



Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

SERIJA DOKUMENATA DOBRE PRAKSE U PODRUČJU ZAŠTITE ZDRAVLJA I
SIGURNOSTI NA RADU

Praktična smjernica za rad s karcinogenim i mutagenim tvarima



Lipanj, 2012



Ova je smjernica
izrađena uz potporu
Twinning projekta EU

Sadržaj

Uvod	1
1 Zakonske osnove	2
Hrvatski propisi.....	2
Europske direktive.....	2
2 Definicije i klasifikacije mutagena i karcinogena.....	3
2.1 Osnovni principi genetike.....	3
2.2 Mutageni	5
2.3 Karcinogeni.....	6
2.3.1 Klasifikacija karcinogena	6
EU klasifikacija	6
GHS klasifikacija.....	6
IARC klasifikacija	7
2.3.2 Karcinogeneza	7
2.4 Metode za procjenu karcinogenog i mutagenog potencijala	10
<i>In vitro</i> testovi.....	11
Istraživanja na životinjama	11
Epidemiološke studije	12
Analiza strukturalne sličnosti agensa s već poznatim karcinogenom	13
3 Zaštita radnika od rizika izloženosti karcinogenima i mutagenima na radnom mjestu.....	13
3.1. Procjena rizika na radnom mjestu.....	14
3.2. Zamjena i smanjenje karcinogenog i mutagenog agensa	14
3.3. Preventivne mjere za smanjenje rizika	14
3.4. Nadziranje izloženosti	15
3.5. Označavanje opasnih zona i obilježavanje tvari.....	16
3.6. Obavješćavanje nadležnog tijela	17
4 Zdravstveni nadzor	18
Ciljni organi za određene karcinogene.....	19
4.4.1 Zloćudni tumor pluća	21
4.4.2 Maligni mezoteliom.....	22
4.4.3 Zloćudni tumor nosne šupljine	23
4.4.4 Zloćudni tumor grkljana	24
4.4.5 Zloćudni tumor mokraćnog mjehura	25
4.4.6 Angiosarkom jetre	26
4.4.7 Zloćudni tumor kože.....	27
4.4.8 Hematološki zloćudni tumor	28
4.4.9 Drugi zloćudni tumori.....	28
Zdravstveni nadzor radnika	29
4.2.1 Uloga testova kromosomskih nepravilnosti.....	30
4.5. Zdravstveni pregledi	30
4.5.1 Medicinski pregledi radnika izloženih karcinogenima	31
5 Literatura i izvori informacija:	34

Uvod

Posljednih 100 godina znanstvena zajednica se bavi pitanjem karcinogeneze kao posljedice izlaganja određenim tvarima na radnom mjestu. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) osnovala je 1971. godine Međunarodnu agenciju za istraživanje raka (IARC) koja je od tada procijenila karcinogeni učinak više od 1000 agenasa¹.

Mnogi fizički, kemijski i biološki faktori koji se nalaze u životnom i radnom okolišu imaju karcinogene i mutagene učinke, ali genetska predispozicija, životne navike i prisutnost takvih tvari u radnom okolišu mogu uvelike pridonijeti pokretanju štetnih procesa u ljudskom tijelu poput inicijacije, promocije i progresije koje dovode do nastanka neoplastičnih bolesti s ozbiljnim posljedicama na ljudsko zdravlje.

Naše se tijelo sastoji od otprilike 100 trilijuna stanica. Svaka stanica s jezgrom nosi genetski materijal. Somatske stanice imaju 46 kromosoma s otprilike 23.000 gena dok zametne stanice imaju 23 kromosoma. Geni su molekularne nasljedne jedinice koji nose šifru za polipeptide te na taj način kontroliraju stanični rast, funkciju i diferencijaciju.

Mnoga su tkiva i organi u našem tijelu u stalnom procesu obnavljanja. Taj se proces prvenstveno odvija putem zamjene starih i oštećenih stanica sa novima. Mutacije koje se dešavaju u tom procesu obnavljanja mogu dovesti do nastanka maligne bolesti – raka. Nadalje, spontane mutacije ili postojanje nasljednih devijacija određenih stanica sa stjecanjem prednosti nad ostalim stanicama, bilo u stopi rasta ili preživljavanja, te stvaranje novih mutacija, može značajno povećati vjerojatnost pojave autonomnog rasta tih stanica, što je obilježje raka.

Izloženost karcinogenim i mutagenim tvarima može dovesti do oštećenja stanice i/ili do procesa koji mogu rezultirati malignom transformacijom te potencijalno neoplastičnim rastom i razvojem raka. Iako je spoznaja o tim procesima narasla posljednjih godina, sami mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni.

Kako bi spriječili štetne učinke karcinogenih i mutagenih agenasa na ljudsko zdravlje, potrebno je utvrditi njihovu prisutnost na radnom mjestu i poduzeti odgovarajuće mjere zaštite. Prevencija i rano otkrivanje tih agenasa najvažniji su faktori u smanjivanju učestalosti i posljedica njihovih učinaka.

Iako se za neke agense sigurna doza ne može definirati, podaci o izravnim i neizravnim učincima nekih mutagena i karcinogena mogu upućivati na kritične razine izloženosti koje se moraju prekoračiti kako bi se izazvali štetni učinci na zdravlje. Upravo ta činjenica može poslužiti kao ishodište za poduzimanje daljnjih mjera zaštite na radnom mjestu.

Neki od uvjeta za izradu smjernica iz područja zaštite na radu sa karcinogenim i mutagenim tvarima su:

- 1) Identifikacija ciljnih organa koji mogu biti zahvaćeni djelovanjem pojedinih agenasa i njihov učinak na razini organizma
- 2) Identifikacija najprikladnijeg (osjetljivog) biomarkera za procjenu izloženosti pojedinim agensima
- 3) Definiranje praga osjetljivosti genoma, ukoliko je moguće

Ova je smjernica namijenjena stručnjacima iz različitih područja zaštite zdravlja i sigurnosti na radu (inženjerima zaštite na radu, specijalistima medicine rada). Ova se smjernica dijelom može koristiti u svrhu izrade informativnog materijala za radnike izložene karcinogenim i mutagenim agensima na radnom mjestu.

Cilj je ove smjernice:

- objasniti pojmove karcinogenih i mutagenih agenasa, faktora rizika po zdravlje kod izloženosti tim tvarima, te upozoriti o mogućim opasnostima i rizicima izloženosti,

¹ Kako bi se obuhvatila sva opasna stanja i tvari kao što su kemikalije, smjese kemikalija, para, čestica, fizičkih stanja, biološki materijali ili organizmi koristimo opći izraz „agens“

- objasniti postupke i preventivne mjere koje je potrebno poduzeti kako bi se smanjila njihova razina u radnom prostoru, a time i rizik po zdravlje radnika.

1 Zakonske osnove

Hrvatski propisi

U hrvatskom zakonodavstvu rad s karcinogenim i mutagenim tvarima određen je slijedećim propisima:

- Zakon o zaštiti na radu (NN 59/96, 114/03, 100/04, 86/08, 116/08, 75/09, 143/12) određuje obveze poslodavca u provedbi mjera zaštite na radu sa ciljem poboljšanja zaštite zdravlja i sigurnosti radnika u smislu prevencije ili smanjenja ozljeda na radu i profesionalnih bolesti
- Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima (NN 40/07) obvezuje poslodavca da procijeni rizik, zamijeni karcinogene i/ili mutagene tvari, smanji izloženost radnika, i, informira, obuča i savjetuje radnike, prati zdravstveno stanje radnika, vodi evidenciju izloženih radnika i izvješćuje nadležno tijelo
- Pravilnik o ispunjavanju sigurnosno tehničkog lista (NN 39/09, 74/11) propisuje način ispunjavanja sigurnosno tehničkog lista i koje podatke mora sadržavati uključujući i karcinogene i/ili mutagene tvari
- Pravilnik o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološkim graničnim vrijednostima (NN 13/09) definira koje su od opasnih tvari karcinogene i mutagene, njihovu kategoriju te granične vrijednosti izloženosti koje mogu biti prisutne u radnom okolišu. mutagena i karcinogena

U hrvatskom zakonodavstvu također postoje i drugi propisi koji definiraju rad s drugim karcinogenima i/ili mutagenima kao što su na primjer azbest i ionizirajuće zračenje.. Ti propisi navedeni su na internetskoj stranici Hrvatskog zavoda za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu (www.hzzzsr.hr).

Europske direktive

Karcinogene i mutagene agense definira Direktiva 2004/37/EC koja je pročišćena verzija Direktiva 90/394/EEC, 97/42/EC i 1999/38/EC, a određuje minimalne zahtjeve vezane uz sigurnost i zaštitu zdravlja radnika zbog izloženosti karcinogenim i mutagenim tvarima na radnom mjestu uključujući i prevenciju od tih opasnosti te granične vrijednosti izloženosti.

Direktiva 2004/37/EC također određuje da zemlje članice moraju utvrditi postupke za obavljanje odgovarajućeg zdravstvenog nadzora radnika na način da će se svaki radnik redovito pregledavati, ukoliko se ukaže potrebnim, prije i nakon izlaganja u redovitim intervalima.

Ta rješenja moraju biti takva da je moguće izravno primijeniti osobne i profesionalne higijenske mjere.

Treba spomenuti još i Direktivu 91/322/EC o indikativnim graničnim vrijednostima izloženosti kemijskim, fizikalnim i biološkim agensima pri radu u svrhu zaštite radnika od rizika izloženosti kemijskim, biološkim i fizikalnim agensima, te pripadajuću Direktivu 2000/39/EZ o utvrđivanju prvog popisa indikativnih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti u provedbi Direktive 98/24/EZ o zaštiti zdravlja i sigurnosti radnika na radu od rizika povezanih s kemijskim sredstvima, zatim Direktivu 2006/15/EZ o utvrđivanju drugog popisa indikativnih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti u provedbi Direktive Vijeća 98/24/EZ i o izmjeni direktiva 91/322/EEZ i 2000/39/EZ i Direktivu 2009/161/EU o utvrđivanju trećeg popisa indikativnih

graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti u provedbi Direktive 98/24/EZ i izmjeni Direktive 2000/39/EZ. Popisi su napravljeni prema preporukama SCOELa. Spomenimo i Direktivu 67/548/EEZ koja govori o usklađivanju zakona, propisa i upravnih odredbi koje se odnose na klasifikaciju, pakiranje i označavanje opasnih tvari i sva njena usklađivanja tehničkom napretku.

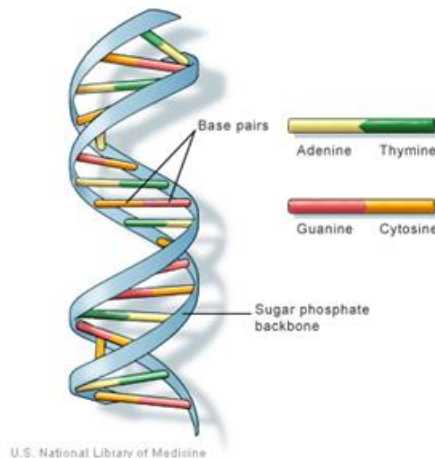
2 Definicije i klasifikacije mutagena i karcinogena

2.1 Osnovni principi genetike

U svrhu boljeg razumijevanja procesa karcinogenog i mutagenog djelovanja, u ovom poglavlju bit će ukratko opisani osnovni pojmovi iz područja biologije.

Deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid - DNA) je osnovna molekula odgovorna za prijenos nasljednog materijala i osobina živih bića na način da se za vrijeme diobe stanice umnaža (replicira) i prenosi potomcima. Sastoji se od dvije makromolekule, jednolančane DNA molekule koje su omotane jedna oko druge formirajući tako dvostruku zavojnicu (slika 1). Svaki se lanac DNA sastoji od nukleotida.

Nukleotidi su složene organske jedinice koje se sastoje od dušične baze (adenin, gvanin, citozin ili timin), šećera (deoksiriboza) i kiseline (fosfatna kiselina).



Slika 1. DNA dvostruka zavojnica

Kromosomi su nitaste strukture koje se sastoje od DNA. Stanica ljudskog organizma sadrži 46 kromosoma, 44 autosomna kromosoma o kojima ovise sve karakteristike osim spola i jedan par spolnih kromosoma o kojima ovisi spol. DNA sadrži kompletnu genetsku informaciju koja određuje strukturu i funkciju organizma.

Gen predstavlja osnovnu jedinicu nasljednog materijala spremnog u DNA molekulu koja se sastoji od niza nukleotida s kodiranom informacijom. Svaki se gen nalazi na određenom, njemu specifičnom mjestu na kromosomu.

Genetski kod je osobni jedinstveni genetski zapis nastao začećem i sam je po sebi nepromijenljiv.

Međutim, zbog utjecaja vanjskih faktora nasljedni materijal se može promijeniti. Stanični mehanizmi oporavka najčešće poprave takvu promjenu, no ukoliko oporavak izostane, nastaje trajna mutacija te potpuni ili djelomični gubitak funkcije stanice.

Genom je skup svih gena jednog organizma odnosno sveukupna genetska informacija jednog organizma.

Genetički kod je jezik za prenošenje genetičke poruke od gena do proteina, a njegova jedinica je niz od tri nukleotida (kodon).

Replikacija DNA je kontrolirani proces umnažanja DNA u kojem jedan lanac ostaje konzerviran (roditeljski), a drugi je novosintetiziran.

Djelovanja vanjskih faktora koja uzrokuju promjenu u genomu nazivaju se mutagenost i genotoksičnost. Ti pojmovi se često koriste kao sinonimi iako se ne radi o istim svojstvima.

Mutagenost je sposobnost izazivanja mutacija u stanici.

Genotoksičnost je više općeniti pojam koji se odnosi na sve promjene genoma *in vitro* uzrokovane vanjskim faktorima.

Karcinogen je tvar koja uzrokuje ili se smatra da uzrokuje rak kod čovjeka ili životinja.

Karcinogeneza je proces u kojem dolazi do nastanka raka.

Karcinogenost je svojstvo neke tvari da izazove nekontrolirano bujanje tkiva, proliferaciju i metastaziranje (zloćudni tumor - rak).

Mutagen je tvar koja može uzrokovati promjenu u genetskom materijalu stanice (mutaciju).

Mutageneza je proces mutacije nastao djelovanjem mutagene tvari.

Mutagenost je sposobnost neke tvari da u stanicama živog organizma izazove stalne promjene strukture genetskog materijala (genetsku mutaciju.)

Štetne tvari su kemijski elementi ili njihovi spojevi u prirodnom stanju ili proizvedeni u proizvodnom procesu, korištene ili oslobođene/ispuštene, uključujući ispuštanje kao otpad pri bilo kakvoj radnoj aktivnosti bez obzira da li su ili nisu proizvedene namjerno i da li su ili nisu stavljene na tržište/u promet; štetne tvari mogu oštetiti zdravlje ovisno o fizikalnim, kemijskim, fiziološkim i toksikološkim svojstvima, a stupanj oštećenja ovisi o količini tvari i vremenu izlaganja štetnoj tvari.

Tumor-supresorski geni - inhibiraju stanični rast i nastanak tumora, te sudjeluju u kontroli staničnog ciklusa.

Protoonkogen je normalni gen koji može postati onkogen uslijed mutacija ili pojačane ekspresije.

Protoonkogeni kodiraju proteine koji pomažu u regulaciji staničnog rasta i diferencijacije stanice.

Apoptoza stanice je programirana (kontrolirana) smrt stanice-samouništenje potencijalno opasnih stanica.

Genotoksičnost je sposobnost neke tvari da ošteti molekulu DNA pri čemu nastaju mutacije.

Mutacija je promjena redoslijeda nukleotida, manjak ili višak nukleotida, koja ima za posljedicu promjenu funkcije gena u sintezi proteina (genska mutacija) i/ili promjene u strukturi kromosoma (kromosomska mutacija); mutacije mogu biti ireverzibilne (trajne) i reverzibilne kod kojih može doći do popravka nastale promjene na genu. Mutacije su, dakle, promjene u molekuli DNA koje nastaju unutar same stanice djelovanjem određenih kemijskih, fizikalnih i bioloških agenasa.

Pod pojmom mutacija u ovom tekstu razmatramo trajne (ireverzibilne) mutacije kao iznenadne nasljedne promjene u genetskom materijalu.

Mutacije se mogu podijeliti prema veličini promjene na genomu. Genske mutacije su ograničene na samo jedan gen. Kromosomske mutacije (strukturne kromosomske aberacije) su promjene u strukturi kromosoma. Numeričke kromosomske aberacije (aneuploidija, poliploidija) su promjene u broju kromosoma (gubitak ili dodavanje jednog ili više kromosoma).

