸, u isto vrijeme je potrebna velika pozornost. Naime, kako se biomarkeri koriste i u dijagnostičke svrhe te prognoziranje tijeka bolesti i samo liječenje, potrebno je imati na umu, uz prednosti biomarkera i njihove nedostatke. Zbog tih razloga kao i zbog nekih etičkih i socijalnih pitanja, a ne troškova, u praksi se često isključuje široka primjena biomarkera.

Kako je već ranije spomenuto (5.5.2) pri procjeni dobivenih rezultata HBM-a, važno je rezultati usporediti uvažavajući dva glavna kriterija za procjenu: HBM vrijednosti i referentne vrijednosti.

HBM vrijednosti utvrđuju se na temelju toksikološke i epidemiološke studije te ocjeni znanstvenog tima. Vrijednost HBM I ili tzv. *kontrolna vrijednost*, jest koncentracija tvari u ljudskom biološkom uzorku koja, ne predstavlja rizik ili uzrokuje štetan učinak po ljudsko zdravlje te, samim time, ne iziskuje intervencije. Vrijednost HBM II ili tzv. *interventna vrijednost* je koncentracija tvari u ljudskom biološkom uzorku iznad koje, prema stručnom mišljenju, postoji rizik ili nastaje štetan učinak po ljudsko zdravlje te samim time, iziskuje žurno djelovanje u smislu smanjenja ili potpunog sprječavanja izloženosti.

Pri utvrđivanju vrijednosti u rasponu između HBM I i HBM II potrebno je pratiti i nadzirati izloženu populaciju, utvrditi moguće izvore izloženosti i spriječiti ili smanjiti samu izloženost.

U tom pogledu, neki stručnjaci za biomonitoring naglašavaju da samo prekoračenje referentnih vrijednosti ne znači nužno povećani zdravstveni rizik, kao što se ni povećani zdravstveni rizik ne može u potpunosti isključiti u slučaju kada su izmjerene vrijednosti koncentracije toksične tvari ispod referentne vrijednosti¹¹⁴.

Referentna vrijednost za toksičnu tvar u ljudskom biološkom materijalu (npr. krv, urin kosa) izvedena je prema određenoj statističkoj metodi iz niza rezultata mjerenja, a uzorci koji se koriste u tu svrhu moraju se prikupljati iz definirane skupine opće populacije.

5.6 Liječenje otrovanja

Kako je ranije navedeno, otrovanja može uzrokovati veliki broj vrlo različitih prirodnih i/ili sintetskih toksičnih tvari i njihovih smjesa, što prije svega zahtjeva brzo poduzimanje potrebnih mjera u cilju sprječavanja nastanka štetnog učinka na zdravlje izložene osobe, a ponekad i vrlo složen pristup u stručne osobe pa i dodatnu konzultaciju zdravstvenog radnika određenim institucijama, a sve u svrhu brzog i učinkovitog liječenja. Pri tome je vrlo bitno osigurati potrebnu zdravstvenu skrb, a jednako tako omogućiti racionalno korištenje zdravstvenih usluga i spriječiti nepotrebne medicinske postupke koji bi mogli biti neugodni ili čak rizični za pacijenta.

Postupak s otrovanom osobom obično započinje procjenom vitalnih funkcija tj. dišnog puta, disanja, cirkulacije, stanja svijesti i, ukoliko je potrebno, uobičajenim hitnim postupcima reanimacije. Nakon toga slijedi identifikacija toksične tvari te sprječavanje daljnje apsorpcije. Obično se od ukupnog broja otrovanih osoba, njih oko 40% treba hospitalizirati⁷⁷, a od broja hospitaliziranih, njih oko 10% treba pomoć žurne medicine čime se primarno treba održavati vitalne funkcije, spriječiti daljnju resorpciju otrova i uporabiti specifične protuotrove.

5.6.1 Sprječavanje daljnje apsorpcije otrova – Prilikom sprječavanja apsorpcije treba se pridržavati pravila da se toksična tvar odstrani istim putem kojim je ušla u organizam. Otrova se iz probavnog sustava može ukloniti povraćanjem ili lavažom, to jest ispiranjem želuca pomoću sonde.

Pražnjenje želuca izazivanjem (indukcijom) povraćanja provodi se mehanički ili otopinom soli i posebnim sirupima. Pri ovome se, posebice kod djece i starijih bolesnika, treba individualno pristupiti i ocijeniti korist i moguću štetu koja bi mogla nastati korištenjem ove tehnike. Ako se želučani sadržaj nakon ingestije toksične tvari može u potpunosti odstraniti otrov neće imati mogućnost ulaska u tanko crijevo, gdje je apsorpcija najveća, i posljedično će klinički učinci otrovanja biti smanjeni. Povraćanje je prije bilo široko primjenjivano, ali pošto je utvrđeno da ne snižava sigurno opći mortalitet te je povezano sa značajnim rizikom, ne treba ga provoditi rutinski

Ispiranje želuca – *lavaža*, često ima prednosti pred induciranim povraćanjem, jer postoje brojne kontraindikacije⁷⁷ za stimuliranje povraćanja. Naime, izazivanje povraćanja se ne primjenjuje kada se pacijent nalazi u npr. komatoznom stanju, teškoj depresiji središnjega živčanog sustava, kao i kada je riječ o gutanju korozivnih tvari, itd.

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije može se postići i primjenom sredstava za neutralizaciju ili taloženje toksične tvari pri čemu se koristi voda, mlijeko, aluminijev hidroksid i sl. U svrhu smanjenja adsorpcije može se primijeniti i neki adsorbens poput aktivnog ugljena uz sredstva za pospješivanje pražnjenja crijeva (laksativ) – primjerice natrijev sulfat.

Na ovaj način, maksimalna učinkovitost smanjenja apsorpcije se postiže u prvih 30 minuta do jedan sat, kada može smanjiti apsorpciju toksične tvari do 75%, ali značajno smanjenje apsorpcije vidi se i kod davanja adsorbensa sve do četiri sata od uzimanja otrovne tvari^{115,116}. Iako je aktivni ugljen zbog svoje strukture poznat kao vrlo dobar adsorbens, on ne veže željezo, kalij, olovo, litij i druge metale, kao niti alkohol i ugljikovodike, a ne primjenjuje se niti kod otrovanja kiselinama i lužinama¹¹⁷.

Ako se otrovanje dogodilo drugim putovima, a ne gastrointestinalnim, treba primijeniti vodu, odnosno isprati vodom na primjer kožu ili vidljive sluznice; ukoliko je toksična tvar u organizam dospjela inhalacijom, otrovanog treba donijeti na svjež zrak, dati mu kisik pomoću maske i sl., što ovisi o kliničkom stanju otrovanog i vrsti otrova.

5.6.2 Primjena protuotrova / antidota – Antidoti su sredstva koja sprječavaju i uklanjaju djelovanje otrova te ublažavaju posljedice otrovanja. Njihovim djelovanjem u organizmu se smanjuje ili sprječava učinak toksične tvari bilo da ju odstranjuju, vežu ili pretvaraju u manje toksičan spoj, ili pak inhibiraju učinak toksične tvari suprotnim djelovanjem pa se nazivaju i antagonisti¹¹⁸.

Obično ih se dijeli¹¹⁹ na fizikalne, kemijske i farmakološke. Kao fizikalni antidoti upotrebljavaju se adsorbensi (aktivni ili tzv. medicinski ugljen, kaolin, i sl.), laksativi (ricinusovo ulje, zasićena otopina manitola, natrijev sulfat, i sl.), sredstva za izazivanje povraćanja (npr. sirup od korijena biljke ipekakuana iz porodice rubijacea, lijek apomorfin i sl.), pojačano mokrenje, dijaliza. Kemijski antidoti vežu se s otrovima te ih tako neutraliziraju. Kao primjer može poslužiti desferioksamin koji veže kiseline i lužine ili pak bjelančevine koje vežu teške metale. Farmakološki antidoti ili antagonisti, imaju učinak suprotan otrovu, npr. antikonvulzivi kod trovanja konvulzivima, analeptici kod trovanja narkoticima, itd.

Razumijevanje mehanizama, potencijalnih koristi od antidota kao i rizika pri uporabi, neophodno je za stručnjake koji liječe otrovane pacijente. Od trenutno dostupnih nekoliko

desetaka protuotrova, tablica 5, samo nekoliko ih se redovito koristi. To uključuje aktivni ugljen, acetilcistein, nalokson, natrij bikarbonat, atropin, flumazenil, terapijska antitijela i razne vitamine¹²⁰. Čak i tada, većina se koristi u malom broju otrovanja. Zbog toga se odluke o tome kada ih koristiti često temelje na mehaničkom razumijevanju trovanja i očekivanom utjecaju antidota na klinički tijek pacijenta. Za neke antidote, kao što je atropin i inzulin, upotrijebljene doze mogu biti reda veličine veće od standardnog doziranja. Važno je da većina otrovanih pacijenata koji stignu u bolnicu mogu se oporaviti samo uz podršku. Kod pacijenata s niskim rizikom, rutinska uporaba čak i antidota s niskim rizikom, kao što je aktivni ugljen, neopravdana je. U ozbiljnijim trovanjima odluke o uporabi protuotrova općenito se temelje na procjeni rizika / koristi na temelju dokaza niske kvalitete.

Tablica 5. Neki od najčešće korištenih antidota¹²¹

Vrsta toksične tvari	Antidot
Cijanidi	Amil nitrit, C ₅ H ₁₁ NO ₂
Organofosfati	Atropin, C ₁₇ H ₂₃ NO ₃
Fluoridna kiselina	Kalcijev glukonat, C ₆ H ₁₁ KO ₇
Etilen glikol	Etanol, C ₂ H ₅ OH
Olovo/bakar/arsen	Penicilamin, C ₅ H ₁₁ NO ₂ S
Organofosforovi insekticidi	Pralidoksim, C ₇ H ₉ N ₂ O
Akilonitril	Natrijev nitrit; natrijev tiosulfat, NaNO ₂ ; Na ₂ S ₂ O ₃
Jod	Škrob, (C ₆ H ₁₀ O ₅) _n
Metanol	Folna kiselina (vitamin B), C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆

Važnost antidota je neizmijerna uz uvjet da se pravovremeno koristi i to na odgovarajući način, pri čemu se postiže smanjen morbiditet (broj oboljelih na 1000 stanovnika) i mortalitet ili smrtnost (broj smrtnih slučajeva na 1000 stanovnika). Na primjer, cijanidni antidoti mogu biti od životne važnosti, ali samo ako su pravodobno dostupni i primijenjeni jer u protivnom dolazi do nepovratnih učinaka odnosno smrti.

Pravovremena dostupnost i dostatnost raspoloživih doza antidota su temeljni čimbenici koji definiraju učinkovitost ovih pripravaka i često predstavljaju nedostatak u funkcioniranju službi spašavanja širom svijeta.

Prema literaturnim podacima¹²², Američki centri za kontrolu otrova zabilježili su tijekom 2015. godine ukupno oko 185.000 slučajeva korištenja antidota, što ukazuje na važnost osiguravanja i pohranjivanja dovoljnih količina i vrsta antidota.

Nažalost, ovaj problem osiguravanja i pohranjivanja dovoljnih količina i vrsta antidota i dalje je neriješen u desetak zemalja uključujući i SAD i UK i Kanadu¹²².

5.7 Otrovanje kao uzrok profesionalnog oboljenja

Kako je već opisano u poglavlju 2.1, u RH svake godine Centar za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, objavljuje godišnja izvješća⁵⁻¹², u kojima se prikazuju osnovni statistički podaci o broju poziva primljenih u Centru za kontrolu otrovanja tijekom godine, uključujući podatke o tražiteljima informacija, kao i podatke o bolesnicima i osobinama otrovanja. Prikazuju se i najzastupljenije toksične tvari koje su uzrokovale otrovanja među kojima su, po padajućem redosljedju, kućne kemikalije, lijekovi, pesticidi, alkohol, a od prirodnih otrova, ubodi i ugrizi otrovnih životinja (ribe i morski beskralježnjaci, člankonošci i zmije)^{5-12, 123-132}.

Jedno od takvih Izvješća je i posljednje izvješće Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada za 2018. godinu¹³², kao nastavak ranije objavljenih izvješća. U njemu su prikazani osnovni statistički podaci o broju poziva primljenih u Centru za kontrolu otrovanja tijekom promatrane godine, tablica 6, uključujući podatke o tražiteljima informacija, kao i podatke o bolesnicima i osobinama otrovanja.

U izvješćima Centra za kontrolu otrovanja, svake godine, objavljuju se i podaci o određenom broju slučajeva u kojima se radi o prekomjernoj izloženosti toksičnim tvarima na radnom mjestu, odnosno sumnji na profesionalna otrovanja. U svim prijavljenim slučajevima, radnici su bili obično izloženi kemijskim štetnostima u krutom, tekućem ili plinovitom obliku.

Podaci o zabilježenih slučajeva sumnje na profesionalno otrovanje kemijskim štetnostima u razdoblju od 2009. do 2018., prikazani su tablici 7, gdje su navedene po vrstama kemijske štetnosti i načinu ulaska u organizam.

Iz podataka prikazanih u tablici 7, razvidno je da su u promatranom razdoblju, radnici bili najčešće izloženi dimovima i plinovima na radnom mjestu, zatim dimovima i/ili plinovima pri zavarivanju te ozonu i zemnom plinu.

Drugu skupinu po učestalosti profesionalne izloženosti činile su kiseline i lužine pri čemu su zabilježeni slučajevi inhalacijske izloženosti, slučajne ili zadesne ingestije lužnatih sredstava za pranje i čišćenje, te inhalacije para nekih kiselina, aldehida i ketona.

Treću skupinu po učestalosti izloženosti činila su organska otapala koja se, u promatranom razdoblju. Nadalje, zabilježeni su slučajevi zadesne ingestije otapala na osnovi benzi-

na, slučajevi inhalacije para razrjeđivača, ljepila, sredstva za čišćenje metala na osnovi nafte i toluena, slučajevi kombinirane inhalacijske i kontaktne izloženosti bojama za metal i mješavinama organskih otapala u tiskari itd.

Tablica 6. Zabilježeni broj slučajeva i uzroci otrovanja/vrste tvari u RH u 2018. god¹³².

Vrsta tvari	Broj slučajeva/udio, %
Kućne kemikalije	873/36,9
Lijekovi	807/34,2
Industrijske kemikalije	164/6,9
Pesticidi	125/5,3
Biljke	120/5,1
Hrana	42/1,8
Gljive	38/1,6
Sredstva ovisnosti	26/1,1
Životinje	24/1,0
Ugljikov monoksid	14/0,6
Strano tijelo	6/0,3
Alkohol	5/0,2
Kombinacije	50/2,1
Ostalo	63/2,7
Nepoznato	6/0,3
UKUPNO	2363/100

Slijedeću, četvrtu skupinu po učestalosti izloženosti zaposlenika činili su pesticidi pri čemu se radilo slučajevima kontaktne, te kombinirane inhalacijske i oralne izloženost. Zabilježeni su i slučajevi sumnje na profesionalno otrovanje zbog inhalacije para ljepila na vodenj osnovi, te kontaktne izloženosti listovima duhana pri berbi uz razvoj blagih simptoma nikotinskog otrovanja. Zabilježeni su i slučajevi izloženosti antibioticima, teškim metalima (Pb, Hg, Cd, As), smolama, dezinficijensima i ostalim toksičnim tvarima.

Tablica 7. Zabilježeni slučajevi sumnje na profesionalno otrovanje u RH za razdoblje 2009. do 2018. godine³⁻¹².

Toksična tvar	Put unosa	Godina / broj slučajeva									
		2009/39	2010/36	2011/47	2012/31	2013/41	2014/46	2015/43	2016/47	2017/42	2018/55
PLINOVI I DIMOVI	Inhalacija	16	11	10	15	13	19	16	9	6	
	Ingestija	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Perkutano	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Oči	0	0	0	0	1	NP	NP	0	0	
	Nedefinirano	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
ORGANSKA OTAPALA	Inhalacija	6	5	5	2	4	11	2	5	9	
	Ingestija	3	1	2	1	2	0	1	3	4	
	Perkutano	2	2	0	1	0	1	0	0	0	
	Oči	0	0	1	3	NP	NP	NP	1	1	
	Nedefinirano	0	0	0	0	2	0	3	3	1	
KISELINE I LUŽINE	Inhalacija	1	4	10	2	5	5	6	4	3	
	Ingestija	2	4	3	1	0	2	1	2	1	
	Perkutano	1	1	3	1	0	1	0	2	0	
	Oči	0	0	0	0	0	NP	NP	1	2	
	Nedefinirano	0	0	0	0	0	0	1	0	2	
PESTICIDI	Inhalacija	NP	3	4	1	3	NP	NP	1	NP	
	Ingestija	NP	1	0	0	2	NP	NP	0	NP	
	Perkutano	NP	1	1	0	1	NP	NP	0	NP	
	Oči	NP	0	0	0	0	NP	NP	0	NP	
	Nedefinirano	NP	0	0	0	0	NP	NP	5	NP	
OSTALO	Inhalacija	2	2	3	2	4	3	9	3	8	
	Ingestija	1	0	0	0	1	0	2	3	2	
	Perkutano	2	2	4	0	1	1	3	2	0	
	Oči	0	0	2	2	0	NP	NP	0	1	
	Nedefinirano	0	0	0	0	2	NP	0	1	2	

NP – nije poznato

5.7.1 Profesionalne bolesti

Zakonom o obveznom zdravstvenom osiguranju¹²³ definiraju se profesionalne bolesti kao bolesti izazvane dužim neposrednim utjecajem procesa rada i uvjeta rada na određenim poslovima, dok je definicija prema Zakonu o listi profesionalnih bolesti²⁷, puno detaljnija. Naime, prema ovom Zakonu, profesionalnom bolešću smatra se bolest za koju se dokaže da je posljedica djelovanja štetnosti u procesu rada i/ili radnom okolišu, odnosno bolest za koju je poznato da može biti posljedica djelovanja štetnosti koje su u svezi s procesom rada i/ili radnim okolišem, a intenzitet štetnosti i duljina trajanja izloženosti toj štetnosti je na razini za koju je poznato da uzrokuje oštećenje zdravlja.

Profesionalne bolesti su najčešće uzrokovane nekim kemijskim, fizikalnim ili biološkim štetnostima na radnome mjestu i obično se pojavljuju nakon višegodišnje izloženosti toj štetnosti. Težina profesionalne bolesti u pravilu odgovara razini i duljini izloženosti. Dijagnosticiranje profesionalnih bolesti je interdisciplinarni proces koji zahtijeva posebna znanja iz medicine i srodnih područja povezanih sa zaštitom zdravlja i sigurnosti na radu.

U RH je na temelju Zakona o Listi profesionalnih bolesti²⁷ sastavljena takozvana “zatvorenu” lista profesionalnih bolesti, koja je podijeljena u dva dijela. Tako su do točke 33 popisane štetnosti koje mogu uzrokovati profesionalne bolesti, a od točke 34 na dalje tj. do 57

su popisane promjene zdravstvenog stanja (bolesti) koje mogu biti uzrokovane izloženosti raznim štetnostima i naporima na radnim mjestima.

Za praćenje podataka u svezi profesionalnih bolesti u RH, zadužen je Registar profesionalnih bolesti¹²⁴ Službe za medicinu rada Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) koji je ustrojen sa svrhom praćenja pojavnosti i trendova, analize dijagnosticiranih i priznatih profesionalnih bolesti, te njihovih zdravstvenih i širih društvenih posljedica. U Registru se analiziraju broj i kretanje profesionalnih bolesti u RH, karakteristike oboljelih radnika (dob, spol, radni staž, stručna sprema), gospodarstvene djelatnosti i zanimanja u kojima se pronalaze profesionalne bolesti te se provodi analiza štetnih uvjeta odnosno vrsta štetnosti koje su uzrokovala profesionalnu bolest. Analize se provode sukladno hrvatskim propisima i europskoj statistici za profesionalne bolesti.

U Registru profesionalnih bolesti postoje slijedeći podaci:

- Zdravstvene ustanove i specijalističke ordinacije te specijalisti medicine rada koji su proveli postupak dijagnosticiranja profesionalnih bolesti,
- Podaci o oboljelom radniku u kojeg je dijagnosticirana profesionalna bolest, uključujući dob, spol, stručnu spremu, radni staž na radnom mjestu koje je uzrok profesionalne bolesti,
- Gospodarstvene djelatnosti poslodavaca u čijim su se radnim procesima javile profesionalne bolesti, klasificirane prema Nacionalnoj klasifikaciji djelatnosti,
- Zanimanja radnika u kojih je dijagnosticirana profesionalna bolest, klasificirana prema Nacionalnoj klasifikaciji zanimanja,
- Vrste štetnosti i štetni radni uvjeti koji su uzrokovali profesionalnu bolest, klasificirani prema Zakonu o listi profesionalnih bolesti,
- Vrste profesionalnih bolesti klasificirane prema Zakonu o listi profesionalnih bolesti,
- Profesionalne bolesti klasificirane prema MKB -10 (10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema),
- Podaci o privremenoj i trajnoj radnoj nesposobnosti koja je nastala kao posljedica profesionalne bolesti.

Postupak utvrđivanja i priznavanja profesionalnih bolesti provodi se na temelju Zakona o listi profesionalnih bolesti¹²⁷ i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju¹²⁵ i Pravilnika o pravima, uvjetima i načinu ostvarivanja prava iz obveznog zdravstvenog osiguranja u slučaju ozljede na radu i profesionalne bolesti¹²⁶.

Prema odredbama navedenih zakonskih propisa, u slučaju sumnje na profesionalnu bolest, ispunjava se Prijava o profesionalnoj bolesti koja se podnosi područnom uredu Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje prema mjestu prebivališta, odnosno boravka osigurane osobe, a može i područnom uredu Zavoda na području kojeg je sjedište poslodavca. U postupku utvrđivanja činjenica radi priznavanja profesionalne bolesti obvezno se pribavlja mišljenje nadležnog liječnika specijaliste medicine rada i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Zadatak je liječnika specijaliste medicine rada Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) potvrditi ili otkloniti profesionalnu etiologiju bolesti. Ukoliko se profesionalni uzrok bolesti potvrdi, u Registar profesionalnih bolesti upisuju se svi podaci relevantni za bolest i radnu izloženost, usklađeni s hrvatskim zakonodavstvom i preporukama EU u području statističkog praćenja parametara vezanih uz zdravlje i sigurnost na radu.

5.7.2 Profesionalne bolesti uzrokovane kemijskim štetnostima

Europska statistika za profesionalne bolesti (engl. *European Occupational Diseases Statistics – EODS*), kao i naša statistika, prati niz parametara (dob, spol, zanimanje oboljelog radnika, gospodarstvena djelatnost poslodavca, oznaka profesionalne bolesti) prema reviziji br. 10. Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema) relevantnih za ovo vrlo važno pitanje kao i poduzimanje potrebnih mjera sprječavanja nastajanja profesionalnih oboljenja. Međutim, europska statistika zahtijeva praćenje radnih uvjeta koji su doveli do profesionalne bolesti pomoću posebnih klasifikacija.

Tako se izloženost štetnim radnim uvjetima razvrstava se u šest kategorija koje obuhvaćaju kemijske tvari, tablica 8, fizikalne štetnosti, biološke štetnosti, biomehaničke opasnosti, psihosocijalne čimbenike i industrijske čimbenike, materijale i proizvode¹²⁷. Analiza štetnih radnih uvjeta uključuje i podatke o gotovom proizvodu koji sadrži štetnost koja je uzrok profesionalne bolesti.

Danas se opasne tvari, među kojima se nalaze i one koje posjeduju svojstvo otrovnosti ili neko drugo svojstvo zbog čega mogu izazvati onečišćenje radnog okoliša i ugroziti zdravlje ljudi, broji u tisućama, a popisane su u Listi opasnih tvari koja je sastavljena prema CLP Uredbi²⁵ (poglavlje 2.2) nadopunjenoj podacima iz Uredbi 790/2009/EEZ, 286/2011/EZ, 758/2013/EZ, 618/2012/EZ, 944/2013/EZ i 605/2014/EZ. Opasne tvari u toj Listi popisane su prema atomskom broju elementa najznačajnijeg za svojstva tvari, a organske kemijske tvari zbog svojih različitosti razvrstane su u uobičajene skupine i dane u odvojenoj tablici.

S obzirom na tako veliki broj različitih kemijskih štetnosti, ovdje će, sa toksikološkog stajališta, biti ukratko opisane^{128,129} samo one štetne kemijske tvari koje se mogu pojaviti u radnom okolišu i izazvati profesionalna oboljenja, tablica 8. Istovremeno će se prikazati i granične vrijednosti izloženosti za promatrane toksične opasne tvari na radnim mjestima, a sukladno Pravilniku o zaštiti radnika od izloženosti opasnim kemikalijama na radu, graničnim vrijednostima izloženosti i biološkim graničnim vrijednostima¹³⁰.

Ovaj Pravilnik utvrđuje obveze poslodavca i minimalne zahtjeve za sigurnost i zaštitu zdravlja radnika od rizika pri radu s opasnim kemikalijama, uključujući i sprječavanje rizika te propisuju granične vrijednosti izloženosti za opasne tvari koje mogu biti prisutne na mjestima rada kao posljedica bilo koje radne aktivnosti.

Tablica 8. Kemijske štetnosti – uzročnici profesionalnih bolesti²⁷

Kemijska tvar	
1.	Akrilonitril
2.	Arsen ili njegovi spojevi
3.	Berilij ili njegovi spojevi
4.1	Ugljikov (II) oksid
4.2	Fozgen
5.1	Cijanidna kiselina
5.2	Cijanidi i njihovi spojevi
5.3	Izocijanati
6.	Kadmij ili njegovi spojevi
7.	Krom ili njegovi spojevi
8.	Živa ili njeni spojevi
9.	Mangan ili njegovi spojevi
10.1	Nitratna kiselina
10.2	Dušikovi oksidi
10.3	Amonijak
11.	Nikal ili njegovi spojevi
12.	Fosfor ili njegovi spojevi
13.	Olovo ili njegovi spojevi
14.1	Sumporovi oksidi
14.2	Sulfatna kiselina
14.3	Ugljikov (IV) sulfid
14.4	Sumporovodik
15.	Vanadij ili njegovi spojevi
16.1	Klor
16.2	Brom
16.3	Jod
16.4	Fluor ili njegovi spojevi
17.	Alifatski ili aliciklički ugljikovodici dobiveni iz nafte
18.	Halogenirani derivati alifatskih ili alicikličkih ugljikovodika

Tablica 8. Kemijske štetnosti – uzročnici profesionalnih bolesti - nastavak

Kemijska tvar	
19.	Alkoholi (butanol, metanol, izopropanol)
20.	Glikoli (etilen glikol, dietilenglikol, 1,4-butandiol), nitroglikoli, nitroglicerini i derivati
21.	Eteri (metil eter, etil eter, izopropil eter, vinil eter, diklorizopropil eter, gvajakol, metil i etil eter etilenglikola)
22.	Ketoni (acetoni, kloroacetoni, bromoacetoni, heksafluoroacetoni, metil etil ketoni, metil n-butil ketoni, metil izobutil ketoni, diacetoni alkoholi, mezitil oksid, 2-metilcikloheksanon)
23.	Organofosforovi esteri
24.	Organske kiseline
25.	Formaldehid
26.	Alifatski nitro-derivati
27.1	Benzen ili homolozi benzena (C_nH_{2n-6})
27.2	Naftalen ili homolozi naftalena (C_nH_{2n-12})
27.3	Stiren i vinilstiren
28.	Halogenirani derivati aromatskih ugljikovodika
29.1	Fenoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati
29.2	Naftoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati
29.3	Halogenirani derivati alkilarilnih oksida
29.4	Halogenirani derivati alkilarilnih sulfonata
29.5	Benzokinoni
30.1	Aromatski amini ili aromatski hidrazini ili njihovi halogenirani, fenolni, nitritni, nitratni ili sulfonirani derivati
30.2	Alifatski amini i njihovi halogenirani derivati
31.1	Nitro-derivati aromatskih ugljikovodika
31.2	Nitro-derivati fenola ili njihovih homologa
32.	Antimon i njegovi spojevi
33.	Esteri nitratne kiseline
34.	Encefalopatije uzrokovane organskim otapalima koja nisu navedena u drugim zaglavljima
35.	Polineuropatije uzrokovane organskim otapalima koja nisu navedena u drugim zaglavljima

U Pravilniku je definirana i granična vrijednost izloženosti (GVI) kao prosječna koncentracija toksične tvari u zraku na mjestu rada, u zoni disanja radnika u odnosu na referentno razdoblje od osam sati, a iznad koje radnik ne bi smio biti izložen tijekom rada u punoj smjeni. Jedinice u kojima se izražava GVI su za plinovite tvari $\text{cm}^3 \text{m}^{-3}$ ili mL m^{-3} (ppm), u krutoj fazi mg m^{-3} , a koncentracije vlakna se mjere kao broj vlakana cm^{-3} .

Definirana je i kratkotrajna granična vrijednost izloženosti (KGVI) kao maksimalna koncentracija tvari kojoj radnik može biti izložen najviše 15 minuta i to najviše četiri puta tijekom svoje smjene, a između dviju izloženosti mora proći najmanje 60 minuta. Jedinice u kojima se izražava KGVI su iste kao i za GVI.

U tablicama su navedeni i identifikacijski brojevi CAS, EC i UN koji su karakteristični za svaku od navedenih toksičnih tvari.

CAS broj je identifikacijski broj^{131,132} koji je dodijeljen svakoj pojedinačnoj tvari koja je objavljena u znanstvenoj literaturi i unesena u CAS registar (engl. Chemical Abstract Service, CAS).

EC ili EZ broj je službeni broj tvari u Europskoj uniji, a može se pronaći u Europskom popisu postojećih trgovačkih kemijskih tvari¹³² (engl. *European Inventory of Existing Commercial chemical Substances*, EINECS) kao i na europskom popisu novih tvari ELINCS (engl. *European List of Notified Commercial Chemical Substances*, ELINCS).

UN brojevi (brojevi Ujedinjenih naroda) su četveroznamenasti identifikacijski brojevi koji se dodjeljuju opasnim (toksičnim, zapaljivim, eksplozivnim itd.) tvarima i predmetima i koriste pri označavanju tih tvari i predmeta.

5.7.2.1 Akrlonitril

Akrlonitril, relativne molekulske mase 53.1, vrelišta $77\text{ }^\circ\text{C}$, tališta $-84\text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $0,806\text{ g cm}^{-3}$, topljivosti u vodi $7\text{ g }100\text{ g}^{-1}$ ($20\text{ }^\circ\text{C}$), je bezbojna, hlapljiva tekućina oštrog mirisa nalik na luk koja se može prikazati formulom $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}$ ili $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$ ili $\text{H}_2\text{C}(\text{CH})\text{CN}$. Koristi se u industriji za proizvodnju gume, smola, plastike, elastomera i sintetičkih vlakana te za proizvodnju karbonskih vlakana koja se koriste u zrakoplovnoj i vojnoj industriji.

Na sobnoj temperaturi sa zrakom tvori zapaljive, eksplozivne i toksične smjese. U vodi je slabo topljiv za razliku od velikog broja organskih otapala.

Inhalacija je najčešći put unosa para akrilonitrila u organizam i lako se apsorbiraju kroz pluća. Miris akrilonitrila ne daje adekvatno upozorenje o opasnim koncentracijama jer je prilagodba na osjet mirisa za akrilonitril vrlo brza pa se nakon kratkog vremena više ne osjeća u zraku. Mirisni prag akrilonitrila, tj. njegova najniža koncentracija u jedinici volumena zraka koju čovjek osjeti, je oko 10 puta veći od dopuštene granice izloženosti, tako da radnici mogu biti pretjerano izloženi akrilonitrilu, a da nisu svjesni njegove prisutnosti¹³³.

Djeca izložena istoj razini akrilonitrilne pare kao odrasli mogu primiti veću dozu jer imaju relativno veću površinu pluća u odnosu na tjelesnu težinu. Akrlonitril je teži od zraka i izlaganje može dovesti do gušenja u slabo ventiliranim, zatvorenim ili niskim područjima.

Kemijska tvar			
1.	Akrilonitril		
	(cijanoetilen / 2-propenonitril / vinil-cijanid / CH ₂ = CHCN)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	107 – 13 – 1	1093	203 – 466 – 5
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
2	4,4		

Perkutano izlaganje parama akrilonitrila može uzrokovati iritaciju kože i očiju, a prskanje i ulazak kapljica u oko može rezultirati ozljedom rožnice. Ukoliko se akrilonitril apsorbira kroz neozlijeđenu kožu, može doći do sistemskog otrovanja, dok dugotrajan kontakt s ovom tekućinom može uzrokovati stvaranje mjehurića i opekline, slično toplinskim opeklinama drugog stupnja¹³⁴.

Djeca su osjetljivija na izloženost akrilonitrilu putem kože jer se tvari brže apsorbiraju s obzirom da je veći omjer površine i težine tijela kod djece nego kod odraslih.

Izlaganje akrilonitrilu ima za posljedicu iritaciju sluznice i glavobolju, mučninu, vrtoglavicu, oslabljenu prosudbu, otežano disanje, slabost udova, cijanozu, konvulzije i kolaps. U slučaju akutnog trovanja ingestijom može doći do sistemskog otrovanja sa smrtnim posljedicama. Pretpostavlja se da je akrilonitril kancerogen i može biti povezan s povećanim rizikom od razvoja raka pluća i prostate.

5.7.2.2 Arsen ili njegovi spojevi

Arsen se ubraja u polumetale ili metaloide, čija relativna atomska masa iznosi 74,92, talište mu je na 817°C, gustoća 5,7 g cm⁻³, a sublimira pri 613°C i nije topljiv u vodi. Raširen je u prirodi i pojavljuje se u tri alotropske modifikacije: *sivi arsen* nalazi se u prirodi, krt je i metalnoga sjaja, provodi električnu struju; *žuti arsen* dobiva se naglim hlađenjem arsenovih

para, mekan je poput voska, nepostojan, ne vodi električnu struju te *amorfni arsen* koji nastaje kondenzacijom arsenovih para na temperaturi 100 do 200 °C, tvrd je i crna sjaja.

Kemijska tvar			
2.	Arsen ili njegovi spojevi		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(As) 7440 – 38 – 2 (As ₂ O ₃) 1327 – 53 – 3 (As ₂ O ₅) 1303 – 28 – 2 (H ₃ AsO ₄) 7778 – 39 – 4 (AsH ₃) 7784 – 42 – 1	(As) 1558 (As ₂ O ₃) 1561 (As ₂ O ₅) 1559 (H ₃ AsO ₄) 1553 (AsH ₃) 2188	(As) 231 – 148 – 6 (As ₂ O ₃) 215 – 481 – 4 (As ₂ O ₅) 215 – 116 – 9 (H ₃ AsO ₄) 231 – 901 – 9 (AsH ₃) 232 – 066 – 3
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,1		
	0,1		
	0,1		
	0,1		
0,05	0,16		

Većina arsenovih spojeva jaki su otrovi, pa je tako npr. spoj arsena s vodikom, *arsin*, AsH₃, izvanredno otrovan plin, a nastaje često pri radu sa sirovinama koje sadrže arsen. Arsenov (III) oksid, As₂O₃, bijeli je prah bez mirisa, slatkasta okusa, slabo topljiv u vodi, jak otrov, služi za pripremu drugih arsenovih spojeva, koristi se i u medicini, u bojadisarstvu, za konzerviranje drva i kože, itd.

Otrovna arsenasta kiselina, H₃AsO₄, služi u bojadisarstvu i za pripremu arsenovih organskih preparata, a njezine soli, arsenati, rabe se u bojadisarstvu, za konzerviranje drva i uništavanje štetočina.

Arsenovi spojevi obično se klasificiraju prema njihovoj kemijskoj građi na trovalentne i peterovalentne, na anorganske i organske, na krute, tekuće i plinovite. Peterovalentni se smatraju manje otrovnim od trovalentnih, premda je za neke peterovalentne spojeve utvrđeno djelovanje tek nakon što se biotransformiraju u trovalentne. Anorganski arsenovi spojevi vrlo su otrovni za svaku živu stanicu dok su organski, manje otrovni za čovjeka.

Tekući arsenovi spojevi rabe se isključivo u industriji bojnih otrova. Arsenov triklorid (AsCl_3) je bezbojna uljna tekućina koja na zraku hidrolizira na HCl i As_2O_3 i služi za proizvodnju bojnog otrova iz grupe plikavaca - *luizit*. Od plinovitih arsenovih spojeva najpoznatiji je arsenovodik ili arsin (AsH_3) za kojeg postoje brojni primjeri trovanja u metalurškoj industriji¹³⁵.

Iako arsen nije esencijalni element u ljudskom organizmu, on se, zbog svoje raširenosti u prirodi, neprekidno ingestijom unosi u organizam (voda, proizvodi) i to u vrlo malim količinama. Iz gastrointestinalnog sustava se vrlo dobro apsorbira. Apsorpcija arsena je vrlo dobra i putem respiratornog sustava, dok mu je perkutana apsorpcija puno slabija.

Otrovanje arsenom može biti perakutno, akutno i kronično, može biti lokalno i unos u organizam se može dogoditi inhalacijom i ingestijom. Razvoj i pojava simptoma otrovanja arsenom ovisi o unesenoj količini, o tome je li unošenje jednokratno ili ponavljano, obujmu apsorpcije, metabolizmu i načinu izlučivanja iz organizma. Kod profesionalne izloženosti arsenu obično se javljaju promjene lokalnog karaktera na koži, iako se unos može odvijati i inhalacijom arsenovih spojeva.

Naime, akutno trovanje arsenom dovodi do promjena u središnjem živčanom sustavu, gastrointestinalnom i respiratornom sustavu kao i na koži, može izazvati komu, a u koncentraciji od 7-18 g L^{-1} dovodi do smrti. Kronično trovanje arsenom, manifestira se općom mišićnom slabošću, gubitkom apetita, mučninom i promjenama na koži. Pri trovanju kože pojavljuju se znakovi hiperpigmentacije kože, zadebljanja gornjeg sloja kože (*hiperkeratoza*), upalom perifernih živaca (*polineuritis*). Kronična trovanja arsenom se uglavnom javljaju kod visoke profesionalne izloženosti arsenu ili kod stanovništva koje dugo koristi vodu za piće sa visokim koncentracijama arsena.

Arsen u organizmu čovjeka može poprimiti i druge oblike štetnih učinaka na zdravlje kao što je jedna vrsta diabetesa s karakterističnom trajnom hiperglikemijom i nizom drugih poremećaja (komplikacije s očima, bubrezima, živcima i krvnim žilama). Pri koncentraciji arsena u vodi za piće višoj od 100 g L^{-1} , arsen uzrokuje ishemiju srca, povišeni krvni tlak ili karcinom kože, pluća i unutrašnjih organa (mokraćnog mjehura, bubrega, jetre)¹³⁶.

5.7.2.3 Berilij ili njegovi spojevi

Berilij je lagan sivi metal relativne atomske mase 9, gustoće 1,86 g cm^{-3} , tališta 1285 °C, vrelišta > 2400 °C. Zahvaljujući svojoj niskoj gustoći i razmjerno visokom talištu, berilij pokazuje mnoge prednosti u usporedbi s drugim lakim metalima, no zbog visoke cijene upotrebljava se ograničeno kao npr. u toplinskoj zaštiti svemirskih brodova, nuklearnim reaktorima, rendgenskoj tehnici zbog propuštanja rendgenskog zračenja i sl. Berilij i njegovi spojevi, u kojima je dvovalentan, su otrovni. Berilijev oksid, BeO , upotrebljava se u nuklearnoj tehnici, kao vatrostalni materijal i u proizvodnji fluorescentnih svjetiljaka.

Čestice berilija nastale u procesima drobljenja rude i izgaranje ugljena ili nafte, u atmosferu bivaju emitirane u obliku berilijevog oksida, a njihova krupnoća je obično $<2,5 \mu\text{m}$. Kako je čovjek izložen utjecaju velikog broja različitih onečišćujućih tvari iz zraka, tako i čestice BeO, nažalost, ugrožavaju zdravlje čovjeka na svoj vrlo specifičan način.

Kemijska tvar			
3.	Berilij ili njegovi spojevi		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(Be) 7440 – 41 – 7 (BeO) 1304 – 56 – 9	(Be) 1568 (BeO) 1566	(Be) 231 – 150 – 7 (BeO) 215 – 133 – 1
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
	0,002		
	0,002		

Naime, opća populacija je svakodnevno izložena utjecaju berilija udisanjem onečišćenog zraka, uzimanjem vode za piće i hrane, te nenamjernim unosom prašine.

Prema podacima Američke agencije za zaštitu okoliša (engl. *United States Environmental Protection Agency*, US EPA) ukupni dnevni unos berilija¹³⁷ iznosi 423 ng, od čega se najveći dio odnosi na hranu i vodu, a samo manji dio manji se odnosi na unos iz zraka ($1,6 \text{ ng dan}^{-1}$) i prašine ($1,2 \text{ ng dan}^{-1}$). Isti izvor, navodi i duhanski dim je također, još jedan potencijalni izvor izloženosti opće populacije beriliju gdje količine berilija po cigareti iznosi oko $0,5 \mu\text{g}$.

Kada je riječ o profesionalnoj izloženosti ljudskog organizma beriliju, tada na prvo mjesto dolaze emisije u zrak iz rudarstva i stacionarnih industrijskih izvora poput energetskih postrojenja na ugljen, tekuća naftna goriva, talionica, itd.).

Iako je inhalacija najčešći način unosa berilija kod profesionalno izloženih osoba, dostupni podaci o apsorpciji, raspodjeli i odlaganju inhaliranog berilija su vrlo oskudni ili apsorpciji inhalacijskog berilija. Čestice berilija koje u zrak dospijevaju termičkih iz procesa, nastale nukleacijom gdje se molekule plina spajaju ili pak kondenzacijom, gdje se molekule plina kondenziraju na čestici berilija, inhalacijom ulaze u respiratorni sustav gdje se i talože.

Na ovaj način se najviše apsorbiraju i raspodjeljuju topljive berilijeve soli, dok je apsorpcija slabo topljivih berilijevih spojeva (npr. berilijev oksid), mnogo sporija i manje značajna¹³⁷.

Na ovaj unesenog toksičnog berilija u organizam, jedan dio se transportira u gastrointestinalni trakt u koji se unosi i dio progutanog netopljivog materijala deponiranog u gornjem respiratornom traktu. Za razliku od inhalacije, gdje je značajan dio inhalirane doze ugrađen u kostur, koji čini krajnje mjesto pohrane berilija uz vrijeme poluraspada od 450 dana, apsorpcijom berilija unesenog ingestijom je manja od 1% jer većina ovako unesenog berilija prolazi kroz gastrointestinalni trakt neapsorbiran i izlučuje se fekalijama.

Perkutana apsorpcija berilija je također vrlo slaba, što je vjerojatno zbog činjenice što se berilij veže za sastojke epiderma (npr. nukleinske kiseline) ili se pak prevede u netopljivi berilijev spoj pri u uvjetima fiziološkog pH kože. Nakon apsorpcije inhalacijom, berilij se iz pluća raspodjeljuje u traheobronhijalne limfne čvorove i kostur, koji je krajnje mjesto odlaganja berilija.

Kao i inhalirani berilij, soli berilija koje se unose parenteralno, npr. ubrizgavanjem, također završavaju odložene u skeletnom sustavu. Za razliku od navedenog, berilij koji se unosi ingestijom, osim što se nakuplja uglavnom u kostima, nalazi se i u želucu, crijevima, jetri, bubrezima, slezeni, limfnim čvorovima i drugim mekim tkivima.

Apsorbirani berilij se eliminira primarno u mokraći, dok se izlučivanje neapsorbiranog berilija primarno odvija putem fekalnog puta nakon izlaganja inhalacijom ili gutanjem berilija.

5.7.2.4 Ugljikov (II) oksid

Ugljikov (II) oksid ili ugljikov monoksid (CO) relativne molekulske mase 28,01, vrelišta -191°C , tališta -205°C , topljivosti u vodi $2,3 \text{ g } 100 \text{ g}^{-1}$ (20°C), je otrovan plin bez boje, okusa i mirisa. Ubraja se u skupinu kemijskih zagušljivaca i nastaje nepotpunim izgaranjem tvari koje sadrže ugljik (kruta, tekuća i plinska goriva) bez dovoljne količine kisika.

Nakon alkohola i nekih lijekova, otrovanje ugljikovim monoksidom vjerojatno je najčešće otrovanje koje se susreće u forenzičkoj toksikologiji. Najčešći izvori CO pri otrovanjima su otvorene vatre u kućama, automobili s nepravilnim ispušnim sustavom, talionice metala, kotlovnice, peći na drva i ugljen itd, a nastaje i izgaranjem prirodnih plinova metana i butana.

Ugljikov monoksid se smatra krvnim otrovom¹³⁸, što znači da udisanjem ovaj plin ulazi u pluća, a u krvi se u eritrocitima veže za hemoglobin jer je njegova sklonost vezanju s hemoglobinom oko 220 puta veća od sklonosti kisika vezivanju s hemoglobinom. Spajanjem ugljikova monoksida i hemoglobina nastaje karboksihemoglobin (COHb) koji u organizmu nema biološku aktivnost.

Kemijska tvar			
4.1	Ugljikov (II) oksid / monoksid / CO		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	630 – 08 – 0	1016	211 – 128 – 3
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
20 (30)	23 (35)	100 (200)	117 (232)

Na ovaj način se smanjuje kapacitet hemoglobina da u tkiva donosi kisik, a istovremeno se povećava izravan dovod štetne tvari kao što je ugljikov monoksid. Iako izraženost kliničkih simptoma nije u izravnoj korelaciji s koncentracijom karboksihemoglobina (COHb) u krvi, kod procjene ozbiljnosti otrovanja ugljikovim monoksidom i dalje se rutinski određuje koncentracija karboksihemoglobina kao najpouzdaniji pokazatelj ozbiljnosti akutnog otrovanja ugljikovim monoksidom.

Uobičajeni unos ugljikova monoksida ostvaruje se inhalacijom, a ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući koncentraciju plina u okolini, trajanje izlaganja i količini zraka koja dođe u područje alveola (alveolarna ventilacija). Od ukupne količine apsorbiranog ugljikovog monoksida, 80% do 90% se veže za hemoglobin. Uklanjanje ugljikova monoksida vrši se izdisanjem i ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući koncentraciju u krvi, plućnu ventilaciju, alveolarni protok krvi i sposobnost difuzije.

Poluživot COHb u sobnoj atmosferi je oko 5 sati, ali ako se otrovanoj osobi daje 100% kisika, vrijeme poluživota se može smanjiti na oko 1 do 1,5 sati, dok hiperbarična terapija kisikom može značajno smanjiti vrijeme poluraspada na manje od 30 minuta¹³⁹.

Ozbiljnost simptoma povezanih s toksičnošću ugljikovog monoksida varira ovisno o masenom udjelu saturacije/zasićenja karboksihemoglobina (COHb) u krvi i to na slijedeći način:

- < 10%: nema simptoma,
- 10% do 20%: glavobolja i dispneja,
- 20% do 30%: jače glavobolje s mučninom, povraćanjem, vrtoglavicom i poteškoćama u koncentraciji,
- 30% do 40%: umor, kratkotrajni gubitak svijesti, vizualni i slušni poremećaji, vrtoglavica i bol u prsima,

- 40% do 50%: ubrzani rad srca, kratkotrajni gubitak svijesti, napadaji i smanjen dotok krvi,
- 50% do 60%: koma, zastoj srca i oštećenje mozga,
- 70% ili više: moguća smrt.

Ugljikov monoksid se, osim za hemoglobin, veže i za mioglobin (rezervoar kisika mišićnih stanica), čime se tumače mišićna slabost, poremećena koordinacija pokreta i nemogućnost bijega s mjesta događaja, unatoč sačuvanoj svijesti. Simptomi ovise o koncentraciji CO u zraku, frekvenciji disanja, trajanju izloženosti, općem zdravstvenom stanju, dobi i spolu izložene osobe. Ukoliko trovanje s ugljikovim monoksidom ne završi smrću, oporavak je obično potpun. Treba napomenuti da veliko smanjenje kisika u stanicama i tkivu, može prouzročiti degenerativne promjene stanica mozga s trajnim oštećenjem nekih dijelova središnjeg živčanog sustava¹⁴⁰.

Posljedice izloženosti CO mogu biti akutna i kronična trovanja. Simptomi akutnog otrovanja su glavobolja, vrtoglavica, ubrzano i isprekidano disanje, zujanje u ušima, mučnina i titranje pred očima. Ne pruži li se odmah prva pomoć i otrovana osoba ne izvede na čisti zrak, nastupa koma i smrt. Ako se udiše zrak s velikom koncentracijom CO, smrt može nastati za 1-2 minute.

Kronično otrovanje može nastati tijekom dulje izloženosti niskim koncentracijama CO, a simptomi su glavobolja, vrtoglavica, opća slabost, brzo zamaranje, nesanica. Međutim, ponavljano izlaganje može rezultirati nastankom neuroloških simptoma, kao i pogoršanjem uslijed smanjenja dotoka krvi. U svakodnevnom životu, kronično je izlaganje najčešće uzrokovano pušenjem cigareta. Naime, ustanovljeno je da su kod aktivnog pušenja, ovisno o broju popušanih cigareta i duljini pušačkog staža, koncentracije COHb znatno povišene¹⁴¹, a u iznimnim slučajevima iznose i do 20 % COHb.

5.7.2.5 Fozgen

Fozgen je bezbojan plin relativne molekulske mase 98,9, vrelišta 8°C, tališta -128°C, gustoće 1,4 g cm⁻³, slabo topljiv u vodi. Pri niskim koncentracijama miris mu je sličan mirisu zelenog kukuruza ili novoga pokošenog sijena, a u visokim koncentracijama, njegov miris može biti oštar i izaziva gušenje. Topljiv je u većini tekućih ugljikovodika, a na tržište se isporučuje kao stlačeni ukapljeni plin. Velike količine fozgena treba čuvati u suhoj, hladnoj, dobro prozračenoj i prostoriji otpornoj na požare.

Fozgen se dobiva reakcijom ugljikova monoksida i klora. Služi u organskoj sintezi kao sredstvo za kloriranje, u industriji kao sirovina za dobivanje bojila, lijekova i polimernih materijala (poliuretana). Nažalost, u I. svjetskom ratu upotrebljavao se kao bojni otrov zagušljivac. Fozgen nastaje izgaranjem mnogih proizvoda za kućanstvo koji sadrže hlapljive organoklorove spojeve, pa stoga predstavlja opasnost od udisanja za žrtve požara i same vatrogasce.

Inhalacija je najčešći put ulaska fozgena u ljudski organizam. Udisanje niskih koncentracija fozgena u početku ne može uzrokovati nikakve znakove ili simptome ili simptomi mogu biti samo blaga iritacija dišnih putova poput suhoće i peckanja grla i slabi kašalj, koji mogu prestati s prestankom izlaganja organizma fozgenu tj. izlaskom iz zagađenog prostora. Naime, mirisni prag za fozgen je oko 0,1 do 1 ppm i 5 puta je veći od dopuštene granice izloženosti, tako da miris ne osigurava dovoljno upozorenje o njegovim opasnim koncentracijama u zraku¹⁴².

Kemijska tvar			
4.2	Fozgen		
	(karbonil diklorid / kloroformil klorid / ugljikov oksiklorid / COCl_2)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	75 – 44 – 5	1076	200 – 870 – 3
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
0,02	0,08	0,1	0,4

Ako se, zbog ovoga, izloženost organizma fozgenu nastavi, nakon intervala od 30 minuta do 48 sati u kojem nije bilo pojave simptoma otrovanja, kod ljudi koji imaju teška plućna oštećenja, može se razviti progresivni plućni edem uz pojavu plitkog i ubrzanog disanja, cijanoze, te bolnog kašlja uz velike količine bijele ili žućkaste tekućine/sluzi. Otežano disanje, tijekom kojeg su prisutni abnormalni zvukovi u prsima popraćeno povećanom boli i strahom, dolazi i do nedovoljne snabdjevenosti arterijske krvi kisikom, pa se mogu nastupiti kardiovaskularne poteškoće pa čak i smrt.

Akutno ali kratkotrajno izlaganje visokim koncentracijama fozgena, kao i ostalih toksičnih plinova nadražljivaca (klor, sumporni dioksid, klorovodik ili sumporovodik, dušični dioksid, ozon i amonijak) je karakteristično za industrijske nesreće, a posljedica je obično nastalih kvarova na plinovodima, ili se događa prilikom transporta tih plinova. Kod takvih otrovanja fozgenom, može se pojaviti kašalj, peckanje u očima i gornjim dišnim putovima, povećane produkcije sluzi u plućima, glavobolje, povraćanja, bolova u trbuhu, vrtoglavice i pospanosti. Nakon duže izloženosti može se pojaviti i edem pluća, a što potvrđuju i literaturni

podaci¹⁴³ nekih istraživanja u kojima je procijenjeno da 150-minutna izloženost fozgenu od 1,0 ppm (150 ppm min⁻¹) može imati za posljedicu otvoreni plućni edem.

Plinoviti fozgen ne šteti koži osim ako nije vlažna, jer reakcija vode s fozgenom stvara kloridnu kiselinu (HCl) koja izaziva štetne učinke na koži. Stoga se u kontaktu para fozgena s kožom, ukoliko je koža mokra ili vlažna, mogu pojaviti iritacija i crvenilo kože. Kontakt s tekućim fozgenom pod tlakom može uzrokovati korozivna oštećenja kože koje izgledaju poput ozeblina.

Istim mehanizmom fozgen djeluje na oči, gdje njegova koncentracija već od 1-2 ppm izaziva suženje očiju. Bilo je slučajeva kada visoke koncentracije para fozgena dođu u kontakt s očima, što izaziva ozbiljne posljedice poput zamagljivanja i perforacije rožnice i krvarenja, što može nastupiti i s odgodom. Gutanje fozgena nije vjerojatno jer je to plin na sobnoj temperaturi.

U slučajevima kronične izloženosti visokim koncentracijama fozgena pojavljuje se porast morbiditeta i mortaliteta od upale pluća, kronične upale bronhiola, uništavanje alveola i oštećenje plućne funkcije. Kronična izloženost niskim razinama fozgena može dovesti do kronične upale pluća (pneumonitisa), koji se može riješiti ili, ako se ne liječi, dovesti do plućnog edema pa čak i smrti¹⁴².

5.7.2.6 Cijanidna kiselina (cijanovodična kiselina)

Cijanidna kiselina - cijanovodična kiselina (HCN) je vodena otopina vodikovog cijanida kojeg se naziva i cijanovodik, a soli su joj cijanidi. Sam vodikov cijanid (HCN) je bezbojni, brzo djelujući, vrlo otrovni plin ili tekućina s mirisom gorkih badema relativne molekulske mase 27, vrelišta 26°C, tališta -13°C, gustoće (ukapljenog) 0,69 g cm⁻³, miješanjem s vodom tvori slabo kiselu otopinu cijanovodične kiseline HCN_(aq).

Topljiv je u alkoholu i vrlo slabo u eteru. Često se koristi kao intermedijer u procesima proizvodnje najlona, plastike i, danas sve rjeđe, fumiganata, tj sredstava za uništavanje različitih nametnika i štetočina.

Ovaj otrovni plin prvenstveno potječe iz antropogenih izvora iako se oslobađa i u procesima izgaranja biomase, vulkanskim erupcijama te prirodnim biogenim procesima kod viših biljaka, bakterija i gljivica. Vodikov cijanid je i sastavni dio duhanskog dima, a često je prisutan u požarima i to u visokim koncentracijama i to zbog izgaranja organskih tvari koje sadržavaju dušik (vuna, svila, najlon, akrili, a osobito poliuretan).

Vodikov cijanid je jedan od najbrže djelujućih među svim poznatim otrovima. Apsorpcija se odvija svim putovima, a mehanizam djelovanja je inhibicija staničnog disanja. Stoga su dišni, središnji živčani i kardiovaskularni sustavi primarni ciljevi akutne izloženosti.

Kemijska tvar			
5.1	Cijanidna ili cijanovodična kiselina / HCN		
	(vodikov cijanid, hidrocijanska kiselina, Pruska kiselina, Ciklon B)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	74 – 90 – 8	1051	200 – 821 – 6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
0,9	1,0	4,5	5

On se lako apsorbira iz pluća, a simptomi trovanja se pojavljuju unutar nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Mirisni prag vodikovog cijanida iznosi 0,5-10 ppm i ne pruža adekvatno upozorenje o opasnim koncentracijama jer je dopuštene kratkotrajna granična vrijednost izloženosti ovom plinu svega 4,5 ppm. Ovdje je važno napomenuti i činjenicu da je sama percepcija mirisa genetska osobina te 20-40% opće populacije uopće ne može otkriti vodikov cijanid^{144,145}.

Akutna izloženost cijanovodiku ima za posljedicu štetne učinke na središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav. Tipični znaci akutnog trovanja cijanovodikom uključuju ubrzano plitko disanje (*tahipneju*), glavobolju, vrtoglavicu, nedostatak koordinacije, slabi puls, srčane aritmije, povraćanje, konvulzije i komu.

Ovo obično prate i promjene koje mogu uključivati krvarenjem u dušniku, cerebralni i plućni edem, erozije želuca i moždanih krvarenja, itd.

Klinička slika akutnog otrovanja ovisi o koncentraciji HCN-a. Kod koncentracije 20 do 40 ppm (22 mg m⁻³ do 44 mg m⁻³) tijekom nekoliko sati mogu se pojaviti simptomi poput glavobolje, mučnine, povraćanja, osjećaja gušenja, ubranog rada srca, crvenila lica i vrata te poremećaja disanja. Izloženost koncentraciji od 100 do 240 ppm (110 mg m⁻³ do 265 mg m⁻³) tijekom 30 minuta ugrožava život tj. nastaje koma i depresija disanja, a pri još višim koncentracijama, od 200 do 480 ppm (221 mg m⁻³ do 530 mg m⁻³), nastupa smrt¹⁴⁶. Trenutačni letalni ishod nastupa kod izloženosti koncentraciji HCN od 3000 ppm (3,3 mg m⁻³).

Ukoliko do apsorpcije cijanovodika dođe putem kože ili oka, obično se javljaju iritacije ovih organa. Perkutana apsorpcija vodikovog cijanida je mnogo sporija od apsorpcije inhalacijom, a količina i brzina apsorpcije kroz ljudsku kožu ovise o količini vlage u koži i trajanju kontakta s kožom. Prosječna vrijednost LD₅₀ za perkutanu izloženost od 100 mg kg⁻¹ tje-

lesne težine procijenjena za ljude kreće od 7000 do 12 000 mg m⁻³ i smrtonosna je nakon 5-minutne izloženosti radnika sa osobnim respiratorima bez učinkovite zaštite kože¹⁴⁴.

Pušači i oni koji su izloženi duhanskom dimu čine podgrupu opće populacije koja može biti izložena povišenim razinama cijanovodika. Naime, pušači su, prema nekim istraživanjima, izloženi količini od 10–400 µg HCN po cigareti, dok su nepušači ili tzv. pasivni pušači izloženi dimu cigarete u količini od 0,06 do 108 µg HCN po cigareti¹⁴⁷. Dodatna potvrda ovome su i rezultati mjerenja razine tiocijanat iona (SCN⁻) kao primarnog metabolita HCN-a u serumu i mokraći pušača. Utvrđeno je koncentracija ovog metabolita općenito oko dva do pet puta veće kod pušača u odnosu na nepušače, što ukazuje na značajno povišenu izloženost cijanovodiku iz duhanskog dima.

