

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Η έννοια των οριακών τιμών επαγγελματικής έκθεσης σε χημικές ουσίες

Λέξεις ευρετηρίου

Επαγγελματική έκθεση
Οριακές τιμές έκθεσης
Υγεία
Χημικοί παράγοντες

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(1):50-53
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(1):50-53

Γ. Ραχιώτης,¹
Δ. Βαρώνος^{2†}

¹Γενικό Νοσοκομείο «Σωτηρία»

²Εργαστήριο Πειραματικής
Φαρμακοπογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών,
Αθήνα

The concept of threshold limit
values of exposure to chemical
agents

Abstract at the end of the article

Υποβλήθηκε 3.5.2004
Εγκρίθηκε 8.6.2004

Οι έννοιες της εργασίας (που είναι η τροποποίηση της σχέσης του ανθρώπου με τη φύση) και της βλάβης της ανθρώπινης υγείας είναι οργανικά συνδεδεμένες από την προϊστορική εποχή. Ο θεμελιώτης της Ιατρικής της Εργασίας Ramazzini επισήμανε αυτόν το διαλεκτικό χαρακτήρα της εργασίας: αναγκαία για την επιβίωση του ανθρώπου και την οικοδόμηση του πολιτισμού από τη μια, φθοροποιός για την υγεία από την άλλη. «Ετσι, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι από κάθε δραστηριότητα, από την οποία ο άνθρωπος πιστεύει ότι αντλεί τροφή, για να παρατείνει τη ζωή του και να θρέψει την οικογένειά του, προκαλούνται στους εργάτες δυστυχίες και ασθένειες, συχνά πολύ σοβαρές, ακόμα και θάνατος».¹ Εκτός όμως από την εργασία αυτή καθαυτή, η βλαπτικότητα της εργασίας στον ανθρώπινο οργανισμό συνδέεται άμεσα με τον τρόπο παραγωγής και, κατ' επέκταση, με τον τρόπο οργάνωσης της εργασίας: «Ο Ramazzini, καθηγητής της Πρακτικής Ιατρικής στην Padova, δημοσίευσε το 1713 το έργο του "De morbis artificum". (...) Η περίοδος της μεγάλης βιομηχανίας πλούτισε φυσικά πολύ τον κατάλογό του ως προς τις εργατικές ασθένειες (...).»²

Η ανάγκη να μειωθούν οι επιπτώσεις από την έκθεση του ανθρώπου σε βλαπτικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εργασίας οδήγησε στον καθορισμό και τη θέσπιση των οριακών τιμών έκθεσης. Το 1910, η Αμερικανίδια ιατρός A. Hamilton αναφέρεται σε παρατηρήσεις των συνθηκών εργασίας, ασθενειών και θανάτων εργατών, που αναδεικνύουν την ύπαρξη βλαπτικών εκθέσεων.³ Το 1933, επισήμονες στη Σοβιετική Ένωση καθορίζουν τις πρώτες «μέγιστες επιτρεπόμενες συγκεντρώ-