Mutacije mogu dovesti do razvoja bolesti ili zloćudnog tumora - raka. Potrebno je naglasiti da je većina mutacija ili tiha (zbivaju se u nekodirajućim dijelovima DNA ili rezultiraju kodom za istu aminokiselinu), ili štetna (dovode do smrti stanice), ili rezultira promjenama proteinske strukture koja sama stanica prepoznaje i pokreće proces samouništenja (apoptoze). Nadalje, da bi mogla izazvati bolesti ili započeti proces neoplastične transformacije (koja dovodi do dobroćudnih ili zloćudnih tumora), mutirana stanica mora ući u proces dijeljenja stanične populacije. Ako mutacija nastane u zametnim stanicama, može se prenijeti na slijedeću generaciju.

Za više detalja o diobi stanice i prijenosu nasljednog materijala, pogledati Prilog 1.

2.2 Mutageni

Mutagen je agens koji uzrokuje promjenu u genetskom materijalu. Ta promjena može dovesti do pojave bolesti ili zloćudnog tumora-raka. Mutageni djeluju i na somatske i na zametne stanice. Mutacije koje nastaju u somatskim stanicama odnosno stanicama tijela ne prenose se na daljnje generacije dok se mutacije na zametnim stanicama prenose. Takve potonje mutacije mogu dovesti do fetalne smrti, te više ili manje ozbiljnih malformacija ili poremećaja u potomaka.

Kao što je već spomenuto, mutacije se mogu pojaviti i u zametnim stanicama, što može kod potomstva dovesti do smanjene plodnosti, fetalne smrti, malformacija ili poremećaja različitih stupnjeva težine. Kada govorimo o mutaciji zametnih stanica, ona nije izražena kod pojedinca kod kojeg je nastala nego se prenosi na potomstvo. Upravo se zbog toga mutagenost zametnih stanica mora razlikovati od mutagenosti somatskih stanica jer potonje mogu izazvati rak kod pojedinca dok se one u zametnim stanicama prenose na potomstvo. Takve mutacije potom kod potomstva dovode do različitih fenotipskih promjena. Te fenotipske promjene najčešće nazivamo urođenim manama, prirođenim poremećajima ili bolestima i već smo ih naveli na početku ovog poglavlja. Često mutacije na zametnim stanicama koje dovode do fenotipskih promjena nisu očite nego stanicu čine podložnijom za djelovanje vanjskih faktora ili dovode do povećanog rizika za razvoj određenih bolesti. Upravo zbog gore navedenih karakteristika postoji potreba za klasifikacijom mutagena zametnih stanica.

GHS (Globally Harmonised System) je uveo slijedeće kategorije mutagena:

Kategorija 1A Tvari za koje se zna da uzrokuju nasljedne mutacije – dokazane epidemiološkim studijama na ljudima

Kategorija 1B Tvari za koje se smatra da uzrokuju nasljedne mutacije – dokazano testovima *in vivo* na nasljednim zametnim stanicama ili testovima mutagenosti somatskih stanica sisavaca ili dokazima mutagenih učinaka na zametne stanice bez dokaza prijenosa na potomstvo

Kategorija 2 Tvari za koje je moguće da uzrokuju nasljedne mutacije – dokazane testovima *in vivo* mutagenosti na somatskim stanicama ili testovima genotoksičnosti na somatskim stanicama sisavaca, a u određenim slučajevima i *in vitro* istraživanjima.

Europska klasifikacija dijeli mutagene na tri kategorije (uzimajući u obzir trenutačne znanstvene spoznaje):

Kategorija 1 Tvari za koje se zna da su mutagene za čovjeka; postoji dovoljno dokaza za utvrđivanje uzročne povezanosti između izloženosti mutagenoj tvari i nasljednih genetskih oštećenja u čovjeka;

Kategorija 2 Tvari za koje se smatra da su mutagene za čovjeka; postoji dovoljno dokaza za donošenje snažne pretpostavke da izlaganje čovjeka toj tvari može dovesti do razvoja nasljednih genetskih oštećenja; te se pretpostavke temelje na odgovarajućim eksperimentima na životinjama i drugim relevantnim informacijama;

Kategorija 3 Tvari za koje je moguće da izazivaju mutagene učinke; postoje odgovarajući dokazi mutagenosti iz studija, no dokazi nisu dovoljni da se tvar svrsta u kategoriju 2.

Sukladno Direktivi 2004/37/EC, karcinogeni i mutageni su definirani na slijedeći način:

“Mutagen” je:

- i) tvar koja zadovoljava uvjete klasifikacije u kategoriju 1 ili 2 koja se nalazi u Aneksu VI Direktive 67/548/EEC;
- ii) pripravak koji se sastoji od jedne ili više tvari navedene u točki (i), gdje koncentracija jedne ili više pojedinačnih tvari ispunjava uvjete granične koncentracije za klasifikaciju pripravka kao kategorija mutagena 1 ili 2 navedene bilo u Aneksu I Direktive 67/548/EEC ili u dijelu B Aneksa II Direktive 1999/45/EC gdje su navedene tvari koje se ne pojavljuju u Aneksu I Direktive 67/548/EEC ili su bez graničnih vrijednosti/koncentracija.

2.3 Karcinogeni

Karcinogen je agens koji je izravno uključen u nastanak i razvoj zloćudnog tumora-raka. Prema tome, karcinogenost je sposobnost određenog agensa da izazove malignu transformaciju i/ili utječe na neoplastični razvoj stanice. Maligne stanice zaobilaze normalnu staničnu regulaciju i kontrolu dijeljenja što uzrokuje nekontrolirani rast i stvaranje tumora te metastaziranje (širenje zloćudnih tumora u okolna i udaljena tkiva).

Sukladno Direktivi 2004/37/EC, karcinogeni i mutageni su definirani na slijedeći način:

"Karcinogen" je:

- i) tvar koja zadovoljava uvjete klasifikacije u kategoriju 1 ili 2 koja se nalazi u Aneksu VI Direktive 67/548/EEC;
- ii) pripravak koji se sastoji od jedne ili više tvari navedene u točki (i), gdje koncentracija jedne ili više pojedinačnih tvari ispunjava uvjete granične koncentracije za klasifikaciju pripravka kao kategorija karcinogena 1 ili 2 navedene bilo u Aneksu I Direktive 67/548/EEC ili u dijelu B Aneksa II Direktive 1999/45/EC gdje su navedene tvari koje se ne pojavljuju u Aneksu I Direktive 67/548/EEC ili su bez graničnih vrijednosti/koncentracija;
- iii) tvar, pripravak ili proces iz Aneksa I Direktive 2004/37/EC kao tvar ili pripravak nastao iz procesa koji se navodi u tom aneksu.

2.3.1 Klasifikacija karcinogena

Ne postoji jedinstvena lista karcinogena. Svaka organizacija koristi ponešto drugačiji pristup za procjenu rizika i opasnosti. S druge strane, postoje različite kategorije za procjenu karcinogenosti. Iako se svi pristupi temelje na više-manje istim podacima ili bazama podataka, način na koji se snaga i/ili težina dokaza integrira u završnu procjenu se razlikuje. Potrebno je naglasiti da su dokazi često dvojbeni te da postoje određene „rupe“ u saznanjima, pa su individualne procjene neizbježne. Nama značajni sustavi klasifikacija su: EU klasifikacija (klasifikacija Europske unije), GHS klasifikacija (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) i IARC klasifikacija (International Agency for Research on Cancer).

IARC klasificira sve agense – kemijske, fizičke i biološke kao i lijekove za koje se sumnja da imaju mutageni i karcinogeni potencijal.

EU klasifikacija

Prema EU klasifikaciji, karcinogeni se dijele u 3 kategorije:

- Kategorija 1 Tvari za koje je poznato da su karcinogene za ljude
- Kategorija 2 Tvari za koje se smatra da su karcinogene za ljude
- Kategorija 3 Tvari koje izazivaju zabrinutost zbog mogućeg karcinogenog učinka za ljude, ali dostupne informacije nisu adekvatne za izradu zadovoljavajuće procjene.

GHS klasifikacija

GHS (Globally Harmonised System) je sustav identifikacije kemijskih tvari i informiranja korisnika o opasnostima preko standardiziranih simbola i fraza na etiketama i sigurnosno-tehničkim listovima. Sustav je osmišljen u Ujedinjenim narodima i prema tom sustavu karcinogene dijelimo:

- Kategorija 1A Tvari za koje se zna ili se pretpostavlja da izazivaju rak temeljeno dokazima na ljudima
- Kategorija 1B Tvari za koje se zna ili se pretpostavlja da izazivaju rak temeljeno dokazima na životinjama

Kategorija 2 Tvari za koje se sumnja da uzrokuju rak

U Europskoj uniji se planira usklađivanje EU klasifikacije s GHS klasifikacijom do 1. lipnja 2015. godine. Cilj ovog usklađivanja je olakšati međunarodnu trgovinu tim tvarima kao i adekvatno održavanje mjera sigurnosti i zaštite ljudi i okoliša.

IARC klasifikacija

IARC procjenjuje opasnost određenih agenasa koji mogu biti karcinogeni za ljude preko sazivanja komisije nezavisnih stručnjaka koji pregledavaju dokaze i potom glasuju za kategorizaciju u jednu od slijedećih kategorija:

Skupina 1	Karcinogeni za ljude
Skupina 2A	Vjerojatno karcinogeni za ljude
Skupina 2B	Moguće karcinogeni za ljude
Skupina 3	Ne mogu se klasificirati
Skupina 4	Vjerojatno nisu karcinogeni za ljude

Svaka je klasifikacija temeljena na shemi za klasifikaciju koja se sastoji od dokaza iz epidemioloških studija, istraživanja na životinjama i drugih istraživanja. Postoji određeni zadani odnos između rezultata procjene dokaza i gore navedenih skupina, no komisija stručnjaka može ponekad zaobići zadana pravila odabiranjem više ili niže kategorije, ako cjelokupni dokazi upućuju da je to potrebno.

2.3.2 Karcinogeneza

Kao što je već spomenuto, karcinogeneza je proces koji dovodi do nastanka malignog tumora-raka. Karcinogeneza se može prikladno opisati u tri razvojne faze iako je stvarni proces puno kompliciraniji i uključuje nekoliko ključnih genetskih događaja od kojih na sve ili na pojedine može utjecati izloženost karcinogenim agensima:

1. **Inicijacija** je proces u kojem se normalna stanica transformira u prekursor stanicu raka; takva transformirana stanica može dovesti do malignog razvoja; inicijator je agens koji izaziva inicijaciju;
2. **Promocija** je proces u kojem već postojeća transformirana stanica i njezini klonovi rastu, programirana stanična smrt-apoptoza izostaje; promotor je agens koji potiče ili jača promociju; u određenim slučajevima promocija može biti reverzibilna;
3. **Progresija** je proces u kojem promijenjena stanica stječe dodatna svojstva kroz daljnje mutacije što dovodi do autonomnog rasta stanice, prodiranja kroz bazalnu membranu te stvaranja lokalnih i udaljenih metastaza.

Kada govorimo o mutagenim i karcinogenim agensima, najčešće mislimo na kemijske tvari, npr. aflatoksin, heterociklički aromatski amini, nitrozamini, policiklički aromatski ugljikovodici i sl. Osim kemijskih tvari, zloćudne tumore mogu izazvati i biološke i fizikalne štetnosti:

- 1) Primjeri fizikalnih karcinogena su zračenja (X i gama zračenje, UV zračenje, elektronsko ili protonsko zračenje)
- 2) Primjeri bioloških štetnosti su virusi (HPV-humani papiloma virus, HBV-hepatitis B virus, HCV-hepatitis C virus, EBV-Epstein-Barr virus, HTLV-humani T-limfotropni virus, HIV-virus humane imunodeficijencije).

Kako bi još jednom istaknuli povezanost mutagena i karcinogena, naglasimo što sve mutacije predstavljaju u karcinogenezi:

- mutacije mijenjaju proteine i izazivaju nekontrolirano stanično dijeljenje;

- stanice raka (mutirane stanice) zaobilaze normalnu regulaciju i kontrolu dijeljenja – formiranje tumora;
- metastaziranje.

U Tablici 1 prikazani su najznačajniji tipovi karcinogena.

Tablica 1: Značajni tipovi karcinogena

Genotoksični karcinogeni	Negenotoksični karcinogeni
Agensi koji uzrokuju genske mutacije	Agensi koji potiču proliferaciju stanica
Agensi koji uzrokuju kromosomsko pregrađivanje	Agensi koji blokiraju apoptozu
Agensi koji uzrokuju aneuploidiju	Agensi koji uzrokuju hormonski poremećaj
Agensi koji uzrokuju gensku amplifikaciju	Agensi koji moduliraju gensku ekspresiju
	Agensi koji uzrokuju kroničnu upalu
	Agensi koji su citotoksični ili uzrokuju ozljedu stanice
	Agensi koji potiču imunosupresiju
	Agensi koji uzrokuju oksidativni stres
	Agensi koji potiču epigenetske mehanizme

S obzirom na njihovu ulogu u karcinogenezi, karcinogene agense možemo podijeliti na:

1. GENOTOKSIČNI KARCINOGENI – agensi koji uzrokuju oštećenja DNA na razini gena (genetske mutacije) ili kromosoma (gubitak ili udvostručavanje kromosoma – aneuploidija, translokacija, inverzija, delecija dijela jednog ili više kromosoma) ili dovode do amplifikacije gena
2. NEGENOTOKSIČNI KARCINOGENI – agensi koji ne djeluju direktno na DNA, ali povećavaju mogućnost maligne transformacije kroz mnoge druge mehanizme djelovanja (uključujući proliferaciju stanica, hormonske poremećaje, supresiju imunološkog sustava, poremećaje DNA metilacije itd.). Ti karcinogeni dovode do nastanka malignih tumora primjerice putem poticanja stanične proliferacije bez izazivanja promjene u genetskom kodu. Pojačana proliferacija stanica koje su mutirale spontano ili djelovanjem genotoksičnih agenasa povećava vjerojatnost novih spontanih ili incijatorom uzrokovanih mutacija (skraćuje se period u kojem može doći do popravka DNA). To u konačnici rezultira malignom transformacijom i stvaranjem malignih tumora.
3. KOMPLETNI KARCINOGENI – agensi koja može izazvati sva tri stadija karcinogeneze (npr. duhanski dim).

2.3.3 Problem određivanja praga izloženosti za karcinogene agense

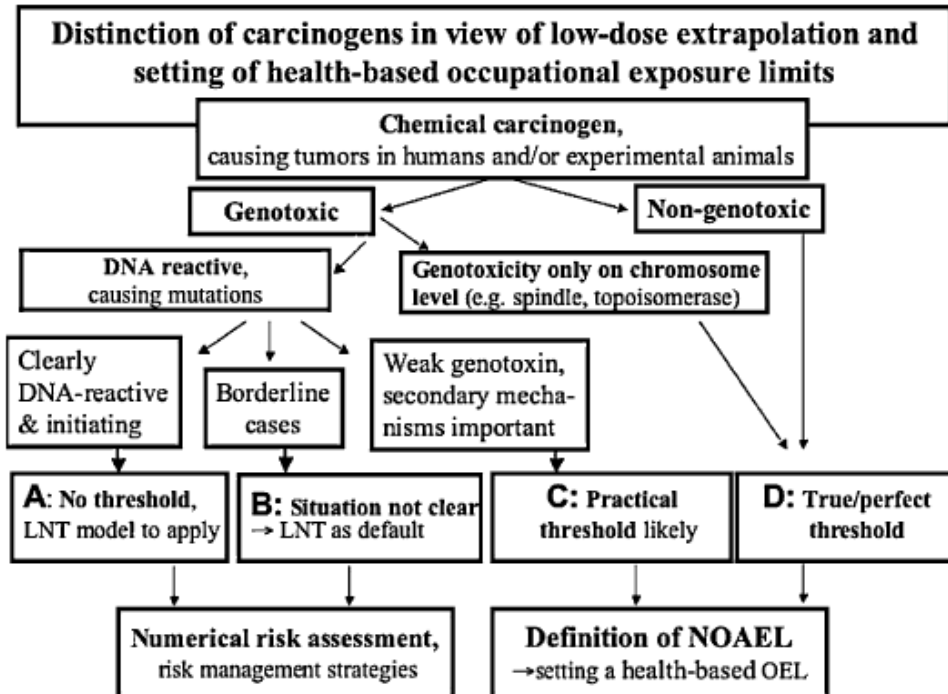
Prema trenutnim spoznajama o procesima karcinogeneze, potrebno je nekoliko mutacija kako bi došlo do fenotipske pojave stanice zloćudnog tumora. Studije o nasljednim zloćudnim tumorima kao i saznanja o procesima kojima virusi izazivaju rak omogućili su bolje razumijevanje mehanizama nastanka zloćudnih tumora. Posebni geni koje nazivamo onkogeni i tumor-supresor geni imaju glavnu ulogu u nastanku mnogih vrsta zloćudnih tumora. U određenim slučajevima čak je i dokazano da jedna točkasta mutacija na protoonkogenu (normalni gen koji može postati onkogen) može dovesti do kodiranja proteina koji zaobilazi normalne stanične mehanizme kontrole. Takvi onkogeni potom mogu potaknuti nekontrolirani rast ako se aktiviraju u prikladnoj ciljnoj stanici (npr. fibroblast). Možemo zaključiti da je u određenim okolnostima jedan jedini događaj dovoljan kako bi došlo do stvaranja populacije stanica koje nezaustavljivo rastu sve do pojave zloćudnog tumora. Za agense koji povećavaju mogućnost takvih događaja smatra se da ne posjeduju granični prag izloženosti što znači da je dovoljna samo jedna molekula pogođena mutacijom. Samo je pitanje slučajnosti koja će to točno biti stanica od mnoštva izloženih u organizmu. Broj tih

“pogodaka” se povećava s povećanjem doze, a time se povećava i vjerojatnost maligne transformacije. Kako je dovoljna samo jedna pogođena stanica, možemo reći da ne postoji granični prag.