Tijelo ima nekoliko mehanizama za učinkovitu detoksikaciju cijanida. Većina cijanida reagira s tiosulfat ionom kako bi proizvela tiocijanat koji se zatim izlučuje urinom tijekom nekoliko dana. Iako je tiocijanat otprilike sedam puta manje toksičan od cijanida, povećane koncentracije tiocijanata u tijelu kao posljedica kronične izloženosti cijanidu, mogu štetno utjecati na štitnjaču.

Neki od dostupnih antidota za trovanje cijanidom iskorištavaju ove prirodne mehanizme detoksikacije, pa se tako npr. natrijev tiosulfat (Na₂S₂O₃ · 5 H₂O – koristi se i kao purgativ) daje kao antidot intravenozno, pri čemu dolazi do transformacije cijanida u tiocijanat.

Cijanovodik se ne akumulira niti se njegova koncentracija uvećava procesom tzv. biomagnifikacije, pa se čini da kronična izloženost subletalnim koncentracijama cijanida ne dovodi do akutne toksičnosti. Međutim, kronično trovanje cijanidom opaženo je kod pojedinaца čija dijeta uključuje značajne količine cijanogenih biljaka kao što je kasava ili manioka (lat. *Manihot utilissima*), a što može dovesti do pojave štetnih učinaka (oštećenja vidnog živca, povišenim krvnim tlakom, gušenjem i smanjenom funkcijom štitnjače).

Nema dokaza da kronična izloženost cijanovodiku ima teratogene, mutagene ili kancerogene učinke¹⁴⁷.

5.7.2.7 Cijanidi i njihovi spojevi

Cijanidi, opće formule Me – C ≡ N, su soli cijanovodične kiseline od kojih su najpoznatiji natrijev i kalijev cijanid (NaCN i KCN), a od zemnoalkalijskih je kalcijev cijanid Ca (CN)₂, tablica 9. To su krute kristalne higroskopne soli koje se široko koriste u brojnim industrijskim procesima, uključujući rudarstvo, metalurgiju, proizvodnju anorganskih i organskih kemikalija, tiskarsku i fotografsku industriju itd.

Primjena cijanida u industrijskim procesima njihov je glavni izvor cijanida u okolišu, no ne smije se zanemariti činjenica da su cijanogeni spojevi, koji se u tijelu pretvaraju u cijanid, javljaju u prirodi i to u mnogim namirnicama kao što su gljive, alge, brokula, kelj, soja, kava u zrnju, sjemenke gorušice, slatki krumpir, špinat, kupus, repa, cvjetača, proso, heljda,

grah, kupine, češnjak, bademi, orasi, mliječni proizvodi, velik broj sjemenki sadrže male količine cijanida, itd.

Dostupni podaci pokazuju da se cijanidi brzo i opsežno apsorbiraju u organizmu, bez obzira na način njihovog unosa (inhalacija, ingestija, perkutano), iako su kvantitativni podaci o postotku ili opsegu apsorpcije ograničeni.

Cijanidne soli, uključujući kalijev cijanid (KCN) i natrijev cijanid (NaCN), u gastrointestinalnom sustavu, a zbog prisutnosti jake kloridne kiseline, brzo disociraju i cijanidna skupina iz molekule soli pređe u ne ionizirani oblik slabe cijanovodične kiseline HCN.

Prema tome, u uvjetima relativno jake kiselosti (pH oko 2) želuca i donjeg gastrointestinalnog trakta, HCN i disocirane natrijeve i kalijeve soli su uglavnom prisutne kao HCN. Sukladno tome, ovi spojevi se vrlo brzo apsorbiraju i to vjerojatno pasivnom difuzijom kroz tanko crijevo.

Kemijska tvar			
5.2	Cijanidi i njihovi spojevi		
	(predstavnicima: natrijev cijanid, NaCN; kalijev cijanid, KCN; kalcijev cijanid, Ca(CN) ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(NaCN) 143 – 33 – 9 (KCN) 151 – 50 – 8 (Ca(CN) ₂) 592 – 01 – 8	(NaCN) 1689 (KCN) 1680 (Ca(CN) ₂) 1575	(NaCN) 205 – 599 – 4 (KCN) 205 – 792 – 3 (Ca(CN) ₂) 209 – 740 – 0
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	5		
	5		
	5		

Akutna otrovanja cijanidima su najčešće posljedica njihovog unosa u organizam ingestijom i to pri pokušajima samoubojstva i ubojstva uzimanjem natrijevog ili kalijevog cijanida ili pak slučajnim otrovanjima uslijed gutanja sjemenki marelica ili pretjeranog uživanja u bademima. Na temelju analiza sadržaja cijanida u tkivima i sadržaju gastrointestinalnog trakta procijenjeno je da je smrt nastupila nakon apsorpcije cijanovodika u prosjeku 1,4 mg kg⁻¹ tjelesne težina, a najniža apsorbirana smrtna doza bila je 0,54 mg kg⁻¹ tjelesne težine¹⁴⁴.

Nakon što se cijanidi unesu u organizam njihova raspodjela je brza i sveobuhvatna, a najviše razine cijanida se na kraju nađu u jetri, plućima, krvi i mozgu. Važno je napomenuti da kod otrovanja cijanidima nema nakupljanja cijanida u krvi ili tkivima nakon kronične ili ponavljane izloženosti. Od ukupne količine apsorbiranog cijanida, približno 80% se metabolizira u jetri i prevede u tiocijanat u te se izluči urinom.

Tablica 9. Fizikalna i kemijska svojstva cijanida¹⁴⁷

	Natrijev cijanid	Kalijev cijanid	Kalcijev cijanid
Relativna molekulska masa	49,01	65,11	92,11
Izgled	Bijeli kristalinični prah	Bijele grudice ili kristalići	Bijeli prah
Kemijska formula	NaCN	KCN	Ca (CN) ₂
Vrelište, °C	1496	1625	Razlaže se na >350
Talište, °C	564	634	
Gustoća, g/cm ³	1,6	1,52	1,8
Topljivost	Voda, etanol	Voda, etanol	Voda, etanol, slabe kiseline

Toksično djelovanje cijanida u organizmu najviše oštećuje kardiovaskularni, respiratorni i središnji živčani sustav iako niti endokrini sustav (štitnjača) nije pošteđen, posebno u slučajevima dugoročne izloženosti.

U slučajevima teških akutnih otrovanja mogu se pojaviti i neuropsihijatrijske manifestacije pa čak i Parkinsonova bolest, a kod dugotrajne izloženosti nižim koncentracijama cijanida u radnim uvjetima, može doći do pojave različitih simptoma koji se odnose na učinke središnjeg živčanog sustava^{144, 148,149}.

Intravenski i inhalacijski način unosa cijanida u organizam i njegova apsorpcija je puno brža i puno prije se pojavljuju simptomi otrovanja nego kod unosa ingestijom ili perkutano, jer i do difuzije cijanida u krvotok dolazi puno brže u prva dva načina.

Srednja letalna doza kalijevog cijanida je približno 2 mg kg⁻¹ tjelesne težine, a njegova smrtna se doza procjenjuje se na 200 do 300 mg za odraslu osobu, međutim, postoje slučajevi kada su ljudi preživjeli ingestiju 1 g KCN-a. Razina cijanida u krvi oko 3 mg L⁻¹ i više izaziva smrt, a dok kod koncentracije od 2,5 mg L⁻¹ cijanida u krvi nastupa koma¹⁴⁹.

5.7.2.8 Izocijanati

Izocijanati su esteri izocijanske kiseline i čine obitelj visoko reaktivnih i relativno niskomolekularnih aromatskih i alifatskih spojeva. Obitelj je definirana izocijanatnom funkcionalnom skupinom ($R - N = C = O$). Većina komercijalnih izocijanata sadrži jednu izocijanatnu skupinu (tzv. mono-izocijanati) ili dvije izocijanatne skupine (di-izocijanati), vezane za alifatski ili aromatski dio.

Kemijska tvar			
5.3	Izocijanati		
	(predstavnici: toluen diizocijanat – TDI, metilen difenil diizocijanat – MDI, heksametilen diizocijanat – HDI, naftalen 1,5-diizocijanat – NDI, metil izocijanat – MIC)		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(TDI) 584 – 84 – 9 (MDI) 101 – 68 – 8 (HDI) 822 – 06 – 0 (NDI) 3173 – 72 – 6 (MIC) 624 – 83 – 9	(TDI) 2078 – (HDI) 2281 – (MIC) 2480	(TDI) 209 – 544 – 5 (MDI) 202 – 966 – 0 (HDI) 212 – 485 – 8 (NDI) 221 – 641 – 4 (MIC) 210 – 866 – 3
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	$mg\ m^{-3}$	ppm	$mg\ m^{-3}$
	0,02		0,07
	0,02		0,07
	0,02		0,07
		0,02	

Najčešći izocijanati koji su našli vrlo široku primjenu u industriji su toluen diizocijanat (TDI), metilen bifenil izocijanat (MDI), heksametilen diizocijanat (HDI), naftalen 1,5 – diizocijanat (NDI), metil izocijanat (MIC) i srodni izomeri, polimeri, dimeri i trimeri. Odluku se malim relativnim molekulskim masama (TDI – 174,2; MDI – 250,3; HDI – 168,2;

NDI – 210,19; MIC – 57,1). Vrelišta im se kreću od 39 do 314°C (TDI – 251°C, MDI – 314°C, HDI – 255°C, NDI – 167°C, MIC – 39°C), tališta od - 80 do 130°C (TDI – 22°C, MDI – 37°C, HDI – (-)67°C, NDI – 130°C, MIC – (-)80°C) i gustoće¹⁵⁰⁻¹⁵² od 0,6 do 1,42 g cm⁻³ (TDI – 1,2 g/cm³, MDI – 1,2 g cm⁻³, HDI – 1,05 g cm⁻³, NDI – 1,42 g cm⁻³, MIC – 0,96 g cm⁻³).

Izocijanati se široko primjenjuju u proizvodnji fleksibilnih i krutih pjena, vlakana, premaza kao što su boje i lakovi, te elastomera. Danas se sve više koriste i u automobilskoj industriji kao i izolacijski materijali za građevine. Poliuretanski proizvodi koji sadrže izocijanate razvijeni su za širok raspon maloprodajnih, komercijalnih i industrijskih namjena kao i za zaštitu cementa, drva, staklenih vlakana, čelika i aluminija, uključujući zaštitne premaze za čamce, temelje i palube.

Izocijanati se široko primjenjuju u proizvodnji fleksibilnih i krutih pjena, vlakana, premaza kao što su boje i lakovi, te elastomera. Danas se sve više koriste i u automobilskoj industriji kao i izolacijski materijali za građevine. Poliuretanski proizvodi koji sadrže izocijanate razvijeni su za širok raspon maloprodajnih, komercijalnih i industrijskih namjena kao i za zaštitu cementa, drva, staklenih vlakana, čelika i aluminija, uključujući zaštitne premaze za čamce, temelje i palube.

S obzirom na vrlo rasprostranjenu uporaba izocijanata, najčešće njihovom štetnom učinku su izloženi radnici u navedenim industrijama, a izlaganje izocijanatima se općenito događa putem inhalacije i / ili dermalnih putova. Ovisno o vrsti izocijanata i načinu primjene, može postojati značajan potencijal izloženosti od bilo kojeg od ovih načina unosa u organizam.

Izlaganje organizma izocijanatima i njihov unos inhalacijom, može se dogoditi kada su izocijanati prisutni u zraku radnog okoliša, bilo kao para ili kao aerosol. U nekim slučajevima, izocijanati u zraku mogu biti prisutni u oba ova oblika istovremeno.

Para izocijanata obično nastaju u pasivnim procesima isparavanjem, koje se može povećavati pri njihovom zagrijavanju u tehnološkim procesima.

Tekući izocijanati su često vrlo viskozni na sobnoj temperaturi i obično se zagrijavaju kako bi im pomogli bolje strujanje, odnosno olakšali njihovo rukovanje i samim time povećali brzina stvaranja izocijanatnih para.

Aerosoli se mogu proizvesti namjerno i to nanošenjem izocijanata prskanjem, ili ne-namjerno kada se izocijanati mehanički miješaju ili snažno prelijevaju iz jedne posude u drugu. Međutim, količina nastalog aerosola na taj način će obično biti mnogo niža nego u postupcima prskanja. U procesima gdje se rukuje krutim izocijanatima, postoji mogućnost stvaranja njihove prašine.

Visoku kemijsku reaktivnost izocijanata koja određuje njihovu toksičnost potvrđuje i podatak da je izlaganje izocijanatima jedan od najčešćih uzroka profesionalne astme u razvijenim zemljama.

Osim toga, niske koncentracije izocijanata u zraku koje inhalacijom mogu uzrokovati akutno otrovanje, značajno su utjecale na donošenje propisa kojima se regulira proizvodnja izocijanata i proizvoda koji sadrže izocijanate kao i mjere zaštite ljudskog zdravlja od štetnih utjecaja ovih toksičnih spojeva iz radnog okoliša.

Ovo se posebno odnosi na koncentraciju izocijanata u zraku radnog okoliša u procesima rada i uporabe pjena na bazi poliuretana, kao i u slučajevima pojave izocijanata u zraku kao posljedice požara odnosno izgaranja građevinskih elemenata od poliuretanske pjene i sličnih materijala.

Većina izocijanata može se apsorbirati u tijelo inhalacijom, ingestijom i perkutano, iako je glavni način unosa izocijanatnih para ili aerosola u organizam - inhalacija. U dimnim plinovima koji nastaju pri požarima, izocijanati su klasificirani kao organski iritansi te iako nisu zagušljivi, pokazuju nepovoljan učinak na dišni sustav. Međutim, teško je odrediti utjecaj izocijanata u dimnim plinovima koji nastaju pri požarima na zdravlje ljudi jer su oni pomiješani s djelovanjem mnogih drugih, istovremeno nastalih, nadražujućih plinova, kao što su dušikov oksid i aldehidi koji također nastaju izgaranjem poliuretana¹⁵⁰. Iako relativno mali broj literaturnih podataka, ipak postoje i oni koji ukazuju na mogućnost da perkutana apsorpcija ovih toksičnih tvari može uzrokovati respiratorne smetnje kod ljudi¹⁵³.

Izocijanati su snažni iritansi i izazivaju štetne učinke na sluznicama očiju i gastrointestinalnog i respiratornog trakta, a mogu se manifestirati u obliku iritacije očiju, kongestije nosa, suhog ili upaljenog grla, kašlja, nedostatku daha, teškog disanja ili stezanja u prsima. Izravan kontakt s kožom također može uzrokovati izraženu upalu, a postoje i dokazi da inhalacijska i ingestijska izloženost izocijanatima mogu dovesti do alergijskih procesa, koji ponekad mogu imati i smrtne posljedice¹⁵⁴.

Iako metabolizam i toksikokinetika izocijanata nisu potpuno istraženi, do sada objavljeni literaturni podaci o rezultatima kliničkih studija provedenih na životinjama i ljudima, pokazali su da se izocijanata dospjeli u organizam inhalacijom ili perkutano, izlučuje iz organizma urinom¹⁵⁰.

5.7.2.9 Kadmij ili njegovi spojevi

Kadmij je mekan metal srebrnobijele boje i sjaja, relativne atomske mase 112,41, tališta 321 °C, gustoće 8,65 g cm⁻³, vrelišta 765 °C, nije topljiv u vodi, stabilan na sobnoj temperaturi, lako reagira s oksidirajućim kiselinama, ne reagira s lužinama. Obično se javlja u otpadnim plinovima termičkih procesa i pratitelj je cinka, a njegove pare su u zraku vrlo reaktivne i obično tvori kadmijev (II) oksid, CdO. Iz ovih razloga su kadmijeve pare vrlo često uzročnik akutnih profesionalnih trovanja koja znaju završiti i smrću.

Do sada još nije ustanovljeno da postoji bilo kakva biološka funkcija kadmija u ljudskom organizmu pa njegovo prisutnost u organizmu isključivo može imati samo toksične učinke. Iako se, u nekim uvjetima, manja količina kadmija apsorbirati i kroz kožu, glavni putovi njegovog ulaska u organizam su respiratorni i gastrointestinalni sustav.

U organizam se kadmij unosi ingestijom (povrće, riba, školjke, žitarice) i smatra se da se u organizam čovjeka dnevno prosječno unosi 10-40 µg kadmija, kako hranom, tako i vodom i zrakom²². Zanimljiv je podatak da jedna cigareta sadrži 1-2 µg kadmija, kojeg se od te količine oko 10% udahne, tj. 0,1-0,2 µg.

Kemijska tvar			
6.	Kadmij ili njegovi spojevi		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(Cd) 7440 – 43 – 9	(Cd) 2570	(Cd) 231 – 152 – 8
	(CdO) 1306 – 19 – 0	(CdO) 2570	(CdO) 215 – 146 – 2
	(CdF ₂) 7790 – 79 – 6	(CdF ₂) 2570	(CdF ₂) 232 – 222 – 0
	(CdCl ₂) 10108 – 64 – 2	(CdCl ₂) 2570	(CdCl ₂) 233 – 296 – 7
	(CdJ ₂) 7790 – 80 – 9	(CdJ ₂) 2570	(CdJ ₂) 232 – 223 – 6
(CdSO ₄) 10124 – 36 – 4	(CdSO ₄) 2570	(CdSO ₄) 233 – 331 – 6	
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,025		0,05
	0,025		
	0,025		
	0,025		
	0,025		
	0,025		

Sluznica probavnog trakta predstavlja prilično dobru barijeru za njegov ulaz u organizam i apsorpcija u prosijeku ne prelazi nekoliko postotaka od ukupno oralno unesene količine tog metala, dok se iz respiratornog trakta, apsorbira znatno više kadmija, pri čemu oblik, veličina čestica i opće stanje pluća ima vrlo važnu ulogu. Zbog toga se apsorpcija kreće u rasponu između 20 i 40% od ukupno inhaliranih čestica kadmija, dok apsorpcija kadmijevih para može biti veća¹⁵⁵ i od 60%.

Sudbina kadmija nakon njegovog ulaska u ljudski organizam ne ovisi bitno o putu kojim je unesen. Naime, neposredno po ulasku u organizam, kadmij se dijelom nalazi u plazmi iz koje vrlo brzo prelazi u krvne stanice. Pri njegovom transportu unutar organizma i raspodjeli po pojedinim organima, značajnu ulogu imaju proteini (metalotioneini) na koje se kadmij veže u svim tjelesnim tkivima¹⁵⁶.

Kada se govori o nakupljanju kadmija u organizmu, važno je napomenuti da se više od polovine njegove ukupne količine nalazi u jetri i bubrezima. U početku jetra ga sadrži znatno

više nego bubrezi, no s vremenom se njegova koncentracija u jetri smanjuje, a u bubrežima, povećava.

Do porasta koncentracije kadmija u bubrežima dolazi zbog oslobađanja metalotioneina iz jetre i drugih tkiva te cirkulacijom dospijevaju u bubrežni filtrat od kuda se reapsorbiraju i nakupljaju u bubrežima. Na ovaj način se u bubrežima može nakupiti i do 1/3 njegove ukupne količine u organizmu.

Ovo, naravno, dovodi o oštećenja bubrega koje su nerijetko posljedica profesionalnih oboljenja u vidu pojave njihove disfunkcije. U ovakvim slučajevima, koncentracija kadmija u urinu doseže vrijednosti i iznad $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$ kreatinina, što se smatra oštećenjem bubrega, a koncentracije kreatinina veće od $2,0 \mu\text{g g}^{-1}$ mogu uzrokovati njihovo veliko oštećenje¹⁵⁷. Od ostalih tkiva, iako manje nego u bubrežima i jetri, može se kadmija naći u gušterači, sluznici probavnog trakta i plućima, a vrlo malo u majčinom mlijeku, slini, noktima, dlaci i dr.

Profesionalno neeksponirani odrasli čovjek sadrži u čitavom tijelu oko 30 mg kadmija, od čega u bubrežima oko 10, a u jetri oko 5 mg, što znači da je prosječna koncentracija kadmija u jetri oko 1 ppm, a u bubrežima približno 50 ppm. U tim uvjetima koncentracija kadmija u krvi ne prelazi 10 ppm, dok dnevna količina izlučenog kadmija urinom nije veća od $0,5 \mu\text{g}$.

Izlučivanje kadmija iz ljudskog organizma je relativno slabo i dnevno se urinom izlučuje oko 0,02 % od ukupne količine u tijelu, dok se još manje izlučuje fekalijama²².

Iz ovih razloga kadmij ima dugo vrijeme poluraspada koje može biti od 7 do 30 godina^{22,155-157}. U tijelu čovjeka koji nije profesionalno izložen kadmiju, kadmija obično ima oko 30 mg, od čega se 50-75 % nalazi u bubrežima i jetri, manje u plućima, sluznici probavnog sustava i gušterači,

Akutna profesionalna trovanja kadmijem najčešće nastaju uslijed inhalacije para ili čestica kadmijevog oksida. Rani simptomi kod akutnog inhalacijskog trovanja kadmijem uključuju suho grlo, kašalj, glavobolju, vrtoglavicu i drhtavicu, a rjeđe mučninu i povraćanje. Patološke promjene na plućima uključuju opsežne edeme u prva 24 sata, a nakon nekoliko dana i trajna plućna oštećenja u obliku fibroza. Procjenjuje se, da kod inhalacijskog trovanja letalna doza kadmija za čovjeka ne prelazi $8,5 \text{ mg m}^{-3}$ kroz 5 sati, odnosno 5 mg m^{-3} kroz 8 sati ekspozicije¹⁵⁶.

Akutna oralna letalna doza za čovjeka nije točno određena, no smatra se, da je znatno viša od inhalacijske i da se kreće oko nekoliko stotina miligrama kadmija. U slučajevima unosa kadmija u organizam ingestijom, već nakon 15 do 30 minuta dolazi do pojave simptoma akutnog trovanja, među kojima dominiraju grčevi, mučnina s povraćanjem, proljev, opća slabost, te konačno i gubitak svijesti.

Kronična profesionalna trovanja kadmijem najčešće su uzrokovana dugotrajnom izloženosti inhalaciji relativno niskih koncentracija kadmijevih para i čestica kadmija. Glavno obilježje kroničnih toksičnih učinaka kadmija kod profesionalno eksponiranih ljudi su oštećenja pluća i poremećaji bubrežnih funkcija, premda su zabilježena i neka druga oštećenja, kao anemija, poremećaji u funkcijama jetre i promjene na kostima.

Iako ne postoje točni podaci o koncentracijama kadmija u zraku koje bi bile odgovorne za pojavu opisanih kroničnih promjena na plućima, procjenjuje se da profesionalna ekspo-

zicija čak i manja od $0,1 \text{ mg m}^{-3}$ može biti opasna. Također se procjenjuje da poremećaji u bubrežnim funkcijama nastaju ukoliko koncentracija nakupljenog kadmija u bubrežima dosegne vrijednost od $200 \text{ } \mu\text{g g}^{-1}$ tkiva, što uzrokuje oštećenje bubrega.

5.7.2.10 Krom ili njegovi spojevi

Krom je sjajan, vrlo tvrd i krt metal čeličnosive boje, relativne atomske mase 51,99, gustoće $7,19 \text{ g cm}^{-3}$, tališta oko $1900 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta 2642°C . Kemijski je vrlo stabilan, nije topljiv u vodi, a pri sobnoj temperaturi ne oksidira ni na vlažnom zraku. Reagira s razrijeđenom kloridnom i sulfatnom kiselinom, za razliku od nitratne i zlatotopke koje ga samo pasiviraju tvoreći na površini zaštitni sloj kromova oksida.

Kemijska tvar			
7.	Krom ili njegovi spojevi		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(Cr) 7440 – 47 – 3	–	(Cr) 231 – 157 – 5
	(CrO ₃) 1333 – 82 – 0	(CrO ₃) 1463	(CrO ₃) 215 – 607 – 8
	(Cr ₈ O ₂₁) 24613 – 89 – 6	–	(Cr ₈ O ₂₁) 246 – 356 – 2
(CrO ₂ Cl ₂) 14977 – 61 – 8	(CrO ₂ Cl ₂) 1758	(Cr) 239 – 056 – 8	
(CrCl ₂) 10049 – 05 – 5	–	(Cr) 233 – 163 – 3	
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
	2		
	0,05		
	2		
	0,05		
	0,05		

U svojim spojevima, krom je uglavnom dvovalentan, trovalentan i šesterovalentan, i svi njegovi spojevi su obojeni. Većinom se koriste kao pigmenti i močila za boje, sredstva za štavljenje kože, u proizvodnji vodonepropusnih tkanina, kao korozijski inhibitori, elektroliti za kromiranje, katalizatori organskih procesa, itd. Među kromovim spojevima su najvažniji kromov (III) oksid, Cr_2O_3 , kromov (VI) oksid, CrO_3 , natrijev bikromat, $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, itd. Spojevi Cr^{6+} djeluju nadražujuće na kožu i dišni sustav i vrlo su otrovni.

Iako se Cr^{3+} smatra esencijalnim elementom koji pripada skupini elemenata u tragovima koje organizam treba u količini $< 100 \text{ mg dan}^{-1}$ za potrebe reguliranja metabolizma glukoze, neki kritičari dovode u pitanje njegovu važnost s obzirom da ne postoji jasna biološka svrha i uloga u organizmu, osim navedenog. U prilog ovoj teoriji ide i činjenica da u literaturi ne postoje rezultati istraživanja učinaka nedostatku Cr^{3+} i ne postoji priznata bolest koja se pripisuje takvom stanju, kao što postoji kod većine drugih esencijalnih elemenata (npr. osteoporoza povezana s nedostatkom kalcija, anemija zbog nedostatak željeza, itd.).

Najznačajniji izvori kroma u okolišu su emisija kroma ili njegovih spojeva iz industrijskih procesa kao što su proizvodnja predlegura željezo-krom (kromove ferolegure), čelika legiranih kromom uz koji se obično dodaju nikal i molibden, legura kroma i kobalta, galvanizacijskih postupaka kromiranja metalnih površina, postrojenja za štavljenje kože, proizvodnje kromovih soli kromata, proizvodnje kromovih pigmenata itd.

Osim ovih izvora kroma koji mogu imati štetan utjecaj na zdravlje čovjeka zbog unosa kroma inhalacijom, treba spomenuti unos kroma u organizam uzimanjem hrane i pitkom vodom koja sadrži krom. Nadalje, postoji mogućnost i perkutanog izlaganja kromu koje može nastati kontaktima s određenim potrošačkim proizvodima ili pak tlama kontaminiranim kromom. Najznačajnija ne profesionalna izloženost kroma je izlaganje ingestijom. Sadržaj kroma u živežnim namirnicama uvelike varira i ovisi o njihovoj obradi i pripremi. Općenito, većina svježih namirnica obično sadrži količine kroma¹⁵⁸ u rasponu od <10 do $1.300 \mu\text{g kg}^{-1}$.

Udisanje kromovih spojeva može osim na plućima, uzrokovati oštećenja i na ostalim dijelovima respiratornog trakta koje se mogu pojaviti u obliku upalnih promjene na larinksu (grkljanu), promjena na glasnicama, dušniku itd. Profesionalna izloženost kromu identificirana je kao važan čimbenik rizika za ljudski rak pluća.

Trovalentni krom slabo se apsorbira bilo kožom, dišnim ili probavnim sustavom, i smatra se da se unesen hranom samo 1 % apsorbira, dok se Cr^{6+} znatno bolje apsorbira, posebno u dišnim putovima. Najviše se raspodjeljuje u plućima, potom u jetri i bubrezima. U plućima gradskih stanovnika ima ga oko $7 \mu\text{g kg}^{-1}$ prema nekim podacima, manje u jetri i bubrezima.

Koncentracija u krvi raspodjeljuje se između eritrocita i plazme, a kreće se između $20\text{--}30 \mu\text{g L}^{-1}$, dok se u osoba profesionalno izloženih kromu, koncentracija u eritrocitima povećava²².

Nakon ulaska Cr^{6+} u organizam, u eritrocitima se reducira na netopljivi Cr^{3+} te se u njima zadržava i do 100-120 dana. Tako npr. od ukupne količine kroma u obliku kalijeva bikromata ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) koji je unesen ingestijom u organizam čovjeka, oko 80-90 % nalazi se u eritrocitima i to u trovalentnom stanju. Trovalentni krom se izlučuje urinom, ali i fekalijama, ukoliko je unesen inhalacijom.

Većina studija gastrointestinalne apsorpcije kroma u ljudi ukazala je da apsorpcijski udio kroma u odnosu na ukupnu količinu unesenu u organizam – dozu, iznosi <10%. Šesterovalentni krom se u želucu reducira na Cr^{3+} , što smanjuje apsorbiranu dozu u odnosu na ukupno uneseni Cr^{6+} . Apsorbirani krom se distribuira u gotovo sva tkiva, od kojih su najviše zaposjednuti bubrezi i jetra. Kostí su također mjesto gdje se odlaže veliki dio unesenog kroma što doprinosi dugom zadržavanju kroma u organizmu, prije no što se iz organizma izluči urinom, što je i njegov pretežiti put izlučivanja. Nakuplja se i u slezeni, nadbubrežnoj žlijezdi, krvnoj plazmi, koštanoj srži, itd¹⁵⁹.

Učinci spojeva kroma na zdravlje mogu varirati s obzirom na način izlaganja, s određenim učincima specifičnim za portal ulaska. Na primjer, respiratorni učinci povezani su s udisanjem spojeva kroma, ali ne s ingestijom i perkutanom izlaganjem, a gastrointestinalni učinci su prvenstveno povezani s ingestijom.

Primarni štetni učinci povezani s izlaganjem organizma spojevima Cr^{6+} su respiratorne, gastrointestinalne, imunološke, hematološke, reproduktivne i razvojne prirode, a mogu se pojaviti iritacije kože i oka zbog izravnog kontakta s kromom. Na temelju dostupnih podataka o dozi-odgovoru kod ljudi, najosjetljiviji nekarcinogeni učinci spojeva Cr^{6+} su respiratorne prirode (plućna iritacija i izmijenjena funkcija pluća), gastrointestinalne (iritacija, ulceracija i promjene na želucu i tankom crijevu), hematološke (anemija) i reproduktivne (učinci na muške reproduktivne organe).

Oštećenja kože nastala perkutanom izlaganjem mogu se podijeliti na alergijska i toksička¹⁶⁰. Učinci alergijske reakcije se obično nazivaju *kromatni dermatitis*, čime se očito ističe da su kromati, a ne elementarni krom, uzročnik štetnog učinka. Toksični učinak kromata na koži manifestira se u obliku tzv. *kromovog ulkusa* koji se stvara na koži, a to je i najčešća profesionalna bolest uzrokovana kromatima. Ulkusi mogu nastati bilo gdje na tijelu, ali obično su lokalizirani na šakama i na rukama, rjeđe na stopalima.

Za topljive kromate: kalijev kromat (K_2CrO_4), kalijev bikromat ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) i kromnu kiselinu (H_2CrO_4), smrtna doza²² iznosi 5 g. Kod profesionalne izloženosti organizma kromom inhalacijom, granična vrijednost izloženosti dvovalentnom i trovalentnom kromu iznosi $0,5 \text{ mg m}^{-3}$, dok za Cr^{6+} iznosi deset puta manje $0,05 \text{ mg m}^{-3}$.

5.7.2.11 Živa ili njeni spojevi

Elementarna živa je jedini metal koji se na sobnoj temperaturi nalazi u tekućem stanju. Srebrno bijele je boje, sjajne površine, relativne atomske mase 200,6, tališta $-38,87 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $356,57 \text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $13,53 \text{ g cm}^{-3}$, a od svih metala, izuzevši bizmut, najslabije provodi električnu struju. Njezina topljivost u vodi veća je od topljivosti ostalih metala, a dosta je topljiva i u organskim otapalima.

Kemijska tvar			
8.	Živa ili njeni spojevi		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(Hg) 7439 – 97 – 6 (HgO) 21908 – 53 – 2 (HgCl ₂) 7487 – 94 – 7	(Hg) 2809 (HgO) 1641 (HgCl ₂) 1624	(Hg) 231 – 106 – 7 (HgO) 244 – 654 – 7 (HgCl ₂) 231 – 299 – 8
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,02		
	0,02		
	0,02		

Elementarna živa se može u okolišu pojaviti iz prirodnih izvora kao što su erupcije vulkana, erozije tla te bakterijske razgradnje organskih živinih spojeva. Antropogeni izvori žive su spalionice komunalnog otpada, ložišta na fosilna goriva, talionice žive, pogoni elektrolize gdje se koriste živine elektrode, itd.

Sama činjenica da je metalna živa u tekućem obliku i da isparava pri sobnoj temperaturi, čini je otrovnijom od bilo kojeg drugog teškog metala. Živa se u vrlo sitnim kapljicama miješa s prašinom i tako prodire u različite porozne materijale, kao što su crjepovi, opeke, drvo, i sl. Živine pare vrlo su otrovne, a također i živini spojevi topljivi u vodi, gdje mikroorganizmi anorgansku živu pretvaraju u organsku tzv. metilnu i/ili etilnu živu, koja se veže uz molekule bjelančevina i nakuplja u organizmu.

Otrovanje živom bilo je poznato kao profesionalna i kronična bolest zbog trajne izloženosti živinim parama ili spojevima u rudnicima i industriji za proizvodnju i preradu žive.

Ovakav način, tj nakupljanje živinih organometalnih spojeva i njihovo metaboliziranje u biosferi, nažalost, vrlo dobro ilustrira najpoznatiji slučaj masovnog otrovanja organometalnim spojevima žive koji se dogodio 50-ih godina prošlog stoljeća u zaljevu Minamata, u Japanu ^{43,161}. Navedeno masovno trovanje živom i danas služi kao jedan od glavnih primjera kako posljedice čovjekove nebrige za okoliš mogu biti štetne i ogromne.

Najveća neprofesionalna izloženost ljudi živi uzrokovana je ispuštanjem žive iz, nekada obimno korištenog, zubnog amalgama i konzumiranjem živom kontaminirane ribe. Do profesionalne izloženost živi dolazi udisanjem živinih para i prašine koja sadrži živu.

Iako je zbog velike otrovnosti žive, ona izbačena iz upotrebe gdje god je to moguće, ipak, još uvijek se bilježe profesionalna trovanja živom (proizvodnja i primjena živinih organskih spojeva kao fungicida (zemlje trećeg svijeta). U zraku radnog okoliša, najviše dopuštena izloženost anorganskoj živi²² tijekom 8 sati iznosi $0,05 \text{ mg m}^{-3}$, što odgovara neprofesionalnoj izloženosti od $0,015 \text{ mg m}^{-3}$ tijekom 24 sata. Za profesionalnu izloženost alkilnoj živi najviša dopuštena izloženost tijekom 8 sati iznosi $0,01 \text{ mg m}^{-3}$. U pogledu metabolizma žive i njene otrovnosti, treba razlikovati otrovanje elementarnom, anorganskom i organskom živom.

Elementarna ili metalna živa (Hg^0) u organizam dospjeva inhalacijom i to najvećim dijelom razgradnjom amalgama (80%), inhalacijom metalne žive (7-10%) i najmanje perkutanim unosom (oko 1%).

Od Približno 80% metalnih živinih isparenja iz amalgama apsorbira se inhalacijom, u usporedbi s oko 7 do 10% apsorpcije unesene metalne žive i oko 1% apsorpcije metalne žive kroz kontakt s kožom¹⁶². Ciljni organ za udisanje živine pare je prvenstveno mozak. Naime, prilikom ulaska u tijelo, živine pare imaju veliki afinitet vezanja za aminokiseline, te se na taj način i transportiraju u mozak. Metalna živa lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru te djeluje izrazito neurotoksično pa je naročito važno izbjeći izloženost u prenatalno doba i u doba razvoja neurološkog sustava.

Osim mozga, metalna živa se također taloži u štitnjači, dojka, srčanom mišiću, mišićima, nadbubrežnim žlijezdama, jetri, bubrežima, koži, znojnim žlijezdama, gušterači, plućima, žlijezdama slinovnica, testisima i prostati te može biti povezana s disfunkcijom tih organa. Anorganski i organski živini spojevi se izlučuju u mlijeko, pa predstavljaju i potencijalnu opasnost za djecu tijekom dojenja.

Apsorbirana metalna živa se nakon biotransformacije u velikoj mjeri izlučuje u obliku dvovalentne žive (Hg^{2+}). Poluvremena izlučivanja metalne žive i (Hg^{2+}) znatno variraju, ovisno o organu u kojem se odlažu i oksidacijskom stanju, tako da se ta vremena kreću od nekoliko dana do nekoliko mjeseci, dok živa iz središnjeg živčanog sustava se izlučuje tek nakon nekoliko godina.

Anorganska metalna živa može dospjeti u tijelo kroz kožu utrljavanjem živinih masti, pri čemu je moguće istovremeno i živu inhalirati. Jedan od najpoznatijih spojeva dvovalentne žive je živin (II) klorid (HgCl_2) koji se je ranije koristio kao konzervans, u fotografskoj industriji, kozmetičkoj industriji, itd. Nakon ulaska u organizam, u početku se apsorbira samo oko 2% , iako se vjeruje da njegov nagrizajući učinak na crijevo može povećati propusnost za živu, a time i apsorpciju.

Kao i metalna živa, Hg^{2+} se u krvotoku veže na eritrocite ili metalotionein, a može biti i suspendirana u plazmi. Dvovalentna živa ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, ali se akumulira u placenti, fetalnim tkivima i plodnoj tekućini, što ju čini posebno opasnom za trudnice.

Izlučivanje Hg^{2+} uglavnom je putem urina i fekalija, iako se značajne količine mogu izlučivati i znojem, suzama, majčinim mlijekom i slinom. Poluvrijeme izlučivanja obično iznosi oko 42 dana za 80 % doze unesene u organizam ingestijom¹⁶².

Većina dostupnih podataka o organskim živinim spojevima odnosi se na metil živu, koja je glavni izvor izloženosti ljudi, a nalazi se prirodno u ribama i relativno je stabilna.

Poluvrijeme izlučivanja metil žive nakon njenog ulaska u organizam čovjeka je oko 70 dana, a pri čemu se gotovo 90% izlučuje fekalijama.

Nakon ulaska u organizam, živine pare mogu potencijalno ugroziti funkciju bilo kojeg organa, iako je glavni ciljni organ pare žive je mozak, i postoji niz podataka o oštećenjima funkcija perifernih živaca, funkcija bubrega, imunološkog sustava, endokrine i mišićne funkcije, te nekoliko vrsta dermatitisa.

Kronična izloženost klinički značajnim dozama živine pare obično uzrokuje neurološku disfunkciju. U početku se javljaju nespecifični simptomi kao što su slabost, umor, anoreksija, gubitak težine i gastrointestinalni poremećaji, dok se kod duže izloženosti javlja živini tremor (drhtavica). Mogu se javiti i ozbiljna promjena ponašanja, promjene osobnosti, emocionalna razdražljivost, gubitak pamćenja, nesanica, depresija, umor te u teškim slučajevima delirij i halucinacije.

Akutno trovanje živinim solima poput živinog (II) klorida (HgCl_2) uglavnom uzrokuje štetne učinke na gastrointestinalni trakt i bubrežima. Nakon ingestije, javljaju se bolovi u trbuhu, povraćanje s krvavim proljevom, a dolazi i do oštećenja sluznice crijeva. Kronično trovanje živinim solima je rijetko.

Trovanje živinim organskim spojevima posebno je opasno za trudnice jer prenatalno trovanje može izazvati oblik cerebralne paralize kod nerođenog djeteta. Manje prenatalne doze povezane su s kašnjenjima u razvoju i kognitivnim nedostacima .

5.7.2.12 Mangan ili njegovi spojevi

U elementarnome stanju mangan je teški metal srebrnosive boje, krhak, tvrd i otporan na trošenje, relativne atomske mase 54,9, gustoće $7,47 \text{ g cm}^{-3}$, tališta 1244 °C i vrelišta 1962 °C . Topljiv je u razrijeđenim kiselinama, a s kisikom izgara u svoj najpostojaniji oksid, manganov (II, III) oksid ($\text{MnO} \cdot \text{Mn}_2\text{O}_3$; Mn_3O_4), a na višim temperaturama spaja se s većinom nemetala.

S obzirom na činjenicu da se pojavljuje u pet valentnih stanja, mangan tvori niz različitih, uglavnom obojenih spojeva, od kojih samo desetak ima znatniju primjenu kao npr. manganov(II) sulfat ($\text{MnSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), koji se koristi u proizvodnji niza manganovih soli, pigmenata, fungicida te kao oplemenjivač tla siromašnog manganom.

Mangan se rabi i u proizvodnji legura (više od 90 % pri izradi čelika), od kojih su najpoznatije feromangan i silikomangan, zatim za izradu električnih otpornika, u industriji boja, staklarstvu itd.

Iako mangana ima u zraku i vodi urbanih naselja, u organizam se uglavnom unosi hranom (povrće, voćem, čajem itd. pri čemu se apsorbira obično manje od 5 % (prosječno 3-4 %) od unijete količine²¹.

Najotrovniji spojevi mangana su manganov (IV) oksid (MnO_2) i metilciklopentadienil manganov trikarbonil ($(\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_3)\text{Mn}(\text{CO})_3$ ili $\text{C}_9\text{H}_7\text{MnO}_3$, MMT).

Kemijska tvar			
9.	Mangan ili njegovi spojevi		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(Mn) 7439 – 96 – 5	—	(Mn) 231 – 105 – 1
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,2 U 0,05 R		

U – ukupna prašina, inhalabilne čestice

R – respirabilna prašina, frakcija koja udisanjem može doprijeti u pluća

Akutno trovanje manganom nastaje ingestijom manganovih soli ili inhalacijom para ili prašine manganova (IV) oksida i to najčešće u rudnicima mangana ili u talionicama mangana, kao i radnika izloženih visokoj koncentraciji mangana u prašini. Apsorpcija mangana inhalacijom ovisi o veličini čestica pa se tako samo fine čestice (<2,5 μm) talože u plućima i prelaze apsorpcijom u krvnu i limfnu cirkulaciju.

Pri ingestiji MMT može doći do oštećenje sluznice gastrointestinalnog sustava popraćeno krvarenjem, a nerijetko se javlja i pad krvnog tlaka te slabljenje cirkulacije krvi, oštećenje bubrežne funkcije, pojave konvulzija pa čak i komatouznog stanja. U akutnoj izloženosti manganu inhalacijom, može se razviti akutna iritacija dišnih putova i bakterijska superinfekcija.

Kronično trovanje manganom obično se javlja ingestijom mangana npr. pijenjem vode koja sadrži veće koncentracije mangana, a može dovesti do pojave drhtavice i smetnji u koordinaciji i kretanju. Kod kroničnog trovanja manganom inhalacijom, javljaju se simptomi poremećaja središnjeg živčanog sustava (*manganizam = parkinsonizam*), a posljedica su razvoja degenerativnih promjena zbog nakupljanja mangana u jetri, gušterači i hipofizi¹⁶³.

Najviše koncentracije Mn prisutne su u kostima, jetri, bubrežima, gušterači i nadbubrežnoj žlijezdi. Normalna koncentracija Mn u ljudskom tkivu je 1 mg/kg u kosti, 1,04 mg/kg u gušterači i 0,98 mg/kg u bubrežnoj kori. Mangan ne prolazi kroz metabolizam tj. apsorbira se i izlučuje iz organizma nepromijenjen pri čemu jetra kontrolira i održava normalnu količinu mangana odraslog organizma od oko 20 mg, a višak se iz žuči izlučuje u crijevo¹⁶⁴.

5.7.2.13 Nitratna kiselina

Nitratna ili dušična kiselina, HNO_3 , jedan od najvažnijih proizvoda kemijske industrije. U čistom stanju bezbojna tekućina relativne molekulske mase 63, vrelišta 121°C , tališta – $41,6^\circ\text{C}$, gustoće $1,52 \text{ g cm}^{-3}$, na zraku se dimi, a na svjetlu je žuta od dušikova oksida nastalih djelomičnom razgradnjom, s vodom se miješa u svim omjerima. Dušična kiselina je jako korozivna, jako oksidirajuća kiselina koja može postojati u zraku kao plin, para, magla, dim ili aerosol. Bezvodna, 100 % -tna nitratna kiselina nije stabilna na sobnoj temperaturi, a koncentrirana sadrži 69,2% HNO_3 i 30,8% vode. To je i sastav njezine azeotropne smjese, koja ima gustoću $1,41 \text{ g cm}^{-3}$ i vrije pri $121,8^\circ\text{C}$.

S obzirom na to da je nitratna kiselina kao jaka kiselina i jako oksidacijsko sredstvo, ona otapa u razrijeđenom ili koncentriranom stanju sve metale osim zlata, platine, iridija i rodija, ali se većina plemenitih metala, među njima i zlato, otapa u tzv. *zlatotopki* odnosno smjesi nitratne i kloridne kiseline.

Najveća primjena nitratne kiseline je u kemijskoj industriji gdje se koristi za proizvodnju soli i nekih drugih kiselina (sulfatne, arsenatne, oksalne, ftalne kiseline itd.) kao i spojeva poput trinitrofenola, trinitrotoluena, nitroglicerina, raznih boja, lijekova i sl.

Kemijska tvar			
10.1	Nitratna kiselina		
	(dušična kiselina / HNO_3)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	7697 – 37 – 2	2031	231 – 714 – 2
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
		1	2,6

Jedan od najznačajnijih neprofesionalnih načina trovanja ljudi s nitratnom kiselinom je inhaliranje dušikovitih oksida koji se pojavljuju u emisijama iz ranije spomenutih industrijskih procesa kemijske industrije, a u kontaktu s vlagom u zraku ili pak u kontaktu s vlagom respiratornog sustava tvore nitratnu kiselinu. Tako će, inhalirane kapljice nitratne kiseline biti zastavljene već u ustima i nosnim kanalima, a plin i para u gornjim dišnim putovima te dim i

aerosol u alveolarnom dijelu pluća. Pare nitratne kiseline mogu uzrokovati trenutnu iritaciju respiratornog trakta, bol i dispneju, nakon čega slijedi razdoblje oporavka koje može trajati nekoliko tjedana¹⁶⁵.

Toksičnost HNO_3 uglavnom je povezana s izrazito korozivnom prirodom ove jake kiseline koja brzo i odmah reagira s bilo kojim tkivom i izaziva učinke kao što su opekline kože, iritacija oka, kašljanje, dispneja i plućni edem. Odgođena toksičnost, vjerojatno kao rezultat razgradnje HNO_3 na druge dušikove okside, može uzrokovati methemoglobinemiju, ali za to još ne postoje znanstveni dokazi.

Respiratorni poremećaji, uključujući plućni edem, mogu se pojaviti nekoliko sati nakon akutne izloženosti i vjerojatno su povezani s upalom koja je posljedica stanične nekroze u tkivu pluća¹⁶⁶.

Općenito, učinci izloženosti ljudskog organizma nitratnoj kiselini, mogu varirati od blagih do vrlo ozbiljnih, ovisno o koncentraciji i vremenu izloženosti. Međutim, odnos između koncentracije izloženosti, trajanja i ozbiljnosti učinka do sada nije kvantificiran. Blagi učinci koji proizlaze iz izloženosti organizma nitratnoj kiselini uključuju privremenu nadražnost nosa i očiju, koji su uobičajeni odgovori na kiseline općenito. Udisanje aerosola ili para HNO_3 može uzrokovati ozbiljan edem i rezultirati smrću kod ljudi, ali koncentracije izloženosti povezane sa smrću su vrlo visoke.

5.7.2.14 Dušikovi oksidi

Pod pojmom *dušikovi oksidi*, podrazumijeva se niz spojeva dušika i kisika opće formule NO_x ($x = 0,5$ do 2) koji nastaju oksidacijom atmosferskoga dušika pri visokim temperaturama izgaranja (industrijski procesi, automobilski motori) ili pod utjecajem elektromagnetskog izboja (munje, kozmičke zrake). Osim dušikovog (I) oksida (N_2O), svi dušikovi oksidi (NO , NO_2 , N_2O_3 , N_2O_4 i N_2O_5), prisutni u atmosferi, u manjoj su ili većoj mjeri otrovni i nadražuju ljudske dišne organe.

Profesionalno trovanje dušikovim oksidima je u pravilu akutno trovanje, do kojeg dolazi inhalacijom, a nastaju pri svim procesima kao posljedica isparavanja dimeće nitratne kiseline ili pri njenom djelovanju na metale i organske tvari.

Dušikovi oksidi spadaju u grupu vrlo opasnih nadražljivaca i to baš iz razloga što imaju slabo nadražajno djelovanje na sluzokožu dišnih putova. Naime, nakon inhalacije, ne javlja se jak nadražajni kašalj i gušenje, kao kod inhalacije klora, amonijaka i drugih nadražljivaca, pa ne primoravaju ugroženog radnika da napusti prostoriju u kojoj se nalazi. Kako se, osim toga, zakašnjeni simptomi javljaju se tek nakon vremena od nekoliko sati, to se može dogoditi da radnik obilno udahne dušikov oksid, teško oboli i umre prije nego što se sazna o čemu se radi¹⁶⁷.

Sa toksikološkog stajališta i njihovog utjecaja na zdravlje, najveći značaj ima dušikov (IV) oksid, dok se svi drugi koji nakon nastanka u različitim procesima i dolaskom u zrak, odmah oksidiraju i prelaze u NO₂.

Kemijska tvar			
10.2	Dušikovi oksidi		
	(dušikov (II) oksid i dušikov (IV) dioksid, NO, NO ₂)		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(NO) 10102 – 43 – 9 (NO ₂) 10102 – 44 – 0	(NO) 1660 (NO ₂) 1067	(NO) 233 – 271 – 0 (NO ₂) 233 – 272 – 6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
2 (25) 0,5 (3)	2,5 (30) 0,96 (6)	1 (5)	1,91 (10)

Prema tome, sa stajališta mogućeg utjecaja dušikovitih oksida na zdravlje, najznačajniji je NO₂ koji u udahnut u visokim koncentracijama može izazvati upalu dišnih putova i smanjene plućne funkcije, čime se povećava osjetljivost na respiratorne infekcije. Treba napomenuti da dušikovi oksidi, kao i oksidi sumpora, imaju vrlo slično nadražujuće djelovanje na sluznicu dišnih organa i očiju. Dušikovi oksidi se vrlo brzo resorbiraju i već nakon 15 minuta od udisanja se počinju izlučivati mokraćom u obliku nitrata i nitrita.

Ovi oksidi se nakon resorpcije, mogu vezati za hemoglobin stvarajući methemoglobin¹⁶⁸ koji ne može prenositi kisik. Treba naglasiti da se danas dušikovi oksidi kao i nitriti i nitrati ubrajaju u grupu vodećih kancerogena pluća, želuca i mokraćnog mjehura. Kada su u pitanju posljedice za zdravlje treba reći da kod kratkoročne izloženosti dušikovom (IV) oksidu, a koja premašuje koncentraciju od 200 µg m⁻³, može nastupiti upala dišnih putova. Kod dugoročnog izlaganja NO₂ javljaju se obično simptomi bronhitisa kod astmatične djece, smanjenje funkcije pluća i slabljenje imuniteta.

5.7.2.15 Amonijak

Amonijak je bezbojan plin karakteristična neugodna mirisa i predstavlja najznačajniji spoj dušika koji ima vrlo široku upotrebu. Upotrebljava se za proizvodnju mineralnih gnojiva, amonijevih soli, nitratne kiseline, umjetnih boja, itd. Koristi se i u proizvodnji plastike, eksploziva, pesticida i drugih kemikalija, u prehrambenoj industriji, proizvodnji pića, tekstilnoj industriji, industriji kože, u proizvodnja lijekova itd.

Na sobnoj temperaturi, bezvodni amonijak je bezbojan, visoko nadražujući plin s oštrim zagušljivim mirisom, relativne molekulske mase 17, vrelišta -33°C i tališta -78°C . Bezvodni amonijak je higroskopan i lako se otapa u vodi pri čemu nastaje alkalna otopina amonijevog hidroksida. Plinoviti amonijak je vrlo opasan jer izaziva ozbiljne štetne učinke bez obzira da li je organizam izložen amonijaku kontaktom, inhalacijom ili ingestijom.

Amonijak stupa u interakciju odmah nakon dodira s raspoloživom vlagom u koži, očima, usnoj šupljini, respiratornom traktu, a osobito na površinama sluznice, pri čemu nastaje vrlo jaki amonijev hidroksid. Amonijev hidroksid uzrokuje nekrozu sluzničkog tkiva nakon čega slijede upalne promjene i daljnja oštećenja¹⁶⁹.

Kemijaska tvar			
10.3	Amonijak / NH₃		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(NH ₃) 7664 – 41 – 7 (NH ₄ Cl) 12125 – 02 – 9	(NH ₃) 1005 –	(NH ₃) 231 – 653 – 3 (NH ₄ Cl) 235 – 186 – 4
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
20	14	50	36
	10		20

S obzirom na to da je amonijak iritant i koroziv, izlaganje njegovim visokim koncentracijama u zraku dolazi do trenutnog oštećenja nosa, grla i respiratornog trakta, praćeno kašljem. Ovo može uzrokovati bronhijalni i alveolarni edem, te uništavanje dišnih putova. Udisanje nižih koncentracija amonijaka, može uzrokovati kašalj i lakši oblik iritacije nosa i grla.

Miris amonijaka u radnom okolišu, osigurava adekvatno rano upozorenje o njegovoj prisutnosti. Važno je napomenuti da amonijak također može uzrokovati i umirujući umor ili prilagodbu, što pak može dovesti do smanjenja svijesti o dugotrajnoj izloženosti pri niskim koncentracijama ovog štetnog plina.

Miris amonijaka se može detektirati na već u koncentraciji u radnom okolišu od 3–5 ppm, a kod osoba bez osobne zaštitne opreme doći će do iritacije dišnog sustava pri koncentraciji¹⁷⁰ od 50 ppm, a očiju kod 100 ppm.

Prema važećem Pravilniku¹²⁰, definirana je granična vrijednost izloženosti (GVI) za amonijak od 20 ppm kao njegova prosječna koncentracija u zraku na mjestu rada i to u zoni disanja, u odnosu na referentno razdoblje od osam sati, iznad koje radnik ne bi smio biti izložen tijekom rada u punoj smjeni. Istovremeno, kratkotrajna granična vrijednost izloženosti (KGVI) amonijaku tj. njegova maksimalna koncentracija kojoj radnik može biti izložen najviše 15 minuta i to najviše četiri puta tijekom svoje smjene, a između dviju izloženosti mora proći najmanje 60 minuta, iznosi 50 ppm.

Gutanje^{169, 170} vodenih otopina amonijaka (25-30%) koje se ponekad koriste kao industrijska sredstva za čišćenje, izazivaju oštećenje nagrizanje sluznice u ustima i grlu, a mogući su i ozbiljniji učinci poput opekline jednjaka i želuca, popraćene teškim bolovima u grlu, prsima i trbuhu. Može se pojaviti i perforacija jednjaka ili želuca uz povraćanje krvi. Nepostojanje oralnih opekline ne isključuje značajne ozljede jednjaka ili želuca. Razrijeđene vodene otopine amonijaka (npr. <5%) rijetko uzrokuju ozbiljne učinke-opekline, ali umjereno iritiraju.

U kontaktu kože ili očiju¹⁶⁹ s plinovitim amonijakom ili njegovom vodenom otopinom, također se mogu pojaviti štetni učinci i to u obliku ozbiljnih alkalnih korozivnih opekline. Pri ovome, stupanj ozljede ovisi o trajanju izlaganja i koncentraciji amonijaka ili njegove otopine. Čak i niske koncentracije amonijaka u zraku (100 ppm) mogu uzrokovati brzo nadraživanje očiju i nosa, dok više koncentracije mogu uzrokovati ozbiljne ozljede oka. Kontakt s koncentriranim vodenim otopinama amonijaka (25%), može uzrokovati ozbiljne korozivne ozljede, uključujući opekline kože, trajno oštećenje oka ili čak sljepoću.

5.7.2.16 Nikal ili njegovi spojevi

Nikal je srebrnobijeli, žilav i teško taljiv metal relativne atomske mase 58,7, gustoće 8,9 g cm⁻³, tališta 1455 °C i vrelišta 2730 °C. Poput željeza se može lako polirati do visokoga sjaja, kovati, zavarivati, valjati i izvlačiti u žicu, a odlične je električne i toplinske provodnosti. Vrlo je otporan prema djelovanju lužina sve do temperature od 300 do 400 °C, a s oksidirajućim kiselinama reagira vrlo brzo, u koncentriranoj nitratnoj kiselini postaje pasivan. U većini svojih spojeva nikal je dvovalentan, a gradi i mnogobrojne kompleksne spojeve s koordinacijskim brojevima 4, 5 i 6.

Kemijska tvar			
11.	Nikal ili njegovi spojevi		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(Ni) 7440 – 02 – 0	—	(Ni) 231 – 111 – 4
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,5		

Zbog velike otpornosti na koroziju, nikal se upotrebljava za izradu opreme za prehrambenu i kemijsku industriju, konstrukcijskih dijelova u brodogradnji, metalnog kovanog novca, niklovanje tj. prekrivanje površina predmeta izrađenih iz drugih metala (aluminija, magnezija, željeza i/ili čelika). Upotrebljava se u proizvodnji željezo-niklovih i nikal-kadmijevih akumulatora, katalizatora u kemijskoj industriji itd.

Čovjek može biti izložen niklu putem inhalacijskih, oralnih i dermalnih načina izlaganja. Na temelju dostupnih literaturnih podataka o rezultatima provedenog niza studija izloženosti niklu u radnom okolišu, utvrđeno je da su primarne mete toksičnosti respiratorni trakt nakon izlaganja inhalaciji, imunološki sustav nakon sva tri načina izlaganja tj. udisanja, oralne ili dermalne izloženosti, a neki rezultati ukazuju na mogućnost da se nikal unesen u organizam ingestijom, može povezati i sa štetnim učincima na reproduktivni sustav¹⁷¹.

Najčešći od niza štetnih učinaka povezanih s izlaganjem niklu, je kontaktni dermatitis. Kontaktni dermatitis je posljedica alergijske reakcije na nikal koji je zabilježen u općoj populaciji i radnika izloženih kontaktu kože s niklom u zraku, otopinom nikla ili produljenim kontaktom s metalnim predmetima kao što su nakit i protetski uređaji koji sadrže nikal („piercing“, zubne proteze i korekturni aparati).

Nakon što osoba postane osjetljiva na nikal, dermalni kontakt s malom količinom nikla ili oralno izlaganje relativno malim dozama nikla može dovesti do dermatitisa. Oko 10-20% opće populacije je osjetljivo na nikal¹⁷¹.

Nastali dermatitis je upalna reakcija i obično se javlja na koži ispod samog metalnog predmeta (nakita), a kod ponavljano izlaganja odnosno kontakta, područje senzibilizacije može se proširiti na druga mjesta, posebno na ruke. Kraći kontakt s predmetima nikla, kao što su kovanice s niklovanom pločom ili ručke vrata, ne dovodi do senzibilizacije nikla. Nakon što pojedinac postane osjetljiv na nikal, za pojavu reakcije na koži potrebne su mnogo niže koncentracije nikla.