σεις» τοξικών ουσιών, για τον ατμοσφαιρικό αέρα του εργασιακού περιβάλλοντος, οι οποίες θεσπίζονται και νομοθετικά. Το 1937, η πολιτεία της Μασαχουσέτης δημοσιεύει νόμο που περιέχει κατάλογο ουσιών, με καθορισμό των αντίστοιχων επιτρεπόμενων συγκεντρώσεων. Το 1938, Γερμανοί επιστήμονες καθορίζουν όρια έκθεσης σε οργανικούς διαλύτες.⁴ Το 1946, η Αμερικανική Εταιρεία Κυβερνητικών Υγιεινολόγων Βιομηχανίας (ACGIH) εκπονεί κατάλογο με 148 ώρια έκθεσης μέγιστων επιτρεπτών συγκεντρώσεων.⁵ Η έννοια των μέγιστων επιτρεπτών συγκεντρώσεων είχε διαφορετικό περιεχόμενο ανάλογα με τη χώρα προέλευσης των αντίστοιχων επιστημονικών επεξεργασιών. Στη Σοβιετική Ένωση, για παράδειγμα, ο ορισμός των μέγιστων επιτρεπόμενων συγκεντρώσεων βασίστηκε σε επιστημονικά δεδομένα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, σχετικά με την εκδήλωση των εξαρτημένων αντανακλαστικών του Pavlov. Στη Γερμανία, ο ορισμός των μέγιστων επιτρεπόμενων συγκεντρώσεων βασίστηκε στην εκτίμηση τοξικολογικών δεδομένων, του τύπου της έκθεσης και του χαρακτήρα των εργασιακών συνθηκών.⁶ Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), ο μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση είχε οριστεί ως «το ανώτατο ώριο συγκεντρώσης μιας ατμοσφαιρικής πρόσμιξης, το οποίο δεν θα προκαλέσει βλάβη σε έναν εκτιθέμενο συνεχώς κατά τη διάρκεια της εργάσιμης ημέρας του και για απροσδιόριστο χρονικό διάστημα».³ Η ανάγκη μιας περισσότερο συνεκτικής αποτύπωσης των συνθηκών έκθεσης και των επιπτώσεών τους στην υγεία οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα στην επεξεργασία των οριακών

τιμών έκθεσης (threshold limit values, TLVs). Ο όρος πρωτοεμφανίστηκε στις ΗΠΑ το 1962.⁵

Οι συντεταγμένες των οριακών τιμών έκθεσης

Οι οριακές τιμές έκθεσης αντανακλούν συγκεντρώσεις ουσιών στον ατμοσφαιρικό αέρα του εργασιακού χώρου, στις οποίες πιστεύεται ότι μπορούν καθημερινά να εκτίθενται οι εργαζόμενοι, δίχως να υποστούν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία τους. Οι οριακές τιμές έκθεσης αναφέρονται σε οκτάωρη πενθήμερη εργασία. Για ασυνήθι ωράρια εργασίας (μεγαλύτερα των 8 ωρών ημεροπίσιως και των 5 εργάσιμων ημερών εβδομαδιαίως) έχουν προταθεί μοντέλα εφαρμογής οριακών τιμών με χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τις συμβατικές οριακές τιμές που αναφέρονται σε οκτάωρη πενθήμερη εργασία.⁷

Το θέμα των οριακών τιμών έκθεσης είναι σύνθετο και με ισχυρή φιλοσοφική διάσταση, επειδή συνδέεται με την υγεία, η οποία, σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), ορίζεται πλέον πολυδιάστατα: «Υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους φυσικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλά η απουσία νόσου ή αναπτηρίας».⁸

Πριν όμως προχωρήσουμε περαιτέρω, θα ήταν χρήσιμο να υπενθυμίσουμε δύο βασικές έννοιες της φαρμακολογίας, τις έννοιες της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής.

Ο όρος φαρμακοκινητική περιγράφει τις μεταβολές που υφίσταται το φάρμακο στο πλαίσιο του ανθρώπινου οργανισμού (π.χ. κατανομή, απέκκριση, μεταβολισμός).

Ο όρος φαρμακοδυναμική αναφέρεται στις μεταβολές που προκαλεί το φάρμακο στον οργανισμό (π.χ. κλινικές εκδηλώσεις), καθώς και στο μηχανισμό δράσης του φαρμάκου.⁹

Προβάλλοντας τις δύο παραπάνω έννοιες της φαρμακολογίας στην τοξικολογία, προκύπτουν οι έννοιες της τοξικοκινητικής (τι μεταβολές υφίσταται μια τοξική ουσία στο πλαίσιο του ανθρώπινου οργανισμού) και της τοξικοδυναμικής (τι μεταβολές προκαλεί στον ανθρώπινο οργανισμό η τοξική ουσία).