Mnogi karcinogeni toksičnim procesom aktivacije enzima (u jednom ili više koraka) proizvode karcinogenetski/genotoksični metabolit. Ti su enzimi s jedne strane prisutni u velikom broju u pojedinim tkivima i posljedično tome kontinuirano proizvode genotoksični metabolit (slično kao kod izravnog genotoksičnog agensa, npr. ionizirajuće zračenje i radiomimetički karcinogeni). S druge strane moraju biti aktivirani izravno preko supstrata ili preko indirektnih mehanizama. U potonjem slučaju postoji mogućnost određivanja graničnih vrijednosti izloženosti koju je potrebno postići kako bi se ovakav metabolički proces aktivirao.

Nadalje, postoje slučajevi karcinogenih tvari kod kojih je potrebno doseći visoke koncentracije kako bi došlo do stvaranja prekanceroznih lezija i posljedično razvoja zloćudnog tumora-raka. Posebice je to slučaj kod tvari kod kojih već postoje vrlo efikasne mjere zaštite koje je potrebno u potpunosti iscrpiti kako bi se izazvao štetni učinak.

Znanstveni odbor za granične vrijednosti na radnom mjestu (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits-SCOEL) Europske unije raspravljao je o tim pitanjima i objavio 2008. godine (Bolt & Huici-Montagud 2008) prijedlog klasifikacije karcinogena i derivacije graničnih vrijednosti na radnom mjestu. Slika 2. prikazuje shemu za razlikovanje različitih skupina karcinogena.



Slika 2: Prijedlog SCOELa (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) za kategorizaciju agenasa

SCOEL tvrdi da pojedini agensi imaju pravi prag izloženosti, a sukladno tome i metode iz kojih proizlaze granične vrijednost u analogiji s ostalih profesionalnim opasnostima. Te se vrijednosti mogu iskorisiti za određivanje zdravstveno utemeljenih graničnih vrijednosti izloženosti na radnom mjestu (OEL). Među agensima za koje se smatra da posjeduju prag izloženosti su i negenotoksični karcinogeni kao i genotoksini koji djeluju na razini kromosoma. Iako ova klasifikacija i njezini principi još nije u potpunosti prihvaćena, sasvim je razumno odrediti OELe (Occupational Exposure Limits) za neke karcinogene kojima je potrebna visoka doza kroz duži period da izazovu pojavu raka. Ipak, sama baza takvih vrijednosti neće biti dovoljna jer se primjena pravila ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ne može zaobići.

SCOEL je dao i primjere različitih kategorija karcinogena prikazanih u slijedećoj tablici.

Tablica 2: Rezultati SCOELovih rasprava o individualnim karcinogenima (iz 2007.) i raspored skupina karcinogena prema načinu djelovanja

Skupina	Definicija i primjeri
A	Genotoksični karcinogeni bez praga izloženosti; za niske doze je prikladan linearni model bez praga (LNT model): 1,3-butadien, vinil klorid, metilen dianilin (MDA; 4,4'-diamino-difenil-metan), dimetil sulfat
B	Genotoksični karcinogeni za koje postojanje praga izloženosti nije moguće zasad utvrditi. U tim slučajevim LNT model se može koristiti kao početna pretpostavka koja se temelji na znanstvenoj nesigurnosti: Akrilonitril, benzen, naftalen, drvena prašina, spojevi šesterovalentnog kroma
C	Genotoksični karcinogeni za koje je praktični/prikladni prag potvrđen i za koje je predložen zdravstveno utemeljen OEL: Formaldehid, vinil acetat, piridin, silicij-dioksid, olovo
D	Negenotoksični karcinogeni i/ili non-DNA-reaktivni karcinogeni; za ove spojeve postoji pravi ("savršeni") prag izloženosti povezan s jasno utvrđenom NOAEL. Predložen je i zdravstveno utemeljen OEL: Tetraklorugljik, kloroform, nitrobenzen

Unutar SCOELove skupine C spomenut je i formaldehid koji je razrađen u Prilogu 2.

Iako je znanstvena rasprava o postojanju praga za pojedine karcinogene i dalje u tijeku, svi se slažu da ukoliko postoji prag za određene karcinogene, teško ga je definirati jer najčešće nema dovoljno dokaza koji govore u prilog postojanja takvog praga.

2.4 Metode za procjenu karcinogenog i mutagenog potencijala

Testovi za procjenu karcinogenog i mutagenog potencijala određenog agensa su temeljeni na slijedećim spoznajama:

- DNA je "ciljna molekula" za sve mutagene, a vjerojatno i većinu karcinogenih tvari;
- DNA je nasljedni materijal svih staničnih organizama;
- svaka tvar koja izaziva promjene u DNA bilo kojeg višestaničnog organizma predstavlja i potencijalnu opasnost za čovjeka

Spoznaja navedena pod c) se najčešće naziva Načelo jednoobraznosti života. Iako ovo načelo ne donosi uvijek valjane zaključke, možemo pretpostaviti da je ono što je genotoksično za bakteriju, protozou, ribu ili miša, genotoksično i za ljude, dok se ne dokaže suprotno.

Za procjenu genotoksičnog potencijala (kritične razine izloženosti koje uzrokuju mutagene učinke, potiču oštećenja i popravak DNA, dovode do ireverzibilnih promjena itd.) potrebno je odabrati najprikladniji biomarker s optimalnom osjetljivošću.

U principu, procjena karcinogenog i mutagenog potencijala određenog agensa temelji se na četiri razine složenosti:

- In vitro* testovi mutagenosti i genotoksičnosti neophodni za procjenu mehanizma djelovanja agensa;
- Dugo i srednjeročna istraživanja na životinjama nepohodna za procjenu potencijala povećavanja rizika od nastanka zloćudnog tumora kod netaknutih složenih organizama i procjene odnosa doza-odgovor;
- Epidemiološke studije na ljudima za procjenu potencijala povećavanja rizika od nastanka zloćudnog tumora kod ljudi.
- Analiza strukturalne sličnosti agensa s već poznatim karcinogenom

In vitro testovi

In vitro testovi su medicinski testovi odnosno eksperimenti koji se izvode izvan tijela, npr. u epruveti, Petrijevoj zdjelici i sl. za razliku od *in vivo* testova i eksperimenata koji se izvode na živim organizmima. Organizacija za ekonomsku suradnju i napredak (Organisation for Economic Co-operation and development – OECD) objavila je mnoštvo smjernica za testiranje kemikalija s obzirom na genotoksičnost i druga štetna svojstva.

U Prilogu 3. se nalazi tablica s *in vitro* testovima karakterističnima za studije mutagenosti i karcinogenosti.

U slijedećem tekstu bit će kratko opisane osnove najčešćih *in vitro* testova. Posebno mjesto među *in vitro* testovima imaju citogenetičke metode. To su metode koje se temelje na otkrivanju kromosomskih nepravilnosti - aberacija. **Kromosomske aberacije** u limfocitima periferne krvi smatraju se najosjetljivijim biomarkerom za procjenu rizika pojave zloćudnih tumora (odražavaju rane biološke učinke genotoksičnih karcinogena na genetski materijal i mogu odražavati individualnu osjetljivost prema nastanku zloćudnog tumora). Trenutno postoji nekoliko dostupnih metoda i mnogo različitih stanica koje se mogu koristiti za analizu kromosoma. Tim se testovima otkrivaju numeričke aberacije (aneuploidija, poliploidija) i strukturalne aberacije (translokacije, delecije itd.).

Još jedna često korištena metoda za procjenu genotoksičnog potencijala kemikalije i fizičkog agensa je **mikronukleus test**, te posebice test blokiranja citokineze mikronukleusa. Mikronukleus test se primjenjuje u različitim varijantama. Osnova testa je brojanje mikronukleusa u stanicama koje se dijele. Mikronukleusi nastaju od dijelova DNA zaostalih u citoplazmi za vrijeme mitoze. Oni su dijelovi kromosoma (acentrični fragmenti) ili čak cijeli kromosomi koji nisu adekvatno povučeni diobenim vretenom prema polovima. Sukladno tome, mikronukleusi su indikatori klastogenog efekta (efekt loma kromosoma) ili poremećaja diobnog vretena. Ti se učinci mogu razlučiti metodama koje otkrivaju prisutnost centromera u mikronukleusima. Obično se broji 1000 ili 2000 binuklearnih stanica te su broj stanica s mikronukleusima kao i ukupni broj mikronukleusa pokazatelji genotoksične aktivnosti tvari. Zadnjih godina, test se izvodi na način da se dodaje citohalazin B u svrhu blokiranja citokineze (odvajanje stanica kćeri) čime se povećava osjetljivost testa (Fenech & Morley 1985.).

Test koji je vrlo osjetljiv za otkrivanje oštećenja DNA je **komet test**. Može se izvoditi na *in vitro* kulturama stanica ili *in vivo* stanicama izloženih životinja i ljudi. Komet testom je moguće otkriti jednostruke i dvostruke lomove. Komet test može otkriti i hoće li doći do popravka DNA lomova ukoliko se modificira vremenski period analiziranja stanica. Zato komet test nazivamo i test analize popravka i oštećenja DNA. Test se izvodi na način da se pojedinačne stanice podvrgavaju elektroforezi. Kako su DNA fragmenti nabijene molekule, kreću se po ploči tako da najmanji fragmenti putuju najdalje po ploči. Ako je broj fragmenata DNA velik, nakon fluorescentnog bojenja nastaje veliki "rep" koji izgleda kao rep kometa. Danas se ti repovi mjere kompjuteriziranom obradom slike. Trenutno je preporučeno mjerenje postotka DNA u repu. No dužina repa i moment repa se i dalje naširoko koristi.

Istraživanja na životinjama

Istraživanja na životinjama se najčešće koriste u temeljnim medicinskim istraživanjima, istraživanjima genetskih bolesti, razvoju novih dijagnostičkih metoda i lijekova te terapijskih postupaka. U genetskoj toksikologiji postoji nekoliko standardiziranih testova. Američki nacionalni institut za rak (US National Cancer Institute) je oformio Nacionalni toksikološki program (US National Toxicology Program-NTP) u sklopu kojeg su se zadnjih desetljeća razvile strogo zadane procedure. Razrađena je osnovna procedura koja uključuje i otvoreni pristup javnosti (npr. preko interneta) i konačnu ocjenu od strane neovisne komisije koja procjenjuje rezultate istraživanja na sjednici otvorenoj za javnost. Cijeli postupak se sastoji od tri preliminarne istraživanja kako bi se utvrdilo koja bi se doza trebala primijeniti i kako bi se procijenila toksikokinetika testiranog agensa. Glavno istraživanje je prikazano na slici 5. u sklopu priloga 2. Dva soja životinja (F344 štakori i B6C3F1 miševi) oba spola su izložena jednoj od tri doze agensa ili predstavljaju kontrolnu skupinu kroz dvije godine. Obično se koristi 50 do 100 životinja po skupini. Za vrijeme istraživanja se životinje koje pokazuju znakove ozbiljne bolesti ili koje uginu podvrgnu histopatološkom ispitivanju. Preživjele životinje se po završetku istraživanja također žrtvuju i podvrgnu histopatološkom

ispitivanju. Podaci koji se analiziraju su ukupna smrtnost te učestalost zloćudnih i dobroćudnih tumora (ukupna učestalost pojedinih vrsta tumora) kao i rezultati ostalih testova (posebice toksokinetičnih testova). Zatim se od prikupljenih podataka izrađuje nacrt tehničkog izvješća. Nakon procjene i uključivanja rezultata javne rasprave, izrađuje se završno izvješće zajedno s procjenom rezultata od strane odbora. Odbor svrstava rezultate u jednu od slijedećih kategorija dokaza: "bez dokaza", "dvosmisleni dokazi", "neki dokazi" ili "jasni dokazi" za karcinogeno aktivnost.

NTP je dosad objavio otprilike 600 tehničkih izvješća. Zajedno s drugim sličnim institucijama (poput Fonda Ramazzini) je ocijenio ukupno više od 100 agenasa kao potencijalne karcinogene kroz istraživanja na životinjama. Ipak, globalno gledajući, dokazivanje karcinogenosti za ljude preko istraživanja na životinjama je upitno (Winker & Rüdiger 2006).

U Prilogu 2. je prikazan primjer istraživanja na životinjama (formaldehid).

Epidemiološke studije

Procjena karcinogenog rizika za ljude mora se do određenog stupnja temeljiti i na podacima iz studija na ljudima. Niti *in vitro* testovi niti istraživanja na životinjama samostalno nisu dovoljni za određivanje rizika za ljude. Primjerice, iako je kemijski agens mutagen nakon enzimatske aktivacije *in vitro* i karcinogen u istraživanjima na životinjama, to ne znači da je nužno karcinogen i za ljude jer možda npr. čovjek ne posjeduje enzim potreban za proizvodnju tog specifičnog karcinogenog metabolita. S druge strane, ako se dokaže da ljudi imaju isti metabolički put kao npr. životinje, onda možemo govoriti o jakom pokazatelju da će isti agens biti karcinogen i za ljude. Ipak, općenito, agens ne možemo kategorizirati kao ljudski karcinogen bez epidemioloških podataka koji pokazuju povezanost između izloženosti agensu i pojave zloćudnog tumora. Glavni nedostatak epidemioloških studija je nedostatak osjetljivosti. Taj je nedostatak uglavnom posljedica rijetkog izlaganja i pojave bolesti. Još jedan problem ovih studija je i dugotrajni proces razvoja zloćudnog tumora. Ponekad su potrebna desetljeća, što studije čini teško izvodljivima. Stoga svrstavanje agenasa u kategoriju karcinogenosti uz epidemiološke studije obično zahtijeva i desetogodišnje spoznaje temeljene na rezultatima *in vitro* testova i istraživanja na životinjama.

Postoje dva glavna tipa epidemioloških studija koje se mogu koristiti za dokazivanje karcinogenosti nekog agenasa:

- **Kohortne studije** istražuju dvije ili više skupina izloženih agensu (ako je moguće podijeliti ih po stupnju izlaganja) i neizloženih; prate se kroz period od 10 ili više godina (prospektivne studije) pritom promatrajući pojavnost raka (ili neke druge bolesti). Ako je došlo do pojave dovoljnog broja događaja (u našem slučaju malignih tumora), moguće je izračunati relativne omjere rizika ili pojavnosti izloženih naspram neizloženih. Omjeri značajno veći od 1 upućuju na karcinogeno svojstvo agenasa;
- **Case-control** studije se provode na ispitanicima kojima je već dijagnosticiran rak (to su tzv. slučajevi ili cases). Uz njih je potrebna kontrolna skupina, a ispitanici za ovu skupinu se uzimaju iz iste ciljane populacije, poželjno sa sličnim karakteristikama kao i skupina slučajeva (poput dobi i spola). Zatim se obje skupine retrospektivno procjenjuju (procjenjuje se izloženost određenom, predmetnom agensu u prošlosti). Promatra se vjerojatnost da se izložena osoba nađe među slučajevima u odnosu na vjerojatnost da se izložena osoba nađe u kontrolnoj skupini. To je tzv. *odds ratio* i predstavlja procjenu relativnog rizika čija je preciznost jednaka onoj iz kohortne studije pod uvjetom da nije bilo selekcijske pristranosti i pogrešne klasifikacije izloženosti, te nekih drugih pogrešaka uzimajući u obzir retrospektivnu prirodu procjene izloženosti.

Ove dvije osnovne vrste epidemioloških studija mogu se zamijeniti različitim varijacijama, npr. retrospektivnom kohortnom studijom ili ugnježđenom case-control studijom.