Kod ljudi izloženih inhalaciji spojeva nikla u zraku, javljaju se uz kronični bronhitis, emfizem, plućnu fibrozu i oštećenje funkcija pluća, i nekancerozni i kancerozni respiratorni učinci. Izloženost niklu u obliku para ili plinovitih onečišćujućih tvari, posebna pozornost se polaže i učincima spoja nikla i ugljikovog (II) oksida – vrlo otrovnog niklovog tetra karbonila $\text{Ni}(\text{CO})_4$. Naime, udisanje ovog vrlo toksičnog spoja koji je izraziti plućni nadražljivac, dovodi do pojave teškog plućnog edema.

Profesionalna izloženost niklu dovodi se u vezu i sa pojavom raka paranazalnih sinusa i pluća¹⁷², što potvrđuje i stav Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) koja smatra pare niklovog sulfida kancerogenim za ljude¹⁷³.

Nikal je zbog svojih svojstava, a u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008 razvrstan kao kancerogena tvar 2. kategorije¹⁷⁴ tj u one tvari koje su kancerogene, mutagene ili toksične za reprodukciju, pa je i u zakonodavnom okviru EU, upotreba nikla u predmetima opće upotrebe uređena posebnim dokumentima¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Kako je već navedeno, u organizam nikal može ući apsorpcijom preko kože, ingestijom i/ili inhalacijom i to u obliku topljivih i netopljivih soli. Topljive soli se direktno apsorbiraju, dok netopljive soli određene stanice u organizmu (*makrofagi*) mogu fagocitirati, što znači da ih pokušavaju metabolizirati, eliminirati ili neutralizirati tj. svojim enzimima razgrađuju i tako odstranjuju iz organizma. Npr., kada stanice respiratornog sustava fagocitiraju niklov (II) oksid, mogu u stvari pokrenuti karcinogeni proces u organizmu¹⁷¹.

Topljive soli se apsorbiraju kroz probavni sustav i to uglavnom iz vode ili hrane, ali ipak najveći dio tako unesenog nikla se i izluči fekalijama. Topljivi nikal koji dospije u krvotok može se akumulirati u bubrezima, a dio izlučiti urinom.

Najčešće trovanje niklom je ipak prisutno u radnom okolišu gdje je zabilježen povećan oboljelih od astme kao i broj karcinoma pluća kod radnika koji su na radnom mjestu izloženi prašinama nikla. Neki niklov spojevi mogu izazvati oštećenja bubrega i jetre koji mogu uzrokovati i smrt, a kod trudnica mogu izazvati spontane pobačaje ili prirođene mane kod novorođenčadi.

5.7.2.17 Fosfor ili njegovi spojevi

Fosfor se ne nalazi u prirodi u elementarnom stanju već u obliku minerala fosforima ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) i apatita ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{Cl}, \text{F})_2$). Javlja se u više alotropskih modifikacija: alfa i beta - fosfor koji je bijel, te crveni (ili ljubičasti) i crni fosfor.

Bijeli fosfor je pri sobnoj temperaturi bezbojna i prozirna tvar mekana poput voska koja pod utjecajem svjetla površinski blago požuti. U čvrstom i tekućem stanju bijeli fosfor se sastoji od molekula P_4 , a relativna molekulska masa mu je 123.88, talište $44\text{ }^\circ\text{C}$, gustoća 1.83 g cm^{-3} . Fosfor je vrlo reaktivan pa na zraku oksidira pri čemu se u tami vidi plavkasto svjetlucanje kao posljedica efekta fosforescencije. S obzirom da se na zraku lako zapali već pri tem-

peraturi od 30 °C, mora se čuvati (i rezati) pod vodom. Zbog velikog afiniteta prema kisiku bijeli fosfor je jak reducens. U vodi se ne otapa, ali se otapa u ugljikovom disulfidu (CS₂) i u nekim organskim otapalima¹⁷⁸.

Kemijska tvar			
12.	Fosfor ili njegovi spojevi		
	(predstavnici: fosforov (v) oksid (P ₂ O ₅); fosfin (PH ₃); fosforov (III) klorid (PCl ₃); fosforov (V) klorid (PCl ₅); fosforil triklorid (POCl ₃); fosfatna kiselina (H ₃ PO ₄))		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(P ₄) 12185 – 10 – 3 (P ₂ O ₅) 1314 – 56 – 3 (PH ₃) 7803 – 51 – 2 (PCl ₃) 7719 – 12 – 2 (PCl ₅) 10026 – 13 – 8 (POCl ₃) 10025 – 87 – 3 (H ₃ PO ₄) 7664 – 38 – 2	(P ₄) 1381 (P ₂ O ₅) 1807 (PH ₃) 2199 (PCl ₃) 1809 (PCl ₅) 1806 (POCl ₃) 1810 (H ₃ PO ₄) 3453	(P ₄) 231 – 768 – 7 (P ₂ O ₅) 215 – 236 – 1 (PH ₃) 232 – 260 – 8 (PCl ₃) 231 – 749 – 3 (PCl ₅) 233 – 060 – 3 (POCl ₃) 233 – 046 – 7 (H ₃ PO ₄) 231 – 633 – 2
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,1	0,3	
0,2	1		
0,1	0,14	0,2	0,28
	1,1	0,5	2,9
	1		
0,2	1,3	0,6	3,8
	1		2

Crveni fosfor nastaje zagrijavanjem bijelog fosfora iznad 260°C, a u boji može varirati od narančaste do ljubičaste, što je posljedica malih varijacija u njegovoj kemijskoj strukturi. Manje je reaktivan od bijelog fosfora, a na zraku se zapali tek pri temperaturi iznad 400°C. U

mraku svjetluca samo kada je u zraku prisutan ozon. Kad je čist, praktički je netopljiv u svim otapalima, osim u alkalijskim lužinama i *nije otrovan* kao niti *crni fosfor* koji je najstabilnija modifikacija i nastaje u uvjetima povišenog tlaka te izgleda poput grafita¹⁷⁹.

Među anorganskim spojevima fosfora treba spomenuti okside (P_2O_3 , P_2O_4 , P_2O_5), kiseline (metafosfatna HPO_3 , fosfitna H_3PO_3 , fosfatna H_3PO_4 , difosfatna $H_4P_2O_7$) i fosfate, posebice natrijev, kalijev, amonijev i kalcijev, koji se upotrebljavaju u proizvodnji mineralnih gnojiva, u prehrambenoj industriji, u industriji celuloze, papira, boja, sapuna, deterdženata, itd. U industriji se povremeno javljaju fosforovi (III i V) halogenidi (PCl_3 , PCl_5 , $POCl_3$, PBr_3 , PBr_5) i fosforov (III) sulfid (P_4S_3). Posebno mjesto u industrijskoj toksikologiji zauzima fosforovodik ili fosfin (PH_3) i difosfin (P_2H_4).

Fosfor se u ljudski organizam može unijeti perkutano, ingestijom i inhalacijom, no apsorpcija dišnim sustavom je glavni način industrijskog trovanja odnosno trovanja u radnom okolišu. Fosfor se može iz organizma izlučiti izdahom, slinom i urinom. U kontaktu s kožom, bijeli fosfor se zapali ($>30\text{ }^\circ\text{C}$) izazivajući duboke opekotine pri čemu se dijelom i apsorbira. Fosforove kiseline izazivaju nekrozu, a fosforovi oksidi, dobro topljivi u vodi, tvoreći kiseline, izazivaju iritacije na sluznici. Fosforovi halogenidi djeluju također iritirajuće na sluznicu¹⁸⁰.

Zbog visoke lipofilnosti, bijeli fosfor se dobro apsorbira u ljudski organizam putem probavnog sustava, a preko kože se može apsorbirati ako je otopljen u prikladnom otapalu, koje sprječava njegovu oksidaciju na zraku do fosforovog pentoksida. Nažalost, kako se bijeli fosfor koristi i u vojnoj industriji za izradu različitih bombi i streljiva, moguće je da pri eksploziji streljiva, zajedno sa metalnim dijelovima (gelerima) dospije pod kožu i apsorbira se u krvotok.

Apsorbirani fosfor cirkulira u krvi, vjerojatno, nepromijenjen i odlaže se u masnom tkivu, iako najveći afinitet fosfor ima prema kostima. Mehanizam oštećenja kosti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, iako najvjerojatnije, fosfor dovodi do osteoporoze i dekalifikacije¹⁸⁰. Nastale koštane promjene se obično pojavljuju na donjoj vilici mada su zapažene i na drugim kostima, a ovo se objašnjava stalno prisutnom bakterijskom florom u usnoj šupljini koja se kroz zube lako prenosi na već izmijenjenu kost. Postoji i mišljenje da fosfor izravno prodire kroz oštećene zube u viličnu kost.

Ingestija bijelog fosfora je, obično tijekom prvog sata, praćena osjećajem pečenja gornjih dijelova gastrointestinalnog trakta, povraćanjem, dijarejom i mirisom na bijeli luk izdahnutog zraka i ekskreta. Kasnije, već drugog dana javlja se uvećanje jetre, žutica, konvulzije i koma sa smrtnim ishodom.

Inhalacija fosforovih oksida i halogenida izaziva iritaciju gornjih i donjih dišnih puteva, a u težim slučajevima i edem pluća, a ponovljena inhalacija obično uzrokuje pojavu tzv. kemijskog bronhitisa i astme.

Bijeli fosfor se iz organizma može eliminirati urinom, što se i koristi kod utvrđivanja eventualnog trovanja fosforom (tzv. *fluorescencija urina*) nekoliko sati nakon trovanja. Kod unosa bijelog fosfora u organizam putem probavnog sustava, osjeća se miris češnjaka i javljaju se bolovi u želucu. Daljnji tijek trovanja je brz, tj. javljaju se simptomi poput konfuzije, paralize, konvulzija, atrofije jetre, hipoglikemije, itd.

Osim bijelog fosfora u ljudski organizam lako dopijeva i *fosforovodik* ili *fosfin* (PH₃), koji se koristi kao fumigant u silosima i staklenicima. Fosfin je vrlo otrovan plin i nema karakteristično djelovanje, no nakon udisanja, čovjek osjeća vrtoglavicu, mučninu, bolove u stomaku, a javlja se povraćanje i proljev. Kod izloženosti visokim koncentracijama fosfina i uslijed jakog trovanja, dolazi do edema pluća što onemogućuje disanje i nastupa smrt.

Fosfin se dobro apsorbira preko pluća², a otrovanje nastupa već kod koncentracije od 0,05 mg L⁻¹ zraka. Nema protuotrova niti se preporučuju tehnike ubrzane eliminacije.

Pojava žutice pri trovanju fosfinom još uvijek je sporna, jer neki autori je negiraju dok drugi napominju da se kod bolesnika koji prežive 24 do 48 sati može pojaviti žutica i drugi znaci oštećenja jetre kao i znaci oštećenja bubrega¹⁸⁰.

Iako je fosfor bitan nutrijent u ljudskom organizmu i rutinski se unosi hranom (meso, riba, jaja, mlijeko / mliječni proizvodi i povrće) o njegovom sadržaju u organizmu potrebno je strogo voditi računa s obzirom na činjenicu da i njegov manjak, kao i višak može imati negativne posljedice po zdravlje.

U ljudski organizam se, osim fosfata koji nastaju u organizmu, vezivanjem fosfora iz hrane s kisikom, unose i relativno velike količine samih fosfata, a da toga ljudi nisu niti svjesni.

Naime, fosfati u ljudski organizam mogu dospjeti u obliku različitih aditiva korištenih u pekarskim proizvodima, kolačima, mesnim proizvodima, mliječnim proizvodima, proizvodima od voća i povrća, čokoladi, bezalkoholnim i alkoholnim pićima, itd. Tako, prekomjerne količine fosfata u probavnom traktu vežu kalcij u netopljivi oblik, smanjuju njegovu resorpciju i time potiču izlučivanje kalcija iz kostiju. Stoga, povišena razina anorganskog fosfora u krvi ili hiperfosfatemija, može biti uzrokovana povećanim uzimanjem namirnica koje sadrže fosfate.

Štetni učinci toksičnosti fosfata kod ljudi uključuju oštećenje bubrežne funkcije, taloženja kristala kalcijevog fosfata u različitim tkivima, pa često i fatalnu kardiovaskularnu kalcifikaciju¹⁸¹. Iako, bez već postojećih bubrežnih ili gastrointestinalnih bolesti, akutna toksičnost fosfata je relativno rijetka, štetni učinci kroničnog gutanja neograničenih količina fosfata kod pojedinih osoba nisu potpuno jasni.

5.7.2.18 Olovo ili njegovi spojevi

Olovo je modrosivi metal, na svježem prijelomu vrlo sjajan, stajanjem na zraku potamni zbog stvaranja zaštitnoga sloja oksida i karbonata. Mekano je i teško, relativne atomske mase 207,2, gustoće 11,34 g cm⁻³, tališta 327,5 °C, vrelišta 1740 °C, slabe provodnosti topline i elektriciteta. Otporan je na koroziju a topljiv je samo u oksidirajućim kiselinama, kao što je nitratna. Netopljiv je u kloridnoj, fluoridnoj i sulfatnoj kiselini do masenog udjela 80% zbog stvaranja netopljivog zaštitnog sloja (PbSO₄).

Međutim, u zagrijanoj i koncentriranoj sulfatnoj kiselini, olovo se otapa, jer nastali netopljivi PbSO_4 prelazi u topljivi $\text{Pb}(\text{HSO}_4)_2$ koji ga ne štiti od djelovanja kiseline. Lako se otapa i u razrijeđenoj nitratnoj kiselini.

Kemijska tvar			
13.	Olovo ili njegovi spojevi		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(Pb) 7439 – 92 - 1	—	(Pb) 231 – 100 – 4
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
	0,15		

Olovo je vrlo opasan metal zbog svoje otrovnosti, kao i njegovi spojevi, posebice zbog svog kumulativnog učinka. Iako olovo tvori i četervalentne, ne previše stabilne spojeve, najvažniji su njegovi divalentni spojevi. Olovo i njegovi spojevi uzrokuju jedno od najčešćih profesionalnih otrovanja koje se naziva i *saturnizam* ili *plumbizam*.

Najčešća otrovanja olovom povezana su s radnim okolišem koji je obično onečišćen olovom zbog nedovoljnih mjera zaštite. Otrovanju olovom izloženi su radnici u naftnoj industriji, rudnicima, ljevaonicama, u proizvodnji olovnih akumulatora, boja, keramike i stakla, jer u tom random okolišu dolaze u dodir s prašinom i parama koje sadrže olovo i/ili njegove spojeve.

Otrovanje olovom je tipično kronično otrovanje, jer za promjene u organizmu koje nastaju zbog metabolizma i nakupljanja olova, treba određeno vrijeme koje ovisi o njegovoj koncentraciji u zraku i vremenu izloženosti. Tako npr. pri izloženosti ljudskog organizma niskim koncentracijama olova, ponekad, do pojave prvih simptoma otrovanja tj. štetnog učinka, može proći i po nekoliko mjeseci ili čak godina.

Olovo je tipičan kumulativni otrov pa trovanje nastaje obično nakon nekog vremena izloženosti olovnim parama ili prašini. Pojavi simptoma otrovanja prethodi pojačana apsorpcija olova pri čemu se olovo nakuplja u tijelu, zadržavajući se pretežito u kostima. Već u tom stadiju može doći u ljudi koji slabo održavaju higijenu usne šupljine do nastajanja tzv. olovnog ruba – tj. taloženja olovnog sulfida u sluznici uz rub zuba. U ovom stadiju može doći i do

djelovanja olova na krvotvorne organe jer sprječava normalnu izgradnju hemoglobina, što uzrokuje anemiju¹⁸².

Glavni načini unosa olova i njegovih anorganskih spojeva u ljudski organizam je inhalacija i ingestija, dok se organski spojevi olova, poput tetraetil olova i/ili tetrametilolova, apsorbiraju percutano. Naime, kad olovo inhalacijom ili ingestijom dospije u cirkulaciju, oko 95% veže se za eritrocite i to na način da se na njihovoj površini odlaže u obliku olovnog fosfata¹⁸³. Olovo se nalazi u svim tkivima, posebice u bubrezima, jetri, živčanom sustavu, u krvi i koštanoj srži, a može biti distribuiran i transplacentarno. Najviše olova se nakuplja u kostima i to oko 90% od ukupne količine unesenog olova u organizam¹⁸³⁻¹⁸⁵, pri čemu ga najviše ima u kostima koje brzo rastu, a to su goljenična kost (*tibija*) i lisna kost (*femur*). Najniže koncentracije olova utvrđene su u mišićima, masnom tkivu i mozgu^{186,187}.

Štetni učinci olova na zdravlje čovjeka mogu se razvrstati u tri skupine i to: gastrointestinalni oblik otrovanja; neuromuskularni tip otrovanja; encefalopatski tip otrovanja i četvrti ili mješoviti tip koji predstavlja kombinaciju prva tri tipa¹⁸⁴.

Kod gastrointestinalnog tipa otrovanja javlja se mučnina, gubitak apetita, jake kolike odnosno bolni grčevi u području tankog crijeva sa tipičnom pratećom opstipacijom koja može trajati i do sedam dana. Uz to se mogu pojaviti i promjene u krvnoj slici kao posljedica poremećene sinteze hemoglobina.

Neuromuskularni tip otrovanja prati slabost i paraliza živaca što uzrokuje kljenut mišića zbog oštećenja živaca ruke i/ili noge, mišićni tremor, a kod težih otrovanja može se razviti i potpuna oduzetost ekstremiteta - kvadriplegija.

Encefalopatski tip trovanja u lakšim oblicima ogleda se u pojavi glavobolje, vrtoglavice, nesаница, gubitak orijentacije, halucinacije, promjene refleksa, a u težim slučajevima mogu nastupiti konvulzije, koma, pa i smrt. Ovo se događa samo kod vrlo velikog unosa olova u organizam, pa su takva trovanja češće zadesna nego profesionalna¹⁸⁴.

Otrovanje olovom ili *saturnizam* može biti akutno što se rijetko događa i kronično, što je češće, posebice zbog ponavljane apsorpcije malih količina olovnih spojeva u radnom okolišu. Kronično otrovanje olovom može biti profesionalna bolest, jer se olovo i njegovi spojevi, kako je već napomenuto, rabe u industriji (rudnicima, ljevaonicama, u proizvodnji olovnih akumulatora, boja, keramike i stakla).

Olovo se iz organizma izlučuje prvenstveno urinom i fekalijama i to bez obzira na način unosa u organizam, dok se samo manji dio može izlučivati znojenjem, slinom, u kosi, noktima, majčinim mlijekom i sjemenom tekućinom. Vrijeme poluraspada odnosno vrijeme potrebno za izlučivanje Pb iz organizma može biti različito i ovisi o mjestu na kojem je olovo odloženo u organizmu. Tako npr. vrijeme eliminacije olova iz krvi ovisi o starosnoj dobi organizma i povijesti izlaganja i kreće se od 1 do 2 godine, dok eliminacija olova iz kosti može trajati od 10 do 20 godina. Sve to ovisi o stanju otrovanog organizma i dnevnoj količini izlučenog olova koja se kod zdrave odrasle osobe može kretati oko 500 µg, dok je kod djece taj put ograničen, pa njihov organizam obično izlučuje oko 30 µg olova dnevno^{186,187}.

5.7.2.19 Sumporovi oksidi

Od sumporovih spojeva u atmosferi se obično nalaze spojevi nastali oksidacijom organskog ili elementarnog sumpora u njihove okside, koji se često označavaju i SO_x , a koje čine sumporov (IV) oksid ili sumporov dioksid (SO_2) i sumporov (VI) oksid ili sumporov trioksid (SO_3). Među ovim oksidima prevladava sumporov (IV) oksid ili sumporov dioksid koji je bezbojan, otrovni plin, relativne molekulske mase 64,1, vrelišta $-10\text{ }^\circ\text{C}$, tališta $-75.5\text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $1,4\text{ g cm}^{-3}$, topljiv u vodi ($11,9\text{ g }100\text{ g}^{-1}$ na 25°C) pri čemu nastaje sulfitna kiselina (*kisele kiše*).

Sumporovi oksidi se često javljaju u atmosferi kao produkti oksidacije organskog ili elementarnog sumpora, a njihovi najpoznatiji prirodni izvori su aktivni vulkani i šumski požari). Vrlo važnu ulogu u očuvanju zdravlja čovjeka igraju i veliki antropogeni izvori sumporovog (IV) oksida, a koje predstavljaju mnogobrojna industrijska postrojenja različitih djelatnosti. Tu se prvenstveno misli na procese u kojima se spaljuju fosilna goriva u svrhu proizvodnje električne i toplinske energije. Ne smiju se zanemariti niti manji izvori ovih toksičnih spojeva, kao što su ložišta u kućanstvima i javnim ustanovama, cestovni i zračni promet, poljoprivreda itd.

Kemijska tvar			
14.1	Sumporovi oksidi		
	(sumporov (IV) oksid i sumporov (VI) oksid; SO_2 , SO_3)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(SO_2) 7446 – 09 – 5	(SO_2) 1079	(SO_2) 231 – 195 – 2
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
0,5	1,3	1	2,7

Iako se mirisni prag sumporovog dioksida¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ kreće od oko 0,1 do 4,75 ppm, produkljena izloženost ovom plinu već kod koncentracije od 10 ppm, može uzrokovati oštećenja sluznice dišnih putova. Naime, neka istraživanja¹⁹¹ dugotrajne izloženosti niskim koncentracijama sumporovog dioksida su ukazala na mogućnost da se i u takvim uvjetima mogu pojaviti

štetni učinci na funkciju pluća, koje su i zabilježene u nekih radnika izloženih 20 ili više godina. Međutim, ti su radnici istovremeno bili izloženi i drugim kemikalijama, tako da njihovi učinci na zdravlje možda i nisu bili uzrokovani samo inhalacijom sumporovog dioksida.

Izlaganje atmosferi radnog okoliša koja sadrži sumporov dioksid u koncentraciji > 100 ppm, smatra se neposredno opasnim za zdravlje čovjeka, dok izloženost visokim koncentracijama može biti opasno po život.

Udisanje visokih koncentracija sumporovog dioksida u radnom okolišu rezultira refleksnim kašljem, iritacijom i stezanjem u prsima. Sumporovi dioksid, koji je po svome djelovanju iritant za dišni sustav i vrlo topljiv na vlažnim površinama, uglavnom se apsorbira u nosu i gornjim dišnim putovima pa vrlo malo dopijeva izravno u pluća. Međutim, ponekad sumporovi oksidi, zajedno s drugim onečišćujućim tvarima u zraku (ozon, NO_x, prašina) posebice u radnom okolišu, mogu imati štetne učinke i na pluća¹⁹². Naime, rezultati mnogih istraživanja su pokazala da SO₂ apsorbiran na površini vrlo sitnih čestica prašine te može biti inhaliran i dospjeti u donji dio respiratornog sustava i uzrokovati štetne učinke na plućima.

Sumporov dioksid kod akutne izloženosti može dovesti do pojave boli u očima, ustima i grudima, suženje očiju, povećanju sekrecije iz nosa, grča bronhijalnih mišića (*bronhokonstrikcija*), kašlja, šištanja u grudima i suhoće grla i nosa.

Kronična izloženost sumporovom dioksidu najčešće dovodi do pojave respiratornih simptoma, porasta broja hospitalizacija, a posebice pogoršanja stanja kod astmatičara. Tako npr., značajan postotak ljudi sa astmom osjeti promjene u plućnoj funkciji i otežano disanje već nakon 10 – minutne izloženosti ovom otrovnom plinu.

Uz utjecaj na dišne organe i funkciju pluća, SO₂ djeluju toksično na koru mozga, utječe na kardiovaskularni, koštani i reproduktivni sustav. Nakon resorpcije SO₂ može uzrokovati i promjene na krvi odnosno može se vezati za hemoglobin modificirajući ga tako u *sulfhemoglobin* koji ne može prenositi kisik, te time uzrokuje poteškoće u disanju i narušava zdravstveno stanje cijeloga organizma.

Sumporovo dioksid reagira i s vlagom na koži izazivajući iritaciju pa čak i ožiljke koji izgledaju kao ozeblina. Kod ozbiljnih ozljeda mogu se pojaviti plikovi, nekroza tkiva i gangrena. Ukoliko dođe do kontakta vodene otopine SO₂ s okom, javlja se iritacija koja može dovesti do potpunog gubitka vida.

Sumporov (VI) oksid ili sumporov trioksid (SO₃), još jedan oksid sumpora, dobiva se katalitičkom oksidacijom dioksida. Relativna molekulska masa mu je 80,1, vrelište 45°C, gustoća 1,9 g cm⁻³. U atmosferi reagira s atmosferskom vodom tvoreći sulfatnu kiselinu (H₂SO₄) uz oslobađanje topline. Sumporov trioksid je najčešće vezan s vodom u bezbojnu tekućinu, ali može postojati i u obliku kristala poput leda ili vlakana. Burno reagira s nekim metalnim oksidima. Koristi se kao intermedijer u proizvodnji sulfatne kiseline, drugih kemikalija i eksploziva.

5.7.2.20 Sulfatna kiselina

Sulfatna kiselina, H_2SO_4 , najvažnija među sumporovim kiselinama, jedan je od glavnih proizvoda tzv. velike kemijske industrije. Čista, 100%-tna sulfatna kiselina bezbojna je, uljasta tekućina, vrlo nagrizajuća, bez mirisa, relativne molekulske mase 98,1, tališta $10\text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $1,8\text{ g cm}^{-3}$ (pri $15\text{ }^\circ\text{C}$). S vodom se miješa u svim omjerima. Zagrijavanjem se raspada uz otpuštanje sumporova trioksida, SO_3 , i vode dok ne nastane azeotropna smjesa s vrelištem na $338\text{ }^\circ\text{C}$ i masenim udjelom H_2SO_4 od 98,3%. U trgovinu dolazi i najčešće se rabi tzv. obična ili koncentrirana sulfatna kiselina, koja sadrži 96% H_2SO_4 i 4% vode.

Ljudski organizam može biti izložen sulfatnoj kiselini u radnom okolišu kemijske, metalurške, metaloprerađivačke industrije, industrije deterdženata i sredstava za čišćenje, mineralnih gnojiva, akumulatora i baterija itd. S obzirom na to da sumporov trioksid tvori sulfatnu kiselinu u trenutku kontakta s vlažnom površinom respiratornog sustava ili kože, učinci uzrokovani sumporovim trioksidom i sulfatnom kiselinom su vrlo slični¹⁹³.

Kao što je već spomenuto, kapljice sulfatne kiseline mogu nastati i u atmosferi kada se sumporov dioksid oslobođen pri izgaranju ugljena, nafte i plina, oksidira u sumporov trioksid, a zatim reagira s vodom u zraku i pređe u sulfatnu kiselinu. Ovdje je važno napomenuti da iako sulfatna kiselina može biti prisutna u zraku za vrijeme velikih zagađenja, štetni učinci drugih onečišćujućih tvari u zraku mogu biti od veće važnosti za opću populaciju. Isto tako, danas postoji relativno malo epizoda zabilježenih zagađenja zraka sulfatnom kiselinom.

Kemijska tvar			
14.2	Sulfatna kiselina		
	(sumporna kiselina / H_2SO_4)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	7664 – 93 – 9	1830	231 – 639 – 5
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	$mg\ m^{-3}$	ppm	$mg\ m^{-3}$
	0,05		

Inhalacijom zraka koji sadrži sumporov trioksid, male kapljice sulfatne kiseline nastat će u trenutku njegovog kontakta s vodom i dospjeti u respiratorni sustav, a o njihovoj veličini i načinu odnosno tzv. dubini disanja, ovisi na kojem mjestu u respiratornom sustavu će se zaustaviti. Krupnije kapljice će uglavnom zaustaviti i apsorbirati u gornjim dišnim putovima dok će sitne, posebice ukoliko se diše na usta, dospjeti i do pluća¹⁹².

Sulfatna kiselina, kao i druge kiseline, su vrlo nagrizajuće i nadražujuće te osim učinka na respiratorni i gastrointestinalni sustav, mogu uzrokovati izravne lokalne učinke na koži i očima. U slučaju kontakta s kožom i očima, ovisno o koncentraciji kiseline i vremenu kontakta, mogu se pojaviti oštećenja poput drugih *kemijskih opekotina* te oštetiti vid koji može dovesti do sljepoće.

S obzirom na to da sumporov trioksid u dodiru s vodom tvori sulfatnu kiselinu, daljnji kontakt s vodom rezultira disocijacijom sulfatne kiseline u vodikove ione i hidratizirane sulfatne ione, koji se u organizmu mogu kombinirati s drugim ionima tvoreći sulfate. Nastali sulfati se ne moraju dalje metabolizirati kako bi se izlučivali urinom jer se i inače, kao uobičajeni metaboliti aminokiselina koje sadrže sumpor, izlučuju urinom¹⁹⁴.

5.7.2.21 Ugljikov (IV) sulfid

Ugljikov (IV) sulfid ili ugljikov disulfid (bisulfid), CS₂, relativne molekulske mase 76,1, lako zapaljiva tekućina, otrovnih para, vrelišta 46,2 °C, tališta -111 °C, odlično je otapalo za fosfor, sumpor, selen, brom, jod, itd. Ranija, vrlo široka uporaba u ekstrakciji masti, ulja i voskova u velikoj je mjeri ukinuta zbog toksičnosti ugljikovog sulfida kojeg su zamijenila manje opasna otapala. Upotrebljava se za proizvodnju celofana, ugljikovog tetraklorida, boji-la, gume itd.

Na sobnoj temperaturi, ugljikov disulfid lako isparava, dvostruko je teži od zraka, bezbojan i ugodnog mirisa. Miris ugljikovog disulfida može osjetiti većina ljudi i to već u koncentracijama¹⁹⁵ od samo 0,02 do 0,1 ppm. Kada je riječ o mirisnom pragu ugljikovog disulfida, treba napomenuti da se u literaturi mogu naći podaci i za druge vrijednosti¹⁹⁶ i to od 0,016 do 0,42 ppm čime je potisnuta vrijednost ranije utvrđenog mirisnog praga ovog toksičnog spoja od 0,21 ppm koja je predstavljala koncentraciju 100% - tnog prepoznavanja mirisa¹⁹⁰.

Inhalacija je glavni put izloženosti organizma ugljikovom disulfidu pri čemu se njegove pare lako apsorbiraju u plućima¹⁹⁵. Značajne izloženosti ugljikovom disulfidu javljaju se prvenstveno u radnom okolišu ukoliko se rukovanje ovim otapalom ne izvodi uz primjenu adekvatnih mjera zaštite.

Kemijska tvar			
14.3	Ugljikov (IV) sulfid		
	(ugljikov bisulfid / ugljikov disulfid / CS ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	75 – 15 – 0	1131	200 – 843 – 6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
5	15		

Inhalacija ugljikovog disulfida u profesionalnom okruženju je najčešći izvor otrovanja, iako je i perkutana apsorpcija također opasna. Za pojavu prvih simptoma akutnog otrovanja inhalacijskom izloženosti dovoljna je koncentracija ugljikovog disulfida iznad 3 do 4 ppm, kada se mogu pojaviti šum u ušima, vrtoglavica, glavobolja i zbunjenost¹⁹⁷.

Trajni učinci kao što su nesanica, jaka razdražljivost i glavobolje mogu trajati mjesecima, ali prognoza za značajan oporavak je dobra.

Kod kroničnog otrovanja javljaju se neurološko-psihijatrijske promjene koje su u početku lakšeg oblika, a s porastom koncentracije ugljikovog disulfida u zraku ili dužim trajanjem izlaganja, simptomi počinju sličiti onima opisanim za akutnu izloženost. Uobičajene su noćne more, poremećaj spavanja, razdražljivost i poremećaj pamćenja pa čak simptome slične parkinsonizmu¹⁹⁷.

Rezultati istraživanja¹⁹⁸ apsorpcije ugljikovog disulfida u ljudskom organizmu pokazali su da se tijekom prvih 60 minuta inhalacijskog izlaganja postiže ravnoteža između koncentracija ugljikovog disulfida u udahnutom i izdahnutom zraku.

U stanju ravnoteže, zadržavanje je oko 40-50%, ovisno o količini ugljikova disulfida u inhaliranom zraku i koeficijentu njegove podjele između krvi i tkiva. Obično se od ukupne količine inhaliranog ugljikova disulfida izluči izdahom od 10-30%, a 70-90% prolazi kroz biotransformaciju. Proizvedeni metaboliti, zajedno s manje od 1% nepromijenjenog ugljikova disulfida, izlučuju se iz organizma urinom¹⁹⁸.

Apsorbirani ugljikov disulfid se prenosi krvlju, raspoređuje se između eritrocita u krvi i plazme u omjeru 2: 1 te relativno brzo nestaje iz krvi i distribuira se u različita tkiva i organima. Topljivost ugljikova disulfida u lipidima i mastima i njegovo vezivanje za aminokiseline i proteine određuju i njegovu distribuciju u organizmu.

Kontakt s tekućim ili koncentriranim parama ugljikova disulfida može uzrokovati iritaciju kože, očiju i sluznice, dok u ekstremnim izloženostima, izravnim kontaktom može doći do pojave opekotina na koži, oku ili sluznici. Takav izravni kontakt može rezultirati značajnom perkutanom apsorpcijom. Zbog relativno većeg omjera između površine kože i tjelesne težine, djeca su osjetljivija na toksične tvari apsorbirane kroz kožu, što vrijedi i kod otrovanja ugljikovim disulfidom¹⁹⁵.

Unos ugljikova disulfida ingestijom nije baš vjerojatna jer su ljudi uglavnom vrlo rijetko ili nikako izloženi značajnim količinama hrane ili vode kontaminirane ugljikovim disulfidom. No, dobro je znati da simptomi ovakvog otrovanja uglavnom uključuju poteškoće s disanjem, drhtanje, grčeve i komu. Gutanje ugljikovog disulfida u količini od samo 15 ml može dovesti do smrti odrasle osobe¹⁹⁵.

Eliminacija ugljikovog disulfida iz organizma putem izdahnutog zraka odvija se u tipičnom trofaznom procesu: brzo iz respiratornog trakta, sporije iz krvi i vrlo sporo iz tkiva i organa. Samo mala količina (oko 1%) nepromijenjenog ugljikova disulfida izlučuje se putem urina, sline i fekalija. Izlučivanje nepromijenjenog ugljikova disulfida kroz kožu je oko tri puta veće od onoga putem urina¹⁹⁸.

5.7.2.22 Sumporovodik

Sumporovodik je bezbojni, zapaljivi plin s karakterističnim mirisom na pokvarena jaja i ubraja se u plinove iritante. Relativna molekulska masa sumporovodika je 34,08, tlak para na 21,9 ° C je 1929 Pa. Topljiv je u vodi (0,4 g 100 g⁻¹ pri 20 ° C). Prag okusa za sumporovodik otopljen u vodi kreće se između 0,05 i 0,1 ppm. Sumporovodik je također topljiv u alkoholu, eteru, glicerolu, benzinu, kerozinu, sirovom ulju i ugljikovom disulfidu¹⁹⁹.

U prirodi se pojavljuje u vulkanskim plinovima, izvorima tople vode, podmorskih otvora, močvara, stajaćih voda, izvorima sirove nafte i prirodnog plina. Najznačajniji antropogeni izvori sumporovodika su procesi za pročišćavanje i obradu komunalnih otpadnih voda, svinjogojskih farmi, procesi proizvodnje celuloze i papira, prerade nafte, proizvodnja koksa, itd.

Sumporovodik se prvenstveno koristi u proizvodnji sumpora i sulfatne kiseline. Može se koristiti za izradu drugih kemikalija kao što su natrijev sulfid i natrijev hidrosulfid, koje se koriste za izradu raznih proizvoda.

Računa se da je od ukupno prisutnog sumporovodika u atmosferi oko 90% prirodnog podrijetla i koncentracije u zraku mu se kreću se od 0,00011 do 0,00033 ppm, a u gradskim područjima njegove koncentracije u zraku su uglavnom ispod 0,001 ppm. Sumporovodik u atmosferi se zadržava obično od 1 do 42 dana, ovisno o godišnjem dobu, a ovisno o danim uvjetima prelazi u sumporov dioksid i sulfat²⁰⁰. Opća populacija može biti izložena višim koncentracijama sumporovodika ukoliko su stambena naselja u blizini uređaja za pročišćavanje otpadnih voda, stočnih farmi, odlagalište otpada, itd.

Kemijska tvar			
14.3	Sumporovodik		
	(H ₂ S)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	7783 – 06 – 4	1053	231 – 977 – 3
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
5	7	10	14

Profesionalna izloženost ljudi po zdravlje opasnim koncentracijama sumporovodika, često se zbiva u radnom okolišu stočnih farmi, eksploatacije prirodnog plina, preradi nafte, proizvodnji gume, postrojenja za obradu otpadnih voda, itd.

Budući da je sumporovodik plin, inhalacija je glavni put izlaganja ljudskog organizma sumporovodiku, a najveći broj slučajeva trovanja sumporovodikom odnosi se na akutna trovanja uslijed profesionalne izloženosti u radnom okolišu.

Dugotrajno izlaganje sumporovodiku, čak i relativno niskim koncentracijama (> 5 mg m⁻³), može rezultirati bolnim dermatitisom i oštećenjima očiju - poput opeklina¹⁹⁹. Izravan kontakt s ukapljenim plinom može uzrokovati štetne učinke na koži koje se manifestiraju u promjenama poput ozeblina.

Apsorpcija sumporovodika kroz kožu je minimalna, a budući da je sumporovodik plin na sobnoj temperaturi, malo je vjerojatno da će doći do gutanja, iako su zabilježeni poneki slučajevi gastrointestinalne apsorpcije¹⁹⁹.

Općenito, inhalirani sumporovodik u početku zahvaća nos i grlo. Niske koncentracije (50 ppm) mogu brzo proizvesti iritaciju nosa, grla i donjeg respiratornog trakta. Plućne manifestacije uključuju kašalj, kratak dah, te bronhijalno ili plućno krvarenje. Više koncentracije mogu izazvati bronhitis i uzrokovati nakupljanje tekućine u plućima, što se može pojaviti trenutno ili s odgodom i do 72 sata²⁰¹. Nedostatak kisika može uzrokovati pojavu plave boje kože. Štetni zdravstveni učinci kod ljudi nakon izlaganja sumporovodiku, nažalost, osim respiratornih, neuroloških, kardiovaskularnih, metaboličkih i reproduktivni učinaka, uključuju i smrt.

Ove različite kliničke manifestacije akutnog trovanja sumporovodikom ovise o dozi i mogu poprimiti različite oblike od lagane mučnine i glavobolje do trenutne smrti. Naime,

sumporovodik ima intenzivan miris s niskim mirisnim pragom koji se, prema dostupnim literaturnim izvorima, kreće od 0,0005 do 1,5 ppm, što je uglavnom posljedica različite individualne osjetljivosti kod ljudi²⁰²⁻²⁰⁷. U uvjetima kada se koncentracija sumporovodika u zraku kreće od 1 do 5 ppm, miris je vrlo prepoznatljiv i sumporovodik ima izvrsna svojstva upozorenja. Međutim, pri izloženosti visokim koncentracijama (100-150 ppm), percepcija mirisa nestaje, što može biti pogubno za osobu koja je izložena ovom plinu.

Pri koncentracijama između 100 i 150 ppm završeci mirisnih živaca se umaraju ili paraliziraju, sprječavajući percepciju bilo kojeg mirisa, pa i samog sumporovodika, što dovodi do produljenja izloženosti inhalacijom sve do pojave ozbiljnih toksičnih učinaka²⁰²⁻²⁰⁷.

Prvi znakovi štetnih učinaka kod akutnog trovanja sumporovodikom obično se počnu javljati već pri koncentraciji od 2 do 5 ppm, kada se nakon dugotrajnog izlaganja javlja mučnina, glavobolja, gubitak sna, a kod osoba s astmom i poremećaj disanja. Osobe izložene koncentraciji sumporovodika od 20 ppm, osjećaju umor, gubitak apetita, razdražljivost, slabljenje memorije i vrtoglavicu. Nakon jednosatne izloženosti zraku koji sadrži sumporovodik u koncentraciji od 50 do 100 ppm, nastupa blaži oblik konjunktivitisa i iritacija respiratornog sustava, a mogu se javiti i gubitak apetita uz probavne smetnje. Pri koncentraciji od 100 ppm, već nakon 10-tak minuta javlja se kašalj, iritacija oka, gubitak mirisa, a nakon 15 do 30 minuta nastupaju poteškoće u disanju i pospanost.

Gubitak mirisa ili tzv. *olfaktorni* umor ili paraliza nastupa u uvjetima izloženosti koncentracijama sumporovodika od 100 do 150 ppm. Porast koncentracija na 200 do 300 ppm, nakon jednog sata izloženosti, uzrokuje iritaciju respiratornog sustava, a dugotrajna izloženost može za posljedicu imati i pojavu plućnog edema. Ako je organizam izložen zraku u kojem se koncentracija sumporovodika kreće od 500 do 700 ppm, kolaps može nastupiti već nakon 5 min izloženosti, ozbiljno oštećenje očiju nakon 30, smrt nakon 30 do 60 minuta. Još ozbiljniji učinak poput nesvjestice i kolapsa može nastati pri samo jednom ili dva udisaja ukoliko je koncentracija sumporovodika u zraku od 700 do 1000 ppm, a za svega nekoliko minuta može nastupiti i smrt, koja pri koncentraciji od 1000 do 2000 ppm nastupa gotovo trenutačno^{203,206}.

Što se tiče kroničnog otrovanja sumporovodikom, treba napomenuti da nakon ulaska u organizam i apsorpcije, on ne nakuplja u tijelu. Ipak, zabilježeno je da ponavljano ili produljeno izlaganje može uzrokovati smanjenje krvnog tlaka, glavobolju, mučninu, gubitak apetita, gubitak težine, upalu očiju i kronični kašalj. Neurološki simptomi, uključujući psihološke poremećaje, povezani su s kroničnom izloženošću koja kod djece može izazvati ozbiljnije učinke²⁰¹.

Nakon ulaska sumporovodika u organizam, glavni metabolički put za sumporovodik u tijelu je oksidacija sulfida u sulfat, nakon čega se sulfati izlučuje urinom.

Za sada ne postoji učinkovit protuotrov za trovanje sumporovodikom iako su dva antidota cijanida (vitamin B_{12b}, C₆₂H₈₉CoN₁₃O₁₅P i natrijev nitrit, NaNO₂) testirana kao antidoti sumporovodika. Oba agensa pokazala su određene pozitivne rezultate pri testiranju na životinjama, iako su oba učinkovita samo ukoliko se primijene prije ili neposredno nakon izlaganja sumporovodiku. Natrijev nitrit može biti koristan kod ljudi koji su otrovani sumporovodikom, ali samo kada se daje unutar nekoliko minuta nakon izlaganja²⁰⁸.

Do sada nije dokazano da vodikov sulfid uzrokuje rak kod ljudi, a njegova moguća sposobnost izazivanja raka kod životinja nije temeljito proučavana. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) nije klasificirala sumporovodik u pogledu njegove karcinogenosti²⁰⁰.

5.7.2.23 Vanadij ili njegovi spojevi

Vanadij je siv ili srebrnobijel kovak metal relativne atomske mase 50,94, tališta 1910 °C, gustoće 6,11 g g cm⁻³. Na zraku je stabilan, dok je na višim temperaturama podložan oksidaciji. Na sobnoj je temperaturi stabilan i prema većini kiselina i baza, a otapa se u fluoridnoj te u vrućoj nitratnoj i koncentriranoj sulfatnoj kiselini.

Vanadij se može dobiti redukcijom iz vanadijeva pentoksida ili preradbom željeznih ruda koje sadrže vanadij. Ovako nastali *ferovanadij*, legura željeza i vanadija, služi za legiranje čelika vanadijem, a koristi se i za izradu legura s titanom, niklom, kromom, manganom itd. Vanadij može tvoriti spojeve s oksidacijskim brojem -1, 0, +1, +2, +3, +4 i +5, iako uglavnom tvori spojeve u valentnim stanjima +3, +4 i +5.

Kemijska tvar			
15.	Vanadij ili njegovi spojevi		
	(vanadijev (III) oksid, V ₂ O ₃ ; vanadijev (V) oksid, V ₂ O ₅)		
	CAS – broj j	UN – broj	EC – broj
	(V ₂ O ₃) 1314 – 34 – 7 (V ₂ O ₅) 1314 – 62 – 1	(V ₂ O ₃) 3285 (V ₂ O ₅) 2862	(V ₂ O ₃) 215 – 230 – 9 (V ₂ O ₅) 215 – 239 – 8
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	0,05		

Od spojeva je najvažniji i najstabilniji vanadijev (V) oksid/pentoksid, V₂O₅, crvenonarančasti prah koji nastaje izgaranjem vanadija u struji kisika. Relativna molekulska masa mu je 181,9, talište 690 °C, temperatura razlaganja 1750°C a gustoća 5,98 g cm⁻³. Slabo je topljiv

u vodi ($0,8 \text{ g } 100 \text{ g}^{-1}$ pri $20 \text{ }^\circ\text{C}$), a koristi se kao katalizator u proizvodnji olefina, oksidaciji alkohola, proizvodnji polimera, sulfatne kiseline te pri izradi keramike, emajla i sl.

Vanadij (III) oksid/trioksid, V_2O_3 , relativne molekulske mase 149,9, tališta $1970 \text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $4,87 \text{ g cm}^{-3}$ je također, jedan od nekoliko oksidnih oblika vanadija koji se koristi u industriji keramike, stakla i optičke opreme.

Obično je netopljiv u vodi i izuzetno stabilan, što ga čini korisnim u keramičkim strukturama napredne elektronike i u laganim strukturnim komponentama u zrakoplovnoj i elektrokemijskoj primjeni.

Opća populacija može biti izložena vanadiju prvenstveno ingestijom tj. uzimanjem vanadija u hrani pa tek zatim inhalacijom. Hrana s najvećim sadržajem vanadija uključuje peršin, špinat, divlje gljive i kamenice. Iako postoje neki dokazi koji upućuju na to da je vanadij bitan nutrijent, nije utvrđena funkcionalna uloga vanadija kod ljudi. Kod uobičajenih koncentracija, vanadij nije toksičan, dok se glavnim izvorom potencijalno toksičnih učinaka vanadija na ljudsko zdravlje, smatra izloženost velikim količinama vanadijevih oksida u zraku radnog okoliša industrijskih pogona koja proizvode, obrađuju i prerađuju vanadij.

Na temelju rezultata niza istraživanja izloženosti vanadiju u radnom okolišu, utvrđeno je da se vanadij u organizam unosi prije svega inhalacijom i ingestijom, pa su i učinci njegove apsorpcije oštećenja respiratornog, gastrointestinalnog i hematološkog sustava²⁰⁹.

Iako dostupni literaturni podaci o posljedicama akutne izloženosti ljudi vanadiju nisu brojni, kod radnika izloženih prašini vanadijeva (V) oksida zabilježeni su znakovi iritacije dišnih putova u vidu kašljanja, teškog disanja i upale grla. Ti su učinci trajali danima ili tjednima nakon prestanka izlaganja i često nisu bivali povezani s promjenama u funkciji pluća.

Štetni učinci toksičnosti vanadija zabilježeni su na gastrointestinalnom sustavu nakon izlaganja ingestijom te hematološkom sustavu nakon inhalacijskog i/ili ingestijskog izlaganja. Također su simptomi gastrointestinalne iritacije, poput proljeva, grčeva i mučnine, opaženi i kod ljudi nakon primjene određenih lijekova koji su sadržavali vanadij (liječenje dijabetičara koji nisu ovisni o inzulinu ili srčanih bolesnika)^{209,210}.

Kronična izloženost spojevima vanadija obično rezultira štetnim učincima na respiratornom sustavu i to od malih promjena u gornjim dišnim putovima, iritaciju, kašljanje i upalu ždrijela, što se može pokazati već kod koncentracije vanadija od $20 \mu\text{g m}^{-3}$, do ozbiljnijih posljedica kao što su kronični bronhitis i upalu pluća²¹¹, koji se pojavljuju pri koncentracijama iznad 1 mg m^{-3} .

Nakon inhalacijske izloženosti organizma vanadijevim spojevima, dolazi do njihove apsorpcije što uvelike ovisi o raspodjeli čestica u respiratornom sustavu i njihovoj topljivosti. Štoviše, iritativno djelovanje spojeva vanadija može značajno modificirati apsorpciju vanadija u plućima. Vanadij se tijekom dugotrajne izloženosti taloži i nakuplja u plućima u relativno netopljivim oblicima pri čemu se topljivi spojevi samo djelomično apsorbiraju. Apsorbirani vanadij se uglavnom transportira plazmom, a najviše koncentracije vanadija se obično javljaju u jetri, bubrezima i plućima.

Zbog niske gastrointestinalne apsorpcije, uneseni vanadij se uglavnom neapsorbiran eliminira fekalijama, a apsorbiran se izlučivanja kroz bubrege urinom. Odnos eliminiranih količina vanadija urinom je za oko pet puta veći od onog apsorbiran fekalijama²¹⁰.

5.7.2.24 Klor

Klor je zelenkasto-žuti plin, oštra mirisa, relativne atomske mase 35,45, tališta -101 °C, tališta -34.6 °C. U elementarnom se stanju nalazi u zanemarivim količinama u vulkanskim plinovima, ali je u obliku spojeva vrlo raširen u mineralima i stijenama. Vrlo je reaktivan i u atmosferi ga ima vrlo malo no zato se u okolišu vrlo često pojavljuje i u obliku svojih spojeva sa kisikom koji su vrlo stabilni.

Pri vrlo niskim koncentracijama i pri kraćem djelovanju samo nadražuje sluznicu dišnih organa, a ako je volumni udio u zraku samo 1%, već nekoliko udisaja može biti smrtonosno, zbog čega se i koristio kao bojni otrov u I. svjetskom ratu. Klor nadražujuće djeluje već pri koncentracijama od 3 ppm (8,7 mg m⁻³) dok se pri koncentraciji od 30 ppm javlja bol u prsima, kašalj, nedostatak zraka, mučnina i povraćanje³⁰.

Kemijska tvar			
16.1	Klor / Cl₂		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	7782 – 50 – 5	1017	231 – 959 – 5
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
		0,5	1,5

Postoje dva osnovna načina kojima se opća populacija može izložiti kloru. Pojedinci smješteni u blizini slučajnog ispuštanja klora, bilo iz proizvodnih pogona u kojima se koriste klor i klorovi spojevi, ili nezgoda pri transportu ukapljenog klora, mogu biti izloženi visokim koncentracijama tog plina koji u organizam može dospjeti inhalacijom ili perkutano.

Profesionalna izloženost niskim razinama klorovog plina u zraku može se pojaviti za pojedince koji rade u objektima koji proizvode ili koriste klor. Ovi pojedinci mogu također biti izloženi visokim koncentracijama klora ako dođe do njegovog slučajnog oslobađanja unutar pogona gdje se klorovi spojevi koriste u nizu različitih tehnoloških procesa. Tako se npr. klorov (IV) oksid (ClO_2) koji je vrlo eksplozivan, često koristi kao najbolje sredstvo za izbjeljivanje celuloze i papira.

Soli klorovih oksokiselina vrlo često se koriste kao sredstva za izbjeljivanje, u proizvodnji šibica, u industriji eksploziva, u poljoprivredi kao neselektivni herbicidi, itd.

Glavne mete izloženosti plinovitom kloru je respiratorni sustav i oči. Štetni učinci se pojavljuju pri izravnom kontaktom inhaliranog plinovitog klora s respiratornim epitelom ili izravnim kontaktom očiju s ovim plinom. U kontaktu klora s kožom ne javljaju se značajni učinci jer je koža manje osjetljiva s obzirom na to da joj nedostaje vlaga koju ima sluznica.

Učinci izlaganja akutnom trajanju visokim koncentracijama klora poznati su već gotovo jedno stoljeće, počevši od njegove uporabe kao kemijskog oružja u I. svjetskom ratu (Ypres, Belgija).

Dosadašnja istraživanja učinaka izloženosti ljudskog organizma kloru, ukazala su da izloženost koncentraciji klora od 1 do 3 ppm izaziva blagu iritaciju nosa koja se može tolerirati oko 1 sat. Koncentracija klora od 5 ppm može izazvati iritaciju oka, a kod koncentracije od 5 do 15 ppm može doći do glavobolje i iritacije grla. Izloženost zraku s koncentracijom klora od 30 ppm uzrokuje trenutnu bol u prsima, mučninu i povraćanje, dispneju i kašalj, a kod 40 do 60 ppm javlja se upala pluća i plućni edem. Ukoliko koncentracija klora u zraku dosegne koncentraciju od 430 ppm tada već nakon 30 minutne izloženosti nastupa smrt, koja kod koncentracije od 1000 ppm nastupa za svega nekoliko minuta²¹². U većini slučajeva smrt je posljedica plućnog edema.

U dostupnoj literaturi ne postoje podaci o načinima izlučivanja plinovitog klora ili hipokloritnih iona unesenih u ljudski organizam. Do sada su provedena istraživanja na nekim životinjama i to pomoću radioaktivnog klora ^{36}Cl čije su izlučivanje promatrali putem urina i fekalija²¹².

5.7.2.25 Brom

Brom je tamnocrvena tekućina relativne atomske mase 79,90, vrelišta 58,78 °C, tališta – 7,2 °C, gustoće 3,12 g g cm⁻³, lako hlapi i razvija pare oštra i zagušljiva mirisa. Brom je po kemijskim osobinama sličan kloru, samo je nešto manje reaktivan. Već pri sobnoj temperaturi spaja sa mnogim organskim i anorganskim tvarima. U vodi se slabo otapa tvoreći bromidnu kiselinu (HBr) ili tzv. *bromnu vodu*. Dobro se otapa u alkoholu, eteru i kloroformu. Brom je važna sirovina za organskoj kemijskoj i farmaceutskoj industriji. Upotrebljava se kao sredstvo za oksidaciju i za dobivanje niza organskih i anorganskih bromovih spojeva, koji većinom služe kao sedativi, herbicidi, bojila i otapala.

Izlaganje ljudskog organizma bromu obično nastaje uslijed slučajnog izlijevanja ili curenja broma iz spremnika tijekom transporta ili pak u procesima proizvodnje u kojima se koristi brom. S obzirom na to da je brom plin, jedan od glavnih načina izlaganja ljudi je udisanje bromovih para, pri čemu su ostali načini izlaganja minimalni.

Iako su vrijednosti navedene u dostupnoj literaturi²¹³⁻²¹⁷ za mirisni prag broma relativno niske i kreću se od $< 0,009$ pa sve do 3,8 ppm, istraživanja nekih autora²¹³ pokazala su pojavu prvih učinaka već kod izloženosti zraku koji sadrži brom i u koncentraciji ispod 0,5 ppm. Naime, zabilježeno je da se pri 30-minutnoj izloženosti koncentraciji broma od 0,2 ppm pojavila iritacija očiju, nosa i grla, a kod koncentracije od 0,5 ppm iritacije su zahtijevale intervenciju. Produljenjem izloženosti ljudi bromu u koncentracijama od 0.2 do 0.5 ppm na vrijeme od 4 sata, najčešći simptomi izloženosti bili su simptomi gornjeg respiratornog sustava, kašalj i glavobolja, sa simptomima koji su trajali do 3 dana kod nekih osoba.

Kemijaska tvar			
16.2	Brom / Br₂		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	7726 – 95 – 6	1744	231 – 778 – 1
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
0,1	0,7		

Kod akutnog otrovanja početni nadražujući simptomi inhaliranog broma mogu biti nedostatak daha, kašalj, gušenje i piskutanje, stezanje u plućima, upala jednjaka i grč grkljana, što može dovesti do respiratornog zatajenja, smanjenja snabdjevenosti kisikom, metaboličke acidoze i smrti²¹³. Udisanje visokih koncentracija pare broma rezultira obično smeđim obojenjem očiju, jezika i sluznice usne šupljine, pojačanim slinjenjem (*salivacija*), kašljem, osjećajem gušenja, promuklošću, bronhitisom i bronhijalnom astmom. Udisanje bromovih para može također prouzročiti gastrointestinalne učinke, kao i gutanje bromove otopine, uključujući proljev, mučninu, povraćanje i bol u trbuhu, te kožne učinke poput ospica i dermatitisa na trupu i ekstremitetima. Iako je izlaganje bromu inhalacijom najčešći put unosa broma u ljudski organizam, nisu zanemarivi niti unosi ingestijom, perkutano i putem očiju.

Brom unesen u organizam ingestijom u obliku otopine najčešće dolazi do oštećenja bubrega u obliku smanjenje proizvodnje urine što se može razviti unutar 1 do 2 dana nakon izlaganja gutanjem.

U kontaktu kože s bromom u početku se javlja osjećaj hlađenja na koži, a s vremenom dolazi do pojave dubokih djelomičnih ozljeda i gubitka boje kože na mjestima kontakta.

Ako brom dođe u kontakt s očima, već kod izlaganja smjesi zraka i broma koncentracije 0,5 ppm, javlja se peckanje i promjene na sluznici koja prekriva unutrašnjost očnog kapka i površinu rožnice. Ukoliko su koncentracije broma više, može se pojaviti smetanje svjetlosti i naglo nekontrolirano stiskanje očnih kapaka (*fotofobija* i *blefarospazam*)²¹³.

Brom se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže u približno 90 minuta. Ioni broma distribuiraju se gotovo isključivo u izvanstaničnoj tekućini kroz tijelo i može prijeći krvno-moždanu barijeru, a poznata je i transplacentarna distribucija. Brom se ne metabolizira, a eliminacija se odvija uglavnom kroz bubrege i to vrlo sporo. Njegovo poluvrijeme eliminacije je između 10,5 i 14 dana. Samo mala količina broma se izlučuje fekalijama, znojem, slinom, majčinim mlijekom i suzama²¹⁴.

O kroničnim otrovanjima bromom u radnom okolišu dostupni literaturni podaci su vrlo šturi, a opisuju se slučajevi gdje su se koncentracije broma u zraku radnog okoliša kretale od 1 do 4 ppm. Rezultati provedenih istraživanja na životinjama pokazali su da se kronično trovanje kod životinja manifestira u vidu gubitka tjelesne težine, smanjenja hemoglobina i povećanja leukocita²¹⁸.

Ukoliko se govori o kroničnom otrovanju bromom (*bromizam*), treba reći da se obično javlja u bolesnika liječenih lijekovima koji sadrže brom i to nakon višetjednog ili višemjesečnog uzimanja lijekova.

Prvi simptomi se javljaju u obliku promjena na koži, a mogu se pojaviti i glavobolja, progresivno gubljenje snage, gubitak apetita, povraćanje, proljevi, otežano disanje, bronhitis sa kašljem, mršavljenje itd. Kasnije se javljaju neuropsihičke smetnje poput izražene pospanosti, koja može uzrokovati i komu, nastupa apatija, otežan govor, oslabljeno pamćenje, smanjena mogućnost intelektualne koncentracije i konfuzno stanje²¹⁸.

U dostupnoj literaturi nisu identificirani kronični podaci ili podaci o karcinogenom potencijalu broma u ljudi.

5.7.2.26 Jod

Jod je pri sobnoj temperaturi čvrsta, kristalinična tvar u obliku metalno sjajnih crnosivih listića ili pločica, relativne atomske mase 126,90, vrelišta 184 °C, tališta 114 °C, gustoće 4,93 g cm⁻³. Pri 113,5 °C jod se rastali u crnu tekućinu koja na temperaturi vrelišta prelazi u otrovne ljubičaste pare nadražujućeg mirisa, a polako sublimira već na sobnoj temperaturi.