Άρρηκτα συνδεδεμένες με την έννοια των οριακών τιμών είναι οι έννοιες της έκθεσης (exposure), της δόσης (dose), της ανταπόκρισης (response) και του αποτελέσματος (effect).

Η έκθεση είναι ποιοτικός όρος και αναφέρεται στις συνθήκες που χαρακτηρίζουν την επαφή βλαπτικών παραγόντων (φυσικών, χημικών, βιολογικών) με τον ανθρώπινο οργανισμό και εισέρχονται σε αυτόν. Η έκ-

θεση χαρακτηρίζεται από τη συγκέντρωση των βλαπτικών ουσιών (π.χ. στον εργασιακό χώρο), τη συχνότητα της έκθεσης (frequency), τη διάρκεια (duration) και την οδό έκθεσης (route of exposure).¹⁰

Ως δόση (dose) μιας τοξικής ουσίας ορίζεται το συνολικό ποσό της ουσίας που έχει εισέλθει στον οργανισμό. Οπωσδήποτε, η έννοια της δόσης δεν είναι εύκολο να οριστεί κατηγορηματικά. Η φαρμακολογική διάσταση της δόσης, για παράδειγμα, αναφέρεται στο ποσό της ουσίας που εισήλθε στον οργανισμό, διά της αναπνοής, της κατάποσης, του δέρματος ή ενδοφλέβια (pharmacological dose). Η διάσταση της δόσης που σχετίζεται με την παρουσία της τοξικής ουσίας σε κάποιο στόχο σε κυτταρικό επίπεδο για μια ικανή χρονική περίοδο αναφέρεται ως «δόση στόχου» (target dose), ενώ η ποσότητα ή η συγκέντρωση της ουσίας σε διάφορα όργανα και ιστούς αναφέρεται ως ιστική δόση (tissue dose). Ως δόση έκθεσης (exposure dose) μιας τοξικής ουσίας ορίζεται η συγκέντρωσή της στο εργασιακό περιβάλλον, η οποία δεν ταυτίζεται αναγκαστικά με το ποσό της ουσίας που εισήλθε στον οργανισμό.¹¹

Στην τοξικολογία, είναι θεμελιώδης η σημασία της σχέσης ανάμεσα στη δόση της τοξικής ουσίας (στο μέγεθος, δηλαδή, της έκθεσης σε αυτή) και στην ανταπόκριση (response), δηλαδή στο μέγεθος του επαγόμενου (induced) από την ουσία βιολογικού αποτελέσματος (effect).

Οι έννοιες των σχέσεων δόσης-αποτελέσματος (dose-effect) και δόσης-ανταπόκρισης (dose-response) διαφοροποιούνται μεταξύ τους.

Η σχέση δόση-αποτέλεσμα εκφράζει την έκταση της ανταπόκρισης, σε ατομικό όμως επίπεδο. Για παράδειγμα, έκθεση σε συγκεκριμένη ποσότητα μιας τοξικής ουσίας προκαλεί μείωση της νεφρικής λειτουργίας κατά 20%.

Αντίθετα, η σχέση δόση-ανταπόκριση δεν αναφέρεται στην έκταση της ανταπόκρισης σε ατομικό (individual level) επίπεδο, αλλά σε επίπεδο πληθυσμού (population level).¹² Για παράδειγμα, ένας πληθυσμός 100 πειραματώνων εκτίθεται στην ίδια ποσότητα της προαναφερόμενης ουσίας και το 25% των πειραματοζώων παρουσίασαν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η αξιολόγηση της σχέσης δόσης-ανταπόκρισης σε πληθυσμιακή βάση αποτελεί το θεμέλιο λίθο για την οικοδόμηση του συστήματος των οριακών τιμών, επειδή από τη σχέση δόσης-ανταπόκρισης καθορίζεται αν υπάρχει ή όχι ουδός (κατώφλι) για την πρόκληση από μια χημική ουσία επιβλαβών αποτελεσμάτων.