U nekim specifičnim slučajevima, dokazi ključni za čovjeka mogu se osigurati i na drugačiji način. Ako je primjerice rak vrlo rijedak, epidemiološka istraživanja neće uroditi plodom, ali pojavnost tog raka u više slučajeva osoba izloženih agensu (pravi klaster) može govoriti u prilog karcinogenosti agenasa. To je, primjerice, slučaj s hemangiosarkomom jetre u radnika izloženih monomerima vinil klorida.

Također postoji mogućnost da će se određena vrsta raka pojaviti samo kod izloženih pojedinaca. Takva isključivost još nije zamijećena kod profesionalne izloženosti nego samo kod virusa (praktički su svi karcinomi grlića maternice uzrokovani HPV infekcijom). Azbest je jedini agens koji se približio ovoj isključivosti uzrokujući pleuralni i ostale vrste malignog mezotelioma.

Zaključno, dokazi ključni za čovjeka se mogu lakše ostvariti pod slijedećim uvjetima:

1. tumor je inače rijedak osim u izloženih (npr. hemangiosarkom jetre u slučajevima izlaganja vinil kloridu);
2. izlaganje zagađujućoj tvari je visoko (npr. rak pluća kod izlaganja bisklormetileteru);
3. broj izloženih osoba je visok (npr. rak pluća kod izlaganja azbestu);
4. period latencije je relativno kratak (npr. leukemija nakon izlaganja benzenu)
5. zloćudni tumor se pojavljuje gotovo isključivo u izloženih pojedinaca (npr. maligni mezoteliom kod izlaganja azbestu)

Analiza strukturalne sličnosti agensa s već poznatim karcinogenom

Tijekom posljednjih godina su se, zbog dugotrajnosti i velikih izdataka za prikupljanje znanstvenih dokaza genotoksičnog, mutagenog ili karcinogenog potencijala određene tvari, razvile kompjuterske metode (takozvane *in silico* metode) temeljene na prepoznavanju kemijske i strukturalne sličnosti među tvarima. Za nove tvari, ove metode pružaju procjenu genotoksičnog i karcinogenog rizika. Dok se pozitivni rezultati moraju shvatiti ozbiljno, negativni rezultati ipak nisu garancija da ta tvar ne uzrokuje genotoksične i karcinogene učinke. Sve u svemu, ove su metode dragocjene jer omogućuju opreznije uvođenje novih tvari u radne procese.

3 Zaštita radnika od rizika izloženosti karcinogenima i mutagenima na radnom mjestu

Propisi iz područja sigurnosti i zaštite zdravlja radnika na radu obvezuju poslodavca da u skladu s načelima Zakona o zaštiti na radu provodi mjere kojima će rizik od izlaganja karcinogenim i mutagenim tvarima na radnom mjestu svesti na najmanju moguću mjeru. Mjere kojima je to moguće postići su slijedeće:

1. Procjena rizika na radnom mjestu
2. Zamjena i smanjenje upotrebe karcinogena i mutagena
3. Preventivne mjere za smanjenje rizika
4. Nadziranje izloženosti radnika karcinogenima i mutagenima
5. Označavanje opasnih zona i obilježavanje tvari
6. Obavješćavanje nadležnih tijela o korištenju karcinogena i mutagena

3.1. Procjena rizika na radnom mjestu

Direktiva 2004/37/EC uvrštava među opće postupke procjene rizika na radnom mjestu i postupak procjene rizika za radnike izložene karcinogenim i/ili mutagenim tvarima. Ako se u postupku procjene rizika za radna mjesta utvrdi, na osnovu popisa opasnih tvari koje se koriste, proizvode i/ili skladište kod poslodavca (pregledom dokumentacije kao što su sigurnosno-tehnički listovi, iz rezultata mjerenja prisutnosti opasnih tvari u radnom okolišu ili na osnovi prijašnjeg iskustva sa sličnim radnim procesima itd.) da su radnici izloženi karcinogenim i/ili mutagenim tvarima, potrebno je utvrditi vrstu, stupanj i trajanje izloženosti radnika tim tvarima te veličinu rizika na tim poslovima. Procjena rizika mora uključivati mjerenja koncentracije karcinogenih i mutagenih tvari kojima su radnici izloženi tijekom različitih koraka u radnom procesu i na različitim mjestima rada, zatim dobivanje podataka od radnika, neposrednih rukovoditelja i menadžera o dužini trajanja izloženosti (mogućoj izloženosti), uvjetima u kojima je došlo do izloženosti uzimajući u obzir i sve moguće putove izloženosti (udisanje, gutanje, preko kože itd.).

Procjena rizika iz prethodnog stavka se mora redovito obnavljati, a posebno u slučajevima promjene okolnosti koje mogu utjecati na izloženost radnika karcinogenim i/ili mutagenim tvarima.

S posebnom se pažnjom mora obaviti procjena rizika za poslove na kojima maloljetnici, trudnice i dojilje mogu doći u doticaj s karcinogenim i/ili mutagenim tvarima i pri tom uzeti u obzir da se radnici mlađi od 18 godina, trudnice i dojilje ne smiju raspoređivati na takve poslove.

3.2. Zamjena i smanjenje karcinogenog i mutagenog agensa

Ukoliko je procjenom rizika utvrđeno da poslodavac u radnom procesu koristi karcinogene i/ili mutagene tvari tada je sukladno načelima zaštite na radu obavezan:

- Zamijeniti karcinogene i/ili mutagene tvari bezopasnim ili manje opasnim tvarima, ako je to moguće.
- Ako to nije moguće, potrebno je smanjiti korištenje karcinogenih i/ili mutagenih tvari u radnom procesu na najmanju moguću mjeru.
- Organizacijskim mjerama osigurati da je pri nesmetanom odvijanju radnog procesa što manji broj radnika izložen karcinogenim i/ili mutagenim tvarima.

3.3. Preventivne mjere za smanjenje rizika

Kada rezultati procjene ukazuju na rizik po zdravlje i sigurnost radnika potrebno je spriječiti izlaganje radnika karcinogenim i/ili mutagenim tvarima na način:

- Ukoliko nije tehnički moguće zamijeniti karcinogenu i/ili mutagenu tvar sa tvari, pripremkom ili postupkom koji uz poštivanje uvjeta uporabe nije opasan ili je manje opasan po zdravlje i sigurnost radnika potrebno je osigurati da se karcinogene i/ili mutagene tvari, koliko je to tehnički moguće, proizvode i koriste u zatvorenom sustavu.
- Kada zatvoreni sustav nije moguć, potrebno je spriječiti oslobađanje karcinogenih i/ili mutagenih tvari u radni okoliš održavanjem odgovarajućeg podtlaka u sustavu. Podtlak mora iznositi barem 20 Pa i mora se redovito nadzirati mjernim uređajem.
- Izloženost radnika ne smije premašiti granične vrijednosti za određenu karcinogenu i/ili mutagenu tvar.

Pri svakoj uporabi karcinogene i/ili mutagene tvari potrebno je provesti sve niže navedene mjere:

- Ograničiti na najmanju moguću mjeru količinu karcinogene i/ili mutagene tvari na radnom mjestu.

- Osigurati što manji broj radnika koji su izloženi ili bi mogli biti izloženi karcinogenim i/ili mutagenim tvarima.
- Organizirati radni proces i izraditi mjere kontrole tako da se izbjegne oslobađanje karcinogenih i/ili mutagenih tvari na radnom mjestu ili eventualno oslobađanje svede na najmanju moguću mjeru.
- Osigurati uklanjanje karcinogene i/ili mutagene tvari na samom izvoru, lokalnim sustavom odsisa ili općom ventilacijom s tim da primijenjene mjere budu u skladu s potrebom zaštite javnog zdravlja i okoliša.
- Koristiti odgovarajuće postupke za mjerenje karcinogenih i/ili mutagenih tvari, posebno za rano otkrivanje neuobičajenih izlaganja radnika nastalih nepredviđenim događajem ili akcidentom.
- Primjenjivati prikladne postupke i metode rada.
- Ukoliko se izlaganje ne može drugačije izbjeći primijeniti skupne i/ili individualne mjere zaštite.
- Provoditi higijenske mjere, a posebno redovito čišćenje podova, zidova i drugih površina.
- Redovito informirati radnike o svim promjenama.
- Označiti opasne zone odgovarajućim znakovima upozorenja i opasnosti uključujući i oznake za „Zabranjeno pušenje“ i „Zabranjeno držanje odnosno konzumiranje hrane i pića“ u zonama u kojima radnici mogu ili bi mogli doći u doticaj sa karcinogenim i/ili mutagenim tvarima.
- Izraditi planove djelovanja u slučaju nužde koji mogu nastati pri neuobičajeno visokoj izloženosti radnika karcinogenim i/ili mutagenim tvarima.
- Osigurati način sigurnog skladištenja, rukovanja, transporta i zabrtvljenih te jasno i vidljivo označenih spremnika.
- Osigurati sigurno skupljanje, skladištenje i odlaganje otpadaka od strane radnika, uključujući i uporabu zabrtvljenih i jasno vidljivo označenih spremnika.

3.4. Nadziranje izloženosti

Prisutnost karcinogenih i mutagenih agenasa u radnom okolišu mora se kontinuirano pratiti kako bi se osiguralo da koncentracija K-M tvari u radnom okolišu uvijek bude ispod granične vrijednosti izloženosti, te u slučaju iznenadnog povećanja koncentracije (akcidenta) moglo žurno poduzeti mjere u cilju sigurnosti i adekvatne zaštite zdravlja radnika i okoliša.

Unutar okvira EU propisa i direktiva (prema SCOELu), postoje 3 tipa graničnih vrijednosti izloženosti:

1. Indikativne granične vrijednosti profesionalne izloženosti (IOELV- Indicative Occupational Exposure Limits Values) – ove vrijednosti su primarni zdravstveni standard odnosno zdravstveno su utemeljene, nisu obvezujuće, a temelje se na najnovijim znanstvenim otkrićima uzevši u obzir dostupna tehnička mjerenja; definiraju prag ispod kojeg nema štetnih efekata za bilo koju tvar nakon kratkotrajnog izlaganja ili nakon dnevne izloženosti tijekom radnog vijeka. One su europski ciljevi koji pomažu poslodavcima u određivanju i procjeni rizika. Socioekonomski faktori i faktori tehničke izvodljivosti nisu uzeti u obzir kod određivanja ovih graničnih vrijednosti. Zemlja članica EU mora utvrditi nacionalnu graničnu vrijednost izloženosti za svaku kemijsku tvar za koju je određena indikativna granična vrijednost profesionalne izloženosti, uzimajući u obzir graničnu vrijednost EU, a u skladu s nacionalnim zakonima i praksom.

2. Obvezujuće granične vrijednosti profesionalne izloženosti (BOELV- Binding Occupational Exposure Limits Values) – uz faktore utvrđivanja IOELV vrijednosti, uzimaju se u obzir i socioekonomski faktori i faktori tehničke izvodljivosti. Stoga je od velikog značaja pri utvrđivanju BOELV politika postupanja u pojedinoj zemlji. Zemlja članica EU mora utvrditi odgovarajuću nacionalnu obvezujuću graničnu vrijednost izloženosti za svaku kemijsku tvar za koju je određena obvezujuća granična vrijednost profesionalne izloženosti, koja može biti stroža, ali ne smije prelaziti graničnu vrijednost EU.

3. Biološke granične vrijednosti (BLV- Biological Limit Values) – predstavljaju referentnu vrijednost prikazanu kao koncentraciju dotičnog agensa, njegovih metabolita ili pokazatelja učinka u prikladnom biološkom mediju. Zemlja članica EU mora utvrditi odgovarajuću nacionalnu biološku graničnu vrijednost

za svaku kemijsku tvar za koju je određena biološka granična vrijednost, koja ne smije prelaziti graničnu vrijednost EU. Zasad postoji samo jedna BLV i to za anorgansko olovo i njegove spojeve.

Pravilnikom o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološkim graničnim vrijednostima utvrđuju se granične vrijednosti izloženosti (GVI), kratkotrajne granične vrijednosti izloženosti (KGVI) i biološke granične vrijednosti (BGV) za opasne tvari koje mogu biti prisutne u radnom okolišu ili su rezultat bilo kakve radne aktivnosti ili procesa koji uključuje korištenje kemikalije.

Granična vrijednost izloženosti na radu (GVI) je granica od prosjeka vremenski izmjerenih koncentracija (prosječna koncentracija) tvari (plinova, para, aerosola, prašine) u zraku na mjestu rada u zoni disanja radnika u odnosu na određen ciljani period. Smatra se da utvrđena granična vrijednost izloženosti pri temperaturi od 20 °C i tlaku zraka od 1013 mbara prema sadašnjim saznanjima ne dovodi do oštećenja zdravlja pri svakodnevnom osmosatnom radu (uz normalne mikroklimatske uvjete i umjereno fizičko naprezanje), a izražena je u ml/m³ (ppm), odnosno u mg/m³ ili u broju vlakana /cm³

Kratkotrajna granična vrijednost izloženosti (KGVI) je ona koncentracija kemikalije kojoj radnik može bez opasnosti od oštećenja zdravlja biti izložen kroz kraće vrijeme. Izloženost takvoj koncentraciji opasne tvari može trajati najviše 15 minuta i ne smije se ponoviti više od četiri puta tijekom radnog vremena. Između dvije izloženosti toj koncentraciji mora proći najmanje 60 minuta. Vrijednosti kratkotrajne izloženosti se izražavaju u ml/m³ (ppm) ili mg/m³.

Biološka granična vrijednost (BGV) je ona koncentracija opasne kemikalije i/ili njezina metabolita, odnosno bioloških učinaka nastalih pod djelovanjem te kemikalije u organizmu, koja se određuje u odgovarajućem biološkom uzorku (krv, plazma, mokraća, izdahnuti zrak) radnika profesionalno izloženih kemikalijama u svakodnevnom osmosatnom radu, uz normalne mikroklimatske uvjete i umjereno fizičko naprezanje, a kod koje prema sadašnjem stupnju saznanja ne dolazi do štetnih učinaka po zdravlje.



Treba napomenuti da ovaj Pravilnik definira granične vrijednosti izloženosti za opasne tvari u koje se svrstavaju karcinogene i mutagene tvari.

3.5. Označavanje opasnih zona i obilježavanje tvari

Kako bi se radnike upozorilo na postojeće opasnosti od izlaganja štetnim uvjetima, EU i GHS su utvrdili piktograme prikladne za ovu svrhu. Ti piktogrami moraju se koristiti u skladu s europskim direktivama.

Tablica 4 prikazuje sažetak GHS simbola za opasne uvjete na radnom mjestu

Tablica 3: Sažetak GHS simbola

Simbol	Koristi se za
	Nestabilni eksplozivi Eksplozivi, skupine 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 Samoreaktivne tvari i smjese, tipovi A, B Organski peroksidi, tipovi A, B
	Zapaljivi plinovi, kategorija 1 Zapaljivi aerosoli i krute tvari, kategorije 1, 2 Zapaljive tekućine, kategorije 1, 2, 3 Samoreaktivne tvari i mješavine, tipovi B, C, D, E, F Piroforne tekućine ili krute tvari, kategorija 1 Samozagrijavajuće tvari i smjese, kategorije 1, 2 Tvari i smjese koje oslobađaju zapaljive plinove u kontaktu s vodom Organski peroksidi, tipovi B, C, D, E, F

Simbol	Koristi se za
	Oksidirajući plinovi, kategorija 1 Oksidirajuće tekućine, kategorija 1, 2, 3 Oksidirajuće krute tvari, kategorija 1, 2, 3
	Plinovi pod tlakom Tekući plinovi Ohlađeni tekući plinovi Otopljeni plinovi
	Korozivi metala, kategorija 1 Korozivi kože, kategorija 1A, 1B, 1C Teža oštećenja oka, kategorija 1
	Akutna toksičnost (oralna, dermalna, inhalacijska), kategorija 1, 2, 3
	Akutna toksičnost (oralna, dermalna, inhalacijska), kategorija 4 Iritacija kože, kategorija 2, 3 Iritacija oka, kategorija 2A Senzibilizacija kože, kategorija 1 Toksičnost za specifični ciljni organ nakon izlaganja jednoj dozi, kategorija 3 Iritacija respiratornog trakta Narkotički efekti
	Respiratorna senzibilizacija, kategorija 1 Mutagenost zametnih stanica, kategorija 1A, 1B, 2 Karcinogenost, kategorija 1A, 1B, 2 Reproductivna toksičnost, kategorija 1A, 1B, 2 Toksičnost za specifični ciljni organ nakon izlaganja jednoj dozi, kategorija 1, 2 Toksičnost za specifični ciljni organ nakon izlaganja višestrukim dozama, kategorija 1, 2 Opasnost od aspiracije, kategorija 1, 2

Ostali piktogrami se koriste za opasnosti za okoliš, prijevoz, plinove i pare.