U prirodi se nalazi u različitim mineralima, najviše u čilskoj salitri (natrijev nitrat), u malim količinama u morskoj vodi i drugim slanim vodama. Sastojak je živih organizama i

biljaka. Jod i njegovi spojevi koriste se u medicini kao *jodna tinktura* za dezinfekciju i kao kontrastna ili radioaktivna sredstva u dijagnostičkoj radiologiji.

Jod je vrlo važan esencijalni mikroelement, potreban za sintezu hormona štitne žlijezde, pa manjak joda u organizmu uzrokuje ozbiljne zdravstvene probleme (gušavost, srčanu i mišićnu slabost, razne malformacije u djece) pa se jod redovito dodaje kuhinjskoj soli.

Kemijska tvar			
16.3	Jod / I₂		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	7553 – 56 – 2	3495	231 – 442 – 4
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
		0,1	1,1

S druge pak strane, dugotrajna primjena jodnih preparata može uzrokovati kronično trovanje organizma tzv. *jodizam*. Naime, kod nekih osjetljivih pojedinaca, dugotrajna uporaba jodnih preparata mogu rezultirati disfunkcijom štitnjače kao posljedicom visokog opterećenja jodom. U određenim okolnostima, višak joda može rezultirati štetnim učincima nakon samo jednog izlaganja tvari bogatom jodom.

Naime, jod je iritans za oči i respiratorne organe, a kod jakih eksplozija može prouzrokovati i edem pluća i izazvati oštećenja kože. Istovremeno, jod je jako oksidacijsko sredstvo te izlaganje visokim koncentracijama joda u zraku može potencijalno izazvati iritaciju gornjih dišnih putova i moguće oksidativne ozljede.

Inhalacijska izloženost organizma parama joda uzrokuje jaku iritaciju sluznice i štetno djelovanje na gornji i donji respiratorni sustav. Pojavljuje se nekontrolirano suženje, stezanje u prsima, upala grla i glavobolje. S obzirom na koncentraciju joda u zraku radnog okoliša, utvrđeno je da ljudi mogu nesmetano raditi u uvjetima kada se koncentracija joda kreće do 0,1 ppm, dok se poteškoće javljaju pri koncentracijama od 0,15 do 0,2 ppm, a pri koncentracijama od 0,3 ppm, radni okoliš više nije pogodan za nastavak rada. Ovo je posebno važno s obzirom na to da je mirisni prag joda pri 0,9 ppm, pa se može pojaviti iritacija djelovanjem joda u radnom okolišu, prije nego što se otkrije njegov miris²¹⁹.

Toksične doze joda postižu se samo u uvjetima izloženosti organizma ingestijom i letalna doza iznosi 28 ppm (mg/kg). Udisanjem bi se ova doza mogla postići ukoliko bi inhalacijska izloženost koncentraciji joda u zraku bila od 126 do 190 ppm u trajanju od 30 minuta, što ne bi bilo moguće postići zbog iritirajućeg mirisa joda²¹⁹.

Učinke, koji su posljedica otrovanja zbog prekomjernog izlaganja jodu, karakteriziraju glavobolja, prekomjerna salivacija, curenje iz nosa, iritacija oka, laringitis, bronhitis, upala sluznice usne šupljine, povećane žlijezde slinovnice i kožnog osipa.

Distribucija apsorbiranog joda u ljudskom organizmu je slična, bez obzira na način izlaganja organizmu anorganskom jodu. Dosadašnji rezultati istraživanja učinaka na zdravlje ljudi koji su bili izloženi ingestiji radioaktivno obilježenog joda (NaI), pokazali su da se približno 20-30% joda raspodijelilo u štitnjači, a 30-60% unesene doze bilo je izlučeno urinom u roku od 10 sati^{220,221}.

Glavni put izlučivanja joda iz ljudskog organizma je urin, i ovaj način čini > 97% eliminacije apsorbiranog joda, a fekalije čine još 1–2%. Apsorbirani jod može se također izlučiti u majčino mlijeko, sline, znoja, suza i izdahnutog zraka.

5.7.2.27 Fluor ili njegovi spojevi

Fluor je plin, blijedo žute do zelenkaste boje, relativne atomske mase 19, vrelišta -188 °C, tališta -219 °C. Kemijski je najreaktivniji od svih ostalih elemenata, otapa se u vodi u kojoj se obično nalazi kao fluorid ion (F⁻). Fluor je prisutan u litosferi, atmosferi, hidrosferi i biosferi. Velika količina fluora može se naći u stijenama vulkanskog porijekla, a u okoliš dospijeva iz prirodnih izvora (vulkanskim erupcijama, razgradnjom stijena) i antropogenih izvora (termoenergetska postrojenja na ugljen, obrada rude, proizvodnja i uporaba mineralnih gnojiva itd).

Ovdje je posebno važno napomenuti poslove u čijem radnom okolišu se može pojaviti plinoviti fluor za vrijeme odvijanja procesa rada, kao što su taljenje metala uz dodatak topitelja koji sadrže spojeve fluora (npr. CaF₂); dobivanje aluminijske; proizvodnja stakla, emajla i keramike; proizvodnja zaštitnih sredstava za drvo, za uništavanje štetočina na bazi fluorida i njihova primjena; uporaba fluora i njegovih spojeva u gorivu za pokretanje raketa i specijalnih plamenika za zavarivanje; u proizvodnji urana; itd.

Fluor se nalazi u svim prirodnim vodama pa ga tako morska voda sadrži od 1,2 do 1,5 mg L⁻¹; slatkovodne koncentracije su obično niže i kreću se od 0,01 do 0,3 mg L⁻¹. Prema Smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije za kakvoću pitke vode, optimalna vrijednost fluorida u vodi za piće iznosi 1,5 mg L⁻¹, kako je i uređeno našim nacionalnim propisima^{222,223}.

U spojevima je fluor jednovalentan. Najvažniji su mu anorganski spojevi fluorovodik te fluorovodična kiselina i njezine soli fluoridi. Bezvodni *fluorovodik*, HF, vrlo je hlapljiva bezbojna tekućina vrelišta 19,5 °C, para otrovnijih od cijanovodičnih, izvrsno nevedeno otapalo za mnoge polarne spojeve, vrlo topljiv u vodi.

Kemijska tvar			
16.4	Fluor ili njegovi spojevi		
	(fluor F ₂ , fluorosilicijska kiselina H ₂ SiF ₆)		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(F ₂) 7782 – 41 – 4 (H ₂ SiF ₆) 16961 – 83 – 4	(F ₂) 1045 (H ₂ SiF ₆) 1778	(F ₂) 231 – 954 – 8 (H ₂ SiF ₆) 241 – 034 – 8
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
1	1,58	2	3,16
	2,5		

Fluoridna kiselina (HF), vrlo nagrizajuća vodena otopina fluorovodika (obično 40%-tna), nadražujućeg je mirisa, uzrokuje teške opekline kože, očiju i sluznice. Jedina je kiselina koja nagriza staklo, zato se čuva u plastičnim bocama, a nagriza i keramiku i mnoge metale pa se na tome, jednim dijelom, zasniva i njezina uporaba.

Fluorosilikatna kiselina je bezbojna prozirna korozivna tekućina kemijske formule H₂SiF₆, relativne molekulske mase 144,1, gustoće 1,46 g cm⁻³ (60,97% otopina) pri 25 °C. Smatra se da fluorosilikatna kiselina ne postoji u parnoj fazi, već samo u otopini jer se nakon isparavanja razgrađuje u fluoridnu kiselinu (HF) i silicij tetrafluorid (SiF₄). Vrlo je značajna zbog svoje široke uporabe, a proizvodi se i prodaje u obliku vodenih otopina. Otopine su bistre, bezbojne tekućine koje imaju blago oštar miris. Uobičajene koncentracije fluorosilikatne kiseline u industrijskim vodenim otopinama^{224,225} kreću se od 20, 25 i 40 vol. % .

Vodena otopina fluorosilikatne kiseline koristi se za fluoriranje vode, u procesu površinske obrade metala te za čišćenje i podešavanje pH u industrijskoj preradi tekstila ili praonica. Također se može koristiti u obradi kože, za otvrdnjavanje žbuke i keramike te u proizvodnji raznih kemikalija.

Postoji i niz drugih anorganskih spojeva koji se često koriste i svi su uglavnom otrovni, neki više neki manje, pa se tako i razvrstavaju²²⁶ na skupinu ekstremno toksičnih fluorovih spojeva u koju pripadaju: fluorovodik, HF; silicijev (IV) fluorid, SiF₄, fluoridna kiselina, HF; fluorosilicijska kiselina H₂SiF₆; vrlo toksičnih: natrijev fluorid NaF, kalijev fluorid KF, amonijev fluorid NH₄F; natrijev silikofluorid, Na₂SiF; kalijev fluorosilikat, K₂SiF₆; amonijev flu-

orosilikat, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ i umjereno toksičnih: kriolit ili natrijev heksafluoridoaluminat, Na_3AlF_6 i kalcijev fluorid CaF_2 .

Toksični učinci fluora u ljudskom organizmu su u velikoj mjeri posljedica djelovanja molekule fluora na dišne putove ili druge izložene površine. Prema literaturnim izvorima²²⁷, izlaganje inhalaciji fluoru i njegovim spojevima najčešće se događa u profesionalnom okruženju.

Kao što je već spomenuto, većina dostupnih podataka o toksičnim učincima fluora i njegovih spojeva nakon izlaganja inhalaciji odnosi se na izloženosti fluorovodiku i/ili fluoridnoj kiselini iako postoji i manji broj objavljenih rezultata koji se odnose na posljedice izlaganja inhalaciji fluora ili česticama fluorida.

Plinoviti fluor je iznimno jak iritantan, pa su primarni zdravstveni učinci akutne inhalacije fluora iritacija nosa i oka, ako se radi o nižim koncentracijama, a do oštećenja pluća dolazi ukoliko se radi o višim koncentracijama. U dostupnoj literaturi nema podataka o otrovanjima plinovitim fluorom koje je rezultiralo smrću.

Pri akutnom otrovanju inhalacijom fluorovodika i raspršenih kapljica fluoridne kiseline, obično dolazi do nagrizanja bronhiola, plućnog krvarenja, plućnog edem i smrti. Poznati su i slučajevi akutnog otrovanja inhalacijom para fluorovodika u kombinaciji s perkutanom izlaganjem fluoridnoj kiselini koji su završili smrću ozlijeđenih. Stvarne koncentracije izloženosti, u ovim slučajevima, nisu bile poznate, a smrt je općenito bila posljedica plućnog edema uzrokovanog iritacijom i suženjem dišnih putova ili srčanih aritmija.

Glavni učinak kronične inhalacijske izloženosti fluoridima na zdravlje čovjeka je pojava *skeletne fluoroze*, koja se spominje u istraživanjima izloženosti radnika u radnom okolišu opterećenom fluoridnom prašinom i fluorovodikom, bilo pojedinačno prisutnih u zraku ili u kombinaciji²²⁷.

Općenito, što je fluorid topljiviji u vodi, to se više apsorbira nakon ingestije, pa je i njegova toksičnost veća. Glavni načini i trajanje izlaganja fluoridnoj kiselini su inhalacijski ili perkutani putovi, povezani s akutnom profesionalnom izloženošću, dok je primarni način i trajanje izloženosti fluoridima kronična izloženost ingestijom kontaminirane pitke vode, hrane i proizvodima za njegu zuba koji sadrže fluoride.

Stoga, većina dostupnih literaturnih podataka se odnosi na učinke inhalacijske i perkutane akutne izloženosti fluoru ili fluoridnoj kiselini, dok se prikazani rezultati istraživanja učinaka ingestije odnose na posljedice trovanja natrijevim fluoridom.

Do akutnog otrovanja može doći nakon jednokratnog unosa velike količine fluora, a smrt može nastupiti ukoliko se proguta količina od 35 do 70 mg F/kg tjelesne težine. Ukoliko bi to bio natrijev fluorid, NaF, to bi iznosilo 5 do 10 g za odraslu osobu tešku 70 kg ili 1 do 2 g za dijete teško 15 kg. Prvi simptomi koji se javljaju kod otrovane osobe najčešće uključuju mučninu, povraćanje te bolne grčeve u abdomenu. Može se pojaviti pojačana salivacija i suženje, opća slabost, paraliza mišića za gutanje, grčevi u ekstremitetima, itd. Puls može biti slab ili pak nezamjetljiv, a krvni tlak često padne do opasno niskih vrijednosti^{228,229}.

Kronična toksičnost je obično uzrokovana dugotrajnim unosom malih količina fluora, pa tako npr. unos količine fluora od 2 do 8 mg dnevno tijekom niza godina može uzrokovati skeletalnu fluorozu kod koje se gustoća kostiju smanjuje, zglobovi se ukrućuju i postaju bolni.

Pri ovome, količina fluora koja se odloži u kostima ovisi o starosnoj dobi izložene osobe tako da ga se više nakuplja u kostima mlađih osoba, nego u kostima starijih^{228,229}. Glavni uzrok fluoroze je neprimjerena upotreba dentalnih proizvoda koji sadrže fluoride, kao što su pasta za zube i sredstva ispiranje usne šupljine.

Važno je napomenuti da bubrezi igraju vrlo značajnu ulogu u sprječavanju nakupljanja prekomjernih fluorida u tijelu. Naime, kod zdravih pojedinaca bubrezi izlučuju oko 50% dnevnog unosa fluorida u organizam, međutim, kod osoba koje s poremećajem bubrežne funkcije, sposobnost bubrega da izlučuje fluoride je značajno smanjena, što rezultira nakupljanjem fluorida u tijelu. Dobro je poznato da osobe s bolestima bubrega imaju povećanu osjetljivost na kumulativne toksične učinke fluorida²³⁰.

Osim fluorovodiku, fluoridnoj kiselini i njezinim solima, čovjek, naročito u radnom okolišu može biti izložen i fluorosilikatnoj kiselini. To je moguće u proizvodnim pogonima fluorosilikatne kiseline, pri njenom pakiranju za isporuku na tržište, njezinim skladištima ili pak prilikom nezgoda u transportu²²⁴. Ovdje je važno napomenuti da vodene otopine, u kojima se ova kiselina obično pojavljuje na tržištu, obično sadrže i nečistoće u obliku fluoridne kiseline koja u slučaju izloženosti otopini fluorosilikatne kiseline, dodatno uvećava štetni učinak. Iako su ove primjese fluoridne kiseline uglavnom manje od 1%, važno je u slučaju incidenta brzo reagirati i primijeniti mjere za čišćenje i neutralizaciju fluoridnog iona. S obzirom na to da učinci mogu biti odgođeni, liječenje treba provesti čak i kad se sumnja na „zdrženu“ izloženost otopini fluorosilikatne kiseline s mogućim primjesama fluoridne kiseline.

Iz ovog razloga, izloženost otopinama fluorosilikatne kiseline u radnom okolišu, može izazvati štetne učinke na zdravlje uglavnom zbog prisutnosti onečišćenja fluoridnom kiselinom, a mogu biti različiti ovisno o načinu izlaganja.

Ako se radi o perkutanoj izloženosti, mogu se pojaviti simptomi u rasponu od manjeg nadraživanja kože, bolnog crvenila i otekline do ozbiljnih opekline koje se mogu pojaviti ukoliko se liječenje odgodi nakon izlaganja fluorosilikatnoj kiselini. Izloženost očiju fluorosilikatnoj kiselini može uzrokovati jaku iritaciju oka, opekline ili čak sljepoću.

Inhaliranje para iz otopina fluorosilikatne kiseline može uzrokovati simptome u rasponu od iritacije nosa i grla do kašljanja i otežanog disanja. Aspiracija može uzrokovati plućni edem i upalu pluća, dok ponavljano ili produljeno izlaganje može uzrokovati upalu grla, krvarenje iz nosa i kronični bronhitis. Dugotrajno izlaganje pak, može uzrokovati poremećaj elektrolita kojeg karakterizira sniženje koncentracija kalcija u krvi (*hipokalcijemija*), poremećaj živčanog sustava i srčane aritmije²²⁴.

Unošenje fluorosilikatne kiseline ingestijom može uzrokovati opekline usta i grla, a mogu se pojaviti mučnina, povraćanje uz primjese krvi, bolovi u trbuhu, proljev, otežano disanje, naticanje grla, gubitak svijesti, koma i zatajenje srca.

Nadležna međunarodna agencije za istraživanje raka (IARC) nije utvrdila da je fluorosilikatna kiselina kancerogena, mutagena ili da utječe na reprodukciju čovjeka. Istovremeno neke studije²³⁰ sugeriraju da visoke koncentracije izloženosti fluoridima mogu biti povezane s promjenama u reprodukciji hormona i učincima na plodnost. Također, ukazuju na mogući potencijal fluorida za iniciranje raka, osobito kostiju (*osteosarkom*) kao potencijalni učinak fluorida zbog njihovog taloženja u kostima.

5.7.2.28 Alifatski ili aciklički ugljikovodici dobiveni iz nafte

Općenito, alifatski (lančasti), aciklički organski spojevi su oni koji sadrže ugljikove atome povezane u obliku otvorena lanca (npr. alkani, alifatski alkoholi, aldehidi i kiseline, masti i masna ulja). Najjednostavniji alifatski spojevi su zasićeni ugljikovodici koji se nazivaju alkani, a u kojima su ugljikovi atomi međusobno vezani samo jednostrukim vezama. Druga velika skupina alifatskih spojeva su nezasićeni ugljikovodici koji sadrže dvostruke, odnosno trostruke veze između ugljikovih atoma, kao što su alkeni (etileni), odnosno alkini (acetileni).

Najveći izvor alifatskih ugljikovodika je nafta, koja je u stvari prirodna zapaljiva tekućina akumulirana u Zemljinoj kori, svijetložute do tamnosmeđe boje i posebna mirisa. Po kemijskom sastavu to je smjesa tekućih ugljikovodika, a u malim su udjelima zastupljene i anorganske tvari. Pod izrazom *sirova nafta* razumije se nafta dobivena iz bušotine u izvornom obliku bez bilo kakva čišćenja, separacije i preradbe.

Kemijska tvar			
17.	Alifatski ili aciklički ugljikovodici dobiveni iz nafte		
	(predstavnicu: butan, C ₄ H ₁₀ ; izopentan, C ₅ H ₁₂ ; n-heksan, C ₆ H ₁₄)		
	CAS – broj	UN – broj	EC - broj
	(C ₄ H ₁₀) 106-97-8 (C ₅ H ₁₂) 78-78-4 (C ₆ H ₁₄) 110-54-3	(C ₄ H ₁₀) 1011 (C ₅ H ₁₂) 1265 (C ₆ H ₁₄) 1208	(C ₄ H ₁₀) 203-448-7 (C ₅ H ₁₂) 201-142-8 (C ₆ H ₁₄) 203-777-6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
600	1450	750	1810
1000	3000		
20	72		

U širem smislu, nafta je zajednički naziv za prirodne smjese različitih plinovitih, tekućih ili čvrstih ugljikovodika različitih molekulskih masa. To su: zasićeni ugljikovodici, i to alkani (parafini) od metana do asfaltena i cikloalkani (cikloparafini ili nafteni), u prvom redu

derivati ciklopentana i cikloheksana, zatim aromatski ugljikovodici (benzen, alkilbenzeni, naftalen, alkilnaftaleni), smole i asfalteni.

Od svih navedenih spojeva alkani su u nafti najzastupljeniji²³¹ i kao zasićeni alifatski ili aciklički ugljikovodici mogu se predstaviti općom formulom C_nH_{2n+2} . Prva četiri člana alkanskog homolognoga niza (metan, etan, propan i butan) su plinovi, a alkani s 5 do 15 ugljikovih atoma tekućine, dok su viši alkani u čvrstom stanju. Alkani su netopljivi u vodi i slabo reaktivni, ali lako gore pa se i upotrebljavaju kao goriva za loženje, motorna goriva, maziva, otapala itd.

Metan (CH_4) i **etan** (C_2H_6) su plinovi koji se razvrstavaju u jednostavne zagušljivce, što znači da zrak koji sadrži visoke razine ovih plinova ne sadrži dovoljno kisika potrebnog za disanje. Nije poznato da jednostavni zagušljivci plinovi imaju velike sistemske toksikološke učinke, premda se ne smiju zanemariti njihovi relativno slabi učinci koji se temelje na istiskivanju kisika iz zraka. Simptomi se mogu svrstati u više stadija ovisno o koncentraciji kisika u prostoriji.

Kod volumnog udjela kisika u zraku između 14 % i 16,5 % pojavljuju se ubrzano disanje, ubrzani rad srca i oslabljena koordinacija. Ako je volumni udjel kisika između 10 % i 14 %, pojavljuju se razdražljivost i opći umor, čak i pri najmanjim naprezanjima. Fizičko opterećenje pojačava simptome zbog povećane potrebe tkiva za kisikom. Udisanje zraka sa volumnim udjelom od samo 6 % do 10 % kisika, ima za posljedicu pojavu mučnine, povraćanje, gubitak svijesti, a može doći i do hipoksije organa i njihova posljedičnog oštećenja. Kod još nižih volumnog udjela kisika u zraku pojavljuju se grčevi, prestanak disanja i zastoj srca^{146,232}.

Propan (C_3H_8) i **butan** (C_4H_{10}) koji postoji u obliku dva izomera i to kao n-butan i izobutan (ili 2-metilpropan) su plinovi na sobnoj temperaturi i također su jednostavni zagušljivci. Inhalacija zraka s visokim volumnim udjelom propana u zraku utječe na središnji živčani sustav, dok nisu dovoljno istraženi i poznati sistemski toksikološki učinci izomera butana. Naime, štetni učinci i njihovi simptomi nakon izloženosti butanu ne karakteriziraju njegovu toksičnost, već narkotička svojstva. Kratkotrajna izloženost može uzrokovati glavobolju, pospanost i nesvjesticu zbog nedostatka kisika²³².

Niz alkana od **pentana** do **oktana** čine spojevi s 5 do 8 atoma ugljika koji su u uvjetima sobne temperature tekućine vrelišta od 36,1 do 125,8 °C. Osim što se nalaze u gorivima, koriste se za pripremu drugih proizvoda poput boja, lakova i sl.

Ukoliko dođe do izloženosti ljudskog organizma ovim spojevima, primarni unos se odvija inhalacijskim putem pri čemu se javljaju štetni učinci poput glavobolje i gubitka koordinacije zbog oštećenja središnjeg živčanog sustava.

Alkani s brojem ugljikovih atoma većim od 8, uglavnom se nalaze u benzinu, mlaznom gorivu, dizelskom gorivu i loživim uljima. Viši alkani se ne smatraju vrlo toksičnim, iako postoje neke rezerve u pogledu njihove toksičnosti. Udisanje je najčešći način profesionalnog izlaganja i može rezultirati vrtoglavicom, glavoboljom i gubitkom ili deficitom svijesti u kojem otrovana osoba ostaje polu-svjesna i ne reagira na stimulaciju okoliša.

Kada se općenito govori o toksičnom djelovanju ugljikovodika nafte, treba naglasiti da narkotički učinak hlapljivih ugljikovodika, koji čine najveći dio prirodnih naftnih plinova, a to je metan i njegovi najbližih homolozi, je relativno slab za razliku od tekućih komponenti nafte čiji su učinci jači. Ugljikovodici koji sadrže manje aromatičnih ugljikovodika djeluju na isti način kao i smjesa metana i naftenskih ugljikovodika tj. pri izloženosti organizma njihovim parama, javljaju se konvulzije i opijenost.

Visok sadržaj aromatskih ugljikovodika može dovesti do kroničnih trovanju, promjene u krvi i krvotvornim organima, a sumporovi spojevi u nafti mogu izazvati akutno i kronično trovanje, pri čemu glavnu ulogu igra sumporovodik. Hlapljivi ne sumporovi spojevi nafte uzrokuju povećanu učestalost oboljenja respiratornih organa, funkcionalne promjene središnjeg živčanog sustava, zatim polineuritis, a kod osoba koje su pretrpjele akutno trovanje javlja se i encefalopatija^{233,234}.

5.7.2.29 Halogenirani derivati alifatskih ili acikličkih ugljikovodika

Halogenirani derivati alifatskih ili acikličkih ugljikovodika čine veliku skupinu, najčešće kloriranih i fluoriranih organskih kemijskih spojeva koji imaju široku industrijsku upotrebu gdje se koriste kao tehnička otapala, sredstva za gašenje požara, razrjeđivači boja i lakova, kao plinovi za rashladne sustave, itd. Ovi spojevi su se ranije upotrebljavali i kao potisni plinovi u aerosolima široke potrošnje poput lakova za kosu, dezodoransa, različitih sredstva za čišćenje i sl.

U profesionalnoj izloženosti u organizam čovjeka se unose inhalacijom i preko kože. Udisanjem halogenirani derivati alifatskih ili acikličkih ugljikovodika mogu štetno djelovati na respiratorni trakt izazivajući dispneju, simptome astme, smanjenje ventilacijske funkcije pluća i poremećaj srčane funkcije (promjene u ekg-u). Glavni toksički učinci ovih spojeva proizlaze iz već spomenutog svojstva njihove lipofilnosti zbog čega oštećuju središnji živčani sustav, a djelomično i jetru, te na metaboličkom učinku što i opet pogađa jetru. Naime, aktivnošću stanica jetre dolazi do oslobađanja halogena koji oštećuju jetreno i bubrežno funkcionalno tkivo (parenhim)²³⁵.

Klormetan ili **metil klorid**, CH_3Cl , je bezbojan plin relativne molekulske mase 50,49, tališta $-97,8\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $-24,4\text{ }^\circ\text{C}$, slatkastog mirisa čiji prag iznosi 10 ppm. Isporučuje se u komprimiranom stanju, a koristi se u procesu metiliranja u kemijskoj industriji, zatim kao rashladno sredstvo, kao otapalo za fungicide, masti, ulja i smole. Može sadržavati nezasićene spojeve, acetilen i njegove derivate, metanol i karbonilne spojeve. Kada se zagrijava izgaranjem na zraku tvori fozgen.

Djelovanje klormetana na organizam inhalacijskim izlaganjem ogleda se prvenstveno na živčani sustav, najvjerojatnije zbog stvaranja štetnih metabolita (metanola, formaldehida i mravlje kiseline). Javlja se glavobolja, poremećaj vida, vrtoglavica, ataksija, porast otkucaja

srca, povišena temperatura, neobična pospanost, bol u želucu, mučnina, povraćanje, proljev. Ponekad se javljaju poremećaji govora i gutanja, a nakon nekoliko ponovljenih blagih trovanja može se pojaviti subakutni nefritis s uremijom. Ponekad je slika trovanja netipična: na primjer, opažaju se samo mučnina, povraćanje i proljev. U teškim slučajevima trovanja kada je npr. volumni udio klormetana u zraku 2% i izlaganje traje 2 sata, nastupa smrt²³⁶.

Nakon trovanja klormetanom, moguće su mentalne promjene: letargija, nerazumljiv govor, strahovi, sumnje, delirij, a može nastati kronično depresivno stanja i toksični encefalitis.

Kemijska tvar			
18.	Halogenirani derivati alifatskih ili acikličkih ugljikovodika		
	(predstavnici: klormetan/metil klorid/freon-40, CH ₃ Cl; vinil klorid, C ₂ H ₃ Cl; triklorometan/kloroform, CHCl ₃ ; 1,2 dikloretan/etilen diklorid, C ₂ H ₄ Cl ₂ ; bromometan/metil bromid, CH ₃ Br; tetrafluorometan, CF ₄)		
	CAS – broj	UN - broj	EC – broj
	(CH ₃ Cl) 74-87-3 (C ₂ H ₃ Cl) 75-01-4 (CHCl ₃) 67-66-3 (C ₂ H ₄ Cl ₂) 107-06-2 (CH ₃ Br) 74-83-9 (CF ₄) 75-73-0	(CH ₃ Cl) 1063 (C ₂ H ₃ Cl) 1086 (CHCl ₃) 1888 (C ₂ H ₄ Cl ₂) 1184 (CH ₃ Br) 1062 (CF ₄) 1982	(CH ₃ Cl) 200-817-4 (C ₂ H ₃ Cl) 200-831-0 (CHCl ₃) 200-663-8 (C ₂ H ₄ Cl ₂) 203-458-1 (CH ₃ Br) 200-813-2 (CF ₄) 200-896-5
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
50	105	100	210
2	10		
5	21		
5	20	15	59
1000	4240		

Metilklorid se metabolizira u metilni alkohol i formaldehid. Nepromijenjeni metilklorid se jednim djelom izbacuje iz organizam izdisajem u zrak i to vrlo intenzivan u prvim minutama, a tijekom prvog sata on iznosi 29% primijenjene doze. Mala količina uklanjaju se urinom i pomoću žuči.

Vinil klorid, C_2H_3Cl , relativne molekulske mase 62,50, tališta $-160\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $-14\text{ }^\circ\text{C}$ je zapaljivi plin na sobnoj temperaturi koji se obično isporučuje u stlačenom rashlađenom tekućem obliku. Bezbojna tekućina tvori pare ugodnog mirisa. Vrijednosti za prag mirisa se u literaturi navode od 260 ppm do 4000 ppm u zraku i 3,4 ppm u vodi²³⁴.

Posebno mjesto u skupini halogenih derivata alifatskih ugljikovodika ima vinilklorid monomer koji se pod povećanim tlakom i temperaturom polimerizira u polivinilklorid, poznatu i naširoko upotrebljavanu plastičnu masu. Danas je vinil-klorid jedan od najvažnijih proizvoda organskokemijske industrije. S obzirom na to da prije nekoliko desetaka godina ustanovljena njegova toksičnost i kancerogenost, danas se u suvremenim tvornicama provode posebne zaštitne mjere pri njegovoj proizvodnji i preradi.

U akutnom djelovanju vinilklorid je narkotik, ali i jaki otrov jetre. Pri duljoj izloženosti vinilkloridu kombiniranoj sa istovremenom izloženosti niskoj temperaturi uzrokuje bolest krvnih žila na vrhovima prstiju. Vinilklorid monomer je dokazani karcinogen - uzročnik angi-osarkoma jetre.

Prema podacima²³⁷ Svjetske zdravstvene organizacije, u europskim zemljama prosječna koncentracija vinil-klorida u zraku iznosi 0,1 do 0,5 $\mu\text{g m}^{-3}$, dok u blizini proizvodnih pogona je ta koncentracija i $> 100\text{ }\mu\text{g m}^{-3}$, smatra se da vjerojatnost obolijevanja od raka pri dugogodišnjoj izloženosti vinil-kloridu u koncentraciji od 1 $\mu\text{g m}^{-3}$ iznosi 1 : 10⁶.

Kloroform ili **triklormetan**, $CHCl_3$, je bezbojna hlapljiva nezapaljiva tekućina vrlo karakteristična mirisa, slatkasta okusa, relativne molekulske mase 119,37, gustoće 1,49 g cm^{-3} , tališta $-63\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $61,2\text{ }^\circ\text{C}$ i topljivosti u vodi 0,5 g u 100 cm^{-3} (25°C). Miješa se sa dietil-eterom, etanolom i benzinom u svim omjerima. Kloroform ima široku uporabu kao otapalo organskih tvari, a prije se rabio i u proizvodnji freona. U medicini se ranio koristio kao anestetik, no kako štetno djeluje na srce i jetru, danas se u te svrhe ne primjenjuje. Pod utjecajem svjetlosti i zraka raspada se stvarajući fozgen. Naime, inhalacija kloroforma tijekom 10 minuta može uzrokovati naticanje respiratornog trakta, grčeve pluća, kašalj i upalu grla, a ako se izlaganje ne zaustavi, odmah će doći do trovanja. Živčani sustav će biti pogođen i oštećenja su moguća na mozgu i kičmenoj moždini te je moguća i smrt.

Kloroform također ima štetan učinak na jetru, probavne organe i bubrege. Njegovo djelovanje je posebno štetno ukoliko se u organizam unese ingestijom nakon čega se javlja vrtoglavica, povraćanje i mučnina, glavobolja, poremećaj živčanog sustava, umor, povišena temperatura, alergijski osip i crvenilo kože.

Izlučivanje kloroforma iz organizma je relativno brzo pa se već nakon 15–20 minuta izdahom prilikom disanja izluči oko 30–50% kloroforma unesene doze, a nakon sat vremena se izluči do 90%. Glavni metaboliti biotransformacije kloroforma su trikloretanol, triklorace-

tatna kiselina, trikloretanol glukuronid, fozgen (COCl_2), HCl i CO_2 . Svi navedeni metaboliti se izlučuju urinom²³⁸.

Etilen diklorid ili **1,2-dikloretan**, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, je bezbojna, zapaljiva tekućina ugodnog mirisa nalik kloroformu i slatkastog okusa. Relativna molekulska masa mu je 98,96, gustoća $1,24 \text{ g cm}^{-3}$, talište $-35,6 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelište $83,3 \text{ }^\circ\text{C}$, a mirisni prag iznosi 10 ppm. Dobro se miješa s organskim otapalima, ne otapa se u vodi i otporan je na kiseline i lužine. Koristi se kao otapalo za masti, ulja, voskove, a koristi se i u različitim organskim sintezama.

Etilen diklorid u organizam može ući inhalacijom, digestijom, perkutano, i u kontaktu s očima, a njegovi učinci ostavljaju posljedice na središnji živčani sustav, jetru, bubrege i srčane mišiće. Slika trovanje nalikuje trovanju ugljikovim tetrakloridom tj. prisutno je povraćanje, proljev, bol u jetri, nadimanje. Smrt nastupa uslijed ingestije 1,2-dikloretana u količinama od 15-50 mL.

U slučaju kratkotrajne izloženosti etilen diklorid nadražuje oči, kožu i dišne putove. Udisanje pare može uzrokovati plućni edem, pa i smrt, stoga je potrebna hitna medicinska pomoć koja se mora osigurati unutar nekoliko sati. Kratkotrajna izloženost etilen dikloridu može izazvati mučninu, povraćanje, glavobolju, pospanost i gubitak svijesti, dok prekomjerna izloženost može oštetiti središnji živčani sustav, bubrege, jetru. Udisanje koncentracija od 10 do 30 ppm etilen diklorida obično uzrokuje samo vrtoglavicu, mučninu i povraćanje, dok više koncentracije od oko 50 ppm mogu uzrokovati slabost, drhtanje, glavobolju, trbušne grčeve, oštećenje jetre i bubrega; nakupljanje tekućine u plućima. Koma i smrt mogu nastupiti ukoliko je organizam izložen koncentracijama iznad navedenih razina²³⁴.

Ukoliko etilen diklorid dođe u kontakt s kožom, može izazvati iritaciju i osip na koži, a u kontaktu s očima uzrokuje crvenilo, bol i zamagljen vid. Pare etilen diklorida mogu oštetiti rožnicu oka.

Ingestija etilen diklorida u količini $>50 \text{ mL}$ može rezultirati mučninom, povraćanjem, slabošću, pospanost, otežanim disanjem, blijedom kožom, unutarnjim krvarenjem, oštećenjem bubrega i smrću uslijed respiratornog zatajenja. Ostali mogući simptomi mogu uključivati trbušne grčeve, jaku glavobolju, letargiju, sniženi krvni tlak, proljev, šok, fizički kolaps i koma.

Kod dugotrajna izloženosti etilen dikloridu opetovani ili produljeni kontakt može kronično nadražiti kožu uzrokujući suhoću, crvenilo i osip. Dugo ili ponavljano izlaganje može uzrokovati iritaciju očiju, nosa, grla, gubitak apetita, mučninu i povraćanje, drhtavicu i pojavu niskog šećera u krvi, oštećenje živaca, jetre i bubrega. Također, može nadražiti pluća i može se razviti bronhitis.

Za ovu toksičnu tvar je utvrđeno da uzrokuje rak pluća, želuca, dojke i drugih mjesta kod laboratorijskih životinja, kao i da može biti karcinogen za ljude.

Općenito, klorirani ugljikovodici imaju narkotičko djelovanje, a jačina narkotičkog djelovanja u vodenim otopinama se uglavnom povećava s porastom broja atoma klora u molekuli. Tako npr. pare kloroforma (CHCl_3) djeluju opojno jače od para ugljikovog tetraklorida (CCl_4) zbog svoje velike topljivosti.

Štetni učinci visokih koncentracija para kloriranih ugljikovodika mogu se primijetiti već nakon jednokratne izloženosti organizma. U slučajevima kroničnog trovanja javljaju se ozbiljni učinci poput poremećaja funkcija unutarnjih organa, posebice je značajna tzv. masna infiltracija jetre, bubrega, srčanog mišića i gušterače. Ovo se posebno odnosi kod trovanja jetre s ugljikovim tetrakloridom (CCl_4), tetra- i pentakloretan ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$; C_2HCl_5), dok kod trovanja manje toksičnim spojevima iz ove grupe, kao što su kloroform (CHCl_3) i etilen diklorid ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$) ovi učinci su manje izraženi.

Mehanizam toksičnog djelovanja halogeniranih ugljikovodika u ljudskom organizmu još uvijek nije u potpunosti istražen, iako se najčešće pripisuje njihovoj biološkoj transformaciji odnosno dehalogenaciji u tijelu. Učinkovitost ovog procesa dehalogenacije se smanjuje s jačinom veze halogena s ugljikom odnosno opada od fluora do joda. U istom smjeru se povećava toksičnost halogeniranih ugljikovodika²³⁹.

Iz ovih razloga, halogeni derivati etilena koji sadrže dvostruku vezu u molekuli ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2\text{Cl}$) ne uzrokuju tako izražene patološke promjene unutarnjih organa, što je vjerojatno zbog posebne prirode njihove razgradnje u organizmu.

Učinak halogeniranih ugljikovodika na kožu je slabiji od djelovanja zasićenih ugljikovodika iako svi halogenirani ugljikovodici izazivaju primarnu iritaciju kože i alergijski dermatitis može također izazvati primarnu iritaciju kože.

5.7.2.30 Alkoholi (metanol, izopropanol, butanol)

Alkoholi su organski spojevi u čijoj je strukturi za ugljikov atom, koji nije u sastavu aromatske jezgre, vezana hidroksilna (OH) skupina. Prema broju hidroksilnih skupina alkoholi se dijele na jednovalentne, dvovalentne, trovalentne i polivalentne, a prema položaju ugljikova atoma na koji je ta skupina vezana, mogu biti primarni, sekundarni i tercijarni od kojih svaki ima svoj homologni niz.

Među primarnim alkoholima prva četiri člana su tekućine, od petog do jedanaestog člana su uljaste tekućine, a viši članovi niza su čvrste tvari. Niži alkoholi miješaju se s vodom dok su viši u vodi netopljivi. U reakciji s kiselinama alkoholi tvore estere, s alkalijским metalima alkoksidi, a oksidacijom prelaze u aldehide, ketone i organske kiseline. Svi alkoholi u kemijskoj nomenklaturi imaju nastavak *-ol*.

Općenito, alkoholi su opojna sredstva, a njihov narkotički učinak pri udisanju para povećava se porastom relativne molekulske mase, da bi se kod alkohola koji u strukturi imaju 5 i više ugljikovih atoma, taj učinak počeo smanjivati zbog smanjene isparljivosti.

Zbog velike topljivosti nižih alkohola u vodi i njihovog visokog koeficijenta raspodjele između vode i krvi, do zasićenosti organizma inhalacijom dolazi vrlo sporo, pa je brzo akutno trovanje parama alkohola praktički nemoguće. Međutim, nakon ponovljene inhalacije para alkohola, alkohol se može akumulirati u tijelu, što je opasno ukoliko se radi o izloženosti me-

tanolu zbog njegove specifične toksičnosti. Etanol i izopropanol se u organizmu najbrže oksidiraju, dok metanol i *tert*-butanol ostaju u krvi duže nego ostali alkoholi.

Kemijska tvar			
19.	Alkoholi (metanol, izopropanol, butanol)		
	(predstavnici: metanol CH ₄ O/CH ₃ OH, izopropanol C ₃ H ₈ O/CH ₃ CHOHCH ₃ , butanol C ₄ H ₁₀ O/C ₄ H ₉ OH)		
	CAS – broj	UN - broj	EC - broj
	(CH ₄ O) 67 – 56 – 1 (C ₃ H ₈ O) 67 – 63 – 0 (C ₄ H ₁₀ O) 71 – 36 – 3	(CH ₄ O) 1230 (C ₃ H ₈ O) 1219 (C ₄ H ₁₀ O) 1120	(CH ₄ O) 200 – 659 – 6 (C ₃ H ₈ O) 200 – 661 – 7 (C ₄ H ₁₀ O) 200 – 751 – 6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
200	260		
400	999	500	1250
		50	154

Među alkoholima (metanol, etanol, izopropanol, butanol i amilni alkohol) koji se upotrebljavaju u industriji, medicini, poljoprivredi i sl. gdje služe kao otapala, sredstva za ekstrakciju, dezinfekciju, konzerviranje, proizvodnju alkoholnih pića itd., jedino metanol može izazvati ozbiljna profesionalna otrovanja²³⁵.

Iako je utvrđeno da toksičnost alkohola raste s porastom relativne molekulske mase što je potvrđeno u eksperimentima na životinjama, u industrijskoj toksikologiji ipak je najvažniji čimbenik isparljivost alkohola koja opada s porastom relativne molekulske mase. Tako je utvrđeno da je npr. mnogo važniji akutni inhalacijski način trovanja metanolom nego trovanje putem injektiranja što su i pokazali laboratorijski rezultati ispitivanja na životinjama.

Metanol ili **metilni alkohol**, $\text{CH}_4\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$, je najjednostavniji među alkoholima iz- gledom je bezbojna zapaljiva tekućina, relativne molekulske mase 32,04, gustoće $0,79 \text{ g cm}^{-3}$, vrelišta $64,5 \text{ }^\circ\text{C}$ i tališta $-98 \text{ }^\circ\text{C}$. Miješa se u svim omjerima s vodom, etanolom, eterom i drugim organskim otapalima, otapa i mnoge anorganske soli, a u manjoj mjeri i masti, ulja i smolne kiseline²⁴⁰.

Velike količine metanola se troše za proizvodnju formaldehida i pripremu sredstva za hlađenje automobilskih motora - antifrizi. Metanol se upotrebljava i kao sirovina u procesu proizvodnje octene kiseline, nekih polimernih materijala, kao organsko otapalo i razrjeđivač, dodatak motornom gorivu, i dr. Ovaj alkohol je vrlo otrovan, a posljedice kroničnoga otrovanja inhalacijskom apsorpcijom su ciroza jetre, smetnje vida, pa čak i sljepilo, dok kod akutnog otrovanja može nastupiti i smrt zbog paralize centra za disanje.

Metanol može ući u ljudski organizam inhalacijom, ingestijom i percutano. U organizmu se raspodjeljuje na način da se najveća količina nakuplja u jetri i bubrezima, manje u mišićima i mozgu. Lokalni učinak metanola na sluznice jači je od učinka etanola, dok mu je opojni učinak slabiji. Štetan učinak metanola na zdravlje čovjeka ogleda se u pojavi oštećenja (lezije) mrežnice i vidnog živca, narušavanja oksidacijskih procesa u stanicama i poremećaja kiselo-bazne ravnoteže u stanicama i tkivima.

Potencijalna letalna doza kod ingestije metanola kreće se od 30 – 240 mL ili 1 g po kilogramu tjelesne mase čovjeka, a već kod doze od 30 mL može doći do trajnog oštećenja vida pa i do sljepoće. Smrt nastupa uslijed paralize respiratornog centra, cerebralnog i plućnog edema, vaskularnog kolapsa i uremije²⁴¹.

Sa toksikološkog stajališta, metanol je najvažniji alkohol jer uz narkotičko ima i specifično metaboličko djelovanje. Naime, većina metanola se ne metabolizira i izlučuje se urinom, jedan dio unesenog se nepromijenjen eliminira iz organizma izdahnutim zrakom, a samo jedan manji dio podliježe metaboličkom procesu. U tom procesu, za razliku od etanola, metanol se u tijelu sporo oksidira i ne razgrađuje do ugljikovog (IV) oksida i vode, već se njegovom oksidacijom tvore i nakupljaju u tijelu formaldehid i mravlja kiselina koji dovode do acidoze tj. stanja prekomjerne kiselosti krvi. Između narkotičkog i metaboličkog djelovanja je tzv. faza latencije koja obično traje 16-24 sata²⁴².

Tijekom latencije dolazi do nakupljanja kiselih tvari, a upravo to vrijeme nakupljanja je najopasnije kod profesionalne izloženosti metanolu, jer zbog relativno slabog narkotičkog učinka inhalacijskom apsorpcijom obično nema simptoma pijanstva tj. nema uočljivih znakova djelovanja metanola pa se izloženost produljuje.

Izopropanol ili **izopropilni alkohol** (propan-2-ol, 2-propanol), $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}/\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$, je bezbojna, zapaljiva tekućina jakog mirisa, relativne molekulske mase 60,11, gustoće $0,79 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $-90 \text{ }^\circ\text{C}$ i vrelišta $82,5 \text{ }^\circ\text{C}$.

To je najjednostavniji primjer sekundarnih alkohola i strukturni je izomer propanola. Miješa se sa svim ostalim organskim otapalima, uz potpuno miješanje sa vodom. Izopropil se kao otapalo koristi u industriji boja, kozmetike i farmaciji. Može se koristiti kako za tehničke potrebe tako i za potrebe proizvodnje lijekova i kozmetičkih preparata. Često se koristi za

čišćenje premaza, održavanje elektroničkih uređaja kao i sirovina u proizvoda sredstava za čišćenje u kućanstvu.

Kao i ostali toksični alkoholi, apsorpcija izopropanola je brza, pri čemu se gotovo 80% apsorbira u roku od 30 minuta od gutanja. Otprilike 80% apsorbiranog izopropanola metabolizira se u jetri kinetikom prvog reda i razgradi se u aceton pomoću enzima alkohol dehidrogenaza. Tipično, maksimalna koncentracija izopropanola u krvi doseže se između 30 minuta i 3 sata od ingestije, a poluživot izopropanola iznosi 3 do 7 sati. Kada se etanol istodobno uzima s izopropanolom, poluživot izopropanola se povećava, jer etanol ima veći afinitet prema alkohol-dehidrogenazi u usporedbi s izopropanolom.

Intoksikacija izopropanolom obično započinje slično kao u slučaju trovanja etanolom tj. javlja se zbunjenost, nerazumljiv govor i nestabilnost u uspravnom držanju tijela, ali s većom izloženošću (razina u krvi) može u konačnici dovesti do kome, respiratornog zastoja i poremećaja cirkulacije krvi. Istovremeno se javlja gastritis, uključujući bol i povraćanje koji učestaliji su nego kod drugih alkohola, a može se pojaviti i teški gastritis s krvarenjem iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (jednjak, želudac, dvanaesnik)²⁴³.

Potencijalno smrtonosna doza izopropanola je od 2 do 4 mL kg⁻¹ tjelesne mase, ali izvještaji o slučajevima trovanja izopropanolom bilježe preživljavanje kod odraslih i s višim prijavljenim razinama ovog toksičnog alkohola²⁴⁴.

Za razliku od ostalih toksičnih alkohola, izopropanol rijetko uzrokuje smrt, iako je zabilježeno da ingestija u količinama od 200 do 250 mL može biti fatalna, ali to ovisi o toleranciji na izopropanol pojedinih pacijenata²⁴³.

Butanol ili **butilni alkohol**, C₄H₁₀O/C₄H₉OH, pojavljuje se u četiri izomera i to kao n-butanol, sec-butanol, tert-butanol i izobutanol kojima je zajednička relativna molekulska masa 74,12. Njihova gustoća se kreće od 0,79 g cm⁻³ (tert-butanol), 0,80 g cm⁻³ (izobutanol) do 0,81 g cm⁻³ (n- i sec-butanol). Tališta im se također razlikuju, pa je tako talište sec-butanola -115 °C, izobutanola -108 °C, n-butanola -90 °C i tert-butanola 25 °C. Točke vrelišta im se kreću od 83 °C (tert-butanol), 100 °C (sec-butanol), 108 °C (izobutanol) do 117 °C (n-butanol). Prva dva izomera tj. n- i sec-butanol su bezbojne tekućine jakog, slatkog, alkoholnog mirisa, dok je tert-butanol bezbojni kristalni prah ili tekućina (>26 °C) s mirisom na kamfor. Izobutanol je bezbojna tekućina blagog slatkog mirisa. Posljedično navedenom izomerima butanola se razlikuju i njihovi CAS, UN i EC brojevi²⁴⁴.

Butanol se često koristi kao industrijski intermedijer u obliku svojih derivata poput butil acetata i drugih butilnih estera, a koji služe kao otapala ili monomeri u proizvodnji umjetne kože, tekstila, sigurnosnog stakla, gumenog cementa, fotografskih filmova ili parfema. Također se n-butanol može izravno koristiti kao otapalo za boje, lakove, prirodne i sintetičke smole, biljna ulja, alkaloida i sl. Od davnina se koristi kao otapalo u kozmetičkim proizvodima²⁴⁵.

Profesionalna izloženost čovjeka n-butanolu može se pojaviti na radnom mjestu tijekom proizvodnje i industrijske odnosno komercijalne uporabe ovog alkohola, kao i tijekom uporabe proizvoda koji ga sadrže. Apсорpcija butanola se može odvijati inhalacijom, ingestijom, perkutano i kontaktom s očima. Perkutana apсорpcija n-butanola nije posebno značajno koliko je za izobutanol koji ovim putem lako dospijeva u ljudski organizam.

Tijekom kratkotrajne izloženosti ljudskog organizma pare butanola iritiraju sluznicu očiju i respiratornog trakta, a u izravnom kontaktu s kožom izazivaju iritaciju koju prati osip. Rezultati dosadašnjih istraživanja zdravstvenih učinaka butanola inhalacijski unesenog u organizam pokazali su da se kod ljudi pojavljuje osjetna iritacija gornjih dišnih putova pri izloženosti zraku s koncentracijama butanola iznad 3000 mg m^{-3} .

Butanol u organizmu može imati štetni učinak na središnji živčani sustav, a ako se radi o izloženosti visokim koncentracijama, obično se javlja glavobolja, mučnina, povraćanje i vrtoglavica, a ponekad se javlja ubrzani rad srca i nesvjestica.

Dugotrajna izloženost uz ponovljeni ili produženi kontakt butanola s kožom može uzrokovati pojavu dermatitisa uz isušivanje i pucanje kože, a u težim slučajevima može nastupiti oštećenje jetre, srca i bubrega te poremećaj sluha i ravnoteže²⁴⁵

Nakon apsorpcije n-butanol iz krvotoka brzo se distribuira u organizmu ili metabolizira. Metabolizam butanola je vrlo sličan metabolizmu metanola. Brzo se metabolizira alkoholdehidrogenazom do odgovarajuće kiseline i preko aldehida do ugljikovog (IV) oksida, koji je glavni metabolit butanola. Butanol se ne bioakumulira. Literaturni podaci o metabolizmu učincima ostalih izomera n-butanola (sec-, tert- i izo-butanola) na ljudsko zdravlje su relativno oskudni²⁴⁶.

5.7.2.31 Glikoli (etilen glikol, dietilenglikol, 1,4 butandiol), nitroglikoli nitroglicerini i derivati

Glikoli ili dioli, 1,2-etandiol, $\text{C}_n\text{H}_{2n}(\text{OH})_2$, su dvovalentni alkoholi iz alifatskog niza u kojima su dvije hidroksilne skupine vezane na različite ugljikove atome. Po prirodi su guste, bezbojne kapljevine slatkasta okusa, koje se miješaju s vodom i etanolom. Imaju viša vrelišta i veću gustoću od jednovalentnih alkohola.

Od najvećeg praktičnog značaja su etilen glikol, propilen glikoli, butilen glikoli i neki njihovi derivati koji sadrže jednu ili više eterskih skupina u molekuli (na primjer, poliglikoli, dietilenglikol), polietilen glikoli velike molekulske mase. Niži glikoli su bez mirisa, bezbojne, viskozne tekućine, slatkog su okusa i higroskopni su. Vrelište i gustoća su im znatno niži od jednovalentnih alkohola, a s obzirom na to da snižavaju ledište vode, često se koriste u hladnjacima automobila.

Etilen glikol ili **1,2-etandiol**, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2/\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, najjednostavniji diol je bezbojna viskozna i higroskopna tekućina slatkastog okusa, relativne molekulske mase 62,07, tališta $-12,8 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $197 \text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $1,1 \text{ g cm}^{-3}$. Dobro se otapa u etanolu.

Etilen glikol se koristi za dobivanje dinitroetilenglikola potrebnog za proizvodnju dinamita, zatim u proizvodnji estera celuloze, dioksana i slično; plastifikator za vezivo u proizvodnji celofana, poliestera, sintetičkih vlakana, u tekstilnoj, kožnoj, duhanskoj, farmaceutskoj, parfumerijskoj industriji itd.

Postoji niz štetnih učinaka koji mogu biti posljedice profesionalne izloženosti ljudskog organizma s obzirom na to da putovi unosa u organizam ove toksične tvari mogu biti inhalacija, ingestija i preko kože. U kontaktu s kožom etilen glikol može izazvati blagu iritaciju ako se odmah ne ukloni.

Najveći broj slučajeva otrovanja etilen glikolom se događa gutanjem i to u obliku anti-friza (sredstva za hlađenje automobilskih motora) u čijem se sastavu nalazi kao najvažnija komponenta.

Kemijska tvar			
20.	Glikoli (etilen glikol, dietilenglikol, 1,4 butandiol), nitroglikoli, nitroglicerini i derivati		
	(predstavnici: etilen glikol, C ₂ H ₆ O ₂ /HOCH ₂ CH ₂ OH; nitroglicerini, C ₃ H ₅ N ₃ O ₉ /C ₃ H ₅ (NO ₃) ₃)		
	CAS – broj	UN – broj	EC - broj
	(C ₂ H ₆ O ₂) 107-21-1 (C ₃ H ₅ N ₃ O ₉) 55-63-0	(C ₂ H ₆ O ₂) 3082 (C ₃ H ₅ N ₃ O ₉) 1204	(C ₂ H ₆ O ₂) 203-473-3 (C ₃ H ₅ N ₃ O ₉) 200-240-8
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
20	52	40	104
0,01	0,095	0,02	0,19

Nakon ingestije, etilen glikol se brzo apsorbira u organizmu i njegova maksimalna koncentracija u krvi se postiže već nakon 1 do 4 sata od trenutka gutanja. Gutanje dovoljnih količina etilen glikola može biti kobno, na što ukazuje i podatak da je potencijalna smrtonosna doza 95 % vol. otopine etilen glikola otprilike 1-2 mL kg⁻¹ tjelesne mase²⁴⁷.

Inhalacijom zraka onečišćenog etilen glikolom dolazi do blage iritacije grla već kod izloženosti koncentraciji od 28 mg m⁻³, a koncentracija iznad 140 mg m⁻³ izaziva izraženu iritacijom, dok se pri koncentraciji iznad 250 mg m⁻³ više ne može se disati²³⁴.

Etilen glikol metaboliziraju enzimi u jetri formirajući metabolite koji su toksični i najprije štetno utječu na središnji živčani sustav, a zatim na srce i na kraju na bubrege. Poluživot eliminacije etilen glikola je obično oko 3 sata, ali može biti trajati i do 8 sati i duže²⁴⁸.

Primarni toksični učinci etilen glikola su poremećaji metabolizma i oštećenje bubrega, a metabolička acidoza je glavni metabolički učinak. Oštećenje bubrega je posljedica nekroze nastale taloženjem kristala kalcijevog oksalata u bubrezima, dok se istovremeno u organizmu smanjuje koncentracija kalcija. Nedostatak kalcija u organizmu (*hipokalcemija*) javlja se pak kao rezultat tvorbe kristala kalcij oksalata iz oksalne kiseline koja se javlja kao metabolit i kalcija u tijelu.

Etilen glikol izaziva i izravan nadražaj na želučanoj sluznici, što može rezultirati žarišnim krvarenjem pa čak i ozbiljnijim učincima. Etilen glikol oštećuje središnji živčani sustav i može uzrokovati moždani edem²⁴⁸.

Nitroglicerín ili glicerol-trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$ / $C_3H_5(ONO_2)_3$ / $C_3H_5(NO_3)_3$ je ester glicerola i nitrane kiseline. To je uljevita, u čistom stanju, bezbojna tekućina bez mirisa, netopljiva u vodi, relativne molekulske mase 227,11, gustoće $1,6 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $13,3 \text{ }^\circ\text{C}$, a vrelište, koje završava razgradnjom mu je u temperaturnom intervalu $50\text{-}60 \text{ }^\circ\text{C}$.

Kada se nitroglicerín protrese, udari ili naglo zagrije, žestoko eksplodira. Proizvodi se nitriranjem glicerola, služi u proizvodnji eksploziva te kao raketno gorivo. U vrlo malim dozama daje se kao lijek, jer širi vene i periferne arterije i time rasterećuje srce. Primjenjuje se kao lijek kod angine pektoris i ateroskleroze te se još i naziva *angionin* ili *angiolingual*.

Iako se nitroglicerín primjenjuje kao vrlo učinkovit lijek kod oboljelih od angine pektoris, vrlo je važno voditi računa kod ordiniranja terapije i njene primjene kako ne bi došlo do predoziranja ovim lijekom. Naime, kod predoziranja nitroglicerínom uglavnom nastaje pojačano proširenje krvnih sudova, a posljedično tome može se očekivati sniženje krvnog tlaka i usporeni rad srca. Ovakvo stanje može dovesti do pojave glavobolje, stanja zbunjenosti, porasta tjelesne temperature, vrtoglavice, mučnine, povraćanja i poremećaja vida. Kako se tlak unutar lubanje na ovaj način povećava, simptomi će prerasti u puno ozbiljniji oblik poput otežanog disanja, smanjenje broja otkucaja srca, paralize, kome i na kraju smrti²⁴⁹.

Podaci o profesionalnoj izloženosti nitroglicerínu²⁵⁰ opisuju pojavu sniženja krvnog tlaka glavobolje u radnika koji su bili izloženi radnom okolišu onečišćenom glicerínom i to u koncentraciji od $0,4$ do $0,67 \text{ mg m}^{-3}$ tijekom 25 minuta. Procijenjeno je da je smrtonosna oralna doza za ljude 200 mg, iako neki podaci govore da u pojedinim slučajevima izloženosti i nekoliko puta većim koncentracijama nije bilo vidljivih učinaka na zdravlje. Ovdje treba napomenuti da je doza od 200 mg uzeta ingestijom, ekvivalentna dozi koju radnik uzme ukoliko je izložen koncentraciji nitroglicerína od oko 150 mg m^{-3} tijekom 30 minuta, pod pretpostavkom da udiše 50 L zraka u minuti i da je apsorpcija 100%.

Općenito, kratkotrajna izloženost nitroglicerínom može utjecati na zdravlje bez obzira da li je do apsorpcije došlo inhalacijom, ingestijom ili perkutano. U kontaktu s očima, nitroglicerín izaziva nadražaj, a ulaskom u organizam može uzrokovati glavobolju, mučninu i zbunjenost, nakon čega se javljaju učinci na kardiovaskularni sustav tj. javlja se snižavanje krvnog tlaka, otežani prijenos kisika te pojava cijanoze, a može doći i do cirkulacijskog kolapsa,

otežanog disanja pa čak i smrti. Dugotrajnom profesionalnom izloženosti s ponavljanjem može se razviti izrazita tolerancija koja zbog izostajanja početnih simptoma, može dovesti do iznenadne smrti.