Ουδός έκθεσης και βιολογικό αποτέλεσμα

Η δόση εκείνη της χορηγούμενης ουσίας κάτω από την οποία δεν παρατηρείται κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια (*no observed effect level, NOEL*) είναι καθοριστική για τη συγκρότηση του συστήματος των οριακών τιμών. Για να καθοριστεί μια οριακή τιμή έκθεσης σε μια ουσία, θα πρέπει προηγουμένως να διαπιστωθεί ότι υφίσταται ένα όριο έκθεσης, στην ουσία αυτή, κάτω από το οποίο δεν παρατηρείται κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.¹³ Αξίζει να επισημανθεί ότι η δόση αυτή δεν έχει απόλυτο χαρακτήρα και εξαρτάται από παραμέτρους όπως ο αριθμός των πειραματοζώων (οι περισσότερες μελέτες τοξικότητας γίνονται σε πειραματόζωα), η μεθοδολογία καταγραφής των ανταποκρίσεων, ο αριθμός των πειραματοζώων που επιβίωσαν, καθώς και ο αριθμός των πειραματοζώων ή των οργάνων που είναι υποκείμενα σε ιστοπαθολογικές εξετάσεις. Στη βάση των παραπάνω πιστεύεται ότι, ίδιαίτερα για ορισμένου τύπου βιολογικά αποτελέσματα, όπως η καρκινογένεση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η απουσία ουδού (κατωφλίου), δηλαδή ακόμη και η ελάχιστη δόση θα μπορούσε θεωρητικά να προκαλέσει το ειδικό βιολογικό αποτέλεσμα της καρκινογένεσης.¹⁰ Άλλωστε, οι οριακές τιμές έκθεσης δεν διαχωρίζουν, με απόλυτο τρόπο, ασφαλείς από επικίνδυνες συγκεντρώσεις έκθεσης. Γι' αυτόν το λόγο, οι συγκεντρώσεις των χημικών παραγόντων στις οποίες εκτίθενται οι εργαζόμενοι πρέπει να είναι οι χαμηλότερες δυνατές.

Περιορισμοί του συστήματος των οριακών τιμών έκθεσης

Ένας σημαντικός περιορισμός (*limitation*) του συστήματος των οριακών τιμών, αλλά και της επαγγελματικής τοξικολογίας γενικότερα, σχετίζεται με το γεγονός της αλληλεπίδρασης των τοξικών ουσιών, η οποία περιπλέκει την αξιολόγηση της τοξικότητάς τους.

Η αλληλεπίδραση των χημικών ουσιών στο χώρο της εργασίας μπορεί να τροποποιεί το προκαλούμενο βιολογικό αποτέλεσμα. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να προκαλεί:

- **Αθροιστικό αποτέλεσμα (additive effect)**, δηλαδή το τελικό αποτέλεσμα της συνδυασμένης έκθεσης σε δύο ουσίες να είναι ίσο με το άθροισμα των επιμέρους αποτελεσμάτων που προκαλούνται από την έκθεση σε κάθε τοξική ουσία ξεχωριστά, π.χ. $1+3=4$.
- **Συνεργικό αποτέλεσμα (synergistic effect)**, δηλαδή το τελικό αποτέλεσμα από τη συνδυασμένη έκθεση σε δύο ουσίες να είναι κατά πολὺ μεγαλύτερο από το άθροισμα των επιμέρους αποτελεσμάτων που προκαλούνται από την έκθεση σε κάθε ουσία ξεχωριστά, π.χ. $2+4=12$.

- **Ενισχυτικό αποτέλεσμα (potentiation effect)**, στο οποίο μια ουσία, που όταν χορηγηθεί μόνη της δεν προκαλεί τοξικό αποτέλεσμα, αν συγχορηγηθεί με δραστική βιολογικά ουσία την καθιστά περισσότερο τοξική, δηλαδή πολλαπλασιάζει το τοξικό της αποτέλεσμα (π.χ. $0+3=9$).