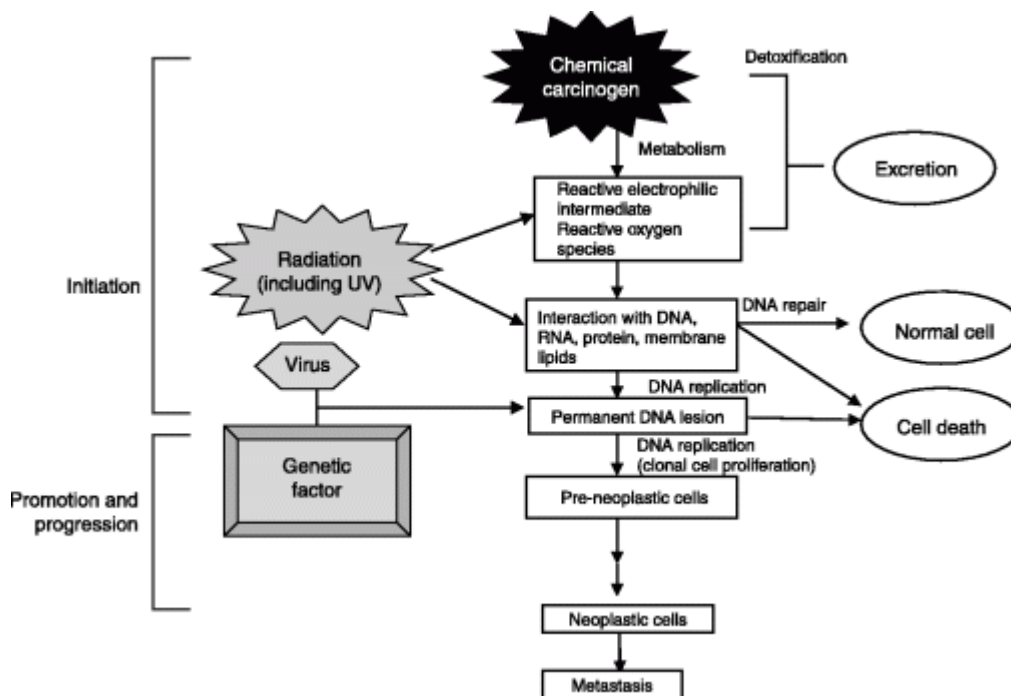
Opasne tvari su obilježene pomoću specifičnih pokazatelja. Za karcinogene se koriste slijedeće oznake: R45 "Može uzrokovati rak" i R49 "Može uzrokovati rak ako se udahne".

3.6. Obavješćavanje nadležnog tijela

Sukladno EU direktivi i nacionalnim propisima poslodavac mora obavijestiti nadležno državno tijelo o činjenici da u radu koristi karcinogene i mutagene tvari te dostaviti sve propisane podatke o djelatnosti, količini karcinogenih i mutagenih tvari, izloženim radnicima, poduzetim preventivnim mjerama, prirodi, stupnju i trajanju izloženosti, osiguranim zaštitnim sredstvima te mogućnosti zamjene karcinogena i mutagena manje štetnim tvarima.

4 Zdravstveni nadzor

Treba imati na umu da izloženost mutagenim ili karcinogenim agensima na radnom mjestu nije jedini faktor rizika kojem je radnik izložen. On ili ona mogu imati određenu genetsku predispoziciju, biti izloženi drugim opasnim ambijentalnim agensima i stanjima. Također i određeni životni stil kao i infekcije s transformirajućim virusima mogu biti faktor rizika. Svi ti faktori pridonose riziku od nastanka zloćudnog tumora što je prikazano primjerom na slici 3.



Slika 3: Primjer nastanka maligne bolesti s višestrukim faktorima koji doprinose nastanku (Izvor: journals.cambridge.org)

Postoje tri prirodna i jedan alternativni („umjetni“) put unošenja štetnih tvari u organizam:

1. Dišni put (udisanje ili inhalacija)
2. Probavni put (usta, želudac, crijeva)
3. Putem kože
4. Parenteralno (intravenski, intramuskularno, subkutano, intradermalno)

Spomenimo još i učinke ionizirajućeg zračenja koji mogu nastati od unosa radionuklida, kozmičkog zračenja (npr. zrakoplovno osoblje) ili medicinskih pregleda (RTG, CT itd.).

Ciljni organi za određene karcinogene

Slijedeća tablica pokazuje primjere industrijskih procesa koji uključuju izloženost karcinogenim agensima i njihove ciljne organe:

Tablica 4: Odabrani industrijski procesi koji su uzročno povezani s nastankom raka kod ljudi

Industrijski proces	Mogući ili vjerojatni agens	Ciljni organ (sijelo raka) i/ili vrsta maligne bolesti
Proizvodnja aluminija	policiklički aromatski ugljikovodici	pluća, mokraćni mjehur
Proizvodnja auramina	auramin	mokraćni mjehur
Proizvodnja i popravak obuće (određena zanimanja)	benzen	leukemija
Rasplinjavanje (gasifikacija) ugljena	policiklički aromatski ugljikovodici	pluća, mokraćni mjehur, koža, skrotum
Proizvodnja koksa	policiklički aromatski ugljikovodici	pluća, bubrezi(?)
Proizvodnja namještaja	drvena prašina	nosna šupljina (uglavnom adenokarcinom)
Proizvodnja željeza i čelika	policiklički aromatski ugljikovodici (?), SiO ₂ , metalne pare	pluća
Proizvodnja izopropil alkohola (s korištenjem jakih kiselina)	diizopropil sulfat, izopropilna ulja	paranasalni sinusi, grkljan (?)
Proizvodnja Magenta boje	Magenta (?), prekursori(?) (npr. ortotoluidin)	mokraćni mjehur
Prerada nikla	Nikal oksidi, nikal subsulfidi	Nosna šupljina, pluća, grkljan (?)
Industrija gume	Aromatski amini, otapala (?)	mjehur, leukemija (limfatička), želudac(?), pluća, koža, debelo crijevo, prostata, limfomi
Rad u podzemnim rudnicima hematita (s izlaganjem radonu)	radon (?)	pluća

Poznavanje ciljnih organa na koje djeluje određeni karcinogeni agens omogućuje nam ciljani zdravstveni nadzor u izloženih radnika U tablicama 4. i 5. navedeni su karcinogeni agensi i njihovi ciljni organi. S upitnicima su označeni agensi kod kojih postoji dovoljno dokaza za karcinogenost na životinjama, ali nedovoljno na ljudima da bi se točno odredio ciljni organ.

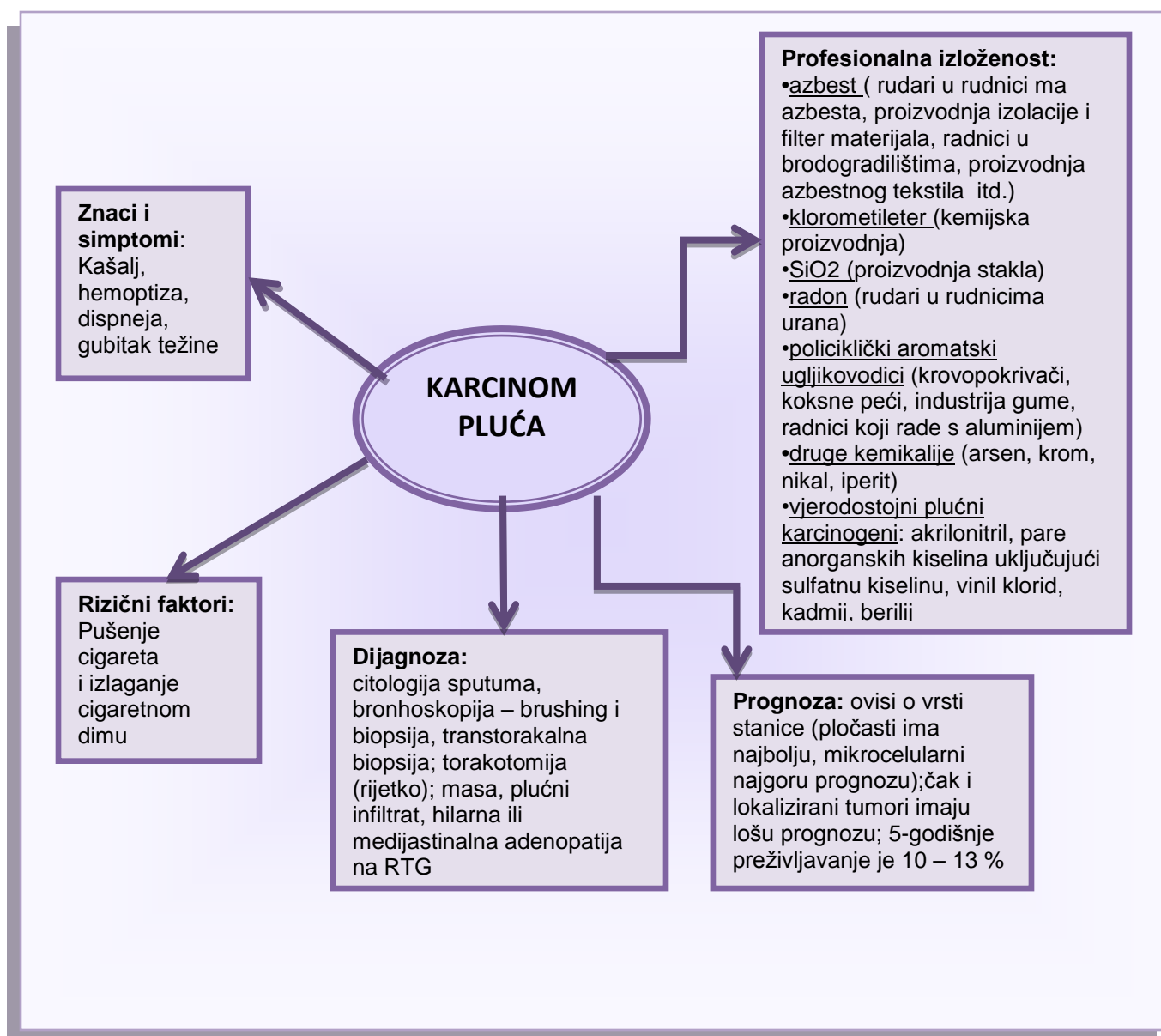
Tablica 5: Odabrane profesionalne izloženosti povezane s rakom kod ljudi

Profesionalna izloženost	Sijelo raka i/ili maligne bolesti
4-Aminobifenil	mjehur
Arsen and spojevi arsena	pluća, koža, angiosarkom jetre (?)
Azbest	pleuralni i peritonealni mezoteliom, pluća, grkljan (?), gastrointestinalni trakt, bubrezi
Benzen	leukemija, multipli mijelom, pluća
Benzidin	mjehur
Berilij	pluća
Bis(klorometil)eter	pluća (uglavnom mikrocelularni)
Kadmij i spojevi kadmija	pluća
Spojevi šesterovalentnog kroma	pluća
Katrani i smole ugljena	koža, skrotum, pluća, mokraćni mjehur
Etilen oksid	leukemija
Ionizirajuće zračenje	leukemija, koža
Neobrađena ili malo obrađena mineralna ulja	koža, skrotum, pluća(?)
Iperit (mustard gas)	pluća
β-Naftalamin	mokraćni mjehur
Nikal i spojevi nikla (oksid?, sulfid)	Pluća, paranazalni sinusi
Radij	kost (sarkom)
Radon	pluća
Vinil klorid	jetra (angiosarkom), mozak (?), pluća
EB virus	Burkittov limfom
Hepatitis B i C virus	jetra
Helicobacter pylori	želudac
Duhanski proizvodi i dim	pluća, grkljan, usta, mokraćni mjehur
Alkoholna pića	Jetra, usta, ždrijelo, jednjak, želudac, dojka, jajnici
Formaldehid	nazofarinks
UV zračenje	koža
Akrilonitril	pluća
Benz(a)antracen	pluća, mokraćni mjehur, koža
Boje na bazi benzidina	mokraćni mjehur (?)
Benzo(a)piren	pluća, mjehur, koža
1,3-Butadien	leukemija, limfom
p-kloro-o-toluidin	mokraćni mjehur
Kreozot	Koža, skrotum
Dibenz(a,h)antracen	pluća, mokraćni mjehur koža
Ispušni plinovi dizelskih motora	pluća, mokraćni mjehur
Dietil sulfat	grkljan
Dimetilkarbamoil klorid	?
Dimetil sulfat	pluća (?)
Epiklorhidrin	Respiratorni trakt
Etilen dibromid	?
4,4´-Metilen-bis-(2-kloroanilin) (MOCA)	mokraćni mjehur
Poliklorirani bifenili	jetra
Kvarc (amorfni)	pluća
Stiren oksid	?
Tetrakloroetilen	Jednjak, limfom
Trikloroetilen	Jetra, limfom

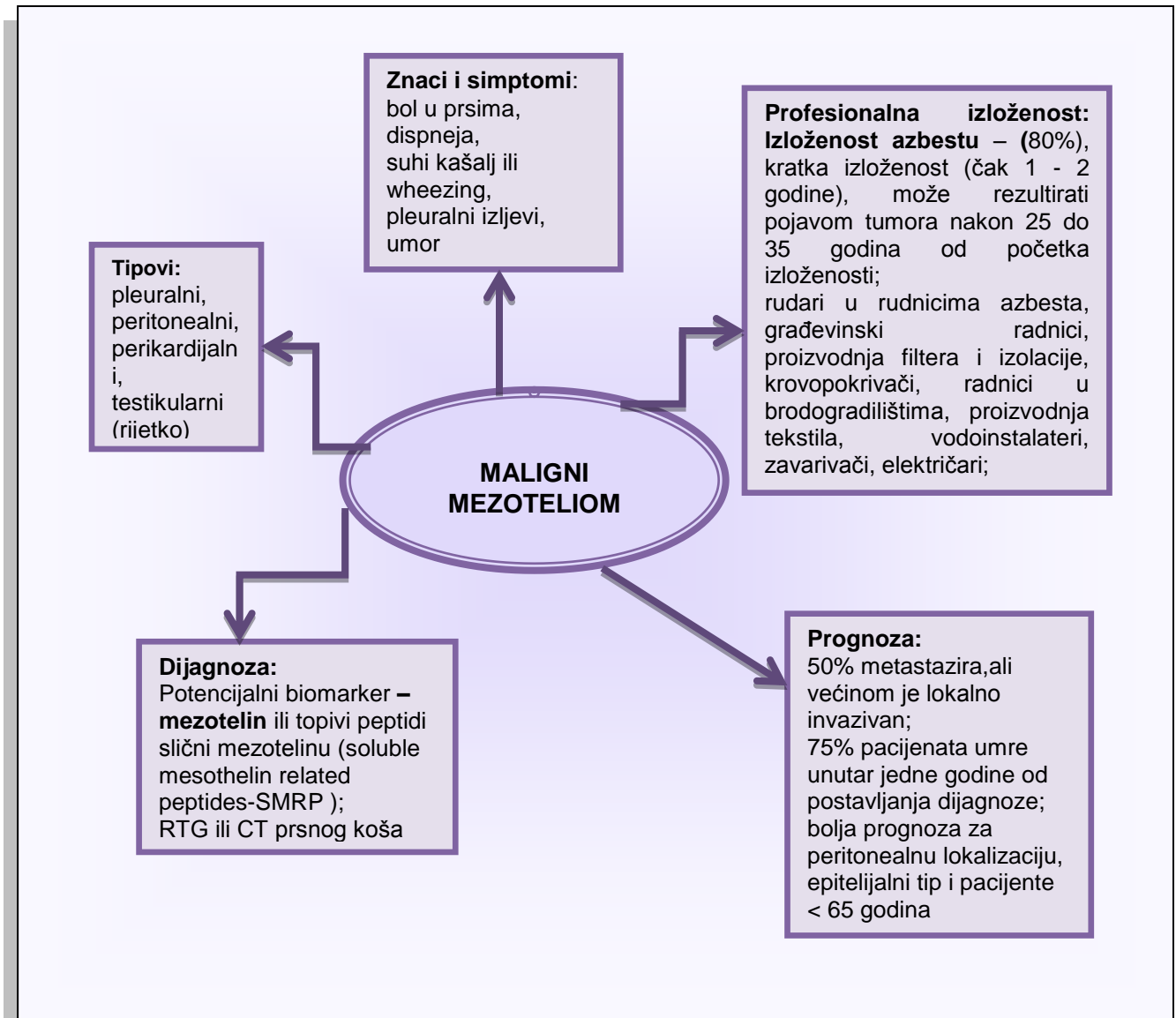
Profesionalna izloženost	Sijelo raka i/ili maligne bolesti
1,2,3-Trikloropropan	?
Tris(2,3-dibromopropil) fosfat	?
Vinil bromid	?
Vinil fluorid	?