Nitroglicerina je vrlo topljiv i lako se transportira kroz membrane pa se u potpunosti apsorbira u crijevnu sluznicu. Zbog svoje izražene lipofilnosti i vezanja za proteine ima izraženo velik obujam raspodjele. Kao posljedica brzog metabolizma u jetri i drugim tkivima, polu-život nitroglicerina je vrlo kratak i iznosi 1-4 min, a njegovi metaboliti se iz organizma izlučuju putem bubrega²⁵¹.

5.7.2.32 Eteri (metil eter, etil eter, izopropil eter, vinil eter, diklorizopropil eter, gvajakol, metil i etil eter etilenglikola)

Eteri su organski spojevi opće formule R–O–R u kojima je kisikov atom povezan s dvama ugljikovim atomima, opće formule R–O–R, a (R) u molekuli etera predstavlja organske radikale koji mogu biti istovrsni u jednostavnim eterima ili različiti u mješovitim eterima. Eteri nastaju uklanjanjem vode iz alkohola ili pak zagrijavanjem halogeniranih alkana s alkoholatima.

Kemijska tvar			
21.	Eteri (metil eter, etil eter, izopropil eter, vinil eter, dikloroizopropil eter, gvajakol, metil i etil eter etilenglikola)		
	(predstavnicima: etil eter, C ₄ H ₁₀ O/H ₅ C ₂ OC ₂ H ₅ ; izopropil eter, C ₆ H ₁₄ O/[(CH ₃) ₂ CH] ₂ O		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(C ₄ H ₁₀ O) 60-29-7 (C ₆ H ₁₄ O) 108-20-3	(C ₄ H ₁₀ O) 1155 (C ₆ H ₁₄ O) 1159	(C ₄ H ₁₀ O) 200-467-2 (C ₆ H ₁₄ O) 203-560-6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
100	308	200	616
250	1060	310	1310

Eteri su po prirodi uglavnom tekućine karakterističnog mirisa, netopljivi su u vodi, ali su topljivi u alkoholu. Uglavnom se upotrebljavaju kao otapala (npr. dietil eter, izopropil eter, butil eter) u organskoj sintezi, u industriji gume kao antioksidansi, u kemiji spojeva visoke molekulske mase kao monomeri, plastifikatori i stabilizator, dok se neki upotrebljavaju kao tenzidi, a neki čak kao kirurški narkotici. Osim što djeluju narkotički, eteri nadražuje sluznicu očiju i gornjih dišnih putova. Neki uzrokuju oštećenja jetre i bubrega.

Etil eter ili **dietil eter** ili **eter**, $C_2H_5OC_2H_5$, je najvažniji od svih etera; dobiva se dehidracijom etanola s pomoću sulfatne kiseline. Bezbojna je i lako hlapljiva tekućina karakteristična opojna mirisa, relativne molekulske mase 74,12, tališta $-116,3\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $34,5\text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $0,714\text{ g cm}^{-3}$ ($20\text{ }^\circ\text{C}$). Lako se zapali, a pare etera teže su od zraka s kojim tvore eksplozivnu smjesu.

Etil eter se koristi kao otapalo za masti, smole, voskove, alkaloidne i druge organske spojeve te se ranije upotrebljavao u kemijskoj i farmaceutskoj industriji. Zbog svojih svojstava zapaljivosti i eksplozivnosti danas ga sve više zamjenjuju otapala koja su manje opasna.

Stajanjem na zraku, posebno ako je izložen svjetlosti, nastaju peroksidi (posebno etiliden peroksid), što u stvari dietil eter i čini eksplozivnim. Kao nečistoće u dietileteru mogu se pojaviti etil merkaptan, dietil sulfid, aceton i drugi ketoni. Kao i većina etera, dietileter djeluje narkotički i nadražuje sluznicu očiju i gornjih dišnih putova²³⁴.

Znakovi akutnog trovanja na poslu dietileterom su uznemirenost, zatim pospanost, zbunjenost i ponekad produženi gubitak svijesti. Drugi dan nakon inhalacijske izloženosti, obično se javlja glavobolja, mučnina, nedostatak apetita, bol u leđima i opći umor. U izuzetnim slučajevima može nastupiti i smrt. Posljedice mogu biti bronhitis i upala pluća, ponekad oštećenja bubrega, kao i teške promjene na živčanom sustavu. Inhalacijska izloženost atmosferi u radnom okolišu koja sadrži dietil eter u koncentraciji od $\sim 100\text{ mg L}^{-1}$, u trajanju od 30-40 minuta može uzrokovati gubitak svijesti.

Kod osjetljivijih pojedinaca gubitak svijesti može nastupiti i pri mnogo nižim koncentracijama, iako se većina ljudi prilično brzo navikne na djelovanje dietil etera. Mirisni prag etil etera iznosi 0.3 ppm i nadražujući učinak na sluznici nosa očituje se već nakon 3-5 minuta ukoliko je njegova koncentracija u zraku 200 ppm.

Kronično trovanje dietil eterom dovodi do gubitka apetita zbog stalnog osjećaja okusa dietiletera u ustima, javlja se mučnina, povremeno povraćanje, apatija, bljedilo kože. Često, posebno kod žena, pojavljuje se izražena pospanost, rjeđe nesanicu. Nastupa potpuna netolerancija na alkohol, glavobolja, vrtoglavica, a ponekad i svrbež popraćen osipom na licu. U krvi je izražen porast broja crvenih krvnih stanica dok se, u nekim pak slučajevima, pri koncentracijama dietil etera u zraku od 3000-6000 ppm, može pojaviti i određeno smanjenje broja crvenih krvnih stanica i sadržaja hemoglobina.

Najveća količina dietiletera nakon unošenja u organizam nalazi se u masnom tkivu i endokrinim žlijezdama. Zasićenje arterijske krvi i mozga dietil eterom pri udisanju visoke koncentracije događa se vrlo brzo.

Od ukupne količine inhalacijski apsorbiranog dietiletera oko 90% se iz organizma eliminira izdahom dok se ostatak metabolizira tvoreći etanol i aldehidi koji se na kraju transformira i izdahne u obliku ugljikovog dioksida²⁵².

Diizopropil eter ili izopropil eter, $C_6H_{14}O/[(CH_3)_2CH]_2O$, je bezbojna tekućina oštroug mirisa sličnog dietil eteru, relativne molekulske mase 102,20, tališta $-60\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $69\text{ }^\circ\text{C}$, slabo topljiv u vodi. Sa zrakom tvori eksplozivnu smjesu zbog nastajanja eksplozivnih peroksida, a u dodiru s jakim oksidansima ili jakim kiselinama, diizopropil eter može uzrokovati požar i eksploziju.

Diizopropil eter je široko korišteno otapalo i zbog fizikalno-kemijskih svojstava veliku primjenu nalazi u farmaceutskoj industriji za proizvodnju aktivnih farmaceutskih sastojaka. Najčešći načini opće izloženosti stanovništva ovom eteru jesu preko kože pri rukovanju bojama i sredstvima za čišćenje koja sadrže diizopropil eter, udisanje onečišćenog zraka i gutanjem onečišćene pitke vode. Pri tome treba napomenuti, da su putovi unosa diizopropil etera u ljudski organizam inhalacijom i perkutano uglavnom događa u radnom okolišu procesa njegove proizvodnje i primjene u izradi proizvoda koji ga sadrže^{253, 254}. Dulji ili ponovljeni kontakt diizopropil etera s kožom ima za posljedicu sušenje kože s pojavom pucanja i snažnu iritaciju nakon čega se može pojaviti i dermatitis.

Osim što diizopropil eter ima izražen narkotički/anestetički učinak, u slučaju akutne inhalacijske izloženosti, može doći i do brzog gubitka svijesti. Naime, inhalacija para diizopropil etera može uzrokovati pospanost, vrtoglavicu, gubitak refleksa i slabljenje koordinacije. Postoje dokazi²⁵⁵ koji ukazuju na mogućnost izazivanja iritacije dišnog sustava što može uzrokovati daljnje oštećenje pluća. Dulja izloženost inhalaciji diizopropil etera može uzrokovati uz vrtoglavicu i glavobolju i oštećenje vida pa čak i kome, a u slučaju izloženosti visokim koncentracijama može nastupiti i smrt.

5.7.2.33 **Ketoni (aceton, kloraceton, bromaceton, heksfluoraceton, metil etil keton, metil n-butil keton, metil izobutil keton, diaceton alkohol, mezitiloksid, 2-metilcikloheksanon)**

Organski spojevi u kojima je karbonilna skupina (CO) povezana s dvjema alkilnim ili arilnim skupinama, opće formule R_1-CO-R_2 , zovu se ketoni. Ovisno o strukturi alkilne odnosno arilne skupine, razlikuju se alifatski (npr. aceton, $CH_3-CO-CH_3$), aromatski (benzofenon, $C_6H_5-CO-C_6H_5$) i mješoviti keton (acetofenon, $CH_3-CO-C_6H_5$). Ukoliko su te dvije skupine povezane međusobno, onda se radi o cikličkim ketonima kao što je npr. cikloheksanon.

Ketoni koji imaju dvije, tri ili više karbonilnih skupina nazivaju se di-, tri- i poliketoni. Niži alifatski ketoni su bezbojne tekućine ugodnog mirisa, koje se mogu miješati s vodom. S povećanjem molekulske mase, topljivost u vodi opada. Viši ketoni su kristali, lako taljivi, ugodna mirisa i netopljivi u vodi. Svi ketoni su topljivi u organskim otapalima.

Ovi spojevi se upotrebljavaju kao sirovine i intermedijeri u sintezi mnogih organskih spojeva te kao otapala u industriji polimernih materijala, lakova i boja, kemijskih vlakana, laštila, sredstava za čišćenje i dr²⁵⁶.

Kemijska tvar			
22.	Ketoni (acetone, kloracetone, bromacetone, heksfluoracetone, metil etil ketone, metil n-butil ketone, metil izobutil ketone, diacetone alkohol, mezitiloksid, 2-metilcikloheksanon)		
	(predstavnici: acetone, C ₃ H ₆ O/CH ₃ COCH ₃ ; metil etil ketone, C ₄ H ₈ O/ CH ₃ COCH ₂ CH ₃)		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(C ₃ H ₆ O) 67-64-1 (C ₄ H ₈ O) 78-93-3	(C ₃ H ₆ O) 1090 (C ₄ H ₈ O) 1193	(C ₃ H ₆ O) 200-662-2 (C ₄ H ₈ O) 201-159-0
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
500	1210		
200	600	300	900

Aceton ili **2-propanon** ili **dimetilketone**, CH₃COCH₃, najvažniji je alifatski ketone. To je bezbojna, lako hlapljiva i zapaljiva tekućina ugodna karakterističnog mirisa, koja se miješa s vodom. Relativna molekulska masa mu je 58,08, tališta -94,7 °C, vrelišta 56,1 °C i gustoće 0,79 g cm⁻³ (20°C). Proizvodi se na nekoliko načina, poput suhe destilacije kalcijeva acetata, dehidrogenacije izopropanola, itd.

Aceton se koristi kao otapalo u organskoj kemiji te kao sirovina u proizvodnji kloroforma, za razrjeđivanje poliesterskih smola, koristi se kao isparljiva komponenta nekih boja, lakova, premaza i sredstava za impregnaciju, kao vrlo dobro sredstvo za odmašćivanje, posebno kod pripreme metalnih površina prije bojenja, itd.

Sa toksikološkog stajališta važno je napomenuti da acetone nastaje u ljudskom organizmu u procesu razgradnje masti i to do nekoliko miligrama dnevno, iako u organizmu dijabetičara nastaje u većim količinama, oko 10 g/dan, što se može utvrditi analizom urina u kojem se, uz ostale metabolite, izlučuje iz organizma.

Aceton se u organizam čovjeka najčešće unese inhalacijskom apsorpcijom, iako su poznata, ali rjeđe se događaju, otrovanja ingestijom i kroz kožu. Plućna apsorpcija kod ljudi može biti prilično visoka, pa tako neki podaci govore o slučajevima izloženosti acetonu koncentracije od 9300 ppm (22 g m⁻³ zraka) tijekom 5 minuta, pri čemu je bilo apsorbirano čak 71% inhalirane količine acetona. Nadalje, nakon izloženosti manjoj koncentraciji acetona tj. 4650 ppm (11 g m⁻³ zraka) ali izloženosti od 15 minuta bilo je apsorbirano čak 77% inhalirane količine²⁵⁷.

Aceton se lako apsorbira u krv i brzo se prenosi cijelim tijelom. Ravnomjerno je raspodijeljen između stanične i izvanstanične frakcije i nije preferirano pohranjen u bilo kojem tjelesnom tkivu.

Nakon apsorpcije, značajan dio acetona nalazi se u krvi, manje u mozgu, slezeni, jetri, bubrezima, plućima i srcu. Aceton se iz tijela polako izlučuje nepromijenjen (s izdisajem zraka, mokraće, kroz kožu), a s obzirom da je jetra glavni organ za onaj dio koji se metabolizira, izlučuje se iz organizma u obliku glavnog metabolita - ugljičnog dioksida.

Toksični učinak ne ovisi samo o koncentraciji, već i o vremenu djelovanja pa sporo oslobađanje acetona iz tijela povećava mogućnost njegovog kroničnih trovanja. Kada se govori o štetnim učincima apsorbiranog acetona, nužno je napomenuti da aceton štetno djeluje prvenstveno na središnji živčani sustav, a štetni učinci nakon teške intoksikacije mogu uključivati poremećaj koordinacije mišića, uspavljivanje i komu. Javlja se otežano disanje, gastrointestinalni poremećaji (povraćanje i krvarenje gornjeg dijela probavnog trakta, oštećenje jetre i bubrega.

Ingestija acetona u količini od 10-20 mL (8-16 g) općenito ne izaziva toksične učinke no ako se aceton unosi u količini oko 20 g dnevno i to nekoliko dana, pojavljuje se lagana pospanost. Doza od 50 ml ili 40 g pa navise, može imati za posljedicu toksične učinke, a minimalnom smrtonosnom dozom za čovjeka smatra se količina od 0,55 g kg⁻¹ tjelesne mase^{257, 258}.

Metil etil keton ili **2-butanon** ili metil aceton ili metil propanon, C₄H₈O / CH₃COCH₂CH₃, relativne molekulske mase 72,12, tališta -86 °C, vrelišta 79,4 °C, gustoće 0,8 g cm⁻³ (20°C) je bezbojna tekućina slatkog i oštrog mirisa sličnog acetonu. Mirisni prag u zraku mu je 5,4 ppm. Dobro se otapa u vodi (28 g 100 cm⁻³ na 20°C) i tvori binarnu azeotropnu smjesu. Metil etil keton se dobiva oksidacijom ili dehidriranjem sec-butanola u prisutnosti metalnog katalizatora (Cu/Zn legure).

Glavna primjena metil etil ketona kao otapala je u proizvodnji površinskih premaza iz nitroceluloze, akrila i vinila i to prije svega zbog njegovih svojstava koja omogućavaju izradu otopina niske viskoznosti i visokog sadržaja krute tvari, koji ne utječu na svojstva premaza. Ovi lakovi se koriste u automobilskoj, industriji elektroničke i električne opreme te industriji namještaja. Metil etil keton se koristi i u industriji gume, tiskarskih boja, magnetskih vrpca, prehrambenoj industriji itd²⁵⁹.

Unos metil etil ketona u ljudski organizam može se dogoditi inhalacijom, ingestijom i perkutano pri čemu se treba posvetiti dužna pozornost njegovim toksičnim učincima na metabolizam ljudskog tijela i središnji živčani sustav.

Iz studija kinetike inhaliranog metil etil ketona pri izloženosti koncentraciji od 200 ppm tijekom 4 sata, procijenjeno je da se 3% apsorbirane doze eliminira iz organizma izdahom u nepromijenjenom obliku, da se 2% apsorbirane doze izluči urinom u obliku 2, 3-butandiola, a da je ostatak apsorbirane doze ulazi u glavni metabolizam i transformira se u jednostavne spojeve, poput ugljičnog dioksida i vode²⁶⁰.

U pogledu štetnih učinaka metil etil ketona na zdravlje čovjeka, važno je znati da izravna inhalacijska izloženost u radnom okolišu uzrokuje iritaciju nosa i grla i to već u koncentracijama od 100 ppm, iritaciju očiju na 200 ppm, glavobolju pri 300 ppm, a pri 300 - 600 ppm se javlja slabost i poremećaj osjeta tj. javlja se doživljaj (trnci, peckanje i sl.) bez odgo-varajućih vanjskih ili unutrašnjih podražaja. U području viših koncentracija dolazi do poremećaja živčanog sustava, uključujući nastupanje zbunjenosti, gubitka koordinacije i pospanost.

U kontaktu s kožom metil etil keton može nadražiti kožu što uzrokuje osip i peckanje, a perkutana apsorpcija obično uzrokuje trnce u prstima i rukama. Ukoliko se dogodi kontakt s očima, mogu nastupiti ozbiljne posljedice poput opeklina i trajnog oštećenja.

Gutanje metil etil ketona može biti popraćeno iritacijom usta, grla i želuca, čija težina ovisi o progutanoj količini. Simptomi trovanja uključuju mučninu, povraćanje, bol u želucu i proljev, a smrt može nastupiti gutanjem količine od 30-tak mL.

Dugotrajna ponavljana izloženost metil etil ketonu može uzrokovati sušenje i pucanje kože, kao i određene poremećaje živčanog sustava i mozga koje karakteriziraju slabost, umor, poremećaji spavanja, smanjena koordinacija, težina u prsima i ukočenost ruku i nogu. Ovi se simptomi mogu razviti nakon godinu dana izloženosti koncentracijama od 50-200 ppm metil etil ketona, a opravak je postupan i može potrajati godinama nakon prestanka izlaganja²³⁴.

5.7.2.34 Organofosforovi esteri

Među organskim spojevima fosfora najvažniji su esteri njegovih kiselina (alkil-fosfati i aril-fosfati, odnosno tiofosfati) kod kojih je još u prvoj polovici 20. st. utvrđeno njihovo insekticidno djelovanje nakon čega je počela proizvodnja komercijalnih proizvoda. Njihova insekticidna učinkovitost se odlikuje brзом apsorpcijom u biljno tkivo, lakom razgradnjom bez toksičnih ostataka i snažnom kontaktnom, ingestijskom i inhalacijskom toksičnošću. Međutim, ovi esteri (alkil-, aril- i tiofosfati) ne djeluju otrovno samo na insekte, već i na toplokrvne životinje i na ljude.

Danas je poznato više od 100 organofosforovih insekticida kao što su: *paration*, kao najmoćniji predstavnik s najširim spektrom djelovanja koji se zbog velike otrovnosti uglavnom više ne primjenjuje; *paration-metil*; *malation*; *diazinon* koji je stabilan u alkalnoj sredini; *dimetoat*; *forat*; *fosfamidon*; *fosdrin*; *diklorvos*; *klortion*; *tionazin* i ostali. Osim među insekticidnih svojstava, neki organofosforovi spojevi se odlikuju i dobrim fungicidnim i herbicidnim svojstvima²⁶¹.

Kemijska tvar			
23.	Organofosforovi esteri		
	(predstavnik: malation C ₁₀ H ₁₉ O ₆ PS ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	121-75-5	2783	204-497-7
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
	10		

Ovi spojevi su najčešće tekućina, rjeđe kao krute tvari. Iako se u vodi slabo otapaju, s obzirom na svoju izraženu toksičnost mogu predstavljati opasnost i za vodne sustave. Dobro se otapaju u organskim otapalima, a s toksikološkog stajališta je posebno važna njihova topljivost u ljudskim mastima što im omogućava laku perkutanu apsorpciju u ljudski organizam.

Organofosforovi esteri u ljudski organizam mogu dospjeti ingestijom, inhalacijom i perkutano što zna rezultirati akutnim otrovanjem. Njihova lipofilnost omogućuje izdašnu i brzu ingestijsku, perkutanu i inhalacijsku apsorpciju, iako ima i polarnih organofosforovih insekticida koji se brzo apsorbiraju, pa lipofilnost očito nije jedini čimbenik brzine resorpcije. Ovi spojevi prodiru u sva tkiva u ljudskom organizmu, prolaze placentalnu barijeru i mogu biti odložena u tkivo fetusa²⁶².

Učinci otrovanja organofosforovim spojevima mogu biti višestruki što uglavnom ovisi o vremenu izloženosti, vrsti i koncentraciji unesenog spoja, karakteristikama otrovanog organizma itd.

Općenito, glavni uzrok akutne toksičnosti organofosforovim spojevima je inhibicija ključnog enzima u potrebnog za prijenos živčanih impulsa. Znakovi trovanja organofosforovim pesticidima su: stezanje u prsima, gastrointestinalni grčevi, dijareja, nepravilan rad srca, povišen krvni tlak, tremor, slabost mišića, paraliza, do onih nastalih kao rezultat djelovanja na središnji živčani sustav poput nemira, emocionalne nestabilnosti, letargije, mentalne konfuzije, gubitka pamćenja i kome.

Kada je riječ o najmanje opasnom ili blagom otrovanju ono se očituje općom slabošću, glavoboljom, vrtoglavicom, umjerenim stezanjem u prsima, pojačanim slinjenjem i znojenjem, suženjem, produktivnim kašljem, povećanom sekrecijom gastrointestinalnog trakta. Oporavak u ovakvim slučajevima traje 1- 3 dana.

U nešto jačem obliku, no još uvijek u kategoriji umjerenog stupnja otrovanja, javlja se nagla opća slabost, smetnje vida, nesanica, poremećaj koordinacije ruku, nogu, glave i ostalih dijelova tijela, povećano uzbuđenje, povišen krvni tlak, bol u prsima i teškoće u disanju. Stanje organizma zbog pojave ovih učinaka otrovanja uglavnom prolazi 1-2 tjedna.

Kod teških otrovanja organofosforovim esterima javlja se nagla drhtavica, grčevi u cijelom tijelu, psihičke smetnje, izražena cijanoza, edem pluća, koma i smrt zbog gušenja uslijed nedostatka kisika ili srčanog zatajenja^{180, 261}.

Malation ili ***o,o*-dimetil ditiofosfat**, $C_{10}H_{19}O_6PS_2$, je na sobnoj temperaturi žuta do tamno smeđa tekućina mirisa na češnjak. Njena relativna molekulska masa je 330,38, talište 3 °C, vrelišta 156-157 °C, slabo topljiva u vodi, ali topljiva u alkoholima i aromatskim otapalima, te ograničeno topljiva u naftnim uljima. Malation nije isparljiv i vrlo je stabilan što govori i podataka da može održavati svoju biološku aktivnost nepromijenjen i do dvije godine ako se čuva neotvoren na hladnom, tamnom i dobro prozračenom mjestu pri temperaturi od 20 – 30 °C.

Malation nastaje složenom reakcijom fosforovog pentasulfida s metanolom u toluenu ili pak reakcijom *o,o*-dimetilditiofosfatne kiseline sa dietil maleatom. Malation se koristi kao insekticid u zaštiti poljoprivrednih kultura, zaštiti uskladištenih proizvoda, na golf terenima i u kućnim vrtovima. Također se koristio za uništavanje komaraca i voćnih muha na velikim otvorenim površinama. Koristi se i za uništavanje buha na kućnim ljubimcima kao i ušiju na ljudima²⁶³.

Putovi unosa malationa u ljudski organizam su inhalacijska, ingestijska i perkutana apsorpcija. Iako, inhalacija nije značajan put izloženosti malationu pri sobnoj temperaturi zbog male isparljivosti malationa, ipak se mogu javiti njegovi toksični učinci nakon udisanja raspršenih čestica u zraku. Važno je napomenuti da se toksični učinci mogu i povećati s obzirom da se malation često koristi otopljen u toluenu i/ili ksilenu, koji su hlapljiviji i toksičniji od malationa i zajedno bivaju inhalirani. Nažalost, mirisni prag malationa je 13,5 mg m⁻³ što je vrlo blizu granične vrijednosti izloženosti u zraku (15 mg m⁻³) i ne može pružiti odgovarajuće upozorenje na opasne koncentracije u radnom okolišu.

Dermalna izloženost glavni je način izloženosti organizma malationu tijekom i nakon primjene na poljima. Malation iritira kožu i oči i lako se apsorbira kroz neozlijeđenu kožu, pridonoseći sistemskoj toksičnosti. Zbog relativno većeg odnosa površine kože i mase organizma, djeca su osjetljivija na toksične tvari koje se perkutano apsorbiraju, pa su tako osjetljivija i na malation²³⁴.

5.7.2.35 Organske kiseline

Organske kiseline su organski spojevi sa svojstvima kiseline. Najzastupljenije organske kiseline su karboksilne kiseline, a to su organski spojevi koji u svojoj molekuli sadrže jednu ili više karboksilnih skupina, –COOH. Vodik u karboksilnoj skupini, koji se može lako zamijeniti drugim atomom, odgovoran je za njezinu kiselu reakciju, pa su ti spojevi slabe ki-

seline, iako mnogo slabije od anorganskih kiselina. Karboksilne kiseline su prirodnog podrijetla i javljaju se u živim organizmima kako u slobodnom stanju tako i u svojim derivatima.

Kemijska tvar			
24.	Organske kiseline		
	(predstavnici: mravlja kiselina, CH ₂ O ₂ /HCOOH; octena kiselina C ₂ H ₄ O ₂ /CH ₃ COOH; benzojeva kiselina, C ₇ H ₆ O ₂ /C ₆ H ₅ COOH)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	(CH ₂ O ₂) 64-18-6 (C ₂ H ₄ O ₂) 64-19-7 (C ₇ H ₆ O ₂) 65-85-0	(CH ₂ O ₂) 1779 (C ₂ H ₄ O ₂) 2789 (C ₇ H ₆ O ₂) 3077	(CH ₂ O ₂) 200-579-1 (C ₂ H ₄ O ₂) 200-580-7 (C ₇ H ₆ O ₂) 200-618-2
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
5	9		
10	25	20	50
62	0,1		

Alifatske monokarboksilne kiseline nazivaju se još i masne kiseline od kojih su najjednostavnije mravlja kiselina (HCOOH) i octena (CH₃COOH), dok je od nezasićenih kiselina najjednostavnija akrilna kiselina (H₂C=CHCOOH).

Među aromatskim karboksilnim kiselinama najjednostavnija je benzojeva kiselina (C₆H₅COOH), a od dikarboksilnih kiselina oksalna (HOOC–COOH), od trikarboksilnih je limunska (C₆H₈O₇), dok je od heterocikličkih kiselina najjednostavnija nikotinska kiselina (C₆H₅NO₂, vitamin B₃)²⁶⁴.

Karboksilne kiseline se dobivaju na više načina, npr. oksidacijom alkohola i aldehida, razgradnjom estera i dr., a njihovi derivati važni su intermedijeri u organskoj sintezi i u dobivanju različitih kemijskih proizvoda, među ostalim i u proizvodnji polimernih materijala.

Mravlja kiselina ili **metanska kiselina**, $\text{CH}_2\text{O}_2/\text{HCOOH}$, je najjednostavnija i najjača karboksilna kiselina, bistra, bezbojna tekućina, oštra, prodorna mirisa, relativne molekulske mase je 46,03, tališta $8,4\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $100,8\text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $1,22\text{ g cm}^{-3}$ (90% otop), topljiva u vodi. Iz njenog naziva nije teško zaključiti da se u prirodi može pronaći u mravima kao i u pčelama, a mnogi su je upoznali i u biljkama s obzirom da se nalazi i u koprivi. Mravlja kiselina se nalazi u meduzama, gusjenicama, pa i u organizmu čovjeka – u znoju i urinu.

U kemijskoj industriji se mravlja kiselina dobiva kao sporedni proizvod u proizvodnji octene kiseline. Koristi se kao otapalo i reagens u kožarskoj industriji, proizvodnji kaučuka, za bojenje vune, konzerviranje voćnih sokova i silažu krme za stočnu ishranu. Danas je među najjeftinijim organskim kiselinama, pa se u tehnologiji sve više upotrebljava umjesto nekih drugih skupljih kiselina.

Ljudski organizam može biti izložen mravljjoj kiselini ingestivskim, inhalacijskim i perkutanom načinom, pa sukladno tome mogu se i očekivati štetni učinci na ovim dijelovima tijela. Naime, s obzirom da je mravlja kiselina i koroziv, nakon ingestije se može pojaviti pojačana produkcija sline, povraćanje, peckanje u ustima, povraćanje krvi, proljev i bol. U teškim slučajevima, osoba može pasti u šok i mogu se pojaviti poteškoće u disanju, a može nastupiti i smrt. Rezultati istraživanja na životinjama sugeriraju da bi gutanje mravlje kiseline u količini od 90 g za odraslog čovjeka moglo biti smrtonosno²³⁴.

Udisanje para mravlje kiseline može izazvati iritaciju nosa, grla i pluća, kašalj, curenje iz nosa i suzenje očiju, a dulja izloženost može uzrokovati plućni edem, što zahtjeva hitnu medicinsku pomoć koja se može dogoditi na samo nekoliko sati. Ukoliko se odgovarajuća medicinska pomoć ne pruži na vrijeme, posljedice mogu biti fatalne.

Kratkotrajna izloženost mravljjoj kiselini koja je vrlo korozivna i štetna za oči, kožu i respiratorni trakt, može izazvati jaku iritaciju očiju i kože, popraćeno suzenjem, peckanjem i stvaranje mjehurića na koži koji mogu, slučajju viših koncentracija prouzrokovati ozbiljne kemijske opekline.

Dugotrajna izloženost ili opetovano izlaganje organizma mravljjoj kiselini može izazvati iritaciju kože i alergiju s osipom i svrbežom, a može utjecati i na bubrege. Mravlja kiselina se u organizmu metabolizira do ugljikovog dioksida, a jedan dio se nepromijenjen iz organizma izlučuje urinom²⁶⁵.

Octena kiselina ili **etanska kiselina**, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 / \text{CH}_3\text{COOH}$, najpoznatija je i najčešće korištena karboksilna kiselina u svakodnevnom životu. To je bezbojna tekućina karakteristična oštra mirisa, relativne molekulske mase 60,08 i gustoće 1,05 ($20\text{ }^\circ\text{C}$). Talište odnosno ledište joj pri $17\text{ }^\circ\text{C}$, ispod koje kristalizira, a kristali joj izgledaju poput leda pa se još naziva i *ledena octena kiselina*. Ova kiselina vrije pri $118,1\text{ }^\circ\text{C}$.

Ova kiselina se ubraja u srednje jake kiseline: mnogo je slabija od anorganskih, ali je jača od većine organskih kiselina. S organskim otapalima miješa se u svim omjerima i dobro je topljiva u vodi. Proizvodi se uglavnom oksidacijom acetaldehida, reakcijom metanola s ugljikovim monoksidom ili izravnom oksidacijom ugljikovodika. Octena kiselina najviše se koristi za proizvodnju anhidrida i estera, koji su dobra otapala i sirovine za proizvodnju polimernih materijala.

Koristi se i za dobivanje svojih soli tj. metalnih acetata potrebnih u tekstilnoj industriji, u proizvodnji olovnoga bjelila, insekticida, lijekova i dr.

Na zdravlje ljudskog organizma octena kiselina može uzrokovati štetan učinak ma kako on bio izložen njezinom utjecaju. Tako npr. prag tolerancije djelovanja otopine octene kiseline na kožu čovjeka je koncentracija od svega 810 ppm i to u vremenu izloženosti ne više od 3 minute. Prag mirisa octene kiseline u zraku iznosi 0,25 ppm, a prag za refleksnu promjenu osjetljivosti oka na svjetlost je 0,20 ppm.

Izloženost parama octene kiseline u radnom okolišu obično najprije uzrokuje akutni, a zatim kronični rinitis, faringitis, laringitis, kao i konjunktivitis i bronhitis, a koncentracije kod kojih se već mogu pojaviti ovi štetni učinci su oko 40 ppm.

Pri kratkotrajnoj izloženosti se obično javlja snažna iritacija i opekotine na koži, a u slučaju kontakta s očima može doći do trajnog oštećenja. Inhalacija para octene kiseline može uzrokovati iritaciju usta, nosa i grla, kašalj i otežano disanje. Dulja izloženost inhalacijskoj apsorpciji može uzrokovati bronhopneumoniju i plućni edem, što zahtjeva hitnu medicinsku pomoć.

Dugotrajno izlaganje u industrijskim uvjetima, npr. osam sati, isparavanjima octene kiseline koncentracije od 10 ppm može prouzročiti iritaciju očiju, nosa i grla, pri koncentraciji od 100 ppm može se javiti iritacija pluća i moguće oštećenje pluća, očiju i kože²³⁴.

Gutanje octene kiseline, iako se vrlo rijetko događa u industriji, može rezultirati prodorom jednjaka, krvavim povraćanjem, proljevom, šokom, razaranjem eritrocita i pojavom krvi u urinu nakon čega slijedi izostanak urina.

Benzojeva kiselina ili **benzenkarboksilna kiselina** ili karboksibenzen, $C_7H_6O_2/C_6H_5COOH$ najjednostavnija je aromatska kiselina, relativne molekulske mase 122,13 oblika hlapljivih bijelih kristala tališta 122 °C, vrelišta 249 °C i gustoće 1,27 g cm⁻³ (28 °C). U prirodi se nalazi slobodna ili vezana u benzojevoj smoli te u kori, lišću, cvjetovima i plodovima mnogih biljaka.

Za industrijske potrebe proizvodi se izravnom oksidacijom toluena, katalitičkom dekarboksilacijom ftalne kiseline, kao i hidrolizom benzotriklorida. Benzojeva kiselina djeluje antiseptički, upotrebljava se u medicini, kao intermedijer u proizvodnji fenola, alkidnih smola, boja, lijekova i mirisa te za konzerviranje voćnih sokova i bezalkoholnih pića.

Način izlaganja ljudskog organizma benzojevoj kiselini i njenim solima, je uglavnom ingestijom i inhalacijom. Ovo se prije svega odnosi na unos ove toksične tvari uzimanjem prehrambenih namirnica koje po svojoj prirodi sadrže benzojevu kiselinu ili je pak dodana pri njihovoj pripravi za konzumiranje u obliku antimikrobnih sredstava.

Izlaganje kože kontaktu s benzojeve kiseline, uglavnom prate učinci poput iritacije i alergijske reakcije. Unošenje benzojeve kiseline inhalacijom uzrokovalo je bolove u želucu, dok bi se nakon ingestije obično pojavile napadi astme i osipa na koži kod ljudi koji pate od ovih stanja jer je kiselina odmah djelovala umjereno akutnu oralno toksično.

Nakon unosa ingestijom benzojeve kiseline dolazi do brze apsorpcije u nedisociranom obliku iz gastrointestinalnog trakta i koncentracija u krvnoj plazmi postigne svoju maksimalnu koncentraciju već nakon 1-2 sata. Metabolički proces benzojeve kiseline se odvija u jetri

pomoću aminokiseline (glicin) što rezultira stvaranjem metabolita tj. nove karboksilne kiseline tzv. hipurne kiseline, koja se brzo izlučuje putem urina. Praćenjem rezultata analize izlučenog metabolita benzojeve kiseline u urinu utvrđeno je da se u potpunosti (100%) izluči apsorbirana doza²⁶⁶.

5.7.2.36 Formaldehid

Formaldehid ili **metanal** ili metilen oksid ili metilaldehid ili oksometan, HCOH/CH₂O, je kancerogen bezbojan plin oštra mirisa, relativne molekulske mase 30, gustoće 0,815 g cm⁻³ (-20 °C), tališta -92 °C, vrelišta -21 °C, koji jako nadražuje sluznice i lako topljiv u vodi. Vodena otopina formaldehida (35 – 40 % vol.) uz dodatak metilnog alkohola, naziva se *formalin*, koji ima relativno široku primjenu u kemijskoj, petrokemijskoj, farmaceutskoj i prehrambenoj industriji.

Kemijska tvar			
25.	Formaldehid		
	(metanal/metilen oksid/metilaldehid / HCOH/CH ₂ O)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	50-00-0	1463	200-001-8j
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
2	2,25	2	2,25

Formaldehid se vrlo često primjenjuje u industriji plastičnih masa, sintetskih smola, drvnjoj industriji za izradu iverice, industriji kože itd. Koristi se i kao dezinfekcijsko sredstvo. S obzirom na njegovu široku primjenu te izraženu toksičnost i nestabilnost, formaldehid predstavlja značajnu opasnost za ljudsko zdravlje, posebice u radnom okolišu.

Na sreću, za razliku od radnog okoliša, formaldehid se na otvorenom tj. u okolišu ne akumulira, već se pod utjecajem sunčeve svjetlosti razlaže tijekom nekoliko sati ili ga pak razgrade mikroorganizmi u tlu i vodi.

Izloženost ljudskog organizma formaldehidu obično se javlja u industriji namještaja (iverice i izrada tzv OSB ploča), tekstilnoj industriji, industriji papira, djelatnostima zdravstvene skrbi i pogrebnih usluga. Unos aldehida u ljudski organizam se uglavnom događa inhalacijom formaldehida kao plina ili para, iako do apsorpcije tekućeg formaldehida može doći i perkutano.

Kod akutne izloženosti pare formaldehida uzrokuju trenutnu lokalnu iritaciju sluznice, uključujući oči, nos i gornje dišne putove, a ingestija uzrokuje teške ozljede gastrointestinalnog trakta. Točan mehanizam djelovanja toksičnosti formaldehida nije u potpunosti jasan, ali je poznato da reagira s molekulama na staničnim membranama, u tjelesnim tkivima i tekućinama (npr. proteinima i DNK) čime poremetiti stanične funkcije. Akutno trovanje formaldehidom može djelovati i na središnji živčani sustav što se manifestira pojavom mučnine, glavobolje, poremećaja spavanja, razdražljivosti i slabljenje spretnosti, pamćenja i ravnoteže mogu biti posljedica jedne, visoke razine, izloženosti formaldehidu.

Učinci akutne inhalacijske apsorpcije formaldehida, pa čak i relativno niskih koncentracija mogu se vrlo brzo pojaviti u obliku iritacije nosa i grla, uzrokujući kašalj, bol u prsima, kratkoću daha i piskutanje. Veća izloženost može uzrokovati značajnu upalu donjih dišnih putova, što rezultira naticanjem grla, upalom dušnika i bronhija, sužavanjem bronha, upalom pluća i nakupljanjem tekućine u plućima. Oštećenje plućna se može nastaviti pogoršavati i do 12 i više sati nakon izlaganja.

Kod prethodno senzibiliziranih pojedinaca može doći do ozbiljnog sužavanja bronha i pri vrlo niskim koncentracijama (npr. 0,3 ppm). Sužavanje bronha može započeti odmah po inhalaciji ili se može pojaviti naknadno tj. odgoditi 3 do 4 sata. Ovi učinci se mogu pogoršati i nakon 20 sati od izlaganja i mogu trajati nekoliko dana²⁶⁷.

Akutno trovanje ingestijom formaldehida može rezultirati teškim korozivnim ozljedama jednjaka i želuca, a često se javljaju mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu, upala želuca te oštećenja i perforacija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (ždrijela, jednjaka i želuca).

Kontakt formaldehidnih para s okom i u vrlo niskim koncentracijama može prouzrokovati iritaciju oka, koja prestaje u roku od nekoliko minuta nakon završetka izlaganja. Ukoliko pak dođe do prskanja formaldehida u oči, moguće su ulceracije rožnice ili zamućenja očne površine, odumiranja stanica očnih površina, perforacije i trajnog gubitka vida. Važno je napomenuti da svi navedeni učinci formaldehida na oči mogu nastupiti s odgodom i do 12 sati ili više.

Izlaganje nezaštićenih dijelova tijela parama ili otopine formaldehida može uzrokovati iritaciju kože i pojavu opekotina. Kod osjetljivih osoba može se razviti kontaktni dermatitis i pri vrlo niskoj razini izloženosti.

Ukoliko se radi o kroničnoj izloženosti formaldehidu, vrlo je bitno posvetiti dužnu pozornost cjelovitom utvrđivanju zdravstvenog stanja izložene osobe glede utvrđivanja prisutnosti svih mogućih učinaka njegove toksičnosti. S obzirom da izloženost formaldehidu pove-

ćava rizik za pojavu raka nosa i grla čak i kada je izloženost previše niska da bi uzrokovala simptome, potrebno je obaviti odgovarajuće pretrage, jer razdoblje latencije između izloženosti i pojave raka nosa uzrokovanog formaldehidom može trajati od 2 do 15 godina.

Kronična izloženost formaldehidu kod senzibiliziranih osoba može uzrokovati astmu i kontaktni dermatitis, dok kod osoba koje nisu senzibilizirane, dugotrajno udisanje formaldehida niskih koncentracija, vjerojatno neće rezultirati štetnim učinkom na plućima. Kod kronične izloženosti zabilježeni su štetni učinci na središnji živčani sustav u vidu učestalih glavobolja, depresije, promjene raspoloženja, nesаницe, razdražljivosti, manjak pozornosti, oslabljeno pamćenje i poremećaj ravnoteže^{267, 268}.

Apsorbiran formaldehid se u organizmu čovjeka metabolizira u mravlju kiselinu, čija akumulacija može uzrokovati neravnotežu kiseline i baze kao i niz drugih sustavnih učinaka. Mravlja kiselina se kao metabolit iz organizma izlučuje urinom, iako se dio formaldehida može metabolizirati do ugljikovog dioksida i napustiti organizam izdahom.

5.7.2.37 Alifatski nitro-derivati

Nitro derivati ili nitro spojevi su organski spojevi koji sadrže nitro skupinu, $-\text{NO}_2$, vezanu izravno za ugljikov atom, npr. nitrometan, $\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2$. Ako je u molekuli više od jedne nitro skupine, tada one mogu biti vezane na isti ili različite ugljikove atome. Ovi spojevi se dobivaju nitriranjem, dok njihovom redukcijom, (npr. željeznom strugotinom) u prisutnost kloridne kiseline, nastaju amini. Nitriranje, kao jedan od niza postupaka, predstavlja jedan od glavnih procesa u organskoj kemijskoj industriji, a posebni značaj ima u proizvodnji bojila, eksploziva, herbicida, polimernih materijala i farmaceutskih proizvoda.

Prema navedenom, alifatski nitro spojevi ili nitroalkani se industrijski dobivaju kontinuiranim nitriranjem alkana nitratnom kiselinom u plinovitoj ili tekućoj fazi, dok se primarni nitroalkani mogu dobiti i zamjenom atoma halogena u molekuli alkilhalogenida pomoću srebrovog nitrita (AgNO_2).

Alifatski nitro-spojevi koji se još nazivaju i nitroparafini i nitroolefini, malih su relativnih molekularnih masa, bezbojne su tekućine, dok su viši nitroalkani i polinitroalkani krutine niskog tališta. Zbog velikog dipolnog momenta nitroalkani imaju mnogo viša vrelišta od alkana od kojeg se odvede: metan $-161\text{ }^\circ\text{C}$, nitrometan $101\text{ }^\circ\text{C}$, propan $-42\text{ }^\circ\text{C}$, 1-nitropropan $131\text{ }^\circ\text{C}$, tablica 10.

Niži ravnolančani mononitroalkani bezbojne su tekućine, dok su viši mononitroalkani i polinitroalkani krutine niskog tališta. Nitroalkani male relativne molekulske mase dobivaju se nitriranjem u plinovitoj fazi. Nitroalkani se otapaju u većini organskih otapala i u vodenim otopinama alkalijskih hidroksida s kojima tvore soli, a istovremeno su izvanredna otapala za npr. acetilcelulozu, polivinilklorid, ulja i masti.

Kemijaska tvar			
26.	Alifatski nitroderivati		
	(predstavnici: nitrometan CH_3NO_2 , nitroetan $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$, 2-nitropropan $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2/\text{CH}_3\text{CH}(\text{NO}_2)\text{CH}_3$)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	(CH_3NO_2) 75 – 52 – 5 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$) 79 – 24 – 3 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$) 79 – 46 – 9	(CH_3NO_2) 1261 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$) 2842 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$) 2608	(CH_3NO_2) 200 – 876 – 6 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$) 201 – 188 – 9 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$) 201 – 209 – 1
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
100	254	150	381
20	62	100	312
5	18		

Niži ravnolančani mononitroalkani bezbojne su tekućine, dok su viši mononitroalkani i polinitroalkani krutine niskog tališta. Nitroalkani male relativne molekulske mase dobivaju se nitriranjem u plinovitoj fazi. Nitroalkani se otapaju u većini organskih otapala i u vodenim otopinama alkalijskih hidroksida s kojima tvore soli, a istovremeno su izvanredna otapala za npr. acetilcelulozu, polivinilklorid, ulja i masti.

Tablica 10. Fizikalne veličine nekih nižih alifatskih nitroderivata (mononitroparafini)

Naziv	Rel. mol. masa, Mr	Gustoća, g cm^{-3}	Tt, °C	Tv, °C	Top. H_2O , g 100 cm^{-3} (20 °C)
Nitrometan	61,04	1,1381	– 28,55	101,18	9,5
Nitroetan	75,08	1,0505	– 89,52	114,07	4,5
2 - nitropropan	89,09	0,9884	– 91,32	120,25	1,7

Alifatski nitro spojevi su toksični, a simptomi akutnog inhalacijskog trovanja su kašalj i iritacija sluzokože usta i očiju, malaksalost i depresija. Trovanje ingestijom uzrokuje iritaciju probavnog trakta, bolove, grčeve i krvarenje intestinalne sluzokože. Porastom broja nitro-skupina i ugljikovih atoma u lancu nitroalkana te prisutnošću halogena, pojačava se intenzitet navedenih simptoma. Štetni učinci mogu izazvati oštećenje središnjeg živčanog sustava, jetre i bubrega.

Općenito, nitroalkani se brzo apsorbiraju nakon inhalacije, a perkutana apsorpcija je relativno ograničena. Često se akumuliraju u masnom tkivu i metaboliziraju do CO_2 ili se konjugiraju glukuronskom kiselinom i izlučuju urinom. Najveći dio se eliminira iz organizma u nepromijenjenom obliku i to izdahom.

Nitrometan ili nitrokarbol, CH_3NO_2 , je lako zapaljiva uljasta bezbojna eksplozivna tekućina snažnog, prodornog mirisa. Mirisni prag mu je ispod 200 ppm, relativna molekulska masa 61.04, gustoća 1,14, vrelište 101.1°C i ledište/talište -28.7°C , lako topljiv u vodi.

Proizvodnja nitrometana i njegova upotreba kao otapala, aditiva za gorivo, stabilizatora za halogenirane alkane i međuprodukte, izvori su njegove emisije u radni okoliš i šire u atmosferu. Put unosa nitrometana u ljudski organizam, osim inhalacije i ingestije, može biti kontaktom preko kože i to slučajnim unosom smjese goriva metanol-nitrometan.

Akutno ingestijsko trovanje nitrometanom može uzrokovati epileptičke napade nakon kojih se izložena osoba brzo oporavi.

Inhalacijska izloženost organizma nitrometanu uzrokuje učinke poput iritacije nosa i grla, blagu plućnu iritaciju kašljem i šištanje. Može izazvati poremećaj središnjeg živčanog sustava, slabost, mišićnu neusklađenost, konvulzije, itd. Ukoliko bi se dogodila istovremena inhalacija nitrometana i nitrocelulozne prašine, moglo bi doći do nastanka methemoglobina i sulfhemoglobina u krvi što bi naknadno izazvalo oštećenje bubrega i poremećaj njihove funkcije²³⁴.

Kod dugotrajne izloženosti koju prate ponavljani ili produžiti kontakti, obično dolazi do pucanja isušene kože. Nerijetko, dugotrajna izloženost metanu utječe ili oštećuje periferni živčani sustav, a može štetno utjecati i na funkcije bubrega i jetre.

Nitroetan, $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$, je jedan od najjednostavnijih organskih nitro spojeva. To je bezbojna uljasta tekućina slična nitrometanu, blagog voćnog mirisa, relativne molekulske mase 75,1, tališta -90°C , vrelišta 114°C i gustoće $1,05\text{ g cm}^{-3}$. U vodi je slabo topljiv, svega $4,5\text{ g u }100\text{ cm}^{-3}$ (20°C), a s etanolom, acetonom i etil eterom se miješa u svim omjerima.

U industrijskim uvjetima nitroetan se dobiva obradom propana s nitratnom kiselinom pri povišenoj temperaturi ($350\text{-}450^\circ\text{C}$), a kao rezultat te egzotermne reakcije nastaju četiri industrijski značajna nitroalkana: nitroetan, nitrometan, 2-nitropropan i 1-nitropropan²⁶⁹.

Nitroetan se uglavnom koristi kao intermedijer u reakcijama organske sinteze, kao sirovina u farmaceutskoj industriji, industriji eksploziva, kao aditiv za motorna goriva, a može se koristiti i kao otapalo za polimere i cijanoakrilatna ljepila.

S obzirom na relativnu raširenost upotrebe nitroetana u proizvodnji industrijskih i potrošačkih proizvoda, pa i izloženost ljudi ovom toksičnom spoju može se dogoditi upravo na mjestima gdje se proizvodi kao i na mjestima gdje ga se koristi u formulacijama proizvoda, tijekom održavanja procesa, uzorkovanja za kontrolnu analizu u proizvodnji, različitih ispitivanja ili drugih postupaka u kojima se rukuje nitrometanom. Potrošači su ranije mogli biti izloženi ograničenim količinama nitroetana upotrebom određenih boja, premaza i sredstava za brtvljenje, kao i korištenjem dizelskog goriva u kojem se koristio kao aditiv.

Važno je napomenuti da se s obzirom na njegova toksična svojstva, postrojenja koja proizvode ili koriste nitroetan, trebaju imati temeljit program osposobljavanja zaposlenika i odgovarajuće strogo nadzirane radne procese, propisanu ventilaciju i sigurnosnu opremu kako bi se ograničilo nepotrebno izlaganje ljudi.

Putovi unosa nitroetana u ljudski organizam su inhalacija, ingestija i kontaktom preko kože. Najveća opasnost za zdravlje čovjeka je svakako inhalacija kod koje u slučaju visokih koncentracija nitroetanskih para može doći do blage iritacije dišnih putova i pojave ranih simptome intoksikacije u vidu glavobolje, vrtoglavice i pospanosti, koji brzo i nestaju smanjenjem izloženosti jednostavnim poboljšanjem ventilacije radnog prostora. Ukoliko je organizam bio izložen inhalacijskoj apsorpciji nitroetana u višim koncentracijama i duže vrijeme, može se pojaviti kašalj i otežano disanje.

Do unosa nitroetana u ljudski organizam obično dolazi slučajnim gutanja pri rukovanju proizvodima koji ga sadrže i ingestijska apsorpcija je obično neće uzrokovati ozljede, osim ukoliko se ne radi o gutanju većih količina koje mogu prouzročiti ozljede poput iritacije usne šupljine i želuca. Simptomi toksičnog djelovanja nitroetana se počinju javljati u vidu mučnine i povraćanja. Gutanje velikih količina nitroetana može oslabiti sposobnost krvi za transport kisika tj. može se pojaviti methemoglobinemija koja se uspješno liječiti terapijom metilenskim plavilom. Kako se methemoglobinemija može pojaviti s odgodom, osobe koje su progutale nitroetan trebaju biti pod liječničkim nadzorom najmanje 24 sata nakon gutanja²⁷⁰.

U kontaktu s očima nitroetan može uzrokovati blagu iritaciju koja se doživljava kao blaga nelagoda i crvenilo, dok je oštećenje rožnice malo vjerojatno.

Produljeni kontakt nitroetana s kožom neće rezultirati značajnom iritacijom i malo je vjerojatno da će rezultirati apsorpcijom štetnih količina koje bi mogle izazvati pojavu štetnih učinaka.

Općenito, kada se radi o kratkotrajnoj izloženosti nitroetanu, akutna toksičnost se obično manifestira iritacijom očiju, kože i dišnih putova, iako inhalacija nitroetana uzrokovati kašalj i piskanje. Izloženost višim koncentracijama nitroetana može uzrokovati glavobolju, vrtoglavicu i nesvjesticu. Samo u težim slučajevima kratkotrajne izloženosti visokim koncentracijama moguća je pojava plućnog edema što zahtjeva hitnu medicinsku pomoć koja se mora pružiti u roku nekoliko sati i ne smije se dulje odlagati.

U slučajevima dugotrajne izloženosti može nastupiti oštećenje jetre i bubrega, a u kontaktu s kožom može se pojaviti isušivanje i pucanje kože pa i dermatitis^{234,270}.

2-nitropropan kojeg se naziva i izonitropropan ili dimetilnitrometan, $C_3H_7NO_2$ / $CH_3CHNO_2CH_3$, je sekundarni nitroalkan koji je nastao zamjenom vodika na drugom ugljikovom atomu u propanu nitro skupinom. To je zapaljiva, bezbojna tekućina, relativne molekulske mase 89,11, tališta $-91,3\text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $120,2\text{ }^\circ\text{C}$, gustoće $0,98\text{ g cm}^{-3}$. U vodi je slabo topljiv $1,7\text{ g u }100\text{ cm}^{-3}$ ($20\text{ }^\circ\text{C}$) ali je lako topljiv u kloroformu.

Ovaj nitroalkan se kao otapalo za polimere, organske spojeve, celulozu, estere, gume, vinilne smole, voskove, epoksidne smole, masti, boje itd. Njegova izražena zapaljivost učinila su ga korisnim kao raketno gorivo i kao dodatak benzinu i dizelskom gorivu. Osim navedenog, 2-nitropropan se koristi i kao intermedijer u organskoj sintezi nekih farmaceutskih sredstava, boja, insekticida i kemikalija korištenih u tekstilnoj industriji²³⁴.

Opća izloženost stanovništava 2-nitropropanu je vrlo niska i odnosi se prije svega na pušaće koji ga mogu unijeti u organizam dimom cigarete (oko $1\text{ }\mu\text{g}$ po cigareti). Nadalje, 2-nitropropan je moguće naći u nekim prevlakama, ljepilu za naljepnice na bocama alkoholnih i drugih pića, tintama, bojama i sl.

Primarni načini mogućeg izlaganja čovjeka 2-nitropropanu su dermalni kontakt, udisanje i gutanje. Kontakt nezaštićenih dijelova tijela s 2-nitropropanom može izazvati iritaciju očiju i kože, a akutna inhalacijska izloženost niskim koncentracijama njegovih para može rezultirati iritacijom dišnih putova.

Profesionalna izloženost se odnosi na izloženost u industrijskim i drugim djelatnostima gdje se 2-nitropropan koristi kao osnovna sirovina, intermedijer ili kao otapalo u nizu različitih procesa, a pri čemu se u organizam može unijeti inhalacijskom, ingestivskom i perkutanom apsorpcijom.

Kratkotrajna profesionalna izloženost parama 2-nitropropana već pri koncentraciji 20–45 ppm može imati štetne učinke na oči i respiratorni sustav i to u obliku glavobolje, vrtoglavice, mučnine, povraćanja i proljeva. Izloženost organizma koncentracijama 2-nitropropana $> 100\text{ ppm}$, a koje uzrokuju gore navedene simptome, mogu imati za posljedicu i ozbiljne učinke poput teškog oštećenja jetre nakon čega može uslijediti i smrt. Ovakva izlaganja mogu oštetiti i bubrege, srce, a može uzrokovati i methemoglobinemiju uz pojavu opće slabosti, otežanog disanja i cijanoze tj. plavičaste boje kože i usana^{271,272}.

Dugotrajna izloženost 2-nitropropanu može uzrokovati plućni edem što zahtjeva hitnu medicinsku pomoć koja se može odgoditi samo nekoliko sati jer u protivnom može nastupiti smrt. Također se javljaju štetni učinci na jetru, bubrege, srce i živčani sustav. Na temelju provedenih testova na životinjama, 2-nitropropan je potencijalni profesionalni karcinogen, a rezultati sličnih ispitivanja su pokazali da ova tvar može izazvati mutacije i utjecati na reproduktivni sustav ljudi²⁴⁴.

Važno je napomenuti da se kao posljedica dugotrajne profesionalne izloženosti 2-nitropropanu mogu pojaviti štetni učinci i nakon nekoliko mjeseci ili godina od prestanka izloženosti.

5.7.2.38 Benzen i homolozi benzena

Benzen i njegovi homolozi uz još neke poput naftalena, antracena itd. su aromatski spojevi pripadaju skupini benzenoidnih cikličkih organskih spojeva izrazite kemijske postojanosti. Njihovu osnovnu strukturnu jezgru čini benzen i oni su najbrojniji među aromatskim ugljikovodicima.

Kemijaska tvar			
27.1	Benzen (C₆H₆) i homolozi benzena (C_nH_{2n-6})		
	(predstavnicu: benzen C ₆ H ₆ /, toluen C ₇ H ₈ /C ₆ H ₅ CH ₃ , ksilen C ₈ H ₁₀ / C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	(C ₆ H ₆) 71 - 43 - 2 (C ₇ H ₈) 108-88-3 (C ₈ H ₁₀) 1330-20-7 (o-C ₈ H ₁₀) 95-47-6 (m-C ₈ H ₁₀) 108-38-3 (p-C ₈ H ₁₀) 106-42-3	(C ₆ H ₆) 1114 (C ₇ H ₈) 1294 (C ₈ H ₁₀) 1307 (o-C ₈ H ₁₀) 1307 (m-C ₈ H ₁₀) 1307 (p-C ₈ H ₁₀) 1307	(C ₆ H ₆) 200-753-7 (C ₇ H ₈) 203-625-9 (C ₈ H ₁₀) 203-576-3 (o-C ₈ H ₁₀) 203-396-5 (m-C ₈ H ₁₀) 202-422-2 (p-C ₈ H ₁₀) 215-535-7
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
1	3,25		
50	192	100	384
50	221	100	442
50	221	100	442
50	221	100	442
50	221	100	442

Aromatski ugljikovodici se u prirodi javljaju u nafti i katranu kamenog ugljena zajedno sa nizom ostalih ugljikovodika, a najzastupljeniji među aromata su benzen, toluen, ksilen, naftalen, antracen itd. Zbog svojih fizikalno kemijskih karakteristika aromatski ugljikovodici imaju vrlo široku uporabu te su vrlo rasprostranjeni i susrećemo ih u kući, na radnom mjestu, okolišu.

Benzen, toluen i ksilen su hlapljive, pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku, bezbojne tekućine karakterističnog mirisa. Upotrebljavaju se kao organska otapala, sirovina za proizvodnju polimernih materijala, boja, lakova, insekticida, farmaceutika, a sastavni su dio i motornih goriva. Vrelišta im se neznatno razlikuju i rastu u homolognom nizu kao i relativne molekulske mase, a gustoće su im ispod 1 g cm^{-3} i veće u odnosu na nezasićene i zasićene ugljikovodike s istim brojem ugljikovih atoma. U vodi su slabo topljivi iako je benzen topljiviji u odnosu na svoje homologe, tablica 10.

Tablica 11. Fizikalne veličine benzena i njegovih homologa

Naziv	Rel. mol. masa, Mr	Gustoća, g cm^{-3}	Tt, °C	Tv, °C	Top. H_2O , g 100 cm^{-3} (20 °C)
Benzen	78,1	0,879	5,5	80,1	0,180
Toluen	110,6	0,867	- 95	110,6	0,054
Ksilen	318,2	0,864	- 47,4	138,5	0,015
o - ksilen	318,2	0,876	- 25,2	144,4	0,014
m - ksilen	318,2	0,860	- 48	139,1	0,015
p - ksilen	318,2	0,857	-13	138,3	0,018

Benzen i njegovi homolozi su otrovne tvari i u organizam mogu ući inhalacijom, ingestijom i perkutano, iako se inhalacijska apsorpcija bilježi kao najčešći oblik otrovanja. Trovanja ovim spojevima općenito karakteriziraju štetni učinci na jetri, krvožilnom sustavu, koštanoj srži, središnjem živčanom sustavu itd. Ipak, najveću pozornost među ovim spojevima treba posvetiti benzenu zbog njegove najveće topljivosti, hlapljivosti i toksičnosti.