- **Ανταγωνιστικό αποτέλεσμα (antagonistic effect)**, στο οποίο το τελικό αποτέλεσμα από τη συνδυασμένη έκθεση σε δύο τοξικές ουσίες (συνέκθεση) είναι μικρότερο από το άθροισμα των επιμέρους αποτελεσμάτων που προκαλούνται από την έκθεση σε κάθε ουσία ξεχωριστά (π.χ. $6+2=4$).¹⁴

Η αλληλεπίδραση μεταξύ χημικών ουσιών στο χώρο εργασίας περιπλέκει τη διαδικασία της τοξικολογικής εκτίμησης των χημικών ουσιών στο χώρο εργασίας.

Οι οριακές τιμές έκθεσης αναφέρονται σε έκθεση σε μία μόνο χημική ουσία, ενώ από την άποψη των αλληλεπιδράσεων των χημικών ουσιών στο πλαίσιο μιγμάτων, οριακές τιμές έχουν καθοριστεί μόνο στην περίπτωση που οι ουσίες αυτές παρουσιάζουν αθροιστική συνέργεια.¹⁵

Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός του συστήματος των οριακών τιμών είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες τοξικότητας έγιναν σε πειραματόζωα, με αποτέλεσμα η άμεση αναγωγή των συμπερασμάτων τους στην ανθρώπινη έκθεση στις ίδιες τοξικές ουσίες να είναι δυσχερές και μόνο σε περιορισμένη έκταση έγκυρη.¹¹

Η συγκρότηση όμως του συστήματος των οριακών τιμών έκθεσης δεν καθορίζεται μόνο από επιστημονικά δεδομένα.

Ήδη από το 1980, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ταξινόμισε τα όρια έκθεσης σε δύο κατηγορίες: Τα όρια έκθεσης με βάση την υγεία και τα όρια έκθεσης για την πράξη.¹⁶

Τα όρια έκθεσης αναφορικά με την υγεία (*health based*) καθορίζονται με βάση τη σχέση δόσης-αποτέλεσματος και δόσης-ανταπόκρισης. Έτσι, απαιτείται μια σχέση: δόση (έκθεση) χωρίς αποτέλεσμα και δόση (έκθεση) χωρίς ανταπόκριση.

Αντίθετα, τα όρια έκθεσης για την πράξη (*operational*) έχουν νομική ισχύ και είναι υψηλότερα σε σχέση με τα όρια έκθεσης με βάση την υγεία, αφού για τον καθορισμό τους λαμβάνονται υπόψη και παράγοντες οικονομικού, κοινωνικού και τεχνικού χαρακτήρα.¹⁷ Συγκρούσεις κοινωνικών συμφερόντων και πολιτικών σκοπιμοτήτων εμπλέκονται στον καθορισμό των οριακών τιμών. Ένας μεγάλος αριθμός επιστημόνων στην επιστημονική κοινότητα της δημόσιας υγείας θεωρούν ότι οι οριακές τιμές αντανακλούν ένα συμβιβασμό ανάμεσα στα επιστημονικά δεδομένα και τις πολιτικές σκοπιμότητες.¹⁸

Συμπερασματικά, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς, το σύστημα των οριακών τιμών έκθεσης αποτελεί ένα βασικό εργαλείο της Ιατρικής της Εργασίας και της βιομηχανικής υγεινής, για την πρόσπιση και προαγωγή της υγείας στον εργασιακό χώρο, λαμβανομένων πάντοτε υπόψη των διαφορετικών συνθη-

κών και της νομοθεσίας κάθε χώρας. Σε τελική ανάλυση, το σύστημα των οριακών τιμών έκθεσης στους βλαπτικούς παράγοντες του εργασιακού περιβάλλοντος είναι η βάση πάνω στην οποία εδράζεται η στρατηγική πρόληψης των επαγγελματικών ασθενειών.¹⁹