Slijedeći odlomci prikazuju najznačajnije i najučestalije zloćudne bolesti i njihove simptome, dijagnozu i prognozu, kao i moguće rizične faktore za njihov nastanak.

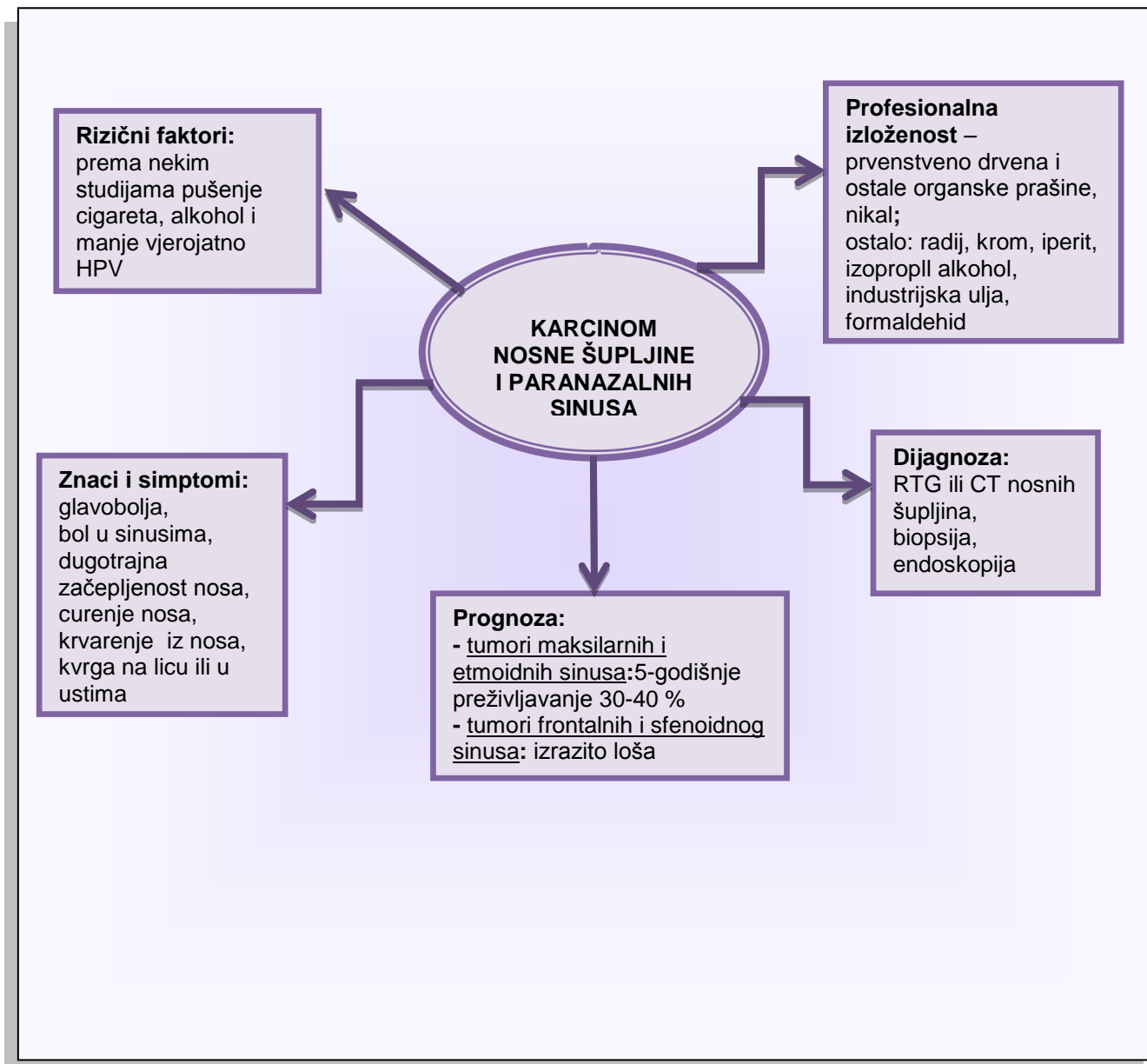
4.4.1 Zloćudni tumor pluća



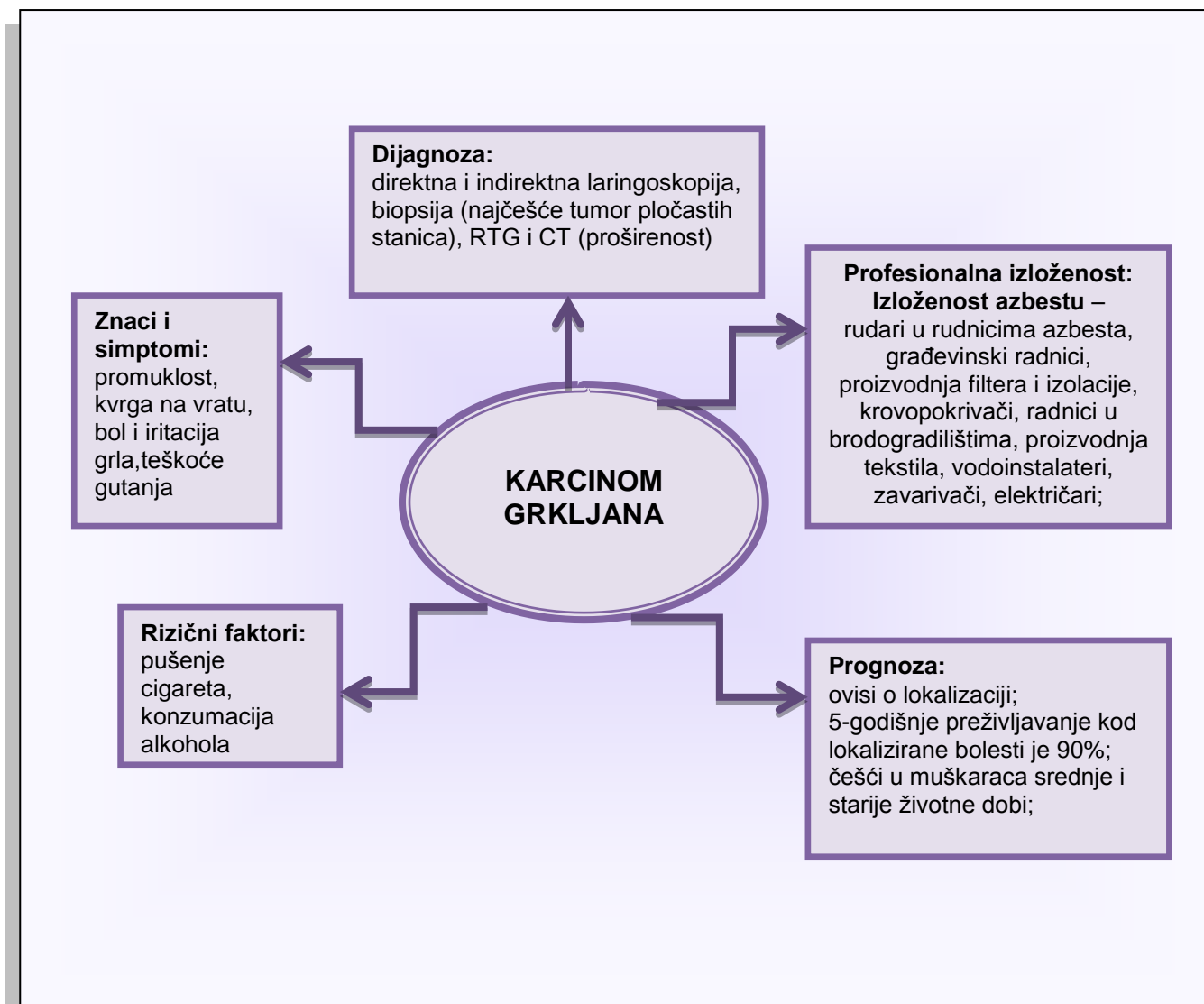
4.4.2 Maligni mezoteliom



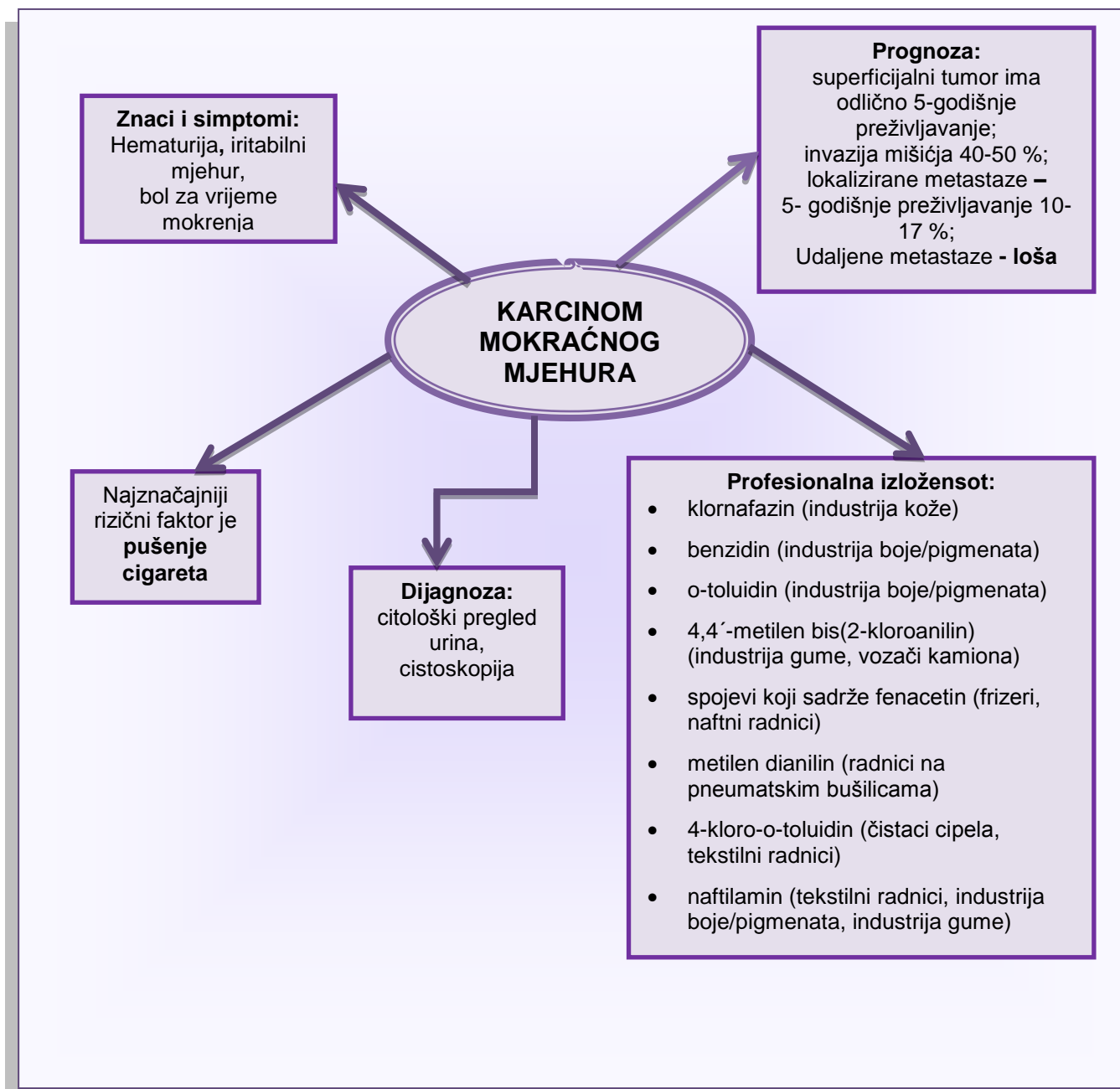
4.4.3 Zloćudni tumor nosne šupljine



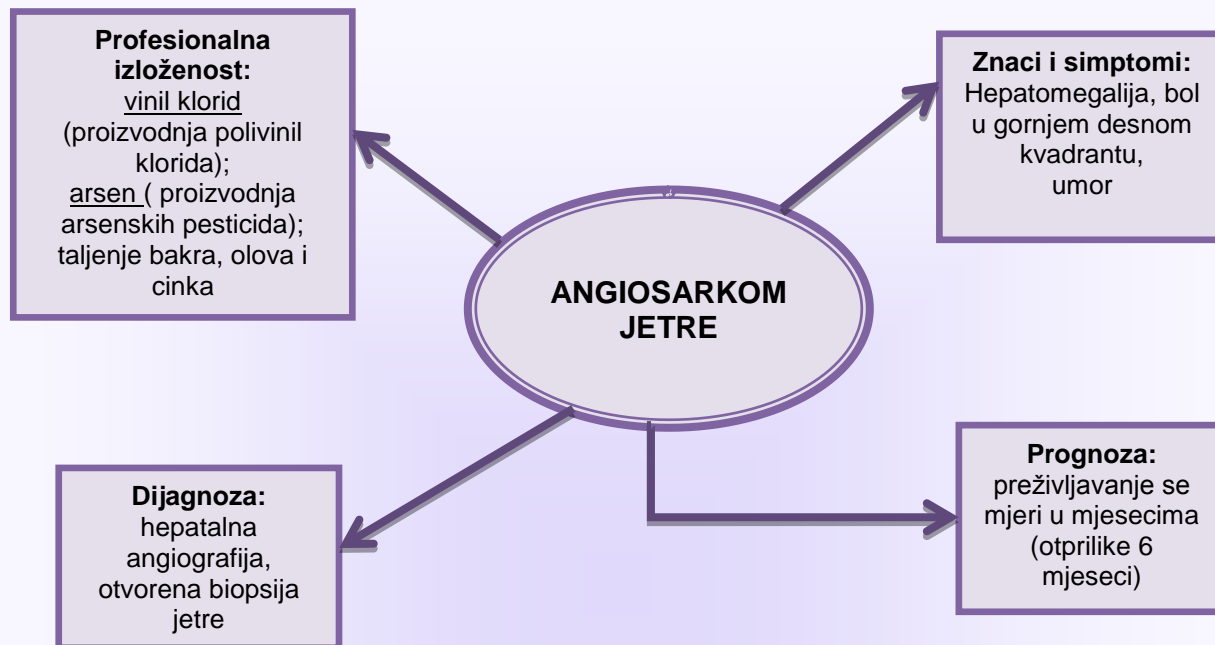
4.4.4 Zloćudni tumor grkljana



4.4.5 Zloćudni tumor mokraćnog mjehura



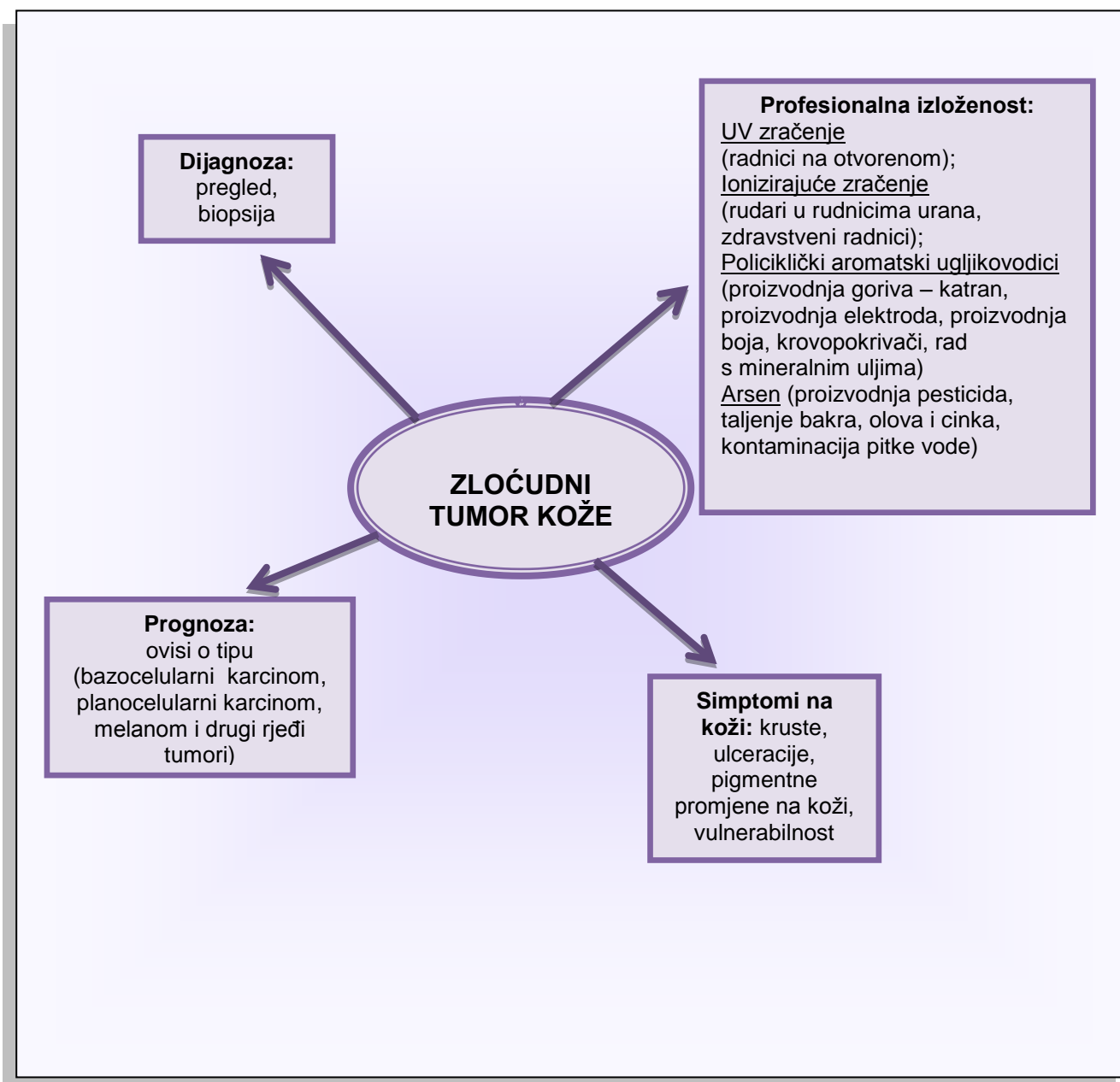
4.4.6 Angiosarkom jetre



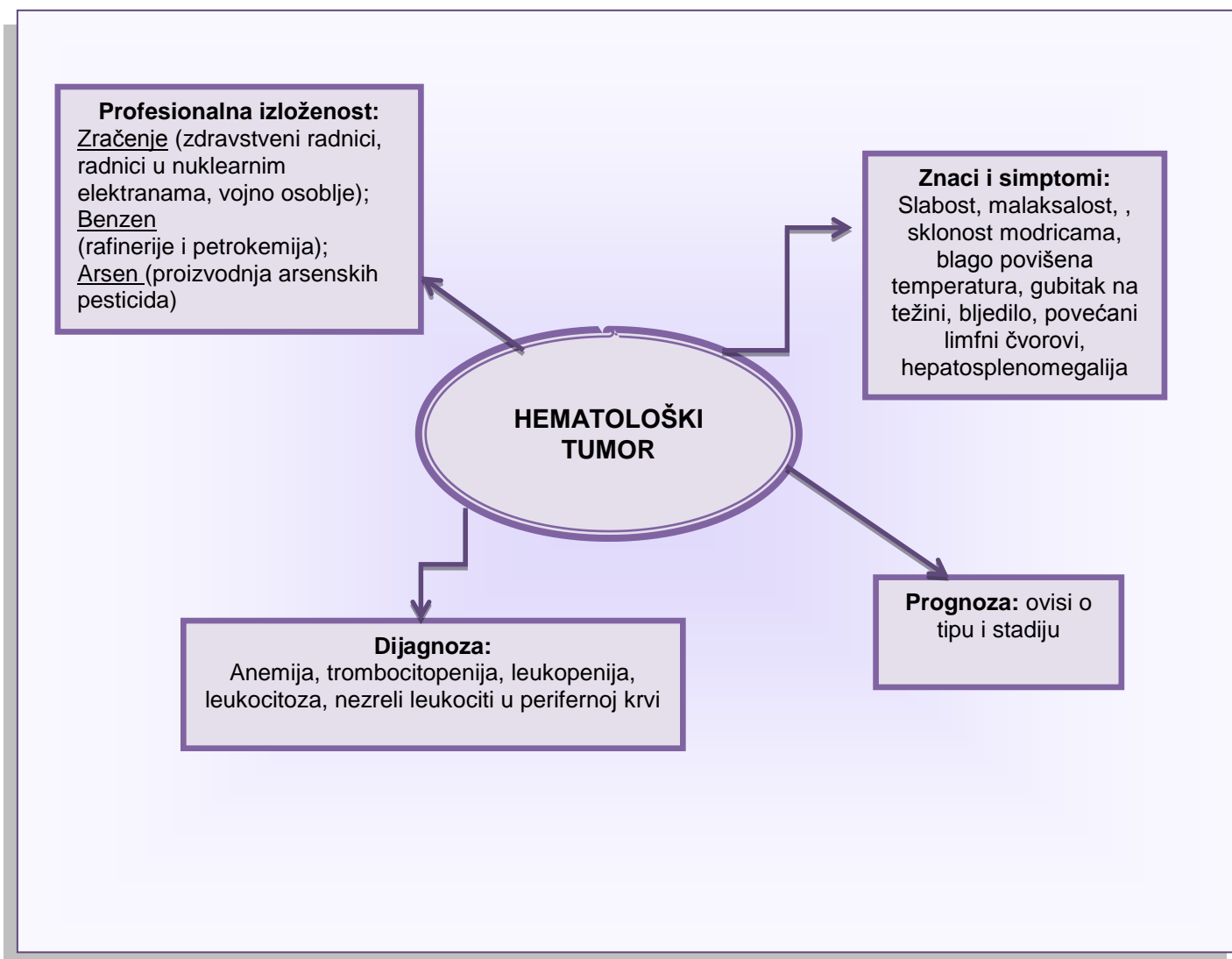
Komplikacije:

- zatajenje jetre,
- kongestivno zatajenje srca
- arteriovenski šantovi,
- raspad perifernih trombocita
- hemoperitoneum

4.4.7 Zloćudni tumor kože



4.4.8 Hematološki zloćudni tumor



4.4.9 Drugi zloćudni tumori

I druge vrste zloćudnih tumora mogu nastati kao posljedica profesionalne izloženosti.

Nabrojimo neke:

- karcinomi štitnjače (ionizirajuće zračenje)
- tumori mozga (elektromagnetska polja?)
- karcinomi želuca (azbest i ugljena prašina)
- karcinomi debelog crijeva (azbest)
- karcinomi bubrega (policiklički aromatski ugljikovodici, azbest, kadmij, olovne soli i organska otapala)
- karcinomi usnica (UV zračenje)

Zdravstveni nadzor radnika

Rizik obolijevanja od zloćudnih tumora u radnoj populaciji ovisi o razini izloženosti u pojedinim radnim uvjetima kao i osobnoj osjetljivosti izloženog radnika.

Osnovi ciljevi zdravstvenog nadzora su:

- utvrditi da li pojedini radnik ima određena medicinska stanja s povećanim rizikom što automatski predstavlja kontraindikaciju za rad u specifičnim uvjetima;
- procijeniti trenutačno zdravstveno stanje uključujući procjenu bioloških pokazatelja unutarnje izloženosti ili psihosocijalne reakcije na uvjete rada;
- utvrditi stupanj znanja o osnovnim postupcima zaštite i sigurnosti na radu te pridržavanja tih postupaka;
- pružiti informacije i savjetovati radnike o prevenciji rizika na radnom mjestu.

Općenito, preventivni medicinski pregledi imaju za cilj utvrditi zdravstveno stanje radnika (tjelesno i psihičko) radi sprečavanja, otkrivanja i praćenja štetnih učinaka rada s karcinogenim i mutagenim tvarima na život i zdravlje radnika. Zdravstvene preglede dijelimo na ulazne, periodičke, kontrolne, izvanredne i izlazne preglede:

I. PRETHODNI PREGLED – izvodi se prije početka rada s karcinogenim i mutagenim tvarima kao vrlo detaljan i opsežan pregled s utvrđivanjem zdravstvenog stanja radnika uz uzimanje detaljne anamneze posebice radne s naglaskom na prijašnja profesionalna i ambijentalna izlaganja, navike, prehranu i sl.

Za određena stanja buduće izloženosti potrebno je provesti detaljni i ciljani fizikalni pregled, te biološku, biokemijsku te drugu funkcionalnu i laboratorijsku dijagnostiku definiranu zakonskim propisima;

II. PERIODIČKI PREGLED – provodi se prema utvrđenom algoritmu i vremenskim rokovima unutar dvije godine uz uvjet da su rezultati pretraga i pregleda u granicama očekivanih vrijednosti; provodi se tijekom rada uz obvezu pridržavanja svih propisanih mjera zaštite na radu s opasnim tvarima;

III. KONTROLNI PREGLED – izvodi se u slučaju odstupanja od očekivanih vrijednosti nalaza pretraga koje su dobivene na periodičkom ili izvanrednom pregledu i to unutar 6 mjeseci (perioda unutar kojeg se očekuje stabiliziranje odstupajućih vrijednosti na normalu) u slučaju graničnih vrijednosti nalaza i nakon periodičnog odnosno izvanrednog pregleda s posebnim osvrtom na ciljni organ; u slučaju sumnjivog nalaza, potrebno je reagirati odmah;

IV. IZVANREDNI PREGLED – izvodi se u slučaju incidenta odnosno iznenadne situacije i/ili situacije u kojoj dolazi do promjena odnosno značajnih odstupanja u radnom procesu ili zdravstvenom stanju radnika;

V. IZLAZNI PREGLED – izvodi se unutar tjedan dana po prestanku rada odnosno izloženosti (npr. zbog odlaska u mirovinu ili promjene radnog mjesta), a po sadržaju bi trebao biti identičan periodičnom pregledu.

Prema Direktivi 2004/37/EC, ako se utvrdi da radnik pati od određenih tegoba za koje se sumnja da su posljedica izlaganja karcinogenima i/ili mutagenima, liječnik ili osoba zadužena za zdravstveni nadzor može zatražiti i od drugih radnika koji su bili izloženi na sličan način da se podvrgnu zdravstvenom nadzoru. U takvim situacijama je također potrebno provesti i ponovnu procjenu rizika radnog mjesta.

Nakon provođenja zdravstvenog nadzora, postoji obveza čuvanja medicinskih zdravstvenih kartona, a liječnik ili osoba zadužena za zdravstveni nadzor predlaže odgovarajuće preventivne i/ili protektivne mjere uzimajući u obzir potrebe svakog pojedinog radnika.

Radnicima se moraju pružiti odgovarajuće informacije i savjete vezane uz zdravstveni pregled na koji će biti upućeni pri završetku izlaganja.

U skladu s nacionalnim zakonima i/ili praksom radnici će imati pristup rezultatima zdravstvenog nadzora koji se tiču njih osobno.

Nadležna tijela bit će obaviještena o svim zloćudnim tumorima za koje se, u skladu s nacionalnim zakonima i/ili praksom, dokaže da su posljedica izloženosti karcinogenima i mutagenima na radnom mjestu.

Aneks II iste direktive sadrži slijedeće preporuke za zdravstveni nadzor:

1. Liječnik i/ili osoba nadležna za zdravstveni nadzor radnika izloženih karcinogenima i mutagenima mora biti upoznata sa uvjetima i okolnostima izloženosti svakog pojedinog radnika.
2. Zdravstveni nadzor radnika se mora provoditi u skladu s principima medicine rada i mora sadržavati slijedeće mjere:
 - evidencija zdravstvenih kartona radnika s radnom anamnezom,
 - osobni razgovor s radnikom,
 - gdje je to prikladno, biološki nadzor, kao i otkrivanje ranih i reverzibilnih učinaka.

U skladu s najnovijim saznanjima iz područja medicine rada, moguće je provesti i dodatne pretrage i testove ako se ukaže potreba tijekom zdravstvenog nadzora radnika.

4.2.1 Uloga testova kromosomskih nepravilnosti

Kako je rak genomska bolest, korisno je uključiti testove kromosomskih nepravilnosti kao što je mikronukleus test u programe screeninga radnika izloženih karcinogenim agensima. Na kolektivnoj razini, testovi su korisni jer predstavljaju rane pokazatelje potencijalnog rizika izloženosti. Međutim, na individualnoj razini, u današnje vrijeme, postoje određena neriješena etička i praktična pitanja vezana za ove testove. Iako se pokazalo da je povećani broj kromosomskih nepravilnosti u ljudskim tkivima (limfociti periferne krvi, za prikaz pogledati Bonassi i sur., Carcinogenesis 2007.) statistički povezan s rizikom od nastanka zloćudnog tumora, na individualnoj razini se situacija dodatno komplicira s mnogim drugim faktorima koji utječu na pojavnost takvih nepravilnosti kao što je prehrana, životni stil, tjelesna aktivnost te spol i dob. Povećani broj mikronukleusa u pojedinca može značiti njegovu povećanu osjetljivost na karcinogene agense, može biti rezultat izloženosti genotoksičnim agensima tijekom razdoblja razvoja stanica u ispitivanom tkivu, može upućivati na pojačanu tjelesnu aktivnost, učinke prehrane itd. Koje su zapravo posljedice takvog nalaza? Da li bi osobu s takvim nalazom trebalo udaljiti s radnog mjesta? Da li se osoba treba smatrati nesposobnom za rad na radnom mjestu s potencijalno povećanim rizikom za razvoj zloćudnog tumora? Kakav se savjet treba takvoj osobi dati osim standardnih preporuka? To su sve pitanja na koja danas ne postoje pouzdani odgovori. Svim trenutno dostupnim testovima ne možemo izravno i u potpunosti izmjeriti događaje značajne za karcinogenezu. Možda ćemo u budućnosti razviti tehnike identifikacije profila genske ekspresije, koristeći genomske, proteomske i epigenetske testove kako bi povećali osjetljivost i, što je još bitnije, specifičnost testa koji bi se koristio na individualnoj razini.

Hrvatski znanstvenici također su znatno pridonijeli znanstvenoj debati o potencijalnom biomarkeru ranog otkrivanja štetnih učinaka karcinogena na radnom mjestu (Kopjar i sur. 2006). Zaključili su da takvi biomarkeri mogu eventualno pomoći u unapređenju radne prakse i upravljanju rizicima povezanim s izlaganjem genotoksičnim agensima (Kopjar i sur. 2010). Monitoring individualnih citogenetskih markera ne bi trebao biti standardna praksa. Ipak, korištenje tih markera u nadzoru radnika može dati vrijedne informacije koje bi mogle pomoći u izradi budućih adekvatnih postupaka (Garaj-Vrhovac & Zeljezic 2002).

4.5. Zdravstveni pregledi

Za određene karcinogene izrađeni su posebni medicinski pregledi. Za ostale postoji opći okvirni postupak koji svaki liječnik treba usvojiti na osnovu svog znanja o uvjetima rada, znanstvene literature vezane uz izloženosti na posebnim radnim mjestima i potencijalnim zdravstvenim posljedicama takvih izloženosti. Ukoliko takvi podaci ne postoje, pretraživanje istraživanja *in vitro* i na životinjama može pomoći u donošenju ispravne odluke o najizglednijem ciljnom organu i o postupku pregleda.

4.5.1 Medicinski pregledi radnika izloženih karcinogenima

Područje primjene pregleda

Radnici izloženi karcinogenima ili mutagenima klasificiranim u kategorije 1A i 1B prema GHS klasifikaciji ili uvjetima ekvivalentnima ovim klasifikacijama koji nisu pokriveni posebnim pregledima.

Početne napomene

Lista karcinogena i mutagena sadrži mnoge tvari koje se rijetko ili nikad ne susreću na radnom mjestu. Ipak, kad isključimo te koje se ne pojavljuju i one za koje postoje posebni medicinski pregledi (npr. spojevi šesterovalentnog kroma), još uvijek postoji nekoliko agenasa koji se mogu naći u radnom okolišu. Oni se najčešće otkrivaju za vrijeme procjene radnog mjesta, a što zahtijeva pokretanje postupka procjene rizika. Ipak i nakon procjene rizika te primjene svih potrebnih mjera zaštite, postoje radnici koji su i dalje izloženi tim karcinogenim ili mutagenim agensima. Ti se radnici trebaju podvrgnuti medicinskim pregledima, a pregledi su obvezni ako im je koža bila u kontaktu s karcinogenom ili se radi o karcinogenima koji se mogu upiti kroz kožu.

Medicinski pregledi u tim slučajevima su pravi izazov za liječnika koji ih provodi (posebice za tvari s liste 1B za koje nema dovoljno dokaza na ljudima) jer nije poznat mehanizam djelovanja, ciljni organi i opseg mogućih učinaka. U donošenju odluke o opsegu pregleda, izvođenju odgovarajućih testova i o najizglednijem ciljnom organu koriste se saznanja iz *in vitro* istraživanja i istraživanja na životinjama. Također, radnika je potrebno savjetovati o mogućnostima smanjivanja rizika.