Benzen ili **benzol** ili **cikloheksatrien**, C_6H_6 , najjednostavniji je aromatski ugljikovodik, od kojega se izvodi velika skupina organskih spojeva. Benzen je bezbojna, lako hlapljiva tekućina karakteristična mirisa čiji prag iznosi 1,5 ppm, koja pri 5,5 °C prelazi u čvrsto stanje. U vodi je slabo topljiv, otapa se u benzinu, alkoholu i eteru. Otapalo je za masti, ulja i smole, gori svijetlim i vrlo čađavim plamenom, a pomiješan sa zrakom stvara eksplozivnu smjesu.

Benzen se danas uglavnom koristi kao sirovina odnosno inetrmedijer za dobivanje drugih spojeva npr. za dobivanje derivata stirena potrebnog u proizvodnji polimera, farmaceutskih proizvoda, boja, eksploziva, ljepila itd.

Općenito, aromatski ugljikovodici, pa tako i benzen sa svojim homolozima, u ljudski organizam najčešće ulaze inhalacijom, iako može prodrijeti i nakon kontakta s kožom, a posebice je opasno ako je koža oštećena. Ovo se događa uglavnom u industrijskim proizvodnim pogonima. Slučajevi gutanja benzena su vrlo rijetki i obično se događaju slučajno.

Nakon unosa benzena u tijelo, benzen može uzrokovati akutno i kronično otrovanje s nizom različitih i vrlo ozbiljnih štetnih učinaka na zdravlje čovjeka.

Kod akutnog trovanja benzenom, a prije pojave simptoma može se pojaviti razdoblje veselog raspoloženja, nakon čega se obično javlja pospanost, vrtoglavica, glavobolja, zamagljen vid i poremećaj rada srca. Zbog oštećenja središnjeg živčanog sustava može uslijediti i oštećenje jetre i bubrega, mučnina i nesvjestica. Udisanje para benzena koncentracije 2 % u razdoblju 5-10 minuta može izaziva smrt. Pare i tekućina benzena u kontaktu s očima izazivaju snažnu iritaciju²⁷³.

Produljena izloženost manjim koncentracijama benzena može uzrokovati kronično trovanje i pojavu simptoma koji, prije svega, proizlaze iz njegove izrazite sklonosti oštećenju koštane srži što dovodi do progresivne anemije, leukopenije i trombopenije. U svezi s time, javljaju se različite smetnje poput vrtoglavice, mučnine, promuklosti, gubitka teka i opća slabost. Nerijetko je prisutno krvarenje zubnog mesa i očne pozadine. Konačno, oštećenje koštane srži uzrokuje slabljenje njezine funkcije pa se razvija teški oblik aplastične anemije koja u pravilu uzrokuje smrt. Naime, koštana srž oštećena djelovanjem benzena umjesto normalnih stanica počinje katkada stvarati u povećanom broju patološke bijele krvne stanice te nastaje akutna mijeloična leukemija ili eritroleukemija²⁷⁴. S ovim u vezi je Međunarodna agencija za istraživanje raka uvrstila benzen u skupinu humanih karcinogena.

Nakon ulaska u organizam apsorcija i raspodjela benzena, kao i njegovih homologa, je vrlo brza. Raspodjela je obično ujednačena, nešto izraženija u jetri, bubrezima i endokrinim žlijezdama. Koštana srž i masno tkivo mjesto su taloženja ovih spojeva, a njihova spora eliminacija iz organizma u određenoj mjeri uzrokuje kronična otrovanja.

Brojni aromatski ugljikovodici u tijelu se metaboliziraju tvoreći hidrofilne metabolite koji se izlučuju urinom. Tijekom ovog procesa detoksikacije pretvorba benzena dovodi do stvaranja toksičnih fenola i polifenola s citotoksičnim učinkom koji su odgovorni za oštećenje krvotvornog sustava.

Benzen, kao i njegovi homolozi, izlučuju se iz organizma manjim dijelom u nepromijenjenom obliku izdahnutim zrakom, dok je značajniji put izlučivanja u obliku metabolita putem bubrega urinom, kojim se izluči i jedan mali dio (<1%) nepromijenjenog benzena.

Učinkovitost izlučivanja benzena izdahom obrnutog je redoslijeda njegove apsorpcije, što najbolje ilustrira biološki poluživot koji se, s obzirom na vrstu tkiva, kreće od < 5 minuta za krv, do nekoliko sati za mišićno odnosno od nekoliko sati do nekoliko dana za masno tkivo²⁷⁵.

Ksilen ili 1,2-dimetilbenzen, $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$, je aromatski ugljikovodik koji se javlja u tri izomerna oblika (*orto*-, *meta*- i *para*- ksilen), a dobiva se iz katrana kamenog ugljena pri čemu nastaje njihova smjesa koja se sastoji od 50-60 % *m*-ksilena i po 20-25 % *o*- i *p*-ksilena. To je žitka, zapaljiva tekućina čiji je mirisni prag 1,1 ppm, iako se u literaturi mogu naći i druge vrijednosti u rasponu od 0,08 do 40 ppm.

Ksilen ima vrlo široku upotrebu, pa se tako koristi kao otapalo, u proizvodnji boja, lakov, tinte, ljepila, avionskih goriva, sredstava za čišćenje. Koristi se i kao sirovina za dobivanje benzojeve kiseline, ftalne i tereftalne kiseline, kao i njihovih estera, koristi se i u farmaceutskoj industriji, industriji sredstava za zaštitu bilja itd.

U ljudski organizam ksilen može dospjeti inhalacijom njegovih para pri rukovanju samim ksilenom ili pak para razvijenih iz proizvoda koji ga sadrže. Često do otrovanja može doći i ingestijom kontaminirane hrane i vode. Ponekad se javljaju i slučajevi perkutanog otrovanja ksilenom, iako je izravan kontakt s kožom u stvari vrlo rijedak. Ksilen se u plućima brzo apsorbira nakon inhalacije kontaminiranog zraka i obično se zadrži oko 50 do 75% inhaliranog ksilena. Apsorpcija ksilena iz gastrointestinalnog sustava je brza i iznosi gotovo 100% unesene doze, a perkutana apsorpcija para ksilena je nešto slabija i iznosi svega 12% količine koju organizam mogu apsorbirati plućima^{279, 280}.

Utjecaj ksilena na zdravlje organizma ovisi o duljini izloženosti te veličini doze koja je dospjela u organizam, a u pravilu je njegov utjecaj na organizam slabiji nego utjecaj benzena i toluena. Izlaganje visokim koncentracijama ksilena u razdoblju manjem od 14 dana može uzrokovati razne neurološke probleme koji se javljaju u obliku glavobolje, vrtoglavice, zbunjenosti, oslabljene koordinacije mišića, poremećaja ravnoteže, te mučnine, probavnih smetnji, iritacije kože, očiju, nosa i grla²⁷³.

Štetni učinci akutnog otrovanja za vrijeme kratkotrajne inhalacijske izloženosti nižim koncentracijama su obično iritacija nosa i grla, a ukoliko se radi o inhalaciji kontaminiranog zraka u kojem su koncentracije ksilena veće od 200 ppm već nakon izloženosti od 3 do 5 minuta, mogu se pojaviti simptomi koji uključuju glavobolju, vrtoglavicu, mučninu i povraćanje. Ako se izlaganje nastavi, može doći do oštećenja središnjeg živčanog sustava koje karakterizira plitko disanje i oslabljeno bilo.

Iznenadna akutna trovanja visokim koncentracijama ksilena (10.000 ppm ili više) mogu uzrokovati reverzibilna oštećenja jetre i bubrega, a u ekstremnim slučajevima dovesti do snažnog opojnog djelovanja sa simptomima otežanog govora, zbunjenosti, kome pa čak i smrti²³⁴.

Gutanje tekućeg ksilena izazvat će trenutni osjećaj pečenja u ustima i grlu, a zbog iritacije želuca i crijeva mogu se pojaviti oštri bolovi u želucu. Simptomi su isti kao i kod udisanja ksilena. Kontakt nezaštićenih dijelova tijela s parama ksilena ili tekućim ksilenom može uzrokovati iritaciju, isušivanje i pucanje kože. Ukoliko se nezaštićene oči izlože djelovanju

para ili kapljica ksilena, već kod koncentracije od 100 ppm u zraku u trajanju od desetak minuta može doći do iritacije očiju i vjeđa.

Inhalacijska apsorpcija para ksilena i perkutana apsorpcija tekućeg ksilena dva su najčešća načina dugotrajne izloženosti. Simptomi u takvim slučajevima su obično vrtoglavica, glavobolja i mučnina. Dugotrajna inhalacijska izloženost organizma ksilenu povezana je s oštećenjem jetre i bubrega, poremećajima crijevnog trakta i oštećenjem središnjeg živčanog sustava što se manifestira simptomima poput tjeskobe, kratkotrajnog oštećenja memorije i nemogućnosti koncentracije. Zabilježeno je i otežano disanje, oslabljena plućna funkcija, pojačani rad srca, jaka bol u prsima i mogući učinci na bubrezima. U slučaju dugotrajnog kontakta ksilena s kožom mogući učinci su iritacija kože, suhoća i pucanje. Ponavljano izlaganje može uzrokovati loše pamćenje, poteškoće u koncentraciji i druge učinke na mozak, a moguća su i oštećenja očiju^{234, 281}.

Kod ljudi se ksilen kemijski mijenja, prvenstveno u jetri pretvorbom u hidrofilni oblik i brzo se. Nakon inhalacijske apsorpcije, jedan dio ksilena se iz organizma izlučuje izdahom i to u roku od nekoliko sekundi, a drugi dio se metabolizira u jetri transformirajući se u hidrofilni oblik koji se brzo izlučuje iz organizma urinom i to već nakon 2 sata od inhalacije zraka koji sadrži ksilen. Obično, većina unesenog ksilena napusti organizam u roku od 18 sati nakon završetka izlaganja, a oko 4–10% ga se pohrani u masnom tkivu, što može dodatno produžiti vrijeme potrebno za njegovo izlučivanje²⁷⁹.

5.7.2.39 Naftalen ili homolozi naftalena

Naftalen ili **naftalin** ili kamfor, $C_{10}H_8$, je aromatski ugljikovodik izgrađen od dva benzenska prstena, bijeli kristalni prah karakterističnog mirisa. On je najisparljiviji policiklički aromatski ugljikovodik, molekulske mase 128,17, tališta $80,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, vrelišta $218\text{ }^{\circ}\text{C}$, gustoće $4,52\text{ g cm}^{-3}$, topljiv u alkoholu i acetatu, a u vodi gotovo ne topljiv ($0,003\text{ g u }100\text{ cm}^3\text{ vode}$). Naftalen ima snažan, ali ne i neugodan miris, a o njegovoj specifičnosti govore i vrijednosti njegovog mirisnog praga koji u zraku iznosi 84 ppb, a u vodi 21 ppb.

Primarna upotreba naftalena je u proizvodnji drugih kemikalija, karbamatnih insekticida, površinski aktivnih tvari i smola. Koristi se kao intermedijer u izradi boja, u kozmetici (sredstvo za tamnjenje kože), kao repelent za moljce itd.

Prvi homolog naftalena je 1-metilnaftalen koji se naziva i α -metil-naftalen, a po prirodi je bistra tekućina, također intenzivnog mirisa sličnog naftalenu čiji mirisni prag u vodi iznosi svega 7,5 ppb. Drugi član homolognog niza naftalena je 2-metilnaftalen ili β -metilnaftalen. On je također čvrsta tvar poput naftalena, a mirisni prag mu je jednak u zraku i vodi i iznosi 10 ppb. Ova dva naftalenska homologa se koriste za izradu boja, smola i nekih vitamina. Sva tri spoja, naftalen, 1-metilnaftalen i 2-metilnaftalen su prisutna u dimu cigarete, dimu pri spaljivanju drveta, katranu, asfaltu, a moguće ih je identificirati i u plinovima odlagališta opasnog otpada²⁸².

Kemijska tvar			
27.2	Naftalen ili homolozi naftalena (C_nH_{2n-12})		
	(predstavnici: naftalen, C ₁₀ H ₈ , 1-metilnaftalen, C ₁₀ H ₇ CH ₃ , 2-metilnaftalen, C ₁₀ H ₇ CH ₃)		
	CAS - broj	UN – broj	EC – broj
	(C ₁₀ H ₈) 91-20-3	(C ₁₀ H ₈) 1334	(C ₁₀ H ₈) 202-049-6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
10	50		

Opća populacija vjerojatno neće biti izložena naftalenu, 1-metilnaftalenu ili 2-metilnaftalenu jer se ovi spojevi ne pojavljuju u hrani i piću. No, ukoliko se bilo kakav izvor pitke vode nalazi u blizini odlagališta opasnog otpada moguća je eventualna prisutnost ovih spojeva u niskim koncentracijama. Naime, naftalen, 1-metilnaftalen ili 2-metilnaftalen mogu ući u ljudski organizam ako se izloži zraku koji sadrži ove tvari, pušenju cigareta, ili ako se slučajno proguta sredstvo za zaštitu od moljaca, ili pak ako se unese vodom koja sadrži ove spojeve te ukoliko ovi spojevi dođu u kontakt s kožom.

Profesionalna izloženost iako je moguća, nije tako česta jer se u procesima u kojima se koriste naftalen i njegovi homolozi, primjenjuju stroge mjere zaštite zaposlenika i okoliša. Ovo se u glavnom odnosi na procese proizvodnje repelenata na bazi naftalena (za moljce), proizvoda od katrana kamenog ugljenog, boja, zatim na djelatnost štavljenja kože ili izradu asfalta.

Akutno i kratkotrajno izlaganje ljudi naftalenu bilo inhalacijom ingestijom ili perkutano povezano je s pojavom hemolitičkom anemijom kao posljedicom prekomjerne razgradnje eritrocita, oštećenjem jetre i neurološkim oštećenjima, a ponekad se kod radnika može pojaviti pogoršanje vida uslijed pojave sive mrežnice (katarakte). U kontaktu s kožom naftalen i njegovi homolozi izazivaju iritaciju u obliku peckanja i pojave crvenih mrlja, a ponekad se javljaju promjene u pigmentaciji noktiju pa i dermatitis²⁸³.

Pri dugotrajnom profesionalnom izlaganju organizma naftalenu dolazi kroničnog otrovanja kod kojeg se javljaju štetni učinci na oku poput pojave katarakte i krvarenja mrežnice. Kao posljedica inhalacijskog kroničnog trovanja javlja se kronična upala pluća, kronična upala nosa i otežanog disanja.

Ponavljano izlaganje naftalenskim parama ili gutanje može uzrokovati zamućivanje vida odnosno pojavu katarakte, a udisanje koncentracija iznad 10 ppm može uzrokovati glavobolju, mučninu, povraćanje i osjećaj opće nelagode. Kronični kožni problemi su rijetki, osim u slučajevima preosjetljivosti. Općenito, kod ponavljano izlaganja naftalenu i homolozima, može se pojaviti alergija na koži, oštećenje bubrega i jetre, a može nastupiti i anemija²⁴⁴.

Nakon ulaska naftalena, 1-metilnaftalena ili 2-metilnaftalena u organizam započinje njegova raspodjela i metaboliziranje. U ovim procesima jedan dio ukupne unesene količine naftalena dospijeva u krv, koja ih prenosi u jetru i druge organe gdje se događa njihova biotransformacija. Metaboličkim procesom naftalena formiraju se brojni reaktivni metaboliti koji su otrovni pa su odgovorni i za ukupnu otrovnost naftalena, a ti metaboliti su npr. 1,2-naftalenski oksid, 1,2-naftokinon i 1,4-naftokinon. Nastali metaboliti završavaju u urinu i samo jedan manji dio u fekalijama. Iako se naftalen može naći u masnom tkivu i majčinom mlijeku i to u vrlo niskim koncentracijama, obično se većina naftalena, 1-metilnaftalena ili 2-metilnaftalena koji uđe u tijelo, relativno brzo eliminira iz tijela i to u roku od 1–3 dana²⁸⁴.

5.7.2.40 Stiren i polistiren

Stiren ili feniletilen, $C_8H_8/C_6H_5CHCH_2$, bezbojna do svjetlo žuta tekućina, relativne molekulske mase 104,15, gustoće $0,91 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $-30,6 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $145 \text{ }^\circ\text{C}$, oštra aromatična mirisa čije se vrijednosti praga u literaturi kreću od 0,02 do 0,47 ppm, slabo topljiv u vodi $0,03 \text{ g } 100 \text{ cm}^{-3}$, topljiv u acetonu, eteru, alkoholu i ugljičnom disulfidu. Stiren se nalazi se u katranu kamenog ugljena, a na tržištu se javlja kao proizvod prerade nafte. Često se koristi kao ishodni materijal tj. monomer u proizvodnji važnih polimernih materijala kao što su obični, žilavi i pjenasti polistiren, kopolimer s akrilonitrilom i butadienom itd. Polistiren je vinilni polimer koji se dobiva iz monomera stirena, naziva se i *stiropor*, a koristi se u građevinarstvu kao izolacijski materijal te za izradu ambalaže.

Zbog svojih osobina i široke primjene u izradi plastike i gume u okruženju se nalazi relativno veliki broj proizvoda široke potrošnje koji sadrže stiren, a to su prije svega: ambalažni materijali, izolacijski materijali u elektroindustriji, izolacijski materijali u graditeljstvu, plastične cijevi, dijelovi automobila, šalice, čaše i drugi predmeti za upotrebu u proizvodnji gotove hrane, ugostiteljstvu i kućanstvu, itd.

S obzirom na navedeno, stiren se u okolišu može naći oslobođen iz procesa proizvodnje, ali još češće u otpadu kao što su odbačeni predmeti izrađeni od materijala koji ga sadrže. Otuda se stiren, nažalost, može naći u zraku, tlu i vodi te se povremeno otkriva čak i u uzorcima podzemne vode i vode za piće što može biti i jedan oblik izlaganja ljudskog organizma ovoj toksičnoj tvari iako se tu radi o niskim koncentracijama.

Opća populacija može biti izložena stirenu inhalacijom, koja je i najčešći način izlaganja, udisanjem zraka koji ga sadrži što se prije svega odnosi na emisije iz industrije koje koriste ili proizvode stiren, automobilske ispušne plinove, dima cigareta i nekih tehnika fotokopiranja.

Kemijska tvar			
27.3	Stiren i (vinilstiren) polistiren		
	(stiren, C ₈ H ₈ /C ₆ H ₅ CHCH ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	100-42-5	2055	202-851-5
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
100	430	250	1080

Napomena: Iako se u Zakonu o listi profesionalnih bolesti²⁷, među kemijskim štetnostima koji su uzročnici profesionalnih bolesti pod brojem 27.3 naveden „stiren i vinil stiren“, trebalo bi pisati „stiren i polistiren“ jer *vinilstiren* kao takav ne postoji i u literaturi ne postoje njegovi podaci. Naime, s obzirom na to da je polistiren vinilni polimer koji se dobiva iz monomera stirena, vjerojatno je nekada nespretno korišten naziv *vinilstiren*, očito misleći pri tome na polistiren.

Profesionalna izloženost stirena obuhvaća ljude koji su zaposleni u procesima njegove proizvodnje i prerade, iako su ponekad stirenu izloženi i radnici na odlagalištima otpada.

Pri kratkotrajnom izlaganju stirena, koje je najčešće inhalacijsko, dolazi do akutnog otrovanja koje može imati različite učinke što ovisi o njegovoj koncentraciji u zraku radnog okoliša, pa tako npr. pri koncentraciji od 400 ppm javlja umjerena iritacija očiju i pluća koja poprima ozbiljnije razmjere pri koncentraciji od 1200 ppm, a udisanje stirena u koncentraciji iznad 10000 ppm može biti kobno²⁸⁵. Akutno otrovanje može biti popraćeno i gastrointestinalnim tegobama.

Dugotrajna inhalacijska izloženost i kronična otrovanja obično rezultiraju učincima na središnji živčani sustav što počinje pojavom simptoma poput glavobolje, umora, slabosti, gubitka sluha i depresije. U izravnom kontaktu nezaštićenih dijelova tijela s parama stirena, koža je postajala suha, zadebljana i dolazilo je do pucanja, a u težim slučajevima se javljao i dermatitis.

Ne smije se zanemariti niti mogućnost otrovanja perkutanom putem koje, također, može biti vrlo ozbiljno. Naime, utvrđeno je da otopina stirena prodire kroz kožu čovjeka brzinom od 9 do 15 mg /cm² /h, na temelju čega je izračunato je da se nakon dodira kože dlanova s otopinom stirena tijekom 1 sata ili pak s čistim stirenom tijekom 1,5 minute, u ljudsko tijelo apsorbira ista količina stirena kao kada je tijelo izloženo inhalacijom zraka koji sadrži 12 ppm stirena tijekom 8 sati²⁸⁶.

U literaturi je moguće pronaći rezultate nekoliko epidemioloških studija koji sugeriraju na povezanost između izloženosti ljudskog organizma stirenu i povećanog rizika od leukemije i limfoma, no navedeni dokazi nisu dovoljno uvjerljivi zbog zbunjujućih čimbenika, pa tako za sada stiren i nije razvrstan u karcinogene²⁸⁵.

Nakon inhalacijskog unošenja para stirena u organizam oko 60% ga se raspodjeli u organima prilično ujednačeno, dok se samo jednim dijelom akumulira i to u masnom tkivu. Iako se dio sistemski apsorbiranog stirena eliminira putem pluća, većina ga se metabolizira i to na način da se oko 70% stirena brzo transformira u bademovu i benzojevu kiselinu, a kasnije zajedno s glikolom, tvore hipurnu kiseline. Općenito, otprilike 3% stirena se eliminira izdahom i to u nepromijenjenom obliku, oko 12 % se izdahne kao CO₂, 71% se izluči urinom, a 3% se izluči fekalijama²⁸⁷.

5.7.2.41 Halogenirani derivati aromatskih ugljikovodika

Halogenirani ugljikovodici obuhvaćaju alifatske, alicikličke, aromatske, poliaromatske i heterocikličke ugljikovodike, koji su u komercijalnoj upotrebi već nekoliko desetljeća. Svaka od ovih skupina može imati neke zajedničke biološke učinke na zdravlje ljudi, a ozbiljnost tih učinaka može varirati s obzirom na to da i toksičnost kako među pripadnicima iste skupine, a tako i među skupinama, varira.

Tijekom posljednjih dvadesetak godina posebna pozornost je posvećena poliaromatskim ugljikovodicima (bifenili, dibenzodioksini, dibenzofurani, difenil eteri, naftaleni) i opsežnim istraživanjima njihovih teratogenih, reproduktivnih i karcinogenih učinaka na pokusnim životinjama, divljim životinjama i ljudima.

Na temelju spoznaja o štetnim učincima ovih tvari na zdravlje živih organizama općenito, a posebice na zdravlje čovjeka, zabranjena je ili ograničena komercijalna proizvodnja i upotreba većine ovih ugljikovodika. Međutim, njihovi ostaci prisutni u okolišu (hrani, vodi, zraku i tlu) još uvijek nastavljaju svoje djelovanje što nerijetko dokazuju i različiti toksični učinci koji se pojavljuju naknadno.

S obzirom na to da skupinu halogeniranih derivata aromatskih ugljikovodika čini veliki broj spojeva, ovdje će se razmotriti samo neki od njih i to oni koji su najčešće korišteni i koji su bili predmetom niza istraživanja kao što su: klorbenzen, heksaklorbenzen, benzil klorid, klornaftalen, DDT, heksaklorofen, poliklorirani bifenili (PCB), poliklorirani-*p*-dibenzodioksini (PCDD) i poliklorirani dibenzofurani (PCDF).

Kemijska tvar			
28.	Halogeni derivati aromatskih ugljikovodika		
	(predstavnici: klorbenzen C_6H_5Cl , benzil klorid, C_7H_7Cl , poliklorirani bifenili, $C_{12}H_{10-x}Cl_x$)		
	CAS – broj	UN - broj	EC – broj
	(C_6H_5Cl) 108-90-7 (C_7H_7Cl) 100-44-7 $(C_{12}H_{10-x}Cl_x)$ 1336-36-3	(C_6H_5Cl) 1134 (C_7H_7Cl) 1738 $(C_{12}H_{10-x}Cl_x)$ 2315	(C_7H_7Cl) 203-628-5 (C_7H_7Cl) 202-853-6 $(C_{12}H_{10-x}Cl_x)$ 215-648-1
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	$mg\ m^{-3}$	ppm	$mg\ m^{-3}$
5	23	15	70
0,5	2,6	1,5	7,9
	0,1		

Klorbenzen ili fenil klorid ili benzenklorid, C_6H_5Cl , je bezbojna zapaljiva tekućina, relativne molekulske mase 112,56, gustoće $1,11\ g\ cm^{-3}$, tališta $-45,6\ ^\circ C$, vrelišta $132\ ^\circ C$, aromatična mirisa na bademe čije se vrijednosti praga kreću od 0,2 do 2 ppm, gotovo netopljiv u vodi.

Klorbenzen i njegovi derivati poput diklorbenzena; *m*-diklorbenzena; *p*-diklorobenzena; 1,2,3-triklorbenzena; 1,3,5-triklorbenzena; 1,2,4-triklorbenzena; heksaklorbenzena; 1-klor-3-nitrobenzena; 1-brom-4-klorobenzena imaju vrlo raširenu primjenu. Neki od njih su, nakon što su rezultati istraživanja njihovih svojstava ukazali na relativno veliku otrovnost i opasnost po ljudsko zdravlje, zamijenjeni manje opasnim tvarima, te je njihova uporaba ograničena ili su potpuno izbačeni iz upotrebe. Monoklorbenzen i diklorbenzen naširoko se koriste kao otapala i kemijski intermedijeri, a diklorbenzeni, posebno *p*-izomer, koriste se kao fumiganti, insekticidi i dezinficijensi. Mješavina triklorbenzenskih izomera primjenjuje se u borbi protiv termite, dok su 1,2,3-triklorbenzen i 1,3,5-triklorbenzen ranije korišteni kao mediji za prijenos topline, kao transformatorska ulja i otapala²⁸⁸.

Izloženost ljudskog organizma klorbenzenu i slučajevi trovanja uglavnom se bilježe kao slučajevi profesionalnih otrovanja iako postoji mogućnost da ljudi budu izloženi klorbenzenu i udisanjem kontaminiranog zraka, vode ili uzimanjem hrane zagađenom klorbenzenom.

Profesionalna izloženost, koja je najčešće inhalacijska, obično se događa u radnom okolišu procesa u kojima se klorbenzen proizvodi ili koristi u preradi odnosno proizvodnji drugih kemikalija. Izloženost ljudi klorbenzenu može se pojaviti i kod osoba koje rade u na odlagalištima opasnog otpada ukoliko se njegove emisije u vodu, zrak i tlo ne kontroliraju na odgovarajući način. Učinci akutnog trovanja kao kratkotrajne izloženosti osoba klorbenzenu su obično glavobolja, drhtanje, pospanost, mučnina i povraćanje.

Dugoročno inhalacijsko izlaganje organizma klorbenzenu utječe na središnji živčani sustav, a znakovi neurotoksičnog učinka se mogu prepoznati kao ukočenost, cijanoza, pojačani osjet i grčevi u mišićima. U nekim slučajevima javljaju se glavobolja i iritacija sluznice gornjih dišnih putova i očiju^{289,290}.

I dermalna izloženost klorbenzenu može uzrokovati štetne učinke na zdravlje čovjeka što se ogledava u pojavi bolova, crvenila na mjestu kontakta. Dužim kontaktom se pojavljuju isti navedeni simptomi uz stvaranjem eritema na mjestu primjene dok se kasnije pojavljuju i mjehurići. Kontinuiran kontakt tijekom tjedan dana može rezultirati umjerenim crvenilom laganom površinskom nekrozom tj odumiranjem djela kože koja je bila u kontaktu s klorbenzenom.

Klorbenzen se iz organizma izlučuje izdahom i urinom u kojima se može pratiti stanje organizma nakon otrovanja, kao i analizom sadržaja u krvi i masnom tkivu.

Benzil klorid ili klortoluol ili *o*-klortoluen, C_7H_4Cl ili $C_6H_2CH_2Cl$, je bezbojna do blago žuta tekućina s jakim, neugodnim, iritantnim mirisom čiji je prag 0,05 ppm. Njena relativna molekulska masa je 126,58, gustoće $1,10 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $-39 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $179 \text{ }^\circ\text{C}$, praktično netopljiv u vodi. U industrijskom mjerilu se dobiva fotokemijskom reakcijom halogeniranja toluena klorom.

Koristi se u proizvodnji drugih halogenih derivata aromatskih ugljikovodika poput benzil-klorida, benzil-alkohola i benzaldehida. Značajna mu je primjena u proizvodnji plastike, boja, sintetičkih tanina, parfema i smola. Benzil klorid se koristi i u proizvodnji mnogih lijekova.

Unos benzil klorida u ljudski organizam može se dogoditi inhalacijom, ingestijom i izravnim kontaktom s kožom, a pri čemu se najbrže apsorbira kroz pluća i gastrointestinalni trakt. Do otrovanja organizma može doći bez obzira kojim putem se benzil klorid unio, a do izloženosti može doći na radnim mjestima na kojima se koristi kao kemijski intermedijer u sintezi širokog spektra komercijalnih proizvoda (npr. boja, parfema, smola, plastifikatora i pesticida) ili iz okoliša iz zraka zagađenog industrijskim izvorima poput spalionica otpada, proizvodnih pogona u kojima se koristi kao sirovina i sl..

Pri kratkotrajnoj izloženosti benzil kloridu posljedice akutnog trovanja obično obuhvaćaju jaku iritaciju gornjih dišnih putova, kože, očiju i sluznice te oštećenja pluća uz pojavu plućnog edema (tekućina u plućima). Izloženost visokim koncentracijama benzil klorida također uzrokuje učinke na središnji živčani sustav i uzrokuje oštećenje jetre.

Tako npr. neke studije o izloženosti ljudi benzil kloridu^{291,292} pokazuju da koncentracije od 1 do 1,5 ppm tijekom 5 minuta uzrokuju blagi konjunktivitis tj. upalu sluznice očnih jabučica, a koncentracije u zraku od 10 do 20 ppm uzrokuju pojačano suženje i trzanje očnih kapaka, dok se pri koncentraciji od 30 ppm javlja nepodnošljiva iritacija oči i sluznice nosa.

Dugotrajna ingestijska izloženost benzil kloridu uzrokuje vrlo ozbiljne učinke poput karcinoma odnosno tumora u epitelnom tkivu želuca i plućima, dok dugotrajna dermalna izloženost rezultira karcinomom kože. Ovo, naravno, ukazuje na svojstvo karcinogenosti benzil klorida pa je tako i razvrstan od strane nadležnih institucija.

Nakon apsorpcije, benzil klorid se brzo distribuira u tijelu, a također se brzo i izlučuje iz tijela urinom s vremenom poluraspada ili poluživota od oko 6 sati. Benzil klorid nema tendenciju nakupljanja u ljudskom tijelu.

Poliklorirani bifenili, PCB, opće formule $C_{12}H_{10-x}Cl_x$, su skupina sintetskih kloriranih aromatskih ugljikovodika, koju čini 209 kongenera, a odlikuju se niskom električnom i relativno visokom toplinskom provodljivošću, otporni su na toplinsku razgradnju i kemijski su vrlo postojani. Broj atoma klora i njihov položaj u molekuli PCB-a određuju mnoga njegova fizička i kemijska svojstva. PCB-i nemaju poznati okus ili miris, a pojavljuju se u oblicima od bezbojne, svjetlo plave ili žućkaste tekućine do crnih voštanih krutih čestica. Osim po konzistenciji, međusobno se razlikuju i po svojoj toksičnosti.

Za ilustraciju može poslužiti jedan od kongenera naziva AROKLOR 1242 što je u stvari 2,2',3,4'-tetraklorobifenil, $C_{12}H_6Cl_4$, bezbojna do svijetlo žuta viskozna tekućina karakterističnog mirisa na ugljikovodike. Relativna molekulska masa joj je 258, gustoće 1,39 g cm⁻³, tališta -18 °C, vrelišta 325-366 °C, netopljiva u vodi.

Zbog otpornosti na visoke temperature (nezapaljivosti), kemijske stabilnosti, visokog vrelišta i električno izolacijskih svojstava, PCB su u prošlosti bili primjenjivani u nizu najrazličitijih svrha, uključujući: ulja za električnu, toplinsku i hidrauličnu opremu, kao plastifikatori u proizvodnji bojama, proizvodnji plastičnih i gumenih proizvoda, pigmentata, boja i sl.

Iako se danas PCB više ne koriste, još su prijatnja okolišu u cjelini jer su od 30-tih do 70-tih godina prošlog stoljeća zbog svoje vrlo raširene primjene ostavili trag koji još danas ugrožava zdravlje svih živih organizama pa tako i čovjeka. Ugroženost zdravlja opće populacije može biti posljedica izloženosti PCB-ma koji u ljudski organizam mogu dospjeti inhalacijskim ili ingestivskim putem iz različitih izvora poput lošeg gospodarenja odlagalištima opasnog otpada koji sadrže PCB, ilegalnog ili nepravilnog odlaganja PCB otpada, propuštanja ili ispuštanja iz električnih transformatora koji još uvijek sadrže PCB i nisu ga propisno zbrinuli odnosno zamijenili neopasnim uljima, emisija spalionica nekih vrsta komunalnog i proizvodnog otpada, itd.

Profesionalna izloženost ovim spojevima obično se događa u procesima proizvodnje i/ili rukovanja PCB-om, pri čemu ti spojevi mogu prodrijeti u ljudsko tijelo inhalacijom, ingestijom i perkutano.

U ovakvim slučajevima pojavljuje se širok spektar štetnih zdravstvenih učinaka među kojima su najčešći promjene na koži i sluznici, naticanje očnih kapaka, upale očiju koju prati pojava iscjetka, osjećaj peckanja lica i ruku, crvenilo kože popraćeno svrbežom, akutni ekcematozni kontaktni dermatitis uz pojavu mjehurića, klorakne, hiperpigmentacija kože i sluznice, promjena boje noktiju i zadebljanja kože. Često se pojavljuje i iritacija gornjih dišnih putova. Mogu se pojaviti i probavne smetnje poput bolova u trbuhu, mučnine, povraćanja i žutice, s rijetkim slučajevima kome i smrti. U određenim slučajevima otrovanja PCB-om se javljaju i neurološki simptomi poput glavobolje, vrtoglavice, depresije, nervoze, te drugi simptomi poput umora, gubitka težine, gubitka libida te bolova u mišićima i zglobovima^{288,293}. Ovi spojevi su prema IARC-ovoj procjeni razvrstani u skupinu karcinogena.

Poliklorirani bifenili su vrlo lipofilni i stoga se lako raspoređuju u masno tkivo. Metabolički proces PCB-a se odvija u jetri i to različitim brzinama što ovisi o sadržaju klora u izomeru i to tako što je veći sadržaj klora u izomeru, taj spoj se sporije metabolizira. Stoga, ovi spojevi mogu biti vrlo postojani, a kako su po svojoj prirodi lipofilni, mogu biti otkriveni u masnom tkivu i godinama nakon izlaganja organizma. Osim u masnom tkivu ovi spojevi se mogu pronaći i u jetri, bubrezima, krvnoj plazmi i mozgu.

Nakon apsorpcije, PCB-i mogu vrlo brzo napustiti krv i ući u tkiva te se transformirati u tvari topive u vodi te stupati u reakcije s tvarima poput glutationa i glukuronskom kiselinom koji su prirodno prisutni u tijelu, tvoreći produkte koji se iz organizma izlučuju urinom i fekalijama²⁹⁵.

5.7.2.42 Fenoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati

Derivati benzena s jednom ili više hidroksilnih skupina (–OH) vezanih izravno na ugljikov atom benzenskoga prstena se jednim imenom nazivaju **fenoli**. To su po prirodi čvrste, kristalne tvari osjetljive na svjetlost i zrak, djeluju baktericidno. Među najvažnijim fenolima su: *fenol* ili karbolna kiselina, naftoli, *krezoli*, hidrokinon, i dr. Iako se fenoli mogu dobiti i iz prirodnih izvora (destilaciji drva, kamenog ugljena i sl.), najveći dio fenola se sintetizira za što postoje brojne metode.

Općenito, fenoli su bezbojne ili slabo obojene tekućine i kristalne tvari, gustoća se kreće oko 1 g cm^{-3} , karakterističnog mirisa. Na fizikalna svojstva fenola najveći utjecaj ima hidroksilna skupina zahvaljujući kojoj fenoli mogu stvarati vodikove veze s drugim molekulama fenola i s vodom. Iz tog razloga fenoli imaju viša tališta, vrelišta i topljivost u vodi od aromatskih ugljikovodika i halogeniranih ugljikovodika slične relativne molekulske mase.

Kemijska tvar			
29.1	Fenoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati		
	(predstavnici: fenol, C ₆ H ₆ O/C ₆ H ₅ OH, krezol, C ₇ H ₈ O/CH ₃ C ₆ H ₄ OH pentaklorfenol, C ₆ HCl ₅ O/C ₆ Cl ₅ OH)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	(C ₆ H ₆ O) 108-95-2 (C ₇ H ₈ O) 1319-77-3 (C ₆ HCl ₅ O) 87-86-5	(C ₆ H ₆ O) 1671 (C ₇ H ₈ O) 2076 (C ₆ HCl ₅ O) 3155	(C ₆ H ₆ O) 203-632-7 (C ₇ H ₈ O) 215-293-2 (C ₆ HCl ₅ O) 201-778-6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
2	8	4	16
5	22		
	0,001		

Inače, fenoli u određenoj mjeri imaju svojstva slična alkoholima, no ipak se u znatnoj mjeri razlikuju jer na svojstva fenola uvelike utječu interakcije između benzenskog prstena i hidroksilne skupine.

Fenoli se upotrebljavaju u industriji kao kemijski intermedijeri, proizvodnji fenolnih smola, aditivi u mazivima i benzinima, proizvodnji boja, eksploziva, dezinfekcijskih sredstava, u fotografskoj industriji, farmaceutskoj industriji i poljoprivredi.

Fenol ili hidroksibenzen ili karbolna kiselina, C₆H₆O/C₆H₅OH/, najjednostavniji je spoj iz skupine fenola, bezbojni do svjetlo ružičasti kristali karakteristična oštra mirisa čiji je prag u zraku 0,04 ppm, a u vodi 7,9 ppm. Relativna molekulska masa fenola je 94,11, gustoća 1,06 g cm⁻³, talište 43 °C, vrelište 181,8 °C, topljivost u vodi 9 g u 100 cm³, a topljiv je i u alkalijskim otopinama, alkoholu, eteru, kloroformu, itd. Fenol nastaje pri suhoj destilaciji drva, ugljena i sl., a dobiva se iz katrana kamenog ugljena i metodama sinteze iz benzena.

Velike količine karbolne kiseline i drugih fenola služe u kemijskoj industriji za pripremu mnogih aromatskih spojeva (bojila, lijekova, polimernih materijala, eksploziva, mirisa i dr.), pa je fenol jedna od najvećih onečišćujućih tvari u industrijskim otpadnim vodama. Otrovan je i djeluje baktericidno.

Fenol se u ljudski organizam lako apsorbira bez obzira na način unosa (inhalacija, ingestija, perkutano) te kod akutnog trovanja izaziva učinke kao što su širenje krvnih sudova (vazodilatacija) uz pad krvnog tlaka, poteškoće pri disanju, pad unutarnje tjelesne temperature što prati drhtanje, smetenost, koma pa i smrt. Ingestija fenola obično uzrokuje intenzivne bolove u trbuhu, peckanja u ustima, a može doći i do akutnog zatajenja bubrega²⁹⁵.

Do kroničnog otrovanja fenolom danas sve rjeđe dolazi zbog niza mjera koje se obvezno provode u pogledu njegove proizvodnje i uporabe. Zabilježeni teški slučajevi trovanja su karakterizirani sustavnim poremećajima kao što su probavne smetnje, uključujući povraćanje, poteškoće u gutanju i proljev. Poremećaj živčanog sustava rezultira glavoboljom, nesvjesticom, vrtoglavicom i mentalnim poremećajima. Može doći i do ozbiljnog oštećenja jetre i bubrega. Gutanje doze od 1 g može biti smrtonosno za odraslu osobu, a postoje podaci da je otprilike svaki drugi prijavljeni slučaj akutnog trovanja fenolom rezultirao smrću²⁹⁵.

Nakon apsorpcije, većina fenola se oksidira ili konjugira sulfatnom, glukuronskom i drugim kiselinama, te se izlučuje urinom kao "konjugirani" fenol, dok se samo mali dio izlučuje u obliku slobodnog fenola. Toksični učinci fenola povezani su izravno s koncentracijom slobodnog fenola u krvi.

Krezol ili metilfenol ili hidroksitoluen, $C_6H_4(OH)CH_3$, može biti bezbojna, žućkasta žuto-smeđa ili čak svjetlo ružičasta tekućina relativne molekulske mase 108,15. Čisti krezol je smjesa tri izomerna *o*-krezol, *m*-krezol i *p*-krezol različitih fizikalnih svojstava. Tako im se tališta kreću od 12,2 °C (*m*-krezol), 31,1 °C (*o*-krezol) do 36 °C (*p*-krezol); vrelišta od 191,1 °C (*o*-krezol), 201,8 °C (*p*-krezol) do 202,7 °C (*m*-krezol) dok su im gustoće podjednake 1,03; 1,04 i 1,05 g cm⁻³. Krezol koji se pojavljuje na tržištu je smjesa 20% *o*-krezola, 40% *m*-krezola i 30% *p*-krezola s primjesama fenola i ksilena.

Većina proizvedenog krezola se koristi kao kemijski intermedijeri u proizvodnji plastike, smole, pesticida, boja, umjetnih mirisa, površinski aktivnih tvari, lijekova i drugih kemikalije (npr. eksploziva). Mješoviti krezoli koriste se kao dezinficijensi, konzervansi i konzervansi za drvo. Tako se npr. *o*-krezol koristi kao otapalo, dezinfekcijsko sredstvo i kemijski intermedijer, *m*-krezol se koristi za proizvodnju herbicida i eksplozivnog 2,4,6-nitro-*m*-krezola, dok se *p*-krezol uvelike koristi u industriji mirisa i boja.

Pojedini krezoli ili njihova smjesa služe i za pripremu umjetnih smola, omekšivača za polimerne materijale, sintetskih mirisnih sredstava itd.

Krezol kojeg je moguće identificirati u okolišu ne predstavlja značajan rizik za opću populaciju, međutim, izvjestan rizik od štetnih učinaka na zdravlje postoji u slučaju ljudi s bolesnim bubrezima ili kod osoba s nedostatkom određenih enzima. Ovo se odnosi samo za uvjete dugotrajne izloženosti.

Unos krezola u organizam se može odvijati inhalacijskom, ingestijskom i perkutanom apsorpcijom, pri čemu su gastrointestinalna i dermalna apsorpcija brze i opsežne, a akutno inhalacijsko otrovanje parama krezola je malo vjerojatno zbog slabe isparljivosti. Nakon apsorpcije, krezol se distribuira u sve glavne organe.

Podaci o štetnim učincima krezola na ljudsko zdravlje prikupljeni su uglavnom bilježenjem slučajeva nenamjernog gutanja otopina krezola ili slučajnog kontakta krezola s kožom. U kontaktu s kožom, krezol uzrokuje korozivna oštećenja na mjestima kontakta zbog čega se koža i sluznica općenito mora strogo štititi od utjecaja krezola. Često su opisivani i smrtni slučajevi uslijed gutanja i dermalne izloženosti krezolu, iako su češći slučajevi akutnog otrovanja ingestijom i perkutano s učincima koji uključuju respiratorne smetnje sve do zatajenja, ubrzani rad srca, bol u trbuhu, povraćanje i korozivna oštećenja gastrointestinalnog trakta, methemoglobinemiju, oštećenje bubrega, oštećenje kože i metaboličku acidozu^{296,297}. Ingestijska apsorpcija krezola uzrokuje i peckanje u ustima i jednjaku, a može doći i do povraćanja, dok inhalacijske apsorpcije dolazi samo u slučaju razvijanja para krezola u uvjetima visoke temperature što obično prati iritacija gornjih dišnih putova i sluznice nosa.

Na temelju sličnosti fizikalno-kemijskih svojstava krezola s fenolom, procijenjeno je da doza fenola od oko 10 g može usmrtiti odraslog čovjeka²⁹⁷.

Nakon što krezol uđe u ljudski organizam započinje njegov metabolički put oksidacije do hidrokinona i pirokatehina, a ostatak i najveći udio izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku ili se dio konjugira s glukuronskom i sulfatnom kiselinom²⁹⁶.

Pentaklorfenol ili klorofen ili 2,3,4,5,6-pentaklorfenol, C_6HCl_5O/C_6Cl_5OH , je bezbojna ili bijela kristalinična tvar karakterističnog oštrog mirisa na benzen, čiji je mirisni prag u zraku 12 ppm, relativna molekulska masa 266,32, gustoća $1,98 \text{ g cm}^{-3}$, talište $190 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelište $308,9 \text{ }^\circ\text{C}$, gotovo netopljiv u vodi, a topljiv je u acetonu, dietileteru, benzenu, etanolu, izopropanolu, itd.

Pentaklorfenol je nekada bio jedan od najčešće korištenih biocida, dok mu je danas uporaba ograničena. Uglavnom se koristi kao konzervans za drvo, za pripremu fungicidnih i insekticidnih otopina te kao intermedijer u proizvodnji drugih pesticida. Ovaj derivat fenola i njegova natrijeva sol koriste se za zaštitu različitih industrijskih proizvoda od mikrobioloških utjecaja, a što se posebno odnosi na drvo i ostale celulozne proizvode, škrob, ljepila, bjelanjčevine, kožu, gotovu pređu i tkaninu, ulja, boje, lateks i gumu. Također se koristi za kontrolu plijesni u industrijskim postrojenjima te kao antibakterijsko sredstvo u dezinficijensima i sredstvima za čišćenje.

Iako pentaklorfenol u ljudski organizam može ući na sva tri uobičajena načina, inhalacija, ingestija i perkutano, ipak su najznačajniji inhalacija i neposredan kontakt s kožom. Općenito, pentaklorfenol je vrlo toksičan za ljude i kratkotrajna ingestijska ili inhalacijska izloženost može rezultirati učincima od slabijih poput iritacije očiju do ozbiljnih poput poremećaja živčanog sustava, oštećenja jetre ili štetnih učinaka na krvnu sliku. Pentaklorfenol je prema IARC-u klasificiran kao mogući karcinogen.

Kod kratkotrajnog izlaganja visokim koncentracijama pentaklorfenola u radnom okolišu ili pak zlouporabom proizvoda koji ga sadrže, mogu se pojaviti štetni učinci na jetru, bubrege, krv, pluća, živčani sustav, imunološki sustav i gastrointestinalni trakt. Kontakt s pentaklorfenolom, posebno u obliku vruće pare, može uzrokovati iritaciju kože, očiju i usta.

Ovdje je važno spomenuti da dovoljno velike količine pentaklorfenola unesene u organizam uzrokuju porast tjelesne temperature koja može dosegnuti opasnu razinu uzrokujući ozljede različitih organa i tkiva, pa čak i smrt^{295,298}.

Nakon kratkotrajne izloženosti, pentaklorfenol brzo i napušta organizam što i dokazuje rezultati istraživanja. Utvrđeno je da polovica unesene količine pentaklorfenola obično nestane iz organizma u roku od 30-tak sati. Većina unesenog pentaklorfenola u ljudski organizam se ne razgrađuje, već se ne promijenjen izlučuje urinom. Samo manji dio se izlučuje fekalijama i izdahom.

Iako dužina izloženosti pentaklorfenolu i njegove granične vrijednosti koncentracija koje uzrokuju štetne učinke još uvijek nisu dobro definirane, poznato je da dugotrajna izloženost niskim koncentracijama u radnom okolišu može uzrokovati oštećenje jetre, bubrega, krvi i živčanog sustava.

5.7.2.43 Naftoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati

Naftoli ili hidroksinaftaleni, $C_{10}H_8O/C_{10}H_7OH$, su naftalenski homolozi fenola, koji se dobivaju iz naftalena zamjenom jednog ili više vodikovih atoma hidroksilnom skupinom (–OH) na benzenoidnom prstenu. U malim se količinama nalaze u katranu kamenog ugljena, a proizvode se taljenjem odgovarajućih sulfonskih kiselina s alkalijama, pri čem se sulfoskupina SO_3H zamjenjuje hidroksilnom skupinom. Fenoli su kristalne tvari koje lako sublimiraju, slabo se otapaju u vodi, a dobro u organskim otapalima (alkoholima, eterima i kloroformu).

Najjednostavniji naftol, može s obzirom na položaj hidroksilne skupine, postojati u dva izomera: 1-naftol (α -naftol) i 2-naftol (β -naftol). Obadva naftola, osobito 2-naftol, te njihovi derivati poput naftolsulfonske kiseline, nitronaftola i aminonaftola, važni su intermedijeri u sintezi organskih bojila, a koriste se i u proizvodnji insekticida i fungicida te kao sredstva za konzerviranje u tehnici.

Prvi izomer naftola je **1-naftol** ili α -naftol ili 1-naftalenol ili α -hidroksinaftalen je kristalinična tvar bijele do svjetlo žute boje, relativne molekulske masa 144,17, gustoće $1,10 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $96 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelište $288 \text{ }^\circ\text{C}$, vrlo slabe topljivosti u vodi, topljiv u alkoholu, eteru i kloroformu. Proizvodi se uglavnom nitriranjem naftalena pri čemu nastaje 1-nitronaftalen koji hidriranjem prelazi u amin nakon čega slijedi hidroliza do 1-naftola. Kao alternativni postupak dobivanja 1-naftola koristi se hidriranje naftalena u tetralin (1,2,3,4-tetrahidronaftalen) koji se oksidira u 1-tetralon nakon čega se podvrgava dehidrogenaciji.

Iako industrijska primjena 1-naftola nema posebno važnu ulogu, osim možda proizvodnje intermedijera za boje, potrebno ga je spomenuti kao potencijalno značajnu toksičnu tvar za ljudsko zdravlje.

Naime, 1-naftol se pojavljuje u organizmu čovjeka kao metabolit insekticida *karbarila*, nekih lijekova i naftalena. Nastaje spontanom reakcijom iz naftalenskih epoksida, a zatim se transformira u 1,4-dihidroksinaftalen. Bez obzira na činjenicu da 1-naftol nije postojan u organizmu, ponekad se može zadržati dulje vrijeme, pa se u odraslih muškaraca njegova prisutnost povezuje sa smanjenom razinom testosterona²⁹⁹.

Kemijaska tvar			
29.2	Naftoli ili njihovi homolozi ili njihovi halogenirani derivati		
	(predstavnici: 1-naftol, C ₁₀ H ₈ O, 2-naftol, C ₁₀ H ₈ O)		
	CAS – broj	UN – broj	EC – broj
	(1-naftol) 90-15-3 (2-naftol) 135-19-3	(1-naftol) 2811 (2-naftol) 2811	(1-naftol) 215-322-9 (2-naftol) 205-182-7
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
NP	NP	NP	NP
NP	NP	NP	NP

Drugi izomer naftola, **2-naftol** ili 2-naftalenol ili β-hidroksinaftalen, je svakako značajniji zbog svoje česte i široke uporabe. On je također kristalinična tvar bijele do svjetlo žute boje, relativne molekulske masa 144,17, gustoće 1,22 g cm⁻³, tališta 121-123 °C, vrelišta 285 °C, vrlo slabe topljivosti u vodi, topljiv u alkoholu, eteru i kloroformu.

Ovaj izomer se proizvodi obično postupkom koji započinje sulfoniranjem naftalena u sulfatnoj kiselini, nakon čega se dobiveni proizvod obrađuje taljenjem natrijevim hidroksidom do 2-naftola. Nastali 2-naftol ima niz različitih primjena, uključujući izradu boja, pigmenata, masti, ulja, insekticida, farmaceutskih proizvoda, parfema, antiseptika, sintezu fungicida, itd. I 2-naftol se javlja u ljudskom organizmu kao metabolit izlučen urinom, a rezultat je dugotrajne izloženosti pesticidima poput *klorpirifosa*, ali i zbog inhalacijske izloženosti produktima izgaranja poliaromatskih ugljikovodika u požarima ili pak inhaliranja duhanskog dima³⁰⁰.

Izloženost opće populacije 2-naftolu je vrlo raširena i to prije svega zbog njegove vrlo velike primjene u izradi različitih farmaceutskih i kozmetičkih pripravaka i lijekova. To su

vrlo često sredstva koja se nanose izvana tj. utrljavaju u kožu pa ta perkutana apsorpcija i uzrokuje neke neželjene popratne pojave koje često poprimaju karakteristike otrovanja. Naime, neke kreme i masti koje se koriste bilo za tzv. piling kože ili kao antiseptik kod pojave šuge, liječenje kože na glavi kod bolesti opadanja kose i sl., mogu izazvati popratne pojave odnosno sustavna otrovanja koja prati povraćanje, a zabilježene su i smrtne posljedice³⁰¹. Rezultati istraživanja ovakvih pojava poslužili su pri donošenju mjera u smislu ograničavanja primjene sredstava³⁰² koja sadrže 2-naftol, pa je tako predloženo da se i tretiranje kože ovim mastima/kremama može provoditi na površini ne većoj od 150 cm².

Gutanje 2-naftola može dovesti do povraćanja, proljeva, bolova u trbuhu, oštećenja bubrega, sinkopa, konvulzija i hemolitičke anemije. Štetni učinci otrovanja 2-naftolom mogu izazvati hiperemiju (povećanje krvnih kapilara) očnog fundusa, pojave bijelih ili pigmentirane mrlja na mrežnici i oslabljenog vida.

5.7.2.44 Halogenirani derivati alkilarilnih oksida

Halogenirani alkil-, aril- ili alkilariloksidi su halogenirani alkoholi, halogenirani eteri, halogenirani epoksidi i halogenirani fenoli, a koji uključuju i:

Klorirani *alkil*oksidi:

Etilen klorhidrin (2-klor-etanol) $\text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$
 1,2-diklorhidrin (2,3-diklor-1-propanol) $\text{ClCH}_2\text{-CHCl-CH}_2\text{O}$
 1,3-diklorhidrin (1,3-diklor-2-propanol) $\text{ClCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{Cl}$
 Diklordimetiler (1,1-diklordimetiler) $\text{ClCH-O-CH}_2\text{Cl}$
 Monoklordimetiler (klormetil-metiler) $\text{H}_3\text{C-O-CH}_2\text{Cl}$
 Diklordietiler (2,2-diklordietiler) $\text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$

Klorirani *aril*oksidi:

Monoklorfenol (2-,3-,4-klorfenol) $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl(OH)}$
 Diklorfenol (posebno 2,4-diklorfenol) $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{(OH)}$
 Triklorfenol (posebno 2,4,5-triklorfenol i 2,4,6-triklorfenol) $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{(OH)}$
 Pentaklorfenol $\text{C}_6\text{HCl}_5\text{(OH)}$
 Dioksin, TCDD (2,3,7,8-tetraklor-dibenzo-*p*-dioksin)

Klorirani *alkilaril*oksidi:

Klorkrezol (posebno 4-klor-2-metil-fenol i 4-klor-3-metil-fenol) $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl(OH)CH}_3$

Ovi kemijski spojevi se uglavnom koriste kao međuprodukti u kemijskoj industriji, npr. u proizvodnji epoksidnih smola, kao kloralkilirajući reagensi, u proizvodnji pesticida, kao konzervansi za drvo, za proizvodnju dezinfekcijskih sredstava itd. Otuda i mogućnost da radnici koji su u kontaktu s ovim tvarima na svojim radnim mjestima budu profesionalno izloženi što može dovesti do pojave štetnih učinaka u slučaju akutnih i/ili kroničnih otrovanja.

Unos ovih tvari u organizam najčešće se odvija inhalacijskom i perkutanom apsorpcijom, a štetni učinci, ovisno o vremenu izloženosti i koncentraciji tvari koja se unosi, mogu biti od najblažih poput iritacije sluznice dišnih putova i kože pa sve do oštećenja pluća i bronha, jetre, bubrega, središnjeg živčanog sustava i pojave karcinoma.

Kemijska tvar			
29.3	Halogenirani derivati alkilarilnih oksida		
	(predstavnicu: 2-kloretanol, C ₂ H ₅ ClO; pentaklorfenol, C ₆ HCl ₅ O/C ₆ Cl ₅ OH; 2,3,7,8-tetraklor-dibenzo- <i>p</i> -dioksin, C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	(C ₂ H ₅ ClO) 107-07-3 (C ₆ HCl ₅ O) 87-86-5 (C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂) 1746-01-6	(C ₂ H ₅ ClO) 1135 (C ₆ HCl ₅ O) 3155 (C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂) 2811	(C ₂ H ₅ ClO) 203-459-7 (C ₆ HCl ₅ O) 201-778-6 (C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂) 217-122-7
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
		1	3,4
	0,001		
NP	NP	NP	NP

Iako rjeđe, mogući su i slučajevi gutanja ovih spojeva što u organizmu može dovesti do metaboličkih poremećaja kao i do oštećenja jetre i bubrega. Tako su npr. radnici u proizvodnji i preradi diklor dimetiletera zbog inhalacijske izloženosti njegovim parama, obolijevali od karcinoma pluća.

Klorirani ariloksidi npr., poput klorfenola u kontaktu s nezaštićenim dijelovima tijela obično uzrokuju oštećenja kože i to od iritacije do pojave nekroza, a u težim slučajevima mogu dovesti do kome³⁰³. Npr. kod kratkotrajnog izlaganja visokim koncentracijama pentaklorfenola u radnom okolišu, a kako je već spomenuto ranije, mogu se pojaviti štetni učinci na jetru, bubrege, krv, pluća, živčani sustav, imunološki sustav i gastrointestinalni trakt. Kontakt s pentaklorfenolom, posebno u obliku vruće pare, može uzrokovati iritaciju kože, oči i usta.

Izloženost polikloriranim dibenzo-*p*-dioksinima ili kraće *dioksinima*, poput npr. 2, 3, 7, 8-tetraklordibenzo-*p*-dioksina (TCDD), može imati za posljedicu ne samo promjene na koži u obliku tzv. klorakni, nego i sustavna toksična oštećenja. Pri otrovanju dioksinima, njegovi učinci se ogledaju i na oštećenjima jetre, živčanog sustava, metabolizma lipida, srca, želuca, očiju itd.

Dioksini spadaju među najtoksičnije organske spojeve i utvrđeno je da kronična izloženost dioksinima može izazvati nekoliko vrsta karcinoma. Svjetska zdravstvena organizacija odnosno Međunarodna agencija za istraživanje raka temelju tih studija i dostupnih epidemioloških podataka, svrstala je TCDD u spojeve koji su karcinogeni za ljude (skupina 1).