ABSTRACT

The concept of threshold limit values of exposure to chemical agents

G. RACHIOTIS,¹ D. VARONOS^{2†}

¹"Sotiria" General Hospital, ²Department of Experimental Pharmacology, Medical School, Athens University, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(1):50–53

This review deals with the concept of threshold limit values for occupational exposure to chemical agents. Threshold limit values represent levels of occupational exposure to chemical agents to which it is believed workers may be exposed every day over a working lifetime without suffering ill health. The system of threshold limit values has several limitations, such as the general lack of consideration of interactive effects. Additionally threshold limit values reflect a compromise between scientific data and societal and political expediencies. However, given these limitations, threshold limit values constitute an important tool for the prevention of occupational diseases and the improvement of working conditions.

Key words: Chemical agents, Health, Occupational exposure, Threshold limit values

Βιβλιογραφία

- RAMAZZINI B. *Oι ασθένειες των εργατών*. Ελληνικό Ινστιτούτο Υγειεινής και Ασφάλειας της Εργασίας, Αθήνα, 2001
- MARX K. *To κεφάλαιο*. Τόμος πρώτος. Σύγχρονη Εποχή, Αθήνα, 1978
- PAULL JM. The origin and basis of threshold limit values. *Am J Ind Med* 1984; 5:227–238
- HOLMBERG B, WINELL M. Occupational health standards. An international comparison. *Scand J Work Environ Health* 1977; 3:1–15
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH). *History of ACGIH*. (<http://www.acgih.org/About/history.htm>, 26/1/2004)
- ΔΡΙΒΑΣ Σ, ΖΟΡΜΠΑ Κ, ΚΟΥΛΟΥΛΑΚΗ Θ. Μεθοδολογικός οδηγός για την εκτίμηση και πρόληψη του επαγγελματικού κινδύνου. Ελληνικό Ινστιτούτο Υγειεινής και Ασφάλειας της Εργασίας, Αθήνα, 2000
- ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΥΒΕΡΝΗΤΙΚΩΝ ΥΓΕΙΝΟΛΟΓΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ. 1996. *Οριακές τιμές (TLVs) χημικών ουσιών και φυσικών παραγόντων και δείκτες βιολογικής έκθεσης (BEIs)*. Ελληνικό Ινστιτούτο Υγειεινής και Ασφάλειας της Εργασίας, Αθήνα, 1997
- WALDRON H, EDLING C. *Occupational health practice*. 4th ed. Butterworth-Heinemann, 1997
- ZENZ C (ed). *Developments in occupational medicine*. Year Book Medical Publ, Chicago, London, 1980
- ALLOWAY B, AYRES D. *Chemical principles of environmental pollution*. 2nd ed. Blackie Academic & Professional, London, 1997
- LAWERYS R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. 4e edition. Masson, Paris, 2000
- LAPPE M. Principles of occupational toxicology. In: *Occupational medicine secrets*. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1999
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Recommended health based limits in occupational exposures to heavy metals*. Technical Report Series 647, Geneva, 1980
- ΑΓΓΕΛΗΣ Α. *Επιλεγμένα θέματα Ιατρικής της εργασίας, επαγγελματικής και βιομηχανικής υγεινής*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 1987
- GOLDBERG M, NAGIN D. Principles of industrial hygiene. In: *Occupational medicine secrets*. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1999
- INSTITUTE NATIONAL DE RECHERCHE ET DES SECURITE POUR LA PREVENTION DES ACCIDENTS DU TRAVAIL ET LES MALADIES PROFESSIONNELLES (INRS). *Strategie d'évaluation de l'exposition et comparaison aux valeurs limites* (<http://www.inrs.fr>, 27/1/2004)

Corresponding author:

G. Rachiotis, 33 Pentelis street, GR-151 27 Melissia, Greece
e-mail: gsrachmed@yahoo.com