U sklopu općeg medicinskog pregleda trebalo bi obratiti pozornost na promjene na koži, promjene na ostalim organima i paraneoplastične sindrome. Znanje iz područja onkologije pomoći će u odabiru odgovarajućih medicinskih postupaka jer se u pravilu profesionalni zloćudni tumori ne razlikuju od ostalih. Zasad ne postoje specifični i osjetljivi biomarkeri razvoja malignih bolesti. Stoga se primjena slijedećih testova zasad ne može preporučiti kao standard u zdravstvenom nadzoru izloženih radnika:

- procjena tumorskih markera
- imunološki markeri (stimulacija limfocita, subpopulacije limfocita itd.)
- citogenetski markeri (izmjena sestrinskih kromatida, mikronukleus test itd.)
- određivanje adukata
- procjena onkogeni

Obvezni i dobrovoljni pregledi

Prethodni pregled	Pregled prije zapošljavanja
Periodički pregled	Unutar 2 godine ovisno o izloženosti
Kontrolni pregled	Nakon dugotrajne bolesti Nakon medicinske procjene s kraćim inervalom do slijedećeg pregleda
Drugi pregledi	Pregledi po završetku rada Na zahtjev radnika (uz pretpostavku povezanosti izlaganja i bolesti)

Sadržaj pregleda

Pregledi kod izloženosti svim karcinogenima i/ili mutagenima

Prethodni pregled

- radna anamneza
- opća anamneza
- klinički status
- posebno obratiti pažnju na:
 - prijašnju izloženost karcinogenima i mutagenima
 - izloženost izvan radnog mjesta (ambijentalna izloženost)
 - životni stil (pušenje, alkohol itd.)
 - terapiju imunosupresivima
 - prijašnja RTG snimanja
 - maligne bolesti u obitelji
 - ponavljajuće ozbiljnije zarazne bolesti
 - gubitak težine
 - kašalj, promuklost, hemoptiza
 - hematurija
 - učestale stolice promijenjive konzistencije
 - zakašnjelo zaraštavanje rana
- Iz statusa:
 - promjene na koži (hiperkeratoza, ulceracije, madeži, itd.)
 - povećani limfni čvori
 - promjene na mukoznim membranama
 - paraneoplastični sindromi, prekancerozne lezije
 - test trake (urin)

Periodički i ostali pregledi

- radna i opća anamneza u međuintervalu (između dva pregleda)
 - ako je moguće, procjena rezultata mjerenja i biomonitoringa
- klinički status kao i kod prethodnog pregleda uz dodatak
 - screening na druge biološke učinke dotičnog agensa
 - usporedba s prijašnjim nalazima
- test trake (urin)

Pregledi kod izloženosti određenim karcinogenima

Iako današnja saznanja o nastanku raka i graničnim dozama izloženosti karcinogenima, te trenutno dostupni testovi zasad nisu dovoljni za otkrivanje i sprječavanje bolesti prije nego ona postane klinički vidljiva, za neke karcinogene agense ipak možemo definirati određene parametre, pa sukladno tome i posebne preglede.

Tablica 6: Izloženosti karcinogenima na radnom mjestu koje zahtijevaju posebne medicinske preglede

Izloženost na radnom mjestu

Aluminijska proizvodnja

Aromatski amini i nitrozoamini
Arsen i njegovi spojevi
Azbestna prašina
Benzen
Kadmij i njegovi spojevi
Tetraklorugljik
Klorobenzeni
Kloroform
Spojevi šesterovalentnog kroma
Katran i smola ugljena, destilacija
Kobalt i njegovi spojevi
Olovi i njegovi anorganski spojevi
Nikal i njegovi spojevi
Kvarcna prašina
Tetrakloroetilen
Triokoroetilen
Pare kod zavarivanja
Ionizirajuće zračenje

Prethodni pregled (specifični testovi)

- markeri upale (SE, CRP)
- diferencijalna krvna slika
- stolica na okultno krvarenje
- AST, ALT, GGT
- po indikaciji: RTG prsnog koša

Periodički i ostali pregledi (specifični testovi)

- kao i kod prethodnog pregleda
- s dodatkom:
 - UZV abdomena
 - alkalna fosfataza

Kontrolni pregledi

- ako patološki nalazi perzistiraju → uputiti specijalisti na ciljani specijalistički pregled

Ocjena radne sposobnosti

Sposoban

Nije sposoban

- postojeća zloćudna bolest
- prijašnja zloćudna bolest ovisno o agensu kojem će biti izložen i o ciljnom organu

- terapija imunosupresivima
- teška imunodeficijencija
- perzistirajući patološki nalazi u klinički relevantnim parametrima
- prekancerozne lezije

Sposoban uz medicinski pregled prije zadanog roka

- procjena specijalista medicine rada

Svi drugi slučajevi

5 Literatura i izvori informacija:

Medicina rada i okoliša, Šarić m, Žuškin e., Medicinska naklada Zagreb, ISBN 953-176-165-5

Dealing with Genotoxic Carcinogens: Strategy of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), Herman Bolt, Descriptive vs.- Quantitative Risk Assessment of Genotoxic Carcinogens London, April 2, 2009

Kumar and Clark's Clinical Medicine, 7th Edition, Saunders Ltd., ISBN: 9780702029936

U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, Twelfth edition, 2011

National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Report on Carcinogens, Twelfth Edition (2011)

Working Version of Tutorial Presentation, Author: MUDr. Petra Smolková, Clinic of Occupational Medicine, Faculty Hospital and Palacký University Olomouc

Normalne i granične vrijednosti mikronukleus-testa na limfocitima periferne krvi u ispitanika opće populacije republike hrvatske, Kopjar N, et al. Arh Hig Rada Toksikol 2010;61:219-234

Karcinogenost i mutageneza: analiza somatskih mutacija, Vesna Garaj-Vrhovac, Arh Hig Rada Toksikol 2000;51 Supplement: 115–124

Pravilnik o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim i/ ili mutagenim tvarima (NN 40/07)

Pravilnik o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološkim graničnim vrijednostima (NN 13/09)

Izvešće o umrlim osobama u Hrvatskoj 2010., Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za javno zdravstvo, Odjel za medicinsku demografiju

www.iarc.fr

www.hzzsr.hr

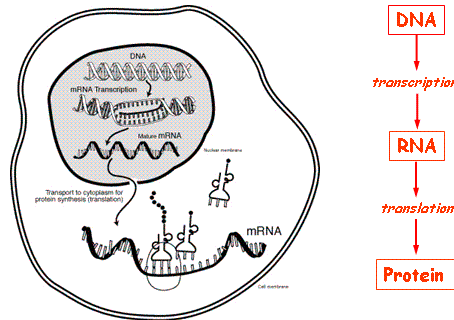
www.osha.europa.eu

www.biology.arizona.edu The Biology Project, Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, College of Science, The University of Arizona

Prilog 1.

Transkripcija

Informacija kodirana u genu se prepisuje u RNA molekulu, prenosi u citoplazmu gdje se ribosomalna jedinica RNA koristi kao predložak za stvaranje proteina (slika 2).



www.ncbi.nlm.nih.gov Slika prilagođena iz National Human Genome Research Institute (NHGRI) [Genetic Illustrations](#) entry for mRNA.

Slika 4 (Transkripcija)

Sekvenca odnosno slijed od 3 nukleotida predstavlja kod za jednu aminokiselinu, a aminokiseline su osnovni gradivni elementi proteina. Kako postoje 4 slova u DNA abecedi (4 nukleotida), a svaka se "riječ" sastoji od 3 slova, postoji $4^3 = 64$ riječi. No samo 20 aminokiselina se koristi za izgradnju proteina u našem tijelu i jedna riječ za prekid transkripcije (stop kodon), pa je očito da postoji znatni višak odnosno redundancija u genetskom kodu (triput i više riječi nego što je potrebno u jeziku). Ovaj višak smanjuje utjecaj povremenih grešaka u jednom od nukleotida jer postoji do 6 različitih kodona (triplet nukleotida) za jednu te istu aminokiselinu. Stoga veliki broj mutacija ne rezultira fenotipskim promjenama jer se isti protein kodira i tim promijenjenim kodom. Značajne se pogreške, međutim, mogu dogoditi ako jedan je od nukleotida izgubljen ili dodan. Takve promjene-pogreške rezultiraju „frame shiftom“, što znači da čitanje koda počinje na pogrešnom položaju. Time će, usprkos višku kodova, većina „riječi“ ipak biti netočna.

Mitoza

Proces dijeljenja stanice u dvije stanice kćeri naziva se mitozom. Mitoza se sastoji od nekoliko stadija: profaze, metafaze, anafaze i telofaze. Tijekom tih stadija svi kromosomi u stanici se umnažaju i jednoliko raspodjeljuju između stanica kćeri. Svaki stadij ima svoj specifični tijek.

- Profaza: kromatin u jezgri se počinje zgušnjavati i formirati kromosome; jezgrica nestaje; nuklearna membrana se raspada i dolazi do stvaranja diobenog vretena na suprotnim polovima stanice;
- Metafaza: kromosomi se slažu u metafaznu ploču (ekvatorijalnu ravninu – područje jednako udaljeno od oba pola stanice);
- Anafaza: upareni kromosomi se razdvajaju i odvlače na suprotne strane stanice nitima diobenog vretena
- Telofaza: kromatide putuju na suprotne polove i omataju se u membranu stvarajući dvije nove jezgre u novonastalim stanicama kćerima; diobeno vreteno nestaje.

Interfaza je stanje rasta i normalne aktivnosti stanice između dvije diobe. Normalne stanice su najveći dio vremena u interfazi. Mnoge stanice (potpuno diferencirane stanice kao što je živčana, mišićna stanica ili eritrocit) ostaju stalno u stadiju interfaze tj. u G_1 fazi koja se u ovom slučaju naziva G_0 faza. Za vrijeme interfaze kromosomi su raspršeni u jezgri u područja koja se nazivaju teritoriji specifični za svaki kromosom.

Mejoza

Mejoza je dvodijelna dioba stanica kojom nastaju gamete (zrele muške ili ženske zametne stanice) s polovičnim brojem kromosoma u odnosu na roditeljsku stanicu odnosno stanicu od koje nastaju. Iako je

mejoza po mnogočemu slična mitozu, postoje određene značajne razlike. Dva su osnovna stadija, mejoza I i II, a svaki od tih stadija sastoji se od profaze, metafaze, anafaze i telofaze. Slično kao i kod mitoze, prije nego krene u dijeljenje, stanica prolazi kroz fazu rasta, tj. interfazu. Stanica se povećava, sintetizira DNA te udvostručuje kromosome. No za razliku od mitoze, na kraju mejoze stanice kćeri posjeduju samo polovicu kromosoma. Takva se stanica s polovičnim brojem kromosoma se naziva haploidnom.

U mejozi I, roditeljska stanica se dijeli u dvije haploidne stanice kćeri koje sadrže dvije kromatide svakog, a njezini stadiji su:

- Profaza I: kromosomi se zgušnjavaju i pričvršćuju na nuklearnu membranu; formiraju se niti diobenog vretena; uparuju se homologni kromosomi i stvaraju se sinapse formirajući tetrade – 4 kromatide; rekombinacija, tj. “crossing over” je moguć;

- Metafaza I: nestaje nuklearna membrana; tetrade se slažu u metafaznu ploču (ekvatorijalnu ravninu);

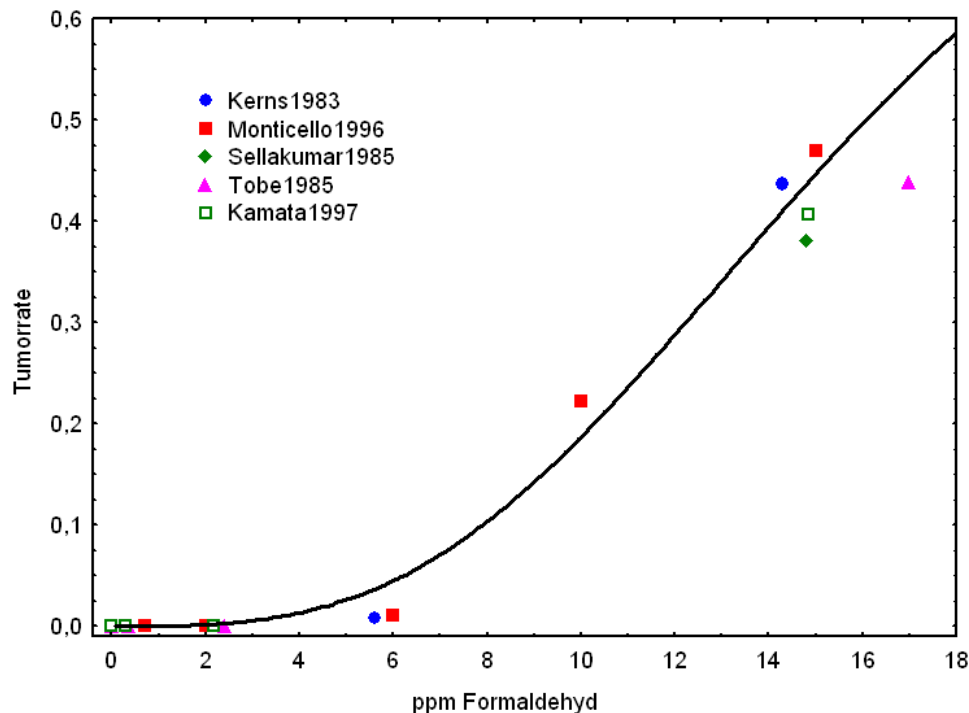
- Anafaza I: diobeno vreteno povlači kromosome prema suprotnim polovima; za razliku od mitoze, ti kromosomi imaju svaki dvije kromatide, pa je stanica haploidna;

- Telofaza I: može doći do stvaranja nuklearne membrane ili može odmah započeti mejoza II.

Mejoza II je gotovo identična mitozu. Započinje bez daljnjeg umnožavanja kromosoma. Kromatide svakog kromosoma više nisu identične zbog prijašnje rekombinacije (“crossing over”). Kao što smo već spomenuli, na kraju mejoze II stvaraju se haploidne stanice kćeri sa samo jednom kromatidom po kromosomu.

Prilog 2.

Unutar SCOEL skupine C (“slabi karcinogeni”) spomenut je formaldehid koji je inače svrstan u skupinu 1 prema IARC klasifikaciji. Naime, iako se za formaldehid epidemiološkim studijama na ljudima i istraživanjima na životinjama dokazalo njegovo karcinogeno svojstvo, treba uzeti u obzir da se u manjim količinama može naći kao intermedijarni produkt metabolizma. Postojeći dokazi pokazuju da formaldehid tek u velikim količinama može dovesti do razvoja tumora. Prema tome, OEL faktor 10 ili manje ispod tih potencijalnih pragova izloženosti znači malu ili nikakvu opasnost od razvoja raka u izloženoj populaciji.



Slika 5: Rezultati eksperimenata na životnjama o povezanosti između izlaganja formaldehidu i stope tumora. Iako je regresijska funkcija prikazuje da nema praga, podaci su u skladu s postojanjem praga ispod 5 ppm.



Slika 5: Prikaz tipične NTP dugoročne karcinogene analize u životinja u kojoj se koriste dva soja (F344 štakor i B6C3F1 miš) oba spola.

Prilog 3.

Slijedeća tablica prikazuje najčešće *in vitro* testove.

Tablica 7: *In vitro* testovi karakteristični za studije mutagenosti i karcinogenosti (prilagođeno prema Preston & Hoffmann, 2001)

Vrsta testa	Primjeri
Test mutacije gena prokariota	Ames test
	Ames II test
	<i>E. coli</i> lacI test
Testovi u eukariota ne-sisavaca	Reverzija auksotrofa kvasaca
	Test aneuploidije kod kvasaca
	Test konverzije gena kvasaca
	<i>Tradescantia</i> test
	Test gubitka spolnog kromosoma kod <i>Drosophila</i>
Analizepopravaka i oštećenja DNA	Komet test
	Test detekcije kemijskih adukta
	Test indukcije SOS popravka <i>E. coli</i>
Testovi mutacije gena sisavaca	Test neplaniranog popravka hepatocita štakora
	Test mutacije TK stanice limfoma miša <i>In vivo</i> spot test na mišu

	Transgenični testovi
Citogenetički testovi kod sisavaca	Test metafaze na stanicama kineskog hrčka
	Mikronukleus test na limfocitima
	Test blokiranja citokineze mikronukleusa
	Izmjena sestrinskih kromatida
	MN test s označavanjem centromera
	<i>In vivo</i> analiza koštane srži miša
Testovi mutageneze zametnih stanica	Test dominantnih letalnih mutacija kod miša
	Test aneuploidije