S obzirom da dioksini u organizam mogu biti uneseni inhalacijom, vodom za piće i apsorpcijom preko kože, kratkotrajna izloženost visokim koncentracijama može izazvati najprije, već spomenute promjene na koži te uzrokovati promjene u funkciji jetre. Dugotrajna izloženost vezana je uz slabljenje imunološkog sustava, oštećenje živčanog i endokrinog sustava, te reproduktivne funkcije.

Kada dioksini dospiju u ljudski organizam, jedan dio ih se metabolizira i izluči iz organizma, a drugi dio se akumulira u masnom tkivu. Proces izlučivanja iz organizma ovisi o dozi dioksina unesenoj u organizam, starosnoj dobi otrovane osobe i količini masnog tkiva u tijelu otrovane osobe. Rezultati istraživanja mehanizama izlučivanja TCDD iz organizma pokazala su određene razlike unutar ljudske populacije, prema kojima se TCDD brže izlučuje iz organizma muškaraca i mlađe populacije, nego iz organizama žena i starije populacije³⁰⁴.

5.7.2.45 Halogenirani derivati alkilarilnih sulfonata

Osnova za dobivanje derivata alkil- i arilsulfonata ili alkilarilsulfonata su sulfonske kiseline koje su po svojoj građi alifatski ili aromatski organski spojevi koji sadrže sulfo skupinu $-\text{SO}_3\text{H}$ tj. $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$, vezanu za ugljikov atom neke ugljikovodične skupine, kao npr. u benzensulfonskoj kiselini, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$.

Alifatske sulfonske kiseline uglavnom se dobivaju oksidacijom tiola, a aromatske sulfoniranjem aromata tj. izravnim djelovanjem sulfatne kiseline na aromatske spojeve.

U prirodi se sulfonske kiseline rijetko susreću izuzev taurina ili 2-aminoetansulfonske kiseline, $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$, koja se nalazi u žuči i mišićnom tkivu čovjeka. Soli i esteri ovih kiselina se nazivaju sulfonati. Sulfonati se mogu razvrstati na *aromatske* (npr. akilbensulfonati, alkiltoluensulfonati, alkilksilensulfonati, alkilnaftalensulfonati) i *alifatske* (α -olefinsulfonate, alkan sulfonate, sulfo sukcinat).

Sulfonati pripadaju jednoj velikoj skupini spojeva koji se zajedničkim imenom nazivaju surfaktanti ili tenzidi, a u stvari su površinski aktivne tvari koje otopljene u vodi daju proizvodu (čiji su sastavni dio), mogućnost da ukloni nečistoću s određene površine kože, tekstila ili neke druge površine. Ovu djelotvornost surfaktantima ili tenzidima omogućava njihovo svojstvo da mogu sniziti površinsku napetost medija u kojem su otopljeni³⁰⁵.

Upravo zbog navedenih svojstava sulfonati općenito, pri tom se misli na alkilsulfonate, arilsulfonate kao i na halogenirane oblike ovih sulfonata, imaju najveću primjenu u industriji sredstava za pranje i čišćenje i kozmetičkoj industriji, međutim, zastupljeni su također i u drugim industrijama, osobito tekstilnoj i kao sredstva za vlaženje, emulgiranje i omekšavanje tkanina.

Kemijska tvar			
29.4	Halogenirani derivati alkilarilnih sulfonata		
	(predstavnici: benzensulfonska kiselina, $C_6H_6O_3S$; perfluoroktan sulfonska kiselina, $C_8HF_{17}O_3S$ /PFOS)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	$(C_6H_6O_3S)$ 98-11-3 $(C_8HF_{17}O_3S)$ 1763-23-1	$(C_6H_6O_3S)$ 2583 $(C_8HF_{17}O_3S)$ -	$(C_6H_6O_3S)$ 202-638-7 $(C_8HF_{17}O_3S)$ 217-179-8
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	$mg\ m^{-3}$	ppm	$mg\ m^{-3}$
NP	NP	NP	NP
NP	NP	NP	NP

Osim toga, sulfonati imaju i široku praktičnu primjenu u proizvodnji boja i lakova, tinta, proizvoda za skidanje tinte s papira za reciklažu, proizvoda koji smanjuju pjenušanje, voskova, nekih herbicida i insekticida, proizvoda koji se koriste u vatrogastvu, itd.

Za dobivanje halogeniranih derivata alkilarilsulfonata osnovni spoj je alkilbenzen sulfonska kiselina čija je alkilna skupinom obično vezana na drugom kraju benzenskog prstena. U reakciji ove kiseline s hidroksidima nastaju njihove odgovarajuće metalne soli koje halogeniranjem prelaze u halogene derivate. Tako se npr. dobije klorirani polipropilen-benzen-sulfonati, klorirani heksan-benzen-sulfonati, itd.

Na isti način se dobivaju i fluorirani alkilarilsulfonati koji također imaju široku primjenu. Svakako među njima je najznačajniji perfluoroktan sulfonska kiselina, $C_8HF_{17}O_3S$, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadekafluor-1-oktansulfonska kiselina, odnosno perfluoroktan sulfonat (PFOS).

Ovaj spoj pripada skupini organskih spojeva, perfluoriranih organskih tvari, koje imaju zajedničko svojstvo da su svi vodikovi atomi, vezani u ugljikov lanac, zamijenjeni atomima

fluora. Reaktivna sulfonatna skupina vezana je za jedan kraj ugljikovog lanca i na njoj se događaju sve daljnje kemijske reakcije te na taj način nastaje niz različitih vrsta površinski aktivnih tvari koje se mogu i razgraditi opet do PFOS-a. Sveukupno postoji nekoliko stotina različitih spojeva gdje PFOS čini dio strukture.

Zbog utvrđene štetnosti perfluoroktan sulfonske kiseline (PFOS), njezinih soli kao i perfluoroktan-sulfonil fluorida (PFOSF), u EU je još uvijek, a sukladno propisima koji uređuju postupanje s postojećim organskim spojevima, dopuštena proizvodnja i upotreba, iako su izdane smjernice o primjeni zamjenskih tvari³⁰⁶. Te smjernice sadržavaju preporuke za upotrebu zamjenskih tvari za one upotrebe PFOS-a koje su još dozvoljene kao prihvatljive namjene u skladu sa Stokholmskom konvencijom. U smjernicama se zaključuje da postoje fluorirane i nefluorirane zamjenske tvari za gotovo sve sadašnje upotrebe PFOS-a koje su možda nešto skuplje i manje učinkovite, ali su manje štetne.

Rezultati istraživanja u posljednjih 20-tak godina su pokazali da su PFOS i perfluoroktanska kiselina (PFOA) prisutni u svim sastavnicama okoliša, a pronađeni su i u uzorcima krvi opće ljudske populacije i divljih životinja. Kod ljudi su PFOS-a i PFOA utvrđeni u serumu krvi, a izmjerene koncentracije su bile više kod radnika i pojedinaca koji žive u blizini industrijskih postrojenja u kojima se proizvodi ili prerađuju ovi sulfonati nego u općoj populaciji. Količine PFOA i PFOS koje su utvrđene u zalihama pitke vode, obično su povezane s blizinom industrijskih postrojenja ili odlagališta otpada koji sadrži ove spojeve.

Putovi potencijalnog unosa PFOS-a i PFOA u ljudski organizam uključuju inhalacijsku, ingestivnu i perkutanu apsorpciju i to prije svega gutanje hrane i vode, upotrebu proizvoda široke potrošnje ili udisanje čestica koje sadrže ove tvari.

Štetni učinci sulfonata obično se javljaju obliku iritacije oka, isušivanje kože, alergijski kontaktni dermatitis, dok su neke epidemiološke studije otkrile i povezanost između izloženosti sulfonatima i visokog kolesterola, poremećaja rada jetre, štitnjače i pojave raka testisa i bubrega³⁰⁷.

Nakon ulaska u organizam, najveći dio apsorbiranog PFOS-a raspodjeljuje se u jetru i krv te u manjoj mjeri bubrege. Izlučivanje ovih spojeva odnosno njihovih metabolita odvija se urinom i jednim dijelom fekalijama.

5.7.2.46 Benzokinoni

Kinoni su velika skupina organskih spojeva, a po strukturi su derivati benzena tj. ciklički organski nezasićeni diketonski spojevi ($C_6H_4O_2$) koji sadrže dvije karbonilne skupine ($C=O$). Ovi nezasićeni ciklički diketoni, intenzivno su obojeni, fiziološki važne tvari prisutne u biljkama i nekim životinjama. Temeljni spoj ove skupine je *p*-benzokinon, kojeg se naziva i općim imenom *kinon*.

Ovoj skupini pripadaju i naftokinoni, antrakinoni, juglon, a od derivata i neki antibiotici, poput vitamina K i dr. Sintetski derivati kinona upotrebljavaju se u proizvodnji bojila

(napose derivati antrakinona) i sredstava protiv biljnih štetočina (osobito derivati benzokinona i naftokinona).

Kemijska tvar			
29.5	Benzokinoni		
	(predstavnik: 1,4-benzokinon, C ₆ H ₄ O ₂)		
	CAS - broj	UN - broj	EC – broj
	106-51-4	2587	203-405-2
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
NP	NP	NP	NP

Benzokinon, (C₆H₄O₂) je kinon s jednim benzenskim prstenom koji se pojavljuje u dva izomera:

- 1,4-benzokinon, kojeg se naziva i *p*-benzokinon ili para-kinona ili samo kinon te
- 1,2-benzokinon, koji se rjeđe pojavljuje i naziva ga se o-benzokinon ili jednostavno orto-kinon.

Benzokinon ili 1,4-benzokinon, C₆H₄O₂, u čistom stanju tvori svijetlo žute kristale s karakterističnim iritantnim mirisom sličnom kloru, relativne molekulske mase 108,10, gustoće 1,32 g cm⁻³, tališta 115,6 °C, a sublimira na oko 180 °C, u vodi je slabo topljiv (1,1 g u 100 cm³), topljiv u acetonu, benzenu i dietileteru.

Industrijski se 1,4-benzokinon proizvodi oksidacijom hidrokinona, koja se može provoditi na nekoliko načina. Postupak kojim se je ranije proizvodio oksidacijom anilina, uglavnom je napušten iz ekoloških razloga.

Zbog svojstva da s nekim dušikovim spojevima tvori obojene tvari, 1,4-benzokinon se upotrebljava u industriji boja, u tekstilnoj industriji, u proizvodnji kozmetičkih proizvoda kao u organskoj sintezi velikog broja spojeva (npr. hidrokinona i dr.).

Veliki broj kemijskih derivata 1,4-benzokinona se koriste u farmaceutskoj industriji za proizvodnju antibiotika ili lijekova koji imaju antitumorsko, antimalarijsko, antineoplastično, i sl. djelovanje³¹⁷.

Opća izloženost 1,4-benzokinonu može biti posljedica uzimanja hrane koja sadrži ovaj spoj kao i izloženosti onečišćenog zraka jer kinoni policikličkih aromatskih ugljikovodika prevladavaju kao onečišćujuće tvari u okolišu i predstavljaju glavni izvor trenutne izloženosti ljudi kinonima. Kinonu izloženi mogu biti i pušači s obzirom na to da se nalazi u dimu cigareta. U ekstremnim slučajevima, opća populacija može biti izložena 1,4-benzokinonu uslijed havarija u industrijskim pogonima ukoliko se dogode u neposrednoj blizini ili unutar naseljenog mjesta.

S obzirom na vrlo raširenu upotrebu 1,4-benzokinona, profesionalno izlaganje ovoj toksičnoj tvari može se pojaviti u industriji boja, tekstila, kože, kemijske industrije, proizvodnje kozmetičkih preparata i sl.

Pri kratkotrajnoj profesionalnoj inhalacijskoj izloženosti visokim koncentracijama kinona obično dolazi do akutnog otrovanja čiji su simptomi iritacija očiju, koja se sastoji od promjene boje sluznice očnih kapaka i rožnice. Može se pojaviti krvarenje iz nosa, promuklost, kašalj, iscjedak i / ili stezanje u prsima što dovodi do oštećenja pluća i promjena na hemoglobinu. Djelovanje se može nastaviti učincima na središnjem živčanom sustavu uz pojavu glavobolje, pada krvnog tlaka, ponavljajućih mišićnih grčeva, a u težim slučajevima i smrti. Kod perkutane apsorpcije, ovisno o trajanju i jačini izloženosti, mogu se pojaviti iritacija, crvenilo, promjena boje kože, dermatitis, otekline i nekroze. U slučaju gutanja 1,4-benzokinona dolazi do iritacije probavnog sustava, pojave grčeva, a u težim slučajevima može nastupiti i koma.

Dugotrajna izlaganja imaju za posljedicu kronična otrovanja koja mogu rezultirati oštećenjem vida, dok kronični kontakt s kožom uzrokuje oštećenje (ulkus) kože. Nisu dostupne informacije o reproduktivnim, razvojnim ili kancerogenim učincima 1,4-benzokinona na ljude. Rezultati dostupnih ispitivanja na životinjama nisu bili dovoljni za procjenu kancerogenosti ovog spoja, pa tako i nije razvrstan u karcinogene^{234,308,309}.

Nakon što se benzokinon apsorbira u ljudski organizam i to bez obzira na put unosa, izlučuje se djelomično u nepromijenjenom obliku s urinom, ali uglavnom u obliku redukcijskih produkata (npr. hidrokinon) u vezanom stanju sa sulfatnom i glukuronskom kiselinom.

5.7.2.47 Aromatski amini ili aromatski hidrazini ili njihovi halogenirani, fenolni, nitritni, nitratni ili sulfonirani derivati

Amini su organski spojevi koji se tvore od amonijaka tako da mu se jedan, dva ili sva tri vodikova atoma zamijene jednovalentnim ugljikovodičnim radikalima. Ponegdje se može pronaći definicija da su to ugljikovodici kojima je jedan atom vodika na atomu ugljika, ili više njih, zamijenjeno amino skupinom (-NH₂). Ako se krene od prve definicije, onda se, prema broju zamijenjenih atoma vodika u amonijaku, mogu razlikovati primarni, sekundarni i tercijarni amini: RNH₂, RR'NH i RR'R''N, gdje R, R' i R'' mogu biti zasićeni ili nezasićeni, alifatski, aromatski, aliciklički ili heterociklički radikali. U jednoj molekuli može biti i više amino

skupina ($-\text{NH}_2$, $=\text{NH}$ ili $=\text{N}$), pa tada imamo di-amine itd. Uz amino-skupinu u molekuli mogu biti i druge skupine, pa tako postoje *aminokiseline*, *aminoalkoholi*, *aminofenoli* itd.

Kemijska tvar			
30.1	Aromatski amini ili aromatski hidrazini ili njihovi halogenirani, fenolni, nitritni, nitratni ili sulfonirani derivati		
	(predstavnici: <i>o</i> -toluidin, $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; anilin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$)		
	CAS – broj	UN - broj	EC – broj
	$(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)$ 95-53-4 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2)$ 62-53-3	$(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)$ 1708 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2)$ 1547	$(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)$ 202-429-0 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2)$ 200-539-3
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
0,1	0,5		
1	4		

Amini su bazične tvari i alifatski amini su jače, a aromatski slabije baze od amonijaka. Analogno amonijaku, s kiselinama daju soli, i to:

- *primarne*, npr. $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Cl}$ ili $\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl}$ - metilamonijumklorid ili metilaminhidroklorid,
- *sekundarne*, npr. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2\text{Cl}$ - dimetilamonijumklorid ili dimetilaminhidroklorid,
- *tercijarne*, npr. $(\text{CH}_3)_3\text{NHCl}$ - trimetilamonijumklorid ili trimetilaminhidroklorid, i
- *kvaternarne soli*, npr. $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ - tetrametilamonijumklorid.

Za industrijsko dobivanje nižih alifatskih monoamina najznačajnije je alkiliranje amonijaka alkoholima, a za dobivanje viših amina, alkiliranje se provodi alkilhalogenidima. Općenito, amini su važni intermedijeri u kemijskoj industriji, pa tako npr. alifatski amini se koriste u proizvodnji. od metilamina do amilamina služe kao intermedijeri u proizvodnji herbi-

cida i fungicida, lijekova i kemikalija za potrebe tekstilne industrije. Viši alifatski amini se u novije vrijeme upotrebljavaju u hidrometalurgiji za izluživanje uranovih ruda i kao i ruda nekih drugih metala.

U odnosu na alifatske amine, aromatski amini i njihova uporaba imaju daleko veći značaj s obzirom na to da se na njima i njihovim derivatima temelji industrija sintetskih boja kao i veliki dio kemijske industrijske sinteze uopće.

Alifatski amini se vrlo dobro apsorbiraju inhalacijom kao i perkutano. U organizmu se metaboliziraju i razgradnjom tj. deaminacijom pomoću enzima monoaminooksidaze i diaminooksidaze u amonijak. Inhalacija para alifatskih amina obično rezultira edemom rožnice, iritacijom kože i respiratornog sustava. U kontaktu s alifatskim aminima može se pojaviti alergijski kontaktni dermatitis pa čak i astma.

U slučaju kratkotrajne izloženosti organizma aromatskim aminima dolazi do akutnog otrovanja koje uzrokuje methemoglobinemiju, a pri kroničnom otrovanju uslijed dugotrajne izloženosti dolazi do senzibilizaciju kože i respiratornog sustava, a nerijetko se javljaju maligna oboljenja urinarnog trakta, posebno mokraćnog mjehura⁷⁶.

Posebnu skupinu među aromatskim aminima čine **toluidin** ili aminotoluen ili metilamin, $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ koji se pojavljuje u tri izomerna i to orto-, meta- i para- ili *o*-, *m*- i *p*-toluidin. Orto i meta-toluidin su uljaste tekućine, dok je para-toluidin kristalinične prirode.

Općenito toluidini nastaju redukcijom tj. hidrogenacijom nitrotoluena, a koriste se u proizvodnji bojila i lijekova. Jaki su otrovi, a za orto-toluidin je utvrđeno da je karcinogen, a za para-toluidin postoji samo sumnja na karcinogenost.

Toluidini se dobivaju u malim količinama iz katrana kamenog ugljena, a postupci industrijske proizvodnje toluidina temelji se na redukciji nitrotoluena. Tako se npr. *o*-toluidin dobije redukcijom *o*-nitrotoluena s cinkom u alkalnom mediju, a *m*-toluidin se dobiti zagrijavanjem *m*-krezola s amonijevim kloridom³¹⁰.

***o*-Toluidin** ili 1-amino-2-metilbenzen ili *o*-aminotoluen, $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}/\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ je bezbojna do svjetlu žuta tekućina, diskretnog ugodnog mirisa čiji je prag 0,25 ppm, relativna molekulska masa 107,17, gustoća $1,01 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $200 \text{ }^\circ\text{C}$ i ledišta $-16 \text{ }^\circ\text{C}$. Slabo je topljiv u vodi ($2 \text{ g u } 100 \text{ cm}^3$), a topljiv je u alkoholu. Ovaj amin je zapaljiv, a njegove pare sa zrakom tvore eksplozivnu smjesu. Termičkom razgradnjom nastaju dušikovi oksidi (NO_x), ugljikov (II) oksid (CO) i ugljikov (IV) oksid (CO_2).

o-Toluidin se najčešće upotrebljava kao intermedijer u proizvodnji različitih herbicida i fungicida, sintezi spojeva za potrebe industrije gume, proizvodnje boja i pigmentata, nekih farmaceutskih preparata itd.

Izloženost opće populacije orto-toluidinu može biti rezultat upotrebe nekih boja za kosu, lokalnih anestetika, ili duhanskog dima. Orto-toluidin je otkriven u površinskim vodama i industrijskim otpadnim vodama, a može se naći u povrću poput kelja, celera i mrkve, iako su izmjerene koncentracije uglavnom vrlo niske³¹¹.

Profesionalno izlaganje orto-toluidinu može se dogoditi udisanjem para toluidina ili izravnim kontaktom tekućeg *o*-toluidina s nezaštićenim dijelovima tijela i to uglavnom u procesima njegove proizvodnje ili korištenja tijekom proizvodnje boja, pigmenta, farmaceutika i kemikalija potrebnih u drugim proizvodnim procesima. S obzirom da se *o*-toluidin koristi i u zdravstvu, njegovom djelovanju može biti izloženo i laboratorijsko i medicinsko osoblje.

Mogući putovi ulaska *o*-toluidina u organizam su: respiratorni sustav, apsorpcija kroz kožu, gastrointestinalni sustav i kontakt s očima, pri čemu su najugroženiji krv, bubrezi, koža, oči, mokraćni mjehur i središnji živčani sustav.

Kod kratkotrajne inhalacijske izloženosti organizma *o*-toluidinu javljaju se rani simptomi otrovanja kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje, proljev, nizak krvni tlak, pojačano lučenje sline i gubitak apetita. Nakon ovoga slijedi methemoglobinemija koju prati cijanoza s promjenom boje usana, noktiju i jezika. Simptomi se mogu početi pojavljivati udisanjem zraka onečišćenog *o*-toluidinom u koncentraciji od svega 6 ppm nakon nekoliko sati, odnosno pri koncentraciji od 100 ppm, simptomi se javljaju puno ranije tj, već nakon 1 sata²⁴⁴.

Izravni kontakt kože s *o*-toluidina može imati za posljedicu pojavu iritacije, prekomjerno isušivanje kože. Ako se pak dogodi kontakt očiju s parama *o*-toluidina mogu nastupiti iritacija, crvenilo i kemijske opekline. Kod gutanja, a ovisno o dozi, može se pojaviti glavobolja, nadražaj probavnog sustava te ostali simptomi kao u slučaju inhalacijskog otrovanja.

U slučaju dugotrajne izloženosti inhalacijskoj i perkutanoj apsorpciji *o*-toluidinu obično dolazi do kroničnog otrovanja kod kojeg dolazi do stvaranja methemoglobina i pojave cijanoze, gubitka apetita i tjelesne mase, a mogu se pojaviti i glavobolja praćena vrtoglavicom. U težim slučajevima može doći do iritacije bubrega i mokraćnog mjehura pa čak i do smanjenja njihovih funkcija uzrokovanog oštećenjima. Orto-toluidin je potencijalni profesionalni karcinogen.

Mehanizam toksičnosti i način djelovanja te metabolički procesi u organizmu su slični kao kod anilina. Prema IARC-u *o*-toluidin je klasificiran u skupinu vjerojatno karcinogenih tvari za ljude.

Anilin ili aminobenzen ili fenilamin, $C_6H_5N/C_6H_3NH_2$, je bezbojna do svjetlo žuta uljasta tekućina karakteristična aromatskog mirisa čiji se prag kreće od 0,58 do 10 ppm, relativne molekulske mase 93,14, gustoće $1,02 \text{ g cm}^{-3}$, vrelišta $184 \text{ }^\circ\text{C}$, ledišta $-6 \text{ }^\circ\text{C}$, slabo topljiv u vodi ($3,5 \text{ g u } 100 \text{ cm}^3$), lako topljiv u alkoholu, eteru i kiselinama (s kojima pritom stvara soli). Anilin je otrovan, ima ga u katranu kamenog ugljena, tehnički se dobiva redukcijom nitrobenzena željezom i razrijeđenom kloridnom kiselinom. Vrlo je važna sirovina za proizvodnju sintetskih (anilinskih) bojila, lijekova, sredstava za zaštitu bilja itd. Koristi se i kao sirovina u proizvodnji kemijskih aditiva za gumu, polimerne materijale, kao i za proizvodnju sulfanilamidnih i antipiretskih lijekova, analgetika i umjetnih sladila.

Pri kratkotrajnoj izloženosti inhalacijskoj apsorpciji anilina, mogu se pojaviti učinci koji uzrokuju iritaciju dišnih putova popraćeno piskanjem i kašljem. U slučaju izloženosti visokim koncentracijama anilina, može doći do stvaranja methemoglobina i oštećenja eritrocita što obično rezultira regenerativnom, otežanim disanjem, kolapsom i u konačnici može nas-

tupiti i smrt. Simptomi akutnog otrovanja uz pojavu cijanoze, uključuju i glavobolju, mučninu, ponekad povraćanje, suhoću grla, zbunjenost, vrtoglavicu, nedostatak mišićne koordinacije, šumove u ušima, slabost, dezorijentaciju, letargiju, pospanost i komu. Urinarni znakovi uključuju bolno uriniranje, krv u urinu, prisutnost hemoglobina u urinu i smanjene količine urina²³⁴.

Opća populacija može biti izložena malim količinama anilina koje se mogu naći u nekim namirnicama, poput kukuruza, žitarica, rabarbare, jabuka, graha itd., no znatno je važnija moguća izloženost anilinu koji se može pojaviti u pitkoj vodi, površinskim vodama, tlu itd., dok je profesionalna izloženost anilinu puno češća i može se pojaviti u industrijama koje proizvode anilin ili ga koriste za proizvodnju drugih kemikalija.

I u slučaju trovanja anilinom, unos u organizam se može dogoditi inhalacijskom, ingestivskom, a posebno je važna perkutana apsorpcija. Naime, kontakt s kožom značajno doprinosi ukupnoj izloženosti organizma anilinu. Izravan kontakt s tekućim anilinom može uzrokovati opekline kože, iritaciju očiju i moguća trajna oštećenja.

Pri kratkotrajnoj izloženosti inhalacijskoj apsorpciji anilina, mogu se pojaviti učinci koji uzrokuju iritaciju dišnih putova popraćeno piskanjem i kašljem. U slučaju izloženosti visokim koncentracijama anilina, može doći do stvaranja methemoglobina i oštećenja eritrocita što obično rezultira regenerativnom, otežanim disanjem, kolapsom i u konačnici može nastupiti i smrt. Simptomi akutnog otrovanja uz pojavu cijanoze, uključuju i glavobolju, mučninu, ponekad povraćanje, suhoću grla, zbunjenost, vrtoglavicu, nedostatak mišićne koordinacije, šumove u ušima, slabost, dezorijentaciju, letargiju, pospanost i komu. Urinarni znakovi uključuju bolno uriniranje, krv u urinu, prisutnost hemoglobina u urinu i smanjene količine urina.

Ukoliko se anilin unese u organizam ingestivom, do teškog trovanja može doći gutanjem svega 0,25 cm³, a vrlo je vjerojatno je da smrt može nastupiti već nakon uzimanja doze od 50 do 500 mg po kilogramu tjelesne mase za odraslog čovjeka²³⁴ odnosno da približna minimalna smrtonosna doza u tom slučaju iznosi 10 g.

U slučaju dugotrajne izloženosti organizma anilinu dolazi do kroničnog otrovanja koje može uzrokovati anemiju, anoreksiju, gubitak tjelesne mase i pojavu oštećenja na koži. Kronični učinci mogu se pojaviti i u obliku gubitka apetita, vrtoglavice, nesаницe, drhtavice, malignih promjena na mokraćnom mjehuru, oštećenja jetre i žutice. Uz navedeno, važno je napomenuti da anilin lako može prijeći placentarnu barijeru, pa ulaskom u krv fetusa mogu nastati komplikacije. Naime, zbog većeg afiniteta fetalnog hemoglobina transformaciji u methemoglobin, koncentracija methemoglobina u krvi fetusa teoretski može nadmašiti njegovu koncentraciju u krvi majke, a time i uzrokovati komplikacije po fetus²³⁴.

Metabolizam anilin se odvija uglavnom u jetri pri čemu nastaju konjugirani s glukuronskom, sulfatnom i octenom kiselinom te cisteinom, tvoreći toksične metabolite. Jedan od metabolita anilina je i hidroksilamin, koji je najvjerojatnije odgovoran za toksične učinke u krvi odnosno pojavu methemoglobinemije. Utvrđeno je da se od 15-60 % apsorbiranog anilina oksidira u *p*-aminofenol, koji se urinom izlučuje kao konjugat sa glukuronskom ili sulfatnom kiselinom. Osim ovog načina, reakcija konjugacije tijekom metaboličkog procesa anilina provodi se i u tankom crijevu.

5.7.2.48 Alifatski amini i njihovi halogenirani derivati

Alifatski amini ili alkilamini su također derivati amonijaka u kome je jedan atom vodika, ili više njih, zamijenjen alkilnom skupinom ($R-C-NH_2$). Dije se na primarne, sekundarne ili tercijarne, ovisno o broju atoma vodika koji su zamijenjeni dodatnim alkilima. Tako se npr. oni amini koji sadrže dvije ili triaminske skupine, nazivaju se *diamini* ili *triamini*.

Posebno važni su amini koji sadrže od jednog do šest atoma ugljika u molekuli (C1-C6) i jednuaminsku skupinu pa tako čine alkil monoamine (RNH_2 , R_2NH , $R_3N\dots$), a to su metilamin, etilamin, n- i izopropilamin, n- i izobutilamin i cikloheksilamin. Prema broju aminogrupa u molekuli amina razlikuju se mono-, di-, tri- i poliamini, a postoje i oni koji u svojoj molekuli imaju cikloalkil skupine pa se nazivaju i ciklički amini³¹².

Iako svaki od navedenih alkilamina ima svoju skupinu primjena u praksi, njihove najvažnije primjene se odnose na proizvodnju otapala, kemikalija, pesticida, aditiva u hrani i sredstava za obradu obradbu vode.

Kemijska tvar			
30.2	Alifatski amini i njihovi halogenirani derivati		
	(predstavnici: dietilamin, $C_4H_{11}N$; trietilamin, $C_6H_{15}N$)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	($C_4H_{11}N$) 109-89-7 ($C_6H_{15}N$) 121-44-8	($C_4H_{11}N$) 1154 ($C_6H_{15}N$) 1296	($C_4H_{11}N$) 203-716-3 ($C_6H_{15}N$) 204-469-4
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	$mg\ m^{-3}$	ppm	$mg\ m^{-3}$
5	15	10	30
2	8,4	3	12,6

U normalnim uvjetima, metilamin je plin dok je etilamin plin samo pri temperaturi iznad $16,6\ ^\circ C$, a tekućina na nižim temperaturama. Sljedeći članovi homolognog niza u kojima se povećava ugljikovodični lanac, su tekućine. Amini s deset i više ugljikovih atoma su uljaste konzistenciju, a najviši su članovi krutine.

Alifatski amini su bezbojni s izraženim mirisom na amonijak koji se smanjuje povećanjem alifatskog lanca te kod viših alifatskih amina miris gotovo izostaje. Njihova topljivost u vodi se također smanjuje s povećanjem duljine ugljikovodičnih radikala i imaju izraženu visoku površinsku aktivnost. Ovi amini su vrlo reaktivni i tvore soli s mineralnim i organskim kiselinama.

Zbog svojih karakteristika kao što je mikrobiološka aktivnost, moć čišćenja i svojstva pjenjenja, amini se koriste kao otapala, površinski aktivne tvari u industriji kože, celuloze i papirnoj industriji, kao dezinfekcijska sredstva, kao intermedijeri u proizvodnji boja, gume, plastike, polimera i eksploziva. Viši alifatski amini se koriste i kao inhibitori korozije u kiselim medijima.

Alifatski amini se nalaze u okolišu kao produkti metaboličkih procesa koji se događaju u živim organizmima, te kao rezultat propadanja proteinskih tvari. Ipak, najveće količine alifatskih amina u okolišu su rezultat emisija iz industrijskih izvora.

Alifatski amini koji sadrže halogenide ili halogenamini također organski spojevi koji se koriste u izradi lijekova, a međusobno se razlikuju s obzirom na položaj atoma halogena u odnosu na amino skupinu te postoje α , β , γ - halogeni amini. Oni spojevi koji sadrže atome halogena i dušika na istom ugljikovom atomu nazivaju se α -haloalkil amini. U reakciji α -haloalkil amina s aromatskim spojevima nastaju derivati benzilamina.

Dietilamin ili 2-aminopentan, N-etiletanamin, $C_4H_{11}N/(C_2H_5)_2NH$, je bezbojna zapaljiva tekućina mirisa na ribe i amonijak, mirisnog praga 0,14 ppm. Relativna molekulska masa dietilamina je 73,15, gustoće $0,705 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $-23 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $55,6 \text{ }^\circ\text{C}$, miješa se sa vodom i etanolom.

Dietilamin se proizvodi iz etanola i amonijaka, a dobiva se zajedno s etilaminom i trietilaminom. Koristi se kao inhibitor korozije, kao intermedijer u proizvodnji gume, smola, boja i farmaceutskih proizvoda. Može se koristiti u hidrometalurškim procesima kao sredstvo za flotaciju i kao selektivno otapalo za uklanjanje nečistoća iz ulja, masti i voskova. Nadalje, sredstva na bazi dietilamina se koristi u industriji kože i tekstila, a i za izradu kozmetičkih proizvoda³¹³.

Unos dietilamina u ljudski organizam može biti posljedica inhalacijske, ingestijske i perkutane apsorpcije kao i kontakta s očima.

U slučaju kratkotrajne izloženosti, a s obzirom na to da je dietilamin iritant i koroziv, uglavnom će djelovati nadražujuće i nagrizaćuće za oči, kožu i sluznicu dišnih putova. Pri višim koncentracijama dietilamina može se pojaviti otežano disanje i plućni edem, zbog čega je potrebno pružiti hitnu medicinsku pomoć koja se ne smije odlagati dulje od nekoliko sati jer bi u suprotnom mogla nastupiti smrt.

Dietilamin se može apsorbirati kroz kožu i na taj način uzrokovati iritaciju koja u slučaju dugotrajne izloženosti poprima kronični oblik. U slučaju kratkotrajnog kontakta očiju s tekućim dietilaminom može doći do ozbiljne ozljede oka, dok dugotrajno izlaganje očiju dietilaminskim parama može rezultirati naticanjem epitela rožnice, zamagljivanjem vida i drugim smetnjama.

Ukoliko se dietilaminu izlože osobe s već postojećim medicinskim stanjima (npr. oštećena plućna funkcija i poremećaji kože i oka) mogu se pojaviti znatno jači štetni učinci dietilamina nego kod drugih izloženih osoba.

Općenito, kod dugotrajne izloženosti zbog ponavljano izlaganja javljaju se štetni učinci na jetri i bubrezima, kao i oštećenje vida. Ponavljajuća izloženosti mogu uzrokovati razvijanje bronhitisa s kašljem i nedostatkom daha^{234,314}.

5.7.2.49 Nitro-derivati aromatskih ugljikovodika

Izraz aromatski nitro derivati aromatskih ugljikovodika obuhvaća skupinu organskih spojeva u kojima je najmanje jedan vodikov atom u benzenskom prstenu zamijenjen s nitro skupinom $-\text{NO}_2$. Neki od njih, poput nitriranih derivata fenola, pripadaju skupini pod nazivom *Nitro-derivati fenola ili njihovih homologa*, koja u ovom tekstu slijedi pod točkom 5.7.2.49 i biti će kasnije opisana.

Kemijska tvar			
31.1	Nitro-derivati aromatskih ugljikovodika		
	(predstavnici: nitrobenzen, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$; trinitrotoluen, $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$) 98-95-3 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$) 118-96-7	($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$) 1662 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$) 1356	($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$) 202-716-0 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$) 204-289-6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
0,2	1		
	0,5		

Ovdje će biti obuhvaćeni samo najčešće korišteni spojevi iz skupine derivata aromatskih ugljikovodika, a to su nitro- i dinitrobenzen kod kojih su jedan odnosno dva atoma vodika

u benzenskom prstenu zamijenjena jednom odnosno dvije nitro-skupine. Dinitrobenzen postoji u tri izomera: orto-, meta- i para-dinitrobenzen.

Nitro-derivati toluena su di- i trinitrotoluen, a dobivaju se supstitucijom dva odnosno tri atoma vodika u toluenskom prstenu s dvije odnosno tri nitro-skupine. Dinitrotoluen se pojavljuje u dva izomera i to 2,4-dinitrotoluen i 2,6-dinitrotoluen.

Općenito, nitro derivati aromatskih ugljikovodika se koriste kao otapala, u proizvodnji boja, pigmenata, eksploziva, kozmetike, pesticida, plastike i lijekova. Također se koriste u kemijskoj, tekstilnoj i papirnoj industriji te u kemijskim laboratorijima.

Nitrobenzen ili nitrobenzol, $C_6H_5NO_2$, je bezbojna do blijedo žuta masna tekućina s mirisom na gorke bademe, čiji je prag 0,02 do 0,04 ppm, relativne molekulske mase 123,12, gustoće $1,20 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $5,7^\circ \text{C}$ i vrelište 211°C . . Topljivost u vodi mu je $1,9 \text{ g u } 100 \text{ cm}^3$ (20°C).

Nitrobenzen nema prirodno podrijetlo i pojavljuje se isključivo kao sintetički spoj, a dobiva se u velikim količinama nitriranjem benzena. Više od 95 % proizvedenog nitrobenzena koristi se u proizvodnji anilina, glavnog kemijskog intermedijera potrebnog za proizvodnju poliuretana. Nitrobenzen se također koristi kao otapalo u procesima prerade, kao otapalo u proizvodnji etera i acetata celuloze, u proizvodnji dinitrobenzena i dikloroanilina, te u sintezi drugih organskih spojeva, uključujući acetaminofen.

S obzirom na relativno raširenu primjenu nitrobenzena, opća populacija može biti izložena promjenjivim koncentracijama nitrobenzena u zraku i eventualno u pitkoj vodi. Postoji i potencijalna izloženost ovom spoju i zbog njegovog sadržaja u proizvodima široke potrošnje, iako za ovo ne postoje najpouzdaniji pokazatelji.

Profesionalna izloženost nitrobenzenu, s obzirom da je lako isparljiv, najčešća se odnosi na inhalacijsku izloženost iako su zabilježeni i mnogi slučajevi otrovanja perkutanom apsorpcijom. U ljudski organizam, nitrobenzen, iako rjeđe može dospjeti i gutanjem.

Kako bi se smanjila ili potpuno spriječila profesionalna inhalacijska izloženost, granična vrijednost izloženosti (GVI) u radnom okolišu ne smiju biti iznad njegove koncentracije u zraku od 5 mg m^{-3} ili 1 ppm.

Na temelju dostupnih podataka³¹⁵, nitrobenzen se dermalno dobro apsorbira i u obliku pare i kao tekućina, stoga dermalna izloženost može biti vrlo značajna, iako raspoloživi podaci nisu dostatni.

Nitrobenzen je toksičan za ljude bez obzira na način njegovog unosa u organizam. Glavni sistemski učinak povezan s izloženošću čovjeka nitrobenzenu je methemoglobinemija. U slučajevima gutanja ili u slučajevima u kojima su pacijenti bili blizu smrti zbog teške methemoglobinemije, sam prestanak izlaganja i brza medicinska intervencija rezultirali su postupnim poboljšanjem i oporavkom. Nažalost, zabilježeni su brojni slučajevi trovanja sa smrtnim posljedicama zbog gutanja nitrobenzena.

Štetni učinci koji se javljaju kao posljedice unosa nitrobenzena u organizam se odnose prije svega na jetru. Poznati su i neurotoksični simptomi otrovanja nitrobenzenom nakon inhalacijske izloženosti uključuju glavobolju, zbunjenost, vrtoglavicu i mučninu. Ovi učinci se javljaju i kod ingestijske izloženosti uključujući još apneju i komu.

Bez obzira na način unosa nitrobenzena u organizam, on se iz organizma obično izluči urinom i to u obliku svojih metabolita (p-nitrofenol i p-aminofenol) ponekad već nakon 48 sati.

Trinitrotoluen ili 2,4,6-trinitrotoluen ili 1-metil-2,4,6-trinitrobenzen, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3/\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$, je vrlo otrovna kristalinična tvar bezbojna do svjetlo žute boje, bez mirisa. Relativna molekulska masa mu je 227,15, gustoće $1,65 \text{ g cm}^{-3}$, tališta 80°C i vrelište (eksplozira) 240°C i gotovo je netopljiv u vodi ($0,01 \text{ g}$ u 100 cm^3 na 25°C).

Pripravlja se stupnjevitim nitriranjem toluena smjesom sulfatne i nitratne kiseline. Na trenje, udarac i toplinu nije posebno osjetljiv, ali zapaljen uz pomoć inicijalnoga eksploziva eksplozira s velikom razornošću. Trinitrotoluen je bio jedan od najviše upotrebljivanih eksploziva u II. svjetskom ratu, a i danas je najvažniji vojni eksploziv, a koristi se civilne svrhe kao građevinski eksploziv. Ostala industrijska primjena 2,4,6-trinitrotoluena uključuje njegovu kao kemijskog intermedijera u proizvodnji boja i kemikalija za fotografsku industriju.

Opća populacija može biti izložena djelovanju 2,4,6-trinitrotoluena iz okoliša i to u slučaju nekontroliranog odlaganja proizvodnog otpada koji sadrži ovaj spoj, a također i kao posljedice ratnih djelovanja ili postupaka uništavanja streljiva koje ga sadrži. Ovakvi industrijski izvori mogu onečistiti otpadne vode pa se 2,4,6-trinitrotoluen može širiti dalje u okoliš putem otpadnih voda, migracijama u tlu, podzemnim vodama itd. Na ovaj način, 2,4,6-trinitrotoluen može dospjeti čak i u vodu za piće.

U ljudski organizam 2,4,6-trinitrotoluen može ući najčešće inhalacijom i ingestijom. O otrovanjima perkutanom apsorpcijom gotovo i da nema literaturnih podataka jer su i zabilježeni slučajevi vrlo rijetki. Nakon što uđe u organizam, 2,4,6-trinitrotoluen putuje krvotokom do svih organa, a kada dospije u jetru, razgrađuje se i transformira u nekoliko različitih tvari. Ovako nastali metaboliti, se urinarnim traktom izlučuju iz organizma, a proces eliminacije može trajati i do 24 sata³¹⁶.

Kada se radi o profesionalnoj kratkotrajnoj inhalacijskoj izloženosti moguća je pojava iritacije očiju, nosa i grla s kihanjem, kašljem i grloboljom. Istovremeno se može pojaviti i iritacija kože, pa čak i dermatitis, a koži, kosi i noktima se može promijeniti boja – požutjeti. Štetni učinci akutnog otrovanja mogu poprimiti i ozbiljnije oblike pa se ponekad javljaju metemoglobinemija s cijanozom, slabost, pospanost i dispneja. Ingestija 2,4,6-trinitrotoluen može uzrokovati uz cijanozu i halucinacije kao i poremećaj funkcije probavnog sustava. U težim slučajevima otrovanja mogu rezultirati toksičnim hepatitisom pa čak i smrću.

Kod dugotrajne izloženosti se također javljaju poremećaji funkcije jetre uzrokujući hepatitis i žuticu, a može doći i do štetnih učinaka na krvnoj slici uz pojavu hemolize i stvaranja methemoglobina što često prati cijanoza. Pored toga, mogu se javiti nepravilnosti u radu srca i oštećenja bubrega²³⁴.

U slučaju produljeni kontakta nezaštićenih dijelova tijela s 2,4,6-trinitrotoluenom, može se razviti alergijska reakciju kože na ovu kemikaliju te nastupa svrbež i iritacija. Pored toga, dugotrajna izloženost 2,4,6-trinitrotolueni povezana je s razvojem katarakte (sive mrežne).

5.7.2.50 Nitro-derivati fenola ili njihovih homologa

Među nitro derivatima aromatskih ugljikovodika, kao spojevi važni za industriju, već su ranije opisani nitroderivati benzena i toluena sa njihovim homologima, a ovdje će biti opisani nitroderivati fenola opće formule $\text{HOC}_6\text{H}_{5-x}(\text{NO}_2)_x$ i to dinitrofenol (2,4-dinitrofenol) i dinitrokrezol (4,6-dinitro-*o*-krezol ili 2-metil-4,6-dinitrofenol).

Ranije su, a zbog potreba u proizvodnji nitro boja, čija je uporaba danas ograničena, relativno veliki tehnički značaj imala i dva mononitrofenola, i to 2-nitrofenol i 4-nitrofenol, koji su se dobivaju hidrolizom odgovarajućih klornitrobenzena vodenom otopinom natrijevog hidroksida ili karbonata.

Kemijaska tvar			
31.2	Nitro-derivati fenola ili njihovih homologa		
	(predstavnici: 2,4-dinitrofenol, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5$; dinitrokrezol, $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5$) 51-28-5 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$) 534-52-1	($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5$) 1320 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$) 1598	($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5$) 200-087-7 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$) 208-601-1
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
NP	NP	NP	NP
	0,2		

Dinitrofenoli su skupina proizvedenih kemikalija koje se ne javljaju prirodno u okolišu. Najvažniji dinitrofenol, koji se inače pojavljuje u šest izomera, svakako je najvažniji **2,4-dinitrofenol** ili 1-hidroksi-2,4-dinitrobenzen, $C_6H_4N_2O_5/C_6H_3(OH)(NO_2)_2$, koji se pojavljuje u obliku čvrstih žutih kristala, relativne molekulske mase 184,11 gustoće $1,68 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $108 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $113 \text{ }^\circ\text{C}$, vrlo slabo topljiv u vodi. Ovaj nitroderivat fenola se koristi u proizvodnji boja, sredstava za impregnaciju drva i kao pesticid, pa je i za očekivati da ljudski organizam bude uglavnom profesionalno izložen djelovanju ove štetne tvari i to najčešće u procesima njegove proizvodnje i prerade.

U organizam 2,4-dinitrofenol može dospjeti inhalacijom, ingestijom i perkutano. U slučajevima kratkotrajne ingestijske izloženosti malim količinama 2,4-dinitrofenola može doći do akutnog otrovanja koje karakterizira mučnina, povraćanje, znojenje, vrtoglavica, glavobolja i gubitak tjelesne mase^{234,317}.

Pri izravnom kontaktu nezaštićenih dijelova tijela s 2,4-dinitrofenolom može doći do jake iritacije i opekotina na očima i koži. Kao i kod inhalacijske izloženosti višim koncentracijama kristalinične prašine ovog spoja, tako i kod perkutane apsorpcije, obično se javljaju učinci na metabolizam čovjeka uzrokujući vrlo visoku tjelesnu temperaturu. Istovremeno može utjecati na periferni živčani sustav uzrokujući utrnulost, osjećaj „bockanja“ i/ili slabost ruku i nogu. Uz navedene simptome može se pojaviti i cijanoza kože i usana, kolaps, konvulzije, koma, pa čak i smrt. Inhalacijska izloženost organizma 2,4-dinitrofenolu može uzrokovati iritaciju pluća, uzrokujući kašalj i kratkoću daha, dok visoke koncentracije mogu uzrokovati nakupljanje tekućine u plućima, što zahtjeva medicinsku pomoć čiji izostanak može uzrokovati smrt.

Pri dugotrajnoj izloženosti kože 2,4-dinitrofenolu obično se javlja dermatitis s osipom i isušivanjem te svrbežom kože. Izlaganje može oštetiti jetru i bubrege, te utjecati na štitnjaču. Može uzrokovati iritaciju pluća i razvoj bronhitisa s kašljem i nedostatkom daha, a može također uzrokovati i oštećenje središnjeg živčanog sustava. Uslijed dugotrajne ingestijske izloženosti koju prate kronična otrovanja 2,4-dinitrofenolom kod ljudi se uz stvaranjem katarakte i lezija na koži, pojavljuje gubitak tjelesne mase te štetni učinci na koštanoj srži, središnjem živčanom sustavu i kardiovaskularnom sustavu. Osim navedenoga, dugotrajna izloženost 2,4-dinitrofenolu može oštetiti i plod u razvoju te utjecati na krvnu sliku uzrokujući anemiju²⁴⁴.

O razvojnim, reproduktivnim ili karcinogenim učincima 2,4-dinitrofenola gotovo da i nema podataka, pa tako i nije razvrstan niti u jednu od skupina karcinogenosti.

Dinitrokrezol ili 4,6-dinitro-orto-krezol ili 2-metil-4,6-dinitrofenol ili 4,6-dinitro-2-metilfenol ili DNOC, opće formule $C_7H_6N_2O_5/CH_3C_6H_2(OH)(NO_2)_2$, je kristalinična tvar žute boje, bez mirisa, relativne molekulske mase 198,13 gustoće $1,58 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $86,5 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $312 \text{ }^\circ\text{C}$, vrlo slabo topljiv u vodi, topljiv u organskim otapalima (diklormetan, aceton, toluen). I ovaj nitro derivat fenola pripada velikoj skupini proizvedenih kemikalija koje se ne javljaju prirodno u okolišu, a dolazi u 18 različitih izomera. Pripravljaju se reakcijom nitriranja nitratnom kiselinom desulfoniranog *o*-krezola. Najznačajniji komercijalni dinitrokrezol među izomerima je navedeni 4,6-dinitro-*o*-krezol koji se često označava samo kao DNOC, a

ranije se često koristio za izradu insekata i herbicida za zaštitu usjeva. Od 1991. godine je korištenje dinitrokrezola u ove svrhe ograničena.

DNOC je moguće identificirati u okolišu (zraku, vodi i tlu) i to kao posljedicu emisija iz industrijskih postrojenja njegove proizvodnje i prerade te transporta, a pojavljuje se i kao posljedica primjene sredstava u poljoprivredi i sl.

U ljudski organizam DNOC može dospjeti inhalacijskom, ingestijskom i perkutanom apsorpcijom. Ovdje se, ako je u pitanju izloženost opće populacije, prije svega misli na uzimanje hrane i vode za piće koji mogu biti kontaminirani 4,6-dinitro-*o*-krezolom. Tridesetih godina prošlog stoljeća se DNOC koristio i kao sredstvo za „mršavljenje“ jer se ovaj učinak na tjelesnu masu u početku nije smatrao štetnim učinkom, sve dok nije utvrđen niz drugih štetnih učinaka nakon čega je terapija ovim sredstvom zabranjena^{318,319}.

Naravno, da su koncentracije DNOC kao onečišćujuće tvari u hrani i vodi za piće znatno niže od onih kojima može biti profesionalno izložen ljudski organizam, pa su i zabilježeni slučajevi otrovanja ovom štetnom tvari uglavnom otrovanja u radnom okolišu.

U slučajevima kratkotrajne izloženosti DNOC-u uključuju porast tjelesne temperature, znojenje, glavobolju i zbunjenost, iritaciju sluznice oka i grla, povišenje krvnog tlaka i pulsa te ubrzano disanje. Ozbiljna izloženost može rezultirati cijanozom, napadajima nemira, bolovima u probavnom traktu, povraćanjem, plućnim edemom, komom. Moguća je pojava oštećenja jetre s pridruženom žuticom, zatajenjem bubrega i srčanom aritmijom. S obzirom na to da je DNOC izuzetno toksičan spoj pretpostavlja se da oralna letalna doza je od 5 do 50 mg po kilogramu tjelesne mase odraslog čovjeka²³⁴.

Pri dugotrajnoj izloženosti DNOC-u može doći do oštećenja jetre, bubrega i krvne slike, a kod ponavljano izlaganja može se pojaviti i tjeskoba, umor, nesаница, pretjerano znojenje, neuobičajena žeđ, gubitak tjelesne mase i katarakta. Kronično otrovanje nastalo dugotrajnom izloženošću ima iste simptome kao i akutno otrovanje uz izražene respiratorne, kardiovaskularne i gastrointestinalne poremećaje kao i poremećaje središnjeg živčanog sustava. U slučaju kroničnog otrovanja nastalo ingestijskom izloženošću može doći do pojave katarakte, a i sljepoće²³⁴.

5.7.2.51 Antimon i njegovi spojevi

Antimon je sivo bijeli metal relativna atomska masa 121,76, gustoće 6,69 g cm⁻³, tališta 630 °C, na običnoj temperaturi vrlo krt, slabe električne vodljivosti. Grijanjem na temperaturu višu od tališta izgara uz razvijanje bijelog dima bez mirisa. Reagira s jakim kiselinama tvoreći soli. Osim u sivoj, poznat je i u drugim nepostojanim modifikacijama (žuta, crna i tzv. eksplozivna). Najvažnija ruda iz koje se dobiva pirometalurškom ili hidrometalurškom preradbom je *antimonit*, Sb₂S₃.

Zbog svoje relativne krtosti i nefleksibilnosti antimon se obično prevodi u legure s olovom, kositrom i bakrom za daljnju primjenu, pa se tako koristi npr. za proizvodnju olovnih akumulatorskih baterija, cijevi, ležajeva, odljevaka i sl.

Kemijska tvar			
32.	Antimon i njegovi spojevi		
	(predstavnicu: antimonov (III) klorid, SbCl_3 ; antimonov (III) oksid, Sb_2O_3 ; antimonov (V) klorid, SbCl_5)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(SbCl_3) 10025-91-9 (Sb_2O_3) 1309-64-4 (SbCl_5) 7647-18-9	(SbCl_3) 1733 (Sb_2O_3) 1549 (SbCl_5) 1730	(SbCl_3) 233-047-2 (Sb_2O_3) 215-175-0 (SbCl_5) 231-601-8
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m^{-3}	ppm	mg m^{-3}
	0,5		
	0,5		
	0,5		
	0,5		
	0,05		

Najvažniji spojevi antimona su antimonov (III) sulfid (Sb_2S_3), antimonov (V) sulfid (Sb_2S_5), antimonov (III) oksid (Sb_2O_3) i antimonov (III) klorid (SbCl_3) i imaju tehničku važnost jer se koriste kao pigmenti u proizvodnji stakla, vulkaniziranju gume, proizvodnji šibica, katalizatori u organskim sintezama itd.

Antimon i njegovi spojevi javljaju se u prirodi s obzirom da su prisutni u sastavu Zemljine kore od kuda se oslobađaju u okoliš prirodni ispuštanjem poput prašine, vulkanskih erupcija, šumskih požara i biogenih izvora. Njegova koncentracija u zraku kreće se oko 170 ng m^{-3} , a u vodi rijeka i jezera je obično $< 5 \text{ ppb}$. Iako antimona i njegovih spojeva ima u okolišu, s obzirom na koncentracije u kojima se pojavljuje, ne predstavlja opasnost po ljudsko zdravlje ili zdravlje ostalog živog svijeta.

Do otrovanja ljudskog organizma antimonom i/ili njegovim spojevima dolazi isključivo profesionalnim izlaganjem i to najviše inhalacijom i ingestijom, iako rjeđe, do otrovanja može doći i uslijed dugotrajnog kontakta antimona s kožom. Profesionalno izlaganje antimo-

nu uglavnom se javlja kod radnika zaposlenih u rudnicima antimonovih ruda industrijskim procesima proizvodnje antimona i antimonova (III) oksida, u termoelektranama na ugalj, spalionicama otpada i sl.

Prašina u rudnicima antimona sadrži i silicijev (IV) oksid, pa se nekada među rudarima antimona javljala pneumokonioza koja je nazvana *siliko-antimonioza*. Iako put unosa antimona u ljudski organizam može biti i perkutana apsorpcija, njegov glavni put unosa je svakako inhalacijska apsorpcija. U plućima se antimon (naročito slobodni) apsorbira u krvotok i tkiva, nakon čega se već u roku od 48 sati metabolizira te izluči fekalijama i urinom.

Kod inhalacijske izloženosti antimonovim spojevima, npr. antimonovom (III) oksidu, antimonovom (III) hidridu, antimonovom (III) sulfidu, antimonovom (V) oksidu, antimonovom (III) kloridu, itd., javljaju se zdravstveni učinci apsorpcije antimona iz respiratornog trakta i to kao funkcija veličine inhaliranih čestica i njihove topljivosti. Tako se npr. aerosoli koji sadrže čestice spojeva male topljivosti u vodi (npr. čestice antimonovih oksida) i malih promjera, zadržavaju se u plućima duže vrijeme od onih koje sadrže krupnije čestice velike topljivosti (npr. čestice antimonova tartarata)³²⁰. Ovakvi i slični učinci obično uzrokuju pojavu respiratorne iritacije, kroničnog kašlja, upalu gornjih dišnih putova, kronični emfizem, neaktivnu tuberkulozu. Udisanje antimonovog (III) hidrida tzv. *stibina* može uzrokovati pojavu glavobolje, mučnine, tamne boje urina što je obično posljedica štetnih učinaka na krvnoj slici koju prati hemoglobinurija (izlučivanje hemoglobina urinom), žutica, a može nastupiti i smrt. Inhalacijska izloženost nekim drugim antimonovim spojevima kao npr. Sb_2S_3 izaziva kardiovaskularne učinke na ljudski organizam i to poput povišenog krvnog tlaka i/ili degenerativnim promjenama srčanog mišića.

Ponovljeno dugotrajno izlaganje zraku onečišćenom antimonovim (III) kloridom, antimonovim (III) sulfidom ili antimonovim (V) oksidom uzrokuje bolove u probavnom sustavu, povraćanje i ulcerozne promjene na želucu. Pri kontaktu antimona s kožom, posebice u radnom okolišu s povišenom temperaturom, obično se javlja dermatitis u obliku tzv. „mrlja od antimona“ koje prate gnojni prištići u blizini znojnih i lojnih žlijezda.

Nakon što uđe u organizam, antimon se polako apsorbira iz gastrointestinalnog i respiratornog trakta te se prenosi u krv, gdje se raspodjeljuje između eritrocita i krvne plazme što ovisi o njegovoj valentnosti. Naime, izloženost trovalentnom antimonu rezultirala je višim koncentracijama antimona u eritrocitima nego u plazmi, dok je raspodjela peterovalentnog antimona bila veća u plazmi nego u eritrocitima. Antimon se raspodjeljuje i u jetru, slezenu, štitnjaču i kosti. Iz organizma se izlučuje fekalijama i urinom³²¹.

5.7.2.52 Esteri nitratne kiseline

Esteri su, organski spojevi koji nastaju esterifikacijom tj. reakcijom kiselina i alkohola uz izdvajanje vode, npr. reakcijom nitratne kiseline i etanola nastaje etilni ester nitratne kiseline ili etil-nitrat. Esteri su uglavnom hlapljive tekućine ili lako taljive čvrste tvari, netopljive u vodi, topljive u alkoholu i eteru. Mnogi esteri nalaze se u prirodi.

Od estera anorganskih kiselina važni su esteri nitratne kiseline - *nitrati*, koji se koriste za proizvodnju polimernih materijala i eksploziva. Esteri sulfatne kiseline nalaze primjenu u proizvodnji deterdženata, esteri fosfatne kiseline se koriste u industriji maziva i omekšivača, dok se neki esteri upotrebljavaju kao esencije za voćne sokove i u proizvodnji mirisa, lijekova, itd.

Kemijska tvar			
33.	Esteri nitratne kiseline		
	(predstavnici: glicerol trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, etilen glikol dinitrat, $C_2H_4N_2O_6$)		
	CAS – broj	UN - broj	EC - broj
	($C_3H_5N_3O_9$) 55-63-0 ($C_2H_4N_2O_6$) 628-96-6	($C_3H_5N_3O_9$) 1204 ($C_2H_4N_2O_6$) -	($C_3H_5N_3O_9$) 200-240-8 ($C_2H_4N_2O_6$) 211-063-0
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	$mg\ m^{-3}$	ppm	$mg\ m^{-3}$
0,01	0,095	0,02	0,19
0,05	0,3		

Alifatski esteri nitratne kiseline poput metil nitrata, etil nitrata, etilen glikol nitrata, etilen glikol dinitrata- ovdje će biti govora, glicerol dinitrata, glicerol trinitrata, eritritol tetranitrata, itd., mogu činiti eksplozivne smjese. Eksplozivne tvari ili smjese su krute ili tekuće tvari odnosno smjese tvari koje imaju sposobnost kemijskom reakcijom stvoriti plin čiji su temperatura, tlak i brzina takvi da mogu izazvati štetu u okruženju. To uključuje i pirotehničke tvari, čak i onda kad ne razvijaju plinove.

Neke od njih su, kao npr. glicerol trinitrat ili nitroglicerol, opisani u točki 5.7.2.30 gdje se navode njihova svojstva eksplozivnosti kao i primjena u izradi drugih eksploziva odnosno eksplozivnih smjesa. Također su opisani štetni učinci ovih tvari ukoliko ljudski organizam bude izložen njihovom djelovanju te one, na neki od načina unosa, dospiju u organizam.

Ovdje će biti spomenut etilen glikol dinitrat ili dinitroglikol koji se uz nitroglicerol koristi kao sastavnica vrlo važnog eksploziva - dinamita.

Etilen glikol dinitrat ili dinitroglikol ili EGDN, $C_2H_4N_2O_6/O_2NOCH_2CH_2ONO_2$ je bezbojna do svjetlo žuta uljasta tekućina bez mirisa, relativne molekulske mase 152,07, gustoće $1,49 \text{ g cm}^{-3}$, tališta $-22,2 \text{ }^\circ\text{C}$, vrelišta $114-116 \text{ }^\circ\text{C}$, slabo topljiva u vodi, topljiva u ugljikovom tetrakloridu, acetonu, etanolu, benzenu, toluenu, itd. Po svojstvima i načinu dobivanja je sličan nitroglicerinu, izuzev što je hlapljiviji i manje viskozan.

EGDN se ranije češće koristio u proizvodnji eksploziva posebice dinamita namijenjenog za uvjete niskih temperatura, kao i nekih plastičnih eksploziva i to sve do 90-tih godina prošlog stoljeća kada ga je zamijenio dimetildinitrobutan.

Osim navedenog, EGDN se, kao i mnogi drugi organski nitrati, koristi u farmaceutskoj industriji za proizvodnju vazodilatatora tj. sredstava koja služe za širenje krvnih žila i smanjivanje krvnoga tlaka. Primjenjuju se i za liječenje bolesti srca, a najčešće se koriste za liječenje tzv. ishemijskih bolesti srca kao što je *angina pectoris* i za sprječavanje infarkta srca.

Izloženost organizma etilen glikol dinitratu može biti inhalacijska, ingestijska i perkutana, a štetni učinci su slični kao i kod ostalih alifatskih estera nitratne kiseline. Naime, kod akutnog otrovanja ovim spojevima obično se javlja, uz ostale simptome, methemoglobinemija koju prati oštećenja nedostatkom kisika u vitalnim organima, posebno mozgu i srčanom mišiću.

Pri kratkotrajnoj izloženosti EGDN-u osim spomenute methemoglobinemije, mogu se pojaviti glavobolja, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, a djelovanje se može proširiti i na kardiovaskularni sustav, uzrokujući prije svega pad krvnog tlaka. U konačnici, ovisno o koncentraciji EGDN-a, i trajanju izloženosti organizma, može nastupiti i smrt. Ovdje je potrebno napomenuti da se navedeni štetni učinci mogu pojaviti i s odgodom, o čemu treba posebno voditi brigu u slučajevima moguće profesionalne izloženosti EGDN-u. U kontaktu s kožom, EGDN obično izazva osip ili peckanje.

U uvjetima dugotrajne izloženosti EGDN-u, mogu se pojaviti mučnina, povraćanje, cijanoza, lupanje srca, koma, prestanak disanja i smrt. Može se razviti privremena tolerancija na glavobolju, ali to se gubi nakon nekoliko dana bez izlaganja. Ponekad, kod radnika profesionalno izloženih ovom spoju, mogu se pojaviti bolovi u prsima, ubrzan rad srca ili aritmija, što može trajati i nekoliko dana nakon prekida svakodnevnog izlaganja^{234,322}.

5.7.2.53 Organska otapala koja nisu navedena u drugim zaglavljima, a uzrokuju encefalopatiju

Do sada su opisane različite toksične kemijske tvari i spojevi kao i njihovi mogući učinci na zdravlje ljudi, kako onih koji pripadaju općoj populaciji tako i onih koji mogu biti profesionalno izloženi tim tvarima. Pri ovome se pokušalo posebno opisati akutno i kronično djelovanje toksičnih anorganskih i organskih tvari i njihovih smjesa, kao i ovisno o vrsti, njihovi štetni učinci na respiratorni sustav, mozak, središnji i periferni živčani sustav, jetru, srce, bubrege, kožu, itd.

Ovdje je od posebne važnosti napomenuti učinke akutnih i kroničnih otrovanja koji se odnose na središnji živčani sustav pri čemu organska otapala svakako imaju vrlo veliki značaj.

Kemijska tvar			
34.	Organska otapala koja nisu navedena u drugim zaglavljima, a uzrokuju encefalopatiju		
	(predstavnici: ksilen, C ₈ H ₁₀ ; metiletilketon, C ₄ H ₈ O; dietil eter, C ₄ H ₁₀ O)		
	CAS – broj	UN - broj	EC - broj
	(C ₈ H ₁₀) 1330-20-7 (C ₄ H ₈ O) 78-93-3 (C ₄ H ₁₀ O) 60-29-7	(C ₈ H ₁₀) 1307 (C ₄ H ₈ O) 1193 (C ₄ H ₁₀ O) 1155	(C ₈ H ₁₀) 215-535-7 (C ₄ H ₈ O) 201-159-0 (C ₄ H ₁₀ O) 200-467-2
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
50	221	100	442
NP	NP	NP	NP
100	308	200	616

Bitno je naglasiti da sva organska otapala koja mogu uzrokovati pojavu učinaka poput encefalopatije karakterizira relativno velika isparljivost i lipofilnost, iako su neka od njih topljiva i u vodi (npr. metanol, etanol, aceton, ...).

Ova otapala se široko koriste ne samo u industriji, već se nalaze i u robi široke potrošnje - bojama, tintama, praškastim sredstvima za čišćenje odjeće, sredstvima za uklanjanje mrlja, repelentima itd., pa je moguć njihov utjecaj ina opću populaciju.

Izloženost opće populacije organskim otapalima koja mogu uzrokovati encefalopatiju može biti posljedica emisije ovih tvari u okoliš za vrijeme ili nakon tehnoloških katastrofa, nepropisnog korištenja pesticida posebice ukoliko se ne koriste adekvatna sredstva osobne zaštite, nepovoljnih okolišnih uvjeta u mjestu stanovanja (blizina odlagališta otpada ili česte

emisije otapala u atmosferu), zlorabe otapala u obliku njihovog svjesnog udisanja, uporaba opojnih tvari sumnjivog porijekla, zloraba alkoholnih pića i sl.

Profesionalna izloženost se odnosi na izloženost organizma ovoj velikoj skupini organskih otapala i to u radnom okolišu procesa u kojima se proizvode, koriste za preradu odnosno izradu njihovih smjesa ili sirovina za izradu novih tvari – gotovih proizvoda.

Akutni učinci organskih otapala na središnji živčani sustav uglavnom se odnose na opijenost koju prati glavobolja, vrtoglavica, ošamućenost, euforija, nejasan govor, mučnina, povraćanje, umor, pospanost i poteškoće u disanju što može uzrokovati smrt. Ovi akutni učinci su reverzibilni, no u težim slučajevima, a zbog učinaka koji sprječavaju dostatno snabdijevanje mozga i ostalih organa kisikom, mogu nastati trajna oštećenja.

Kronični učinci organskih otapala na središnji živčani sustav ogledaju se u poremećaju mentalnih funkcija kao što su memorija, emocije, kognitivne funkcije, sniženo pamćenje, umor, pad koncentracije, gubitak inicijative, vrtoglavica, poremećaj sna, depresija, trnci u rukama i emocionalna labilnost. Sve navedeno u stvari predstavlja simptome kronične toksične encefalopatije tj. kroničnog psihoorganskog poremećaja izazvanog organskim otapalima^{333,334}.

5.7.2.54 Organska otapala koji nisu navedena u drugim zaglavljima, a uzrokuju polineuropatiju

U normalnim uvjetima, organska otapala su obično vrlo hlapljiva, što ovisi o vrsti pojedinih otapala, pa je kod profesionalne izloženosti inhalacijska apsorpcija i najčešći način unosa otapala u organizam. Brzina apsorpcije organskog otapala iz pluća mnogo je veća i brža nego iz probavnog sustava. Za većinu organskih otapala, pa tako npr. i za toluen, od ukupne doze inhalacijski apsorbiranog otapala oko 50 % odmah postaje bioraspoloživo. Uz inhalacijsku apsorpciju, vrlo važna je i perkutana apsorpcija koja je za neka otapala kao npr. ugljikov (IV) sulfid, N, N-dimetilformamid i sl., jer su količine otapala koje na ovaj način dospiju u organizam i više nego dovoljne da izazovu štetne učinke.

Tijekom apsorpcije, određena količina otapala se izlučuje iz organizma nepromijenjena i to izdahom, dok se većina distribuira u organizam i to zbog svoje lipofilnosti u organe i tkiva bogata lipidima. Biotransformacija se uglavnom odvija u jetri, a manjim dijelom i u drugim organima.

Kao rezultat oksidacijskih procesa, molekule otapala postaju hidrofilne i izlučuju se urinom kojim se mogu izlučiti i manje količine nepromijenjenoga otapala. Ukoliko se provodi biomonitoring profesionalnoj izloženosti zaposlenika u industriji, u analizi se mogu koristiti uzorci urina, krvi i izdaha.

Organska otapala, osim na središnji živčani sustav, mogu utjecati i na periferni živčani sustav pri čemu se javljaju učinci poput toksične senzomotorne polineuropatije, smanjenog osjeta za dodir, bol, vibracije i temperaturu te slabosti prstiju uznapređovalom stadiju. Polineuropatija je difuzni poremećaj što zahvaća periferne živce i koji nije ograničen na distribuciju pojedinog živca ili pojedinog ekstremiteta.

Kemijaska tvar			
35.	Organska otapala koja nisu navedena u drugim zaglavljima, a uzrokuju polineuropatiju		
	(predstavnici: trikloretilen, C ₂ HCl ₃ ; toluen, C ₇ H ₈ ; n-heksan, C ₆ H ₁₄)		
	CAS - broj	UN - broj	EC - broj
	(C ₂ HCl ₃) 79-01-6 (C ₇ H ₈) 108-88-3 (C ₆ H ₁₄) 110-54-3	(C ₂ HCl ₃) 1710 (C ₇ H ₈) 1294 (C ₆ H ₁₄) 1208	(C ₂ HCl ₃) 201-167-4 (C ₇ H ₈) 203-625-9 (C ₆ H ₁₄) 203-777-6
Granična vrijednost izloženosti GVI		Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti KGVI	
ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
10	55	25	137
50	192	100	384
20	72		

Nakon unosa organskih otapala u organizam, bolesnici se obično žale na sljedeće simptome: osjećaj utrnulosti i žarenja, stezanje u stopalima ili šakama, slabost u mišićima, bol i grčevi u potkoljenicama, umjeren gubitak mišićne mase u nogama. Simptomi se polako razvijaju, a u uznapređovaloj fazi može doći i do poteškoća s hodanjem. Zbog svih ovih promjena može doći i do deformacija ili izbočenja stopala te ograničenja pokretljivosti gležnjeva, zbog čega je potrebno što prije dijagnosticirati poremećaj i započeti liječenje jer u početnoj fazi nakon prekida izloženosti otapalu, može se očekivati djelomičan oporavak.

U najvećem broju slučajeva pojave polineuropatija osjet je zahvaćen više od motoričkih funkcija, najizraženije u dijelovima udova koji odgovaraju području prekrivanje čarape ili rukavicama (više u nogama, manje u rukama). Sve osjetne kvalitete (osjet dodira, boli, temperature, vibracije, položaja zglobova) su oslabljene, iako jedan osjet može biti više oštećen od

drugog, a naposljetku može rezultirati odsustvom osjeta (anestezijom). Gubi se osjet topline pa se oboljeli često opeku³²³⁻³²⁵.

Opisane kemijske štetnosti nisu, nažalost, jedine kemijske štetnosti koje mogu uzrokovati pojavu bolesti zbog izloženosti radnika u radnom okolišu, no gledajući s pravnog stajališta, jedino su opisane tvari i njihovi spojevi navedeni u Zakonu o Listi profesionalnih bolesti (NN 162/98, 107/07). Praksa u cijelom svijetu, pa tako i kod nas, pokazuje da se i za neke druge bolesti može utvrditi da je posljedica djelovanja štetnosti u procesu rada i/ili radnom okolišu, odnosno da može biti posljedica djelovanja štetnosti koje su u svezi s procesom rada i/ili radnim okolišem, a intenzitet štetnosti i duljina trajanja izloženosti toj štetnosti je na razini za koju se može dokazati da uzrokuje oštećenje zdravlja. Upravo zbog ovoga je i predviđena mogućnost da se važeća Lista profesionalnih bolesti i poslova na kojima se te bolesti javljaju i uvjeti pod kojima se smatraju profesionalnim, može i proširiti odnosno revidirati.

Tako je i zatraženo od Upravnog tijela Međunarodne organizacije rada (ILO) da se na osnovi rezultata istraživanja u razdoblju od 2005. do 2009. godine, usvoji novi Popis profesionalnih bolesti - revizija 2010. Ovaj, novi revidirani popis³²⁶ profesionalnih bolesti osmišljen je kako bi prije svega pomogao svim korisnicima u prevenciji, evidentiranju, obavijesti i, ako je primjenjivo, nadoknadi zbog nastanka bolesti uzrokovanih radom.

Za razliku od postojeće nacionalne liste²⁷ i koja se kao takva još uvijek koristi, u ovoj novoj revidiranoj listi se među novim kemijskim tvarima koje mogu uzrokovati profesionalna oboljenja navode:

- Talij ili njegovi spojevi
- Osmij ili njegovi spojevi
- Selen ili njegovi spojevi
- Bakar ili njegovi spojevi
- Platina ili njeni spojevi
- Kositar ili njegovi spojevi
- Cink ili njegovi spojevi
- Farmaceutici
- Lateks ili proizvodi koji sadrže lateks
- Druge kemijske tvari koje nisu spomenute u prethodnim poglavljima.

Ovaj revidirani popis profesionalnih bolesti iz 2010. godine je također, kao i do sada, otvoren i za buduće proširenje s novim kemijskim tvarima i/ili njihovim spojevima uzročnicima profesionalnih bolesti, koje će se ubuduće prepoznati i dokazati veza između izloženosti radnika štetnoj tvari pri obavljanju radnih aktivnosti i pojave šetnog učinka na njegovo zdravlje.

6. LITERATURA

1. WHO International Programme on Chemical Safety, Poisoning Prevention and Management, <https://www.who.int/ipcs/poisons/en/> (26.4.2019.).
2. D.D.Gummin, J.B. Mowry, D.A. Spyker, D. E. Brooks, M.O. Fraser, W. Banner. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' (AAPCC) National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) **55**, 10 (2017) 1072-1252.
3. V. M. Varnai, J. Macan, A. Ljubičić Čalušić, I. Sabolić-Pipinić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2009. Arh Hig Rada Toksikol **61** (2010) 147-152.
4. V. M. Varnai, J. Macan, A. Ljubičić Čalušić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2010. Arh Hig Rada Toksikol **62** (2011) 103-108.
5. Ž. Babić, J. Kovačić, V.M. Varnai, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2011. Arh Hig Rada Toksikol **63** (2012) 101-106.
6. V.M. Varnai, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2012. Arh Hig Rada Toksikol **64** (2013) 183-188.
7. J. Kovačić, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2013. Arh Hig Rada Toksikol **65** (2014) 133-138.
8. J. Kovačić, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2014. Arh Hig Rada Toksikol **66** (2015) 91-95.
9. J. Kovačić, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. Arh Hig Rada Toksikol **67** (2016) 77-82.
10. J. Kovačić, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2016. Arh Hig Rada Toksikol **68** (2017) 75-80.
11. J. Kovačić, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2017. Arh Hig Rada Toksikol **69** (2018) 81-85.
12. J. Kovačić, Ž. Babić, R. Turk. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2018. Arh Hig Rada Toksikol **70** (2019) 69-73.
13. Zakon o zaštiti prirode (NN br. 80/13, 15/18, 14/19).
14. Zakon o zaštiti okoliša (NN br. 80/13, 153/13, 78/15, 12/18, 118/18).
15. Zakon o kemikalijama (NN br. 18/13, 115/18).
16. Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskoga parlamenta i Vijeća EZ o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i Direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ (*Sl L 396, 30.12.2006*).
17. Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označavanju i pakiranju tvari i smjesa, kojom se izmjenjuju, dopunjuju i ukinuju Direktiva 67/548/EEZ i Direktiva 1999/45/EZ i izmjenjuje i dopunjuje Uredba (EZ) br. 1907/2006 (*Sl L 353, 31.12.2008*).

18. Uredba Komisije (EU) 2017/542 od 22. ožujka 2017. o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa dodavanjem Priloga o usklađenim informacijama povezanim s hitnim zdravstvenim intervencijama (*Sl L 78, 23.3.2017.*)
19. Uredba (EZ) br. 689/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća o izvozu i uvozu opasnih kemikalija (*Sl L 204, 31.7.2008.*)
20. Uredba Komisije (EU) 2018/1480 od 4. listopada 2018. o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa za potrebe njezine prilagodbe tehničkom i znanstvenom napretku te o ispravku Uredbe Komisije (EU) 2017/776 (*Sl L 251, 5.10.2018.*)
21. Z. Duraković i suradnici. Klinička toksikologija, Sveučilište u Zagrebu, Grafos, Zagreb, 2000.
22. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=45911> (26.4.2019.).
23. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/povrede-i-rane/otrovanje> (27.4.2019.)
24. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=45911> (27.4.2019.).
25. Zakon o provedbi Uredbe (EZ) br. 1272/2008 Europskoga parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označavanju i pakiranju tvari i smjesa, kojom se izmjenjuju, dopunjuju i ukidaju Direktiva 67/548/EEZ i direktiva 1999/45/EZ i izmjenjuje i dopunjuje Uredba (EZ) br. 1907/2006 (NN br. 50/12, 18/13, 115/18).
26. Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju (NN br. 80/13, 137/13).
27. Zakon o Listi profesionalnih bolesti (NN br. 162/98, 107/07).
28. W.J.A. Werber, Entwicklungsgeschichte der Physiologie und Medizin, Stutgard und Leipzig, Deutschland, 1835, str. 275.
29. <https://www.renaissanceastrology.com/paracelsus.html> (28.4.2019.).
30. F. Plavšić, I. Žuntar. Uvod u analitičku toksikologiju, Školska knjiga d.d., Zagreb, 2006.
31. A.W. Hayes. Principles and Methods of Toxicology, 5th ed., Harvard School of Public Health, Andover, Massachusetts, USA, 2008, str. 3.
32. P. L. Williams, R. C. James, S. M. Roberts. Principles of toxicology, Environmental and Industrial Applications, 2nd ed., A Wiley-Interscience Publication, Canada, 2000, str. 3., 36-39.
33. <http://mateuorfila.blogspot.com/> (28.4.2019.)
34. S. E. Manahan, Toxicological chemistry and biochemistry, 3rd ed., Lewis Publishers, A CRC Press Company, Boca Raton – London - New York - Washington, D.C., 2003, str. 134.
35. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=61610> (28.4.2019.)
36. https://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/analytical_toxicology/en/ (28.4.2019.)
37. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470744307.gat106> (28.4.2019.).
38. F. A. Barile. Clinical Toxicology: Principles & Mechanisms, 2nd ed., St. John's University College of Pharmacy Queens, New York, USA, 2010, str. 1-3.

39. https://www.researchgate.net/publication/273132444_Forensic_Toxicology/download (28.4.2019).
40. <https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/regulatory-toxicology> (28.4.2019.).
41. M. Schwenk, M. Werner, M. Younes. Regulatory toxicology: objectives and tasks defined by the working group of the German society of experimental and clinical pharmacology and toxicology. *Toxicol Lett.* **126**, 3 (2002) 145-53.
42. C. Winder, N. Stacey. *Occupational Toxicology*, 2nd ed., A CRC Press Company, Boca Raton – London - New York - Washington, D.C., 2004, str. 3, 33.
43. C.H. Walker, S.P. Hopkin, R.M. Sibly, D.B. Peakall, *Principles of Ecotoxicology*, 3rd ed., Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2006.
44. S.E. Jørgensen. *Ecotoxicology: derivation of Enciclopedia of Ecology*, Academic Press, Amsterdam, The Netherlands, 2010.
45. D.J. Hoffman, B.A. Rattner, G.A. Burton Jr, J. Cairns Jr. *Handbook of Ecotoxicology*, 2nd ed., Lewis Publishers, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2002.
46. M.C. Newman, M.A. Unger. *Fundamentals of Ecotoxicology*, 2nd ed., Lewis Publishers, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2003.
47. P.P. Callow. *Handbook of Ecotoxicology*, Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 1997.
48. J.F Duffus. *Environmental toxicology*, Ed.: Edward Arnold, London, UK, 1980.
49. W.G. Landis, M.H. Yu. *Introduction to environmental toxicology: impacts of chemical upon ecological systems*, Lewis Publishers, FL, USA, 1995.
50. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=45911> (1.5.2019.)
51. <https://docplayer.org/18822707-Wirkstoffe-effekte-paedagogische-hochschule-st-gallen-berthold-brecht-in-mutter-courage-und-ihre-kinder.html> (1.5.2019.)
52. F. Plavšić, Z. Lovrić, A. Wolf Čoporda, I.Z. Ježić Vidović, D. Čepelak Dodig, D. Gretić, S. Đurović. Siguran rad s kemikalijama, 2. dopunjeno izdanje, Hrvatski zavod za toksikologiju i antidoping i O-tisak d.o.o., Zagreb, 2014., str. 14.
53. F. Plavšić, Bojite li se otrova? Hrvatski zavod za toksikologiju, 2009., str. 10-12.
54. <https://www.quora.com/Can-your-skin-rebuild-collagen-after-a-chemical-burn> (4.5.2019.)
55. <https://www.krenizdravo.rtl.hr/zdravlje/crvene-oci> (4.5.2019.)
56. F.Valić, J. Mustajbegović, Okoliš i rak, u F. Valić i suradnici. *Zdravstvena ekologija, Medicinska naklada Zagreb*, 2001., str. 44.
57. J.M. Links, B.S. Schwartz, D. Simon, K. Bandeen-Roche, W. F. Stewart. Characterization of Toxicokinetics and Toxicodynamics with Linear Systems Theory: Application to Lead-Associated Cognitive Decline, *Environmental Health Perspectives* **109**, 4 (2001) 361-368.
58. A.G. Renwick. Toxicokinetics in *Fundamental Toxicology*, Eds.: J.H. Duffus, H.G.J Worth, The Royal Society of Chemistry, Norfolk, UK, 2006, str. 24-36.
59. T. Sofilić. *Ekotoksikologija*, Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet, Sisak, 2014.
60. <https://toxtutor.nlm.nih.gov/10-001.html> (4.5.2019.)
61. <http://toxlearn.nlm.nih.gov/htmlversion/module1.html> (4.5.2019.)
62. <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/11/commentary-ebola-virus-transmission-contact-and-aerosol-new-paradigm> (4.5.2019.)

63. M. Guarnieri, Jr. Outdoor air pollution and asthma, *The Lancet* **383**, 9928 (2014) 1581–1592.
64. <https://hr.play-azlab.com/zdorove/127280-piscevaritelnaya-sistema-organov-funkcii-i-stroenie.html> (4.5.2019.)
65. <https://www.organsofthebody.com/small-intestine/> (4.5.2019.)
66. <https://www.aroma-akademija.si/blog-2/> (4.5.2019.)
67. <http://www.onkologija.hr/melanom/> (4.5.2019.)
68. https://www.123rf.com/photo_103084641_stock-vector-types-of-injections-on-white-background-illustration.html (18.8.2019.)
69. <https://www.britannica.com/science/poison-biochemistry> (5.5.2019.)
70. D. Katalinić, A. Huskić. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2017. god., Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2018., str. 7.
71. T. Rhodes et al. Injecting drug use, risk behaviour and qualitative research in the time of AIDS, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2001, Italy, str. 16-19, www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index33992EN.html (5.5.2019.)
72. <https://toxtutor.nlm.nih.gov/11-002.html> (21.5.2019.)
73. <https://toxtutor.nlm.nih.gov/11-001.html#Two> (21.5.2019.)
74. <https://toxtutor.nlm.nih.gov/11-001.html#Four> (21.5.2019.)
75. <http://www.ilocis.org/documents/chpt33e.htm> (22.5.2019.)
76. M. Arandelović, J. Jovanović. *Medicina rada*, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, 2009., str. 96., 136-142
77. Z. Duraković. Hipersaturacija i otrovanje lijekovima, *Medicus* **14**, 2 (2005) 261 – 272.
78. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-93842-2_8 (27.5.2019.)
79. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/klinicka-farmakologija/farmakokinetika/metabolizam> (19.5.2019.)
80. <https://biophysics.sbg.ac.at/mexico/air-scan/voc-2.jpg> (29.5.2016)
81. <http://medicinski.lzmk.hr/nefron/> (24.5.2019.)
82. A. Rešić. Otrovanja u dječjoj dobi. *Paediatr. Croat.* **59**, 1 (2015) 169-175
83. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-bubrega-i-mokracnih-putova/zatajenje-bubrega/peritonealna-dijaliza> (24.5.2019.)
84. U.S. Food and Drug Administration Sec. 876.5870 Sorbent hemoperfusion system. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=876.5870> (24.5.2019.)
85. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/transfuzijska-medicina/terapijska-hemafereza> (24.5.2019.)
86. Istarska županija, Procjena rizika onečišćenja mora, Pula, 2012.
87. Food and Nutrition Board, US Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients; Washington, National Academies Press, USA, 1998.

88. R.E. Munn. Global environmental monitoring system (GEMS): action plan for phase I, International Council of Scientific Unions, Scientific Committee on Problems of the Environment, Toronto, Canada, 1973.
89. Ch. Wu. Report for California-China Environmental Health Training Program, Application of Biomonitoring in Risk Assessment, Division of Environmental and Occupational Disease Control, California Department of Public Health, CA, 2009.
90. Canadian Ministry of Health, Overview of the Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada, Ottawa, Ontario, 2010.
91. <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission-hbm-commission> (29.5.2019.)
92. M. Toyran, M. Kaymak, E. Vezir, K. Harmanc, A Kaya, T. Gini, G. Köse, C.N. Kocaba. Trace Element Levels in Children With Atopic Dermatitis, *J Investig Allergol Clin Immunol* **22**, 5 (2012) 341-344.
93. S. Omer Sheriff, D. Sultan Sheriff, A.M. Jarari, Plasma Zinc and Copper Levels In Children of Families with History of Cardio-vascular Disease, *Ibnosina J Med BS* **2**, 3 (2005) 125-128.
94. <http://www.who.int/ceh/capacity/biomarkers.pdf> (29.5.2019.)
95. N. Pawlas et al. Cadmium, Mercury and Lead in the blood of urban women In Croatia, The Czech Republic, Poland, Slovakia, Slovenia, Sweden, China, Ecuador and Morocco, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* **26**, 1 (2013) 1-15.
96. A. Miklavčič, A. Casetta, J. Snoj Tratnik, D. Mazej, M. Krsnik, M. Mariuz, K. Sofianou, Z. Špirić, F. Barbone, M. Horvat. Mercury, arsenic and selenium exposure levels in relation to fish consumption in the Mediterranean area *Environmental Research* **120** (2013) 7-17.
97. P. Heitland, H.D. Koster. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **20** (2006) 253-262.
98. J. Angerer, U. Ewers, M. Wilhelm. Human biomonitoring: State of the art, *Int. J. Hyg. Environ. Health* **210** (2007) 201-228.
99. F. Valent et al. Mercury Exposure and Child Neurodevelopment, *J Epidemiol*, **23**, 2 (2013) 146-152.
100. J. Choi, T. A. Mørck, A. Polcher, L. E. Knudsen, A. Joas. Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety EFSA supporting Publication 2015:EN724, European Food Safety Authority, 2015.
101. L.E. Knudsen, N. Hundebøll, D. F. Merlo. Introduction to Human Biomonitoring u Biomarkers and Human Biomonitoring, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2012.
102. A. Irnius, D. Speieiene, K. Pajenekovskyte, S. Tautkus, A. Kareiva. Rapid quantitative determination of metals in blood and liver by FAAS. *Chemija* **16**, 3-4 (2005) 29-33.

103. J.M. Harrington, D.J. Young, A.S. Essader, S.J. Sumne, K.L. Levine. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method. *Biol Trace Elem Res.* 160, 1 (2014) 132–142.
104. B. Krauthacker. Levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human milk and serum collected from lactating mothers in the Northern Adriatic area of Yugoslavia, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **46**, 6 (1991)797-802 .
105. B. Krauthacker, E. Reiner. Congener specific analysis of polychlorinated bophenyls (PCBs) in human blood serum from Croatia. *Croatica chemica acta.* 73, 1 (2000) 187-195.
106. B. Krauthacker, A. Votova-Raić, S. Herceg Romanić et al. Persistent Organochlorine Compounds in Human Milk Collected in Croatia Over Two Decades. *Arch Environ Contam Toxicol* 57 (2009) 616-622.
107. Biological markers in environmental health research. Committee on Biological Markers of the National Research Council, *Environ Health Perspect.* **74** (1987) 3–9.
108. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles, World Health Organization, Wammala, Finland, 1993.
109. D.B. Peakall. The role of biomarkers in environmental assessment (1). Introduction. *Ecotoxicology* **3**, 3 (1994) 157-160.
110. http://caat.jhsph.edu/publications/animal_alternatives/chapter3.html (30.5.2019.)
111. T. Jalušić Glunčić: Važnost razumijevanja parametra plućne funkcije kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. *Medicina fluminensis* **48**, 2 (2012) 179-185.
112. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/24300/Testovi-bronhoprovokacije.html#33011> (30.5.2019.)
113. <http://biologija.com.hr/modules/AMS/article.php?storyid=8110> (31.5.2019.)
114. K. Capak, N. Janev Holcer, P. Jeličić et al. Primjena biomonitoringa za procjenu izloženosti živi tijekom prenatalnog perioda u dvije Hrvatske regije uporabom standardizirane metodologije Svjetske zdravstvene organizacije, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2017.
115. R.E. Tuuri, L.M. Ryan, J. He, R.J. McCarter , J.L. Wright. Does emergency medical services transport for pediatric ingestion decrease time to activated charcoal?. *Prehosp Emerg Care* **13**, 3 (2009) 295-303.
116. G. Jurgens, L.C. Hoegberg, N.A. Graudal. The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* **85**, 5 (2009) 501-505.
117. F.D. Favin, W. Klein-Schwartz, G.M. Oderda, S.R. Rose. In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol.* **26**, 7 (1988) 443-450.
118. M. Novak. Akutno ugroženo dijete. U: D. Mardešić i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, 2016. str. 1017-4.
119. <https://www.britannica.com/science/antidote> (31.5.2019.)
120. N. A. Buckley, A.H. Dawson, D.N. Juurlink, G.K. Isbister. Who gets antidotes? choosing the chosen few, *Br J Clin Pharmacol.* 81, 3 (2016) 402–407.

121. https://www.poisons.ie/docs/Antidote_Booklet_2011.pdf (11.6.2019.)
122. R.C. Dart et al. Expert Consensus Guidelines for Antidote Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care. *Annals of Emergency Medicine* **71**, 3 (2018) 315-325.
123. Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju (NN br. 80/13, 137/13).
124. <http://hzzzs.hr/index.php/porefesionalne-bolesti-i-ozljede-na-radu/profesionalne-bolesti/profesionalne-bolesti-u-republici-hrvatskoj/> (3.6.2019.)
125. Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju (NN br. 80/13, 137/13).
126. Pravilnik o pravima, uvjetima i načinu ostvarivanja prava iz obveznog zdravstvenog osiguranja u slučaju ozljede na radu i profesionalne bolesti (NN br. 75/14, 154/14, 79/15, 139/15, 105/16, 40/17, 66/17, 109/17, 132/17).
127. Registar profesionalnih bolesti, Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu, Zagreb, 2018., str. 20.
128. https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=en (5.6.2019.)
129. <http://www.iloencyclopaedia.org/part-ix-21851/metals-chemical-properties-and-toxicity> (5.6.2019.)
130. Pravilnik o zaštiti radnika od izloženosti opasnim kemikalijama na radu, graničnim vrijednostima izloženosti i biološkim graničnim vrijednostima (NN br. 91/18).
131. <https://www.cas.org/support/documentation/chemical-substances> (6.6.2019.)
132. Pravilnik o registru postrojenja u kojima su prisutne opasne tvari i o očevidniku prijavljenih velikih nesreća (NN br. 139/14)
133. Toxicological Profile for Acrylonitrile. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Public Health Service, 1990. str. 2-4.
134. R.A. Woutersen. Toxicologic profile of acrylonitrile. *Scand J Work Environ Health*. **24**, 2 (1998) 5-9.
135. R. G. Robins, L.D. Jayaweera. Arsenic in Gold Processing, Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review. **9**, 1-4 (1992) 255-271.
136. M. Habuda-Stanić, M. Kuleš. Arsen u vodi za piće. *Kem. Ind.* **51**, 7-8 (2002) 337- 342.
137. Beryllium and Beryllium Compounds. Concise International Chemical Assessment Document 32. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2001, str. 9-12.
138. Z. Kovačić. Toksikologija. U D. Zečević i sur. *Sudska medicina i deontologija*. Zagreb. Medicinska naklada, 2004. str. 131-166.
139. S. Youakim. Carbon monoxide toxicity. *BC Medical Journal*. **59**, 9 (2017) 465-471.
140. D. Poplašen. Ugljični monoksid i posljedice izloženost. *Sigurnost* **58**, 1 (2016) 79 – 81.
141. <https://www.vasezdravlje.com/bolesti-i-stanja/ugljicni-monoksid-podmukli-ubojica> (28.9.2019.)
142. <https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg176.pdf> (12.6.2019.)
143. European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure. Limits for phosgene, SCOEL/SUM/004, 2011.

144. Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects, Concise International Chemical Assessment Document 61, World Health Organization, Geneva 2004. <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad61.pdf> (11.6.2019.)
145. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 2 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207604/pdf/Bookshelf_NBK207604.pdf (11.6.2019.)
146. I. Maloča, J. Macan, R. Turk, V.M. Varnai. Otrovanja plinovima u kućanstvu. Arh Hig Rada Toksikol **57** (2006) 469-475.
147. Toxicological review of hydrogen cyanide and cyanide salts. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), EPA/635/R-08/016F, U.S. Environmental Protection Agency, 2010, Washington, DC, USA, str. 3-16.
148. http://www.acutetox.eu/pdf_human_short/59-Potassium%20cyanide%20revised.pdf (11.6.2019.)
149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507796/> (11.6.2019.)
150. L. Bengtström, M. Salden, A.A. Stec, The role of isocyanates in fire toxicity. Fire Sci Rev 5, 4 (2016) 1-23.
151. J.E. Lockey. Isocyanates and human health: Multi-stakeholder information needs and research priorities. J Occup Environ Med. 57, 1 (2015) 44–51.
152. <https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/1702/guide-to-handling-isocyanates.pdf> (8.6.2019.)
153. A. Pronk et al. Dermal, inhalation, and internal exposure to 1,6-HDI and its oligomers in car body repair shop workers and industrial spray painters. Occup Environ Med. 63, 9 (2006) 624-631.
154. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/isocyanates/default.html> (8.6.2019.)
155. W. H. Schroeder, M. Dobson, D. M. Kane, N. D. Johnson. Toxic Trace Elements Associated with Airborne Particulate Matter: A Review, JAPCA, **37**, 11 (1987) 1267-1285.
156. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1361-kadmij> (13.6.2019.)
157. M. R. Rahimzadeh, Me. R. Rahimzadeh, S. Kazemi, A. Moghadamnia. Cadmium toxicity and treatment: An update. Caspian J Intern Med **8**, 3 (2017) 135-145.
158. Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA, 2012. str. 9-16.
159. Manikant Tripathi, Sudhir K. Upadhyay, Mandeep Kaur, Kuljeet Kaur. Toxicity Concerns of Hexavalent Chromium from Tannery Waste. Journal of Biotechnology and Bioengineering **2**, 2 (2018) 40-44.
160. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1409-hrom-i-njegova-jedlnjenja> (13.6.2019.)
161. G. Pavlović, S. Siketić, Kemijski aspekti ekotoksikologije žive i njezinih spojeva, Sigurnost **53**, 1 (2011) 17-28.
162. R. A. Bernhoft. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. Journal of Environmental and Public Health **2012** (2012) 1-10.

163. A. A. Francis and C. Forsyth. Toxicity Summary for Manganese. Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program. Health Sciences Research Division, Oak Ridge, Tennessee, 1995, str. 1-11.
164. S. L. O'Neal, W. Zheng. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* **2**, 3 (2015) 315–328.
165. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Committee on Acute Exposure Guideline Levels; Committee on Toxicology; Board on Environmental Studies and Toxicology; Division on Earth and Life Studies; National Research Council. National Academies Press Volume 14, Washington, USA, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201482/> (9.7.2019.).
166. Assessment of Exposure-Response Functions for Rocket-Emission Toxicants. National Research Council (US) Subcommittee on Rocket-Emission Toxicants. National Academies Press Washington, USA, 1998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230446/> (9.7.2019.)
167. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1417-nitrozni-gasovi> (7.9.2019.)
168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230446/> (7.9.2019.)
169. <https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg126.pdf> (8.9.2019.)
170. R. Steven Tharratt. Ammonia u: K.R. Olson. Poisoning & Drug Overdose, 6e, Section II. Specific Poisons and Drugs: Diagnosis and Treatment. San Francisco, California, 2011. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=391#42069817> (8.9.2019.)
171. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp15-c2.pdf> (8.9.2019.)
172. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1363-nikal--kositar> (8.9.2019.)
173. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/hr/12-nacina/duhan/598-duhan-okvir/2615-tablica-2-neke-od-tvari-kancerogenih-za-ljude-koje-su-utvrđene-u-duhanskom-dimu> (8.9.2019.)
174. Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ i o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2006 (SL L 353, 31.12.2008., str. 1.).
175. European Parliament and Council Directive 94/27/EC of 30 June 1994 amending for the 12th time Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (Official Journal of the European Communities No L 188/1, 22.7.1994).
176. Commission Directive 2004/96/EC of 27 September 2004 amending Council Directive 76/769/EEC as regards restrictions on the marketing and use of nickel for piercing post assemblies for the purpose of adapting its Annex I to technical progress (Official Journal of the European Union L 301/51, 28.9.2004).
177. Direktiva Komisije br. 2014/84/EU od 30. lipnja 2014. o izmjeni Dodatka A Prilogu II. Direktivi 2009/48/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o sigurnosti igračkaka koja se odnosi na nikal. (SL L 192, 1.7.2014., str. 49).
178. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/p/spojevi.html> (11.7.2019.)

179. <https://www.lenntech.com/periodic/elements/p.htm> (11.7.2019.)
180. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1399-fosfor> (11.7.2019.)
181. M. Sh. Razzaque. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin Sci (Lond)*. **120**, 3 (2011) 91–97.
182. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1358-olovo> (11.7.2019.)
183. Z. Duraković, B. Labar. Hematološke promjene kao posljedice otrovanja. *Medix*, god. IX, 50 (2003) 83-87.
184. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1358-olovo> (11.7.2019.)
185. V. Nešić, N. Torbica, S. Đorđević, K. Denić, B. Rusić, V. Kilibarda. Trovanje olovom prilikom rekonstrukcije mosta – Prikaz slučajeva. *MD-Medical Data* **5**, 2 (2013) 193-198.
186. J. Quarterman, K. Kostial, Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 5th Edition, Eds.: W. Mertz, Orlando, Florida, USA, 1986, str. 294-337.
187. S. Morais, F. Garcia e Costa, M. de Lourdes Pereira, Heavy Metals and Human Health, Environmental Health – Emerging Issues and Practice, <https://www.intechopen.com/books/environmental-health-emerging-issues-and-practice/heavy-metals-and-human-health> (11.7.2019.)
188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430915/pdf/shaw-2-355.pdf> (13.7.2019.)
189. <https://www.nap.edu/read/12770/chapter/14#394> (13.7.2019.)
190. G. Leonardos, D. Kendall, N. Barnard. Odor Threshold Determinations Of 53 Odorant Chemicals, *Journal of the Air Pollution Control Association*, **16**, 2 (1969) 91-95.
191. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tfacts116.pdf> (13.7.2019.)
192. X. Pan. Sulfur Oxides u Sources, Exposures and Health Effects u: *Encyclopedia of Environmental*. Ed.: J.O. Niragu. Elsevier Science, USA, 2011, str. 290-296.
193. Toxicological Profile For Sulfur Trioxide And Sulfuric Acid. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology/Toxicology Information Branch. Atlanta, Georgia. USA, 1998., str 4-8. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp117-c1-b.pdf> (13.7.2019.)
194. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp117.pdf> (14.7.2019.)
195. <https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg82.pdf> (14.7.2019.)
196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214898/> (14.7.2019.)
197. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/carbon-disulfide> (14.7.2019.)
198. Air Quality Guidelines - Second Edition, Chapter 5.4 Carbon disulfide, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000. str. 1-8. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/123058/AQG2ndEd_5_4carbdisulfide.PDF (14.7.2019.)
199. Hydrogen Sulfide: Human health aspects, Concise International Chemical Assessment Document 53, World Health Organization, Geneva, 2003, str. 5-12. <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad53.pdf> (14.6.2019.)
200. Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide and Carbonyl Sulfide. U.S. Department of Health And Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA, 2016, str. 1-6.

201. <https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg114.pdf> (20.7.2019.)
202. H. Kfir, S. Rimbrot, A. Markel. Toxic effects of hydrogen sulfide: experience with three simultaneous patients. *QJM: An International Journal of Medicine*, **108**, 12 (2015) 977-978.
203. T. L. Guidotti. Hydrogen Sulfide: Advances in Understanding Human Toxicity. *Int J Toxicol*. **29**, 6 (2010) 569-581.
204. <https://ohsonline.com/Articles/2007/10/Human-Health-Effects-from-Exposure-to-LowLevel-Concentrations-of-Hydrogen-Sulfide.aspx?Page=2> (20.7.2019.)
205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208170/> (20.7.2019.)
206. <https://www.osha.gov/SLTC/hydrogensulfide/hazards.html> (20.7.2019.)
207. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-114.pdf> (20.7.2019.)
208. J. Jiang, A. Chan, S. Aliet et al. Hydrogen Sulfide - Mechanisms of Toxicity and Development of an Antidote. *Scientific Reports*, 2016, str. 1 - 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753484/pdf/srep20831.pdf> (14.7.2019.)
209. Toxicological Profile for Vanadium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA, 2012, str. 11-15.
210. B.V. Venkataraman, S. Sudha S. Vanadium Toxicity. *Asian J. Exp. Sci.* **19**, 2 (2005) 117-134.
211. Air Quality Guidelines - Second Edition, Chapter 6.12 - Vanadium, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000, str. 1-17.
212. Toxicological Profile for Chlorine. U.S. Department of Health And Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA, 2010, str. 1-9.
213. Bromine Toxicological Overview, Toxicology Department CRCE, London, UK, 2009, str. 2-10.
214. A Review of the Toxicity and Environmental Behaviour of Bromine in Air. Environment Agency, Bristol, UK, 2005, str. 12-16.
215. <https://www.pdo.co.om/hseforcontractors/Health/Documents/HRAs/ODOR%20THRESHOLDS.pdf> (22.7.2019.)
216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208163/> (22.7.2019.)
217. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00022470.1969.10466465> (22.7.2019.)
218. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1407-brom-i-njegova-jedinjenja> (23.7.2019.)
219. https://oag.ca.gov/sites/all/files/agweb/pdfs/cci/safety/iodine_hazards.pdf (25.7.2019.)
220. Toxicological Profile for Iodine. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA, 2004, str. 4-28.
221. Iodine and Inorganic Iodides: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document 72. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2009, str. 14-16.
222. https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/fluoride.pdf (25.7.2019.)

223. Pravilnik o parametrima sukladnosti, metodama analize, monitoringu i planovima sigurnosti vode za ljudsku potrošnju te načinu vođenja registra pravnih osoba koje obavljaju djelatnost javne vodoopskrbe, NN br. 125/17.
224. <https://www.solvay.us/en/binaries/PSS-Fluorosilicic-Acid-164345.pdf> (25.7.2019.)
225. <http://www.chemicaland21.com/industrialchem/inorganic/FLUOROSILICIC%20ACID.htm> (25.7.2019.)
226. http://www.enviro.ie/wp-content/uploads/2018/05/Hexafluorosilicic-Acid-as-an-ingredient-in-Fluoridation-of-Drinking-Water_WAUGH_2012.pdf (25.7.2019.)
227. Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride and Fluorine. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA, 2003, str. 17-31.
228. V. Dhar V, M. Bhatnagar. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res.* **20**, 3 (2009) 350-355.
229. S. Del Piero. Fluoride toxicity. *Environ Toxicol Chem.* **32**, 6 (2013) 1215-1215.
230. D. Pratap, D. Singh. Impact of Fluoride on Environment & Human Health. *Pratibha: International Journal of Science, Spirituality, Business and Technology (IJSSBT).* **1**, 2 (2013) 56-61.
231. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=42761> (23.9.2019.)
232. <https://soils.ifas.ufl.edu/lqma/SEED/SWS6262/pdf/Manahan-92.pdf> (23.9-2019.)
233. G. D. Ritchie, K. R. Still, W. K. Alexander, et al. A review of the neurotoxicity risk of selected hydrocarbon fuels, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **4**, 3 (2001) 223-312.
234. R. P. Pohanish. *Sittig's handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*, 6th Edition, Elsevier's Science & Technology, Amsterdam – Boston - Heidelberg – London, 2012.
235. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1371-opojni-plinovi-narkotici-ili-anestetic> (23.9-2019.)
236. Chemical profile: Methyl chloride. Chemical marketing reporter, Concise International Chemical Assessment Document 28, World Health Organization Geneva, 2000.
237. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=64720> (23.9-2019.)
238. Chemical profile: Chloroform. Chemical marketing reporter, Concise International Chemical Assessment Document 58, World Health Organization Geneva, 2004.
239. R.O. Recknagel, E.A. Glende Jr, J.A. Dolak, R.L. Waller. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Ther.* **43**, 1 (1989) 139-54.
240. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=40381> (24.9.2019.)
241. J.V. Ashurst, T.M. Nappe. Methanol Toxicity. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482121/> (24.9.2019.)
242. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1416-metil-alkohol> (24.9.2019.)
243. <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B31.II.20.2.4.> (24.9.2019.)

244. J.V. Ashurst, T.M. Nappe. Isopropanol Toxicity. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493181/> (24.9.2019.)
245. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+48> (24.9.2019.)
246. J. Patočka, K. Kuca. Toxicity of Aliphatic Saturated Alcohols. *Mil. Med. Sci. Lett.* **81**, 4 (2012) 142-163.
247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537009/> (26.9.2019.)
248. R.D. Cox. Ethylene Glycol Toxicity. *Military Medicine*, **169** (2004) 660-663
249. K.H. Kim KH, D.J. Schaller. Nitroglycerin. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482382/> (27.9.2019.)
250. <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/55630.html> (27.9.2019.)
251. <https://sepia2.unil.ch/pharmacology/index.php?id=86> (27.9.2019.)
252. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb6029e0013> (28.9.2019.)
253. L. Romanelli, M. Evandri. Permitted Daily Exposure for Diisopropyl Ether as a Residual Solvent in Pharmaceuticals. *Toxicol. Res.* **34**, 2 (2018) 111-125.
254. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+624> (28.9.2019.)
255. <http://datasheets.scbt.com/sc-239760.pdf> (28.9.2019.)
256. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=31319> (28.9.2019.)
257. <https://rais.ornl.gov/tox/profiles/acetone.html#t2> (29.9.2019.)
258. Toxicological Review of Acetone. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), NCEA-S-1093, U.S. Environmental Protection Agency, New York, USA, 2001.
259. http://www.webmedcentral.com/article_view/2008 (29.9.2019.)
260. Toxicological review of methyl ethyl ketone, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) , NCEA-S-1399 , U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC , USA, 2003.
261. D. Kipčić. Pesticidi. U Đ. Vasić-Rački, K. Galić, F. Delaš et al. *Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani*. Hrvatska Agencija za hranu, Osijek, 2010, str. 83 -111.
262. H.I. Zeligler. *Human Toxicology of Chemical Mixtures*. 2nd Edition, Elsevier, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, UK, 2011.
263. <https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg154.pdf> (30.9.2019.)
264. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=30443> (1.10.2019.)
265. <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/FormicAcid.pdf> (1.10.2019.)
266. Benzoic acid and sodium benzoate. Concise International Chemical Assessment Document 26. World Health Organization Geneva, 2000.
267. <https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=216&tid=39> (2.10.2019.)
268. H. Talić, E. Nezirević. Problem formaldehida u proizvodima od drveta. Zbornik radova 11th International Scientific Conference on Production Engineering

- Development and modernization of production/Hodžić, Atif; Omer, Salah e.; Hodžić, Damir, 4-7.10. Sarajevo, BiH, 2017., str. 211-216.
269. <https://brumer.com/paper/nitroethane> (2.10.2019.)
270. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+105> (3.10.2019.)
271. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc138.htm#SectionNumber:1.2> (3.10.2019.)
272. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+1134> (3.10.2019.)
273. D. Poplašen. Aromatski ugljikovodici – izloženost i utjecaj na zdravlje. Sigurnost **57**, 1 (2015) 65 – 67.
274. <http://www.vasdoktor.com/medicina-rada/1371-opojni-plinovi-narkotici-ili-anestetici> (4.10.2019.)
275. Ivana Brčić. izloženost aromatskim ugljikovodicima . Arh Hig Rada Toksikol **55** (2004) 291-300.
276. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/toluene.pdf> (4.10.2019.)
277. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+131> (4.10.2019.)
278. <http://www.intox.org/databank/documents/chemical/toluene/ehc52.htm> (4.10.2019)
279. <http://www.npi.gov.au/resource/xylenes-individual-or-mixed-isomers> (5.10.2019)
280. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71-c1.pdf> (5.10.2019.)
281. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/xylenes.pdf> (5.10.2019.)
282. Naphthalene, 1-Methylnaphthalene, and 2-Methylnaphthalene. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR Agency for toxic substances and disease registry, 2005. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp67-c1-b.pdf> (4.10.2019.)
283. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/naphthalene.pdf> (5.10.2019.)
284. J C Wakefield. Naphthalene Toxicological overview. Health Protection Agency, United Kingdom, UK, 2007.
285. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/styrene> (9.10.2019.)
286. T. Dutkevich, G. Tyras. A study of the ability of styrene to be adsorbed through the human skin. Gig Tr Prof Zabol. **12**, 4 (1968) 35-39.
287. <https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph15.pdf> (9.10.2019.)
288. Hydrocarbons, Halogenated Aromatic. International Labour Organization (ILO). Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 2011.
289. <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=487&tid=87> (11.10.2019.)
290. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/chlorobenzene.pdf> (11.10.2019.)

291. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+368> (11.10.2019.)
292. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/benzyl-chloride.pdf> (11.10.2019.)
293. <https://www.epa.gov/pcbs/learn-about-polychlorinated-biphenyls-pcbs> (11.10.2019.)
294. <https://www.greenfacts.org/en/pcbs/1-2/4-human-body.htm> (11.10.2019.)
295. Phenols and Phenolic Compounds. International Labour Organization (ILO). Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 2011.
296. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+250> (12.10.2019.)
297. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp34-c2.pdf> (12.10.2019.)
298. Pentachlorophenol. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR Agency for toxic substances and disease registry, 2001.
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp51-c1-b.pdf> (12.10.2019.)
299. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Naphthol> (12.10.2019.)
300. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8663> (13.10.2019.)
301. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+6812> (13.10.2019.)
302. Marzulli, Maibach's Dermatotoxicology. 7th Edition, Eds. K. P. Wilhelm, H. Zhai, H. I. Maibach., Taylor and Francis Group, London – New York, 2008, pp 182.
303. <https://berufskrankheit.de/1310-2.htm> (14.10.2019.)
304. Z. Knežević, M. Sedak, M. Đokić, D. Vratarić. Dioksini u hranidbenom lancu. Meso, **13**, 3 (2011) 175-178.
305. S. Babić, Deterdženti, Interna skripta, Fakultet Kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2015.
306. Prijedlog Odluke Vijeća o stajalištu koje treba donijeti, u ime Europske unije, na osmom zasjedanju Konferencije stranaka Stockholmske konvencije o postojećim organskim onečišćujućim tvarima u pogledu prijedloga za izmjene priloga A i C Europska Komisija, Bruxelles, 17.3.2017. COM(2017) 132 final 2017/0058/NLE
307. US Environmental Protection Agency, Technical Fact Sheet – Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoic Acid (PFOA) November 2017.
308. B. Uhlik. Požarno opasne, toksične i reaktivne tvari, Anilin. Kem. Ind. **61**, 2 (2012) A1169 - A1171.
309. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/quinone.pdf> (15.10.2019.)
310. B. Uhlik. Požarno opasne, toksične i reaktivne tvari, o-Toluidin. Kem. Ind. **57**, 2 (2008) A993 - A996.
311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304426/> (16.10.2019.)
312. <https://www.bode-science-center.com/center/glossary/alkylamines.html> (17.10.2019.)

313. <https://bbzblog.wordpress.com/2013/11/08/what-is-diethylamine-used-for/> (17.10.2019.)
314. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+524> (17.10.2019.)
315. https://www.who.int/ipcs/publications/ehc/230_part_I.pdf?ua=1 (18.10.2019.)
316. Public Health Statement 2,4,6-Trinitrotoluene. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR Agency for toxic substances and disease registry. 1995. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp81-c1-b.pdf> (18.10.2019.)
317. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/2-4-dinitrophenol.pdf> (21.10.2019.)
318. Public Health Statement Dinitrocresols. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR Agency for toxic substances and disease registry. 1995. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp63-c1-b.pdf> (21.10.2019.)
319. <https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=218> (21.10.2019.)
320. S. Sundar, J. Chakravarty. Antimony Toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **7** (2010) 4267-4277.
321. R.G. Cooper, A.P. Harrison. The exposure to and health effects of antimony. *Indian J Occup Environ Med.* **13**,1 (2009)3–10.
322. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+537> (23.10.2019.)
323. D. Ražić, M. Bratinčević, P. Tomljenović. Zdravstveni učinci organskih otapala na ljudski organizam. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo.* **2**, 8 (2006) 1-3.
324. <http://base.safework.ru/iloenc> (23.10.2019.)
325. <https://epodravina.hr/polineuropatija-upalne-degenerativne-promjene-perifernih-zivaca/> (23.10.2019.)
326. List of occupational diseases (revised 2010). Identification and recognition of occupational diseases: Criteria for incorporating diseases in the ILO list of occupational diseases. (Occupational Safety and Health Series, No. 74). International Labour Office, Geneva, Switzerland, 2010. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000033ssx-att/2r98520000033sz1.pdf> (3.11.2019.)

7. POPIS OZNAKA, KRATICA I POKRATA

- ADI – prihvatljivi dnevni unos (engl. *Acceptable Daily Intake*)
- ATE – procijenjena vrijednost akutne toksičnosti (engl. *Acute Toxicity Estimate*)
- AUC – površina ispod vremenske krivulje plazmatske koncentracije (engl. *Area Under Curve*)
- CAS broj – identifikacijski broj kemijske tvari (engl. *Chemical Abstracts Service*)
- CKO – Centar za kontrolu otrovanja
- COHb – karboksihemoglobin
- CLP Uredba – Uredba 1272/2008/EZ (engl. *Classification, Labeling and Packaging*)
- DALY – godine života prilagođenih nesposobnosti (engl. *Disability Adjusted Life Years*)
- DDD – dikordifenildikloretan
- DDE – dikordifenildikloretilen
- DDT – dikordifeniltrikloretan
- DNK – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic acid*)
- EC broj – ili EZ broj je službeni broj tvari u Europskoj uniji koji služi u regulatorne svrhe (engl. *European Community number*)
- EEA – Europska agencija za okoliš (engl. *European Environmental Agency*)
- EINECS broj – službeni broj postojeće kemijske tvari u EU (engl. *European Inventory of Existing Commercial chemical Substances*)
- EGDN – etilen glikol dinitrat ili dinitroglikol
- ELINCS broj – službeni broj tvari sa liste kemijskih tvari u EU (engl. *European List of Notified Commercial Chemical Substances*)
- EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *The European Medicines Agency*)
- EODS – Europska statistika za profesionalne bolesti (engl. *European Occupational Diseases Statistics*)
- EPA – Američka Agencija za zaštitu okoliša (engl. *Environmental Protection Agency*)
- F – bioraspoloživost
- FDA – Američka Uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)
- FODS – Europska statistika za profesionalne bolesti (engl. *European Occupational Diseases Statistics*)
- GST – glutation – S – transferaza
- GVI – granična vrijednost izloženosti
- HBM – humani biomonitoring
- HBO – hiperbarična oksigenacija
- HDI – heksametilen diizocijanat
- HP – hemoperfuzija

- HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo
- HZZZSR – Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu
- IARC – međunarodna Agencija za istraživanje raka (engl. *Internatioanl Agency for Research on Cancer*)
- KGVI – kratkotrajna granična vrijednost izloženosti
- LD – letalna doza (engl. *lethal dose*)
- LD₅₀ – doza uz koju će pri jednokratnoj primjeni uginuti 50% ispitivanih životinja (engl. *Lethal dose for 50% of tested organisms*)
- LC – letalna koncentracija (engl. *lethal concentration*)
- LC₇₅ – koncentracija uz koju će pri jednokratnoj primjeni uginuti 75% ispitivanih životinja (engl. *Lethal concentration for 75% of tested organisms*)
- LOEL – najniža izmjerena doza s učinkom (engl. *Lowest Observed Effect Level*)
- MDDD – maksimalna dopuštena dnevna doza
- MDI – metilen bifenil izocijanat
- MDK – maksimalna dopuštena koncentracija (npr. u vodi)
- MIC – metil izocijanat
- MKB -10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (10. revizija)
- MMT – metilciklopentadienil manganov trikarbonil
- N – acetiltransferaza (NAT 1,2)
- NDI – naftalen 1,5 – diizocijanat
- NOEL – najviša doza bez učinka (engl. *No Observed Effect Level*)
- O – opseg distribucije
- OBM – okolišni biomonitoring
- OHSA – Američka Uprava za sigurnost i zdravlje na radu (engl. *Occupational Safety and Health Administration*)
- P – posljedica
- PAU – policiklički aromatski ugljikovodici
- PCB – poliklorirani bifenili
- PCDD – poliklorirani dibenzo-*p*-dioksini
- PCDF – poliklorirani dibenzofurani
- PCDD/F – poliklorirani dibenzo-*p*-dioksini i poliklorirani dibenzofurani
- PFOA – perfluoroktanska kiselina
- PFOS – perfluoroktan sulfonska kiselina i njezine soli
- POPs – postojeće organske onečišćujuće tvari (engl. *Persistent Organic Pollutants*)
- R – rizik
- SD – sentinel doza (engl. *sentinel dose*)
- STL – sigurnosno tehnički listopad
- T_{1/2} ili t_{1/2} – vrijeme poluraspada ili poluživot (poluvijek)
- TCDD – 2, 3, 7, 8-tetraklordibenzo-*p*-dioksin

- TD – toksična doza (engl. *toxic dose*)
- TDI – toluen diizocijanat
- UN brojevi – identifikacijski brojevi opasnih tvari i predmeta u međunarodnom prometu (engl. *United Nations numbers*)
- V – vjerojatnost
- V_D – volumen distribucije
- WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)