

ÚČINKY DIOXÍNŮ A PCB NA LUDSKÝ ORGANIZMUS, ICH VPLYV NA VÝVOJ ZUBOV PRI DEŤOCH DOJČENÝCH MATERSKÝM MLIEKOM

EFFECTS OF DIOXINS AND PCBS ON THE HUMAN ORGANISM AND THEIR INFLUENCE ON DEVELOPING TEETH OF CHILDREN VIA MOTHER'S MILK

JÁN KOVÁČ, DANIEL KOVÁČ

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UK a OÚSA, Bratislava

SOUHRN

Polychlórované dibenzo-p-dioxíny (PCDD), dibenzofurány (PCDF) a bifenylly (PCB) tvoria skupinu stabilných toxických chemických látok, ktoré ovplyvňujú ľudské zdravie a životné prostredie. Tieto halogénderiváty aromatických uhľovodíkov vznikajú pri spaľovaní rôznych druhov odpadu a sú vedľajšími produktmi rôznych priemyselných procesov. V prípade, že tieto organické znečisťujúce látky uniknú do životného prostredia, zotrávajú v pôde, vode a v atmosfére po celé desaťročia a ešte dlhý čas po skončení ich úniku spôsobujú obavy o zdravie. Dioxíny poškodzujú imunitný systém, nervovú sústavu, endokrinnú sústavu a reprodukčné funkcie a existuje podozrenie, že spôsobujú aj rakovinu. Ich hlavným zdrojom príjmu pre ľudí je potrava. PCDD, PCDF a PCB sú lipofilné zlúčeniny, odolné voči metabolickej degradácii. So stúpajúcou úrovňou potravinového reťazca majú stúpajúcu tendenciu akumulovať a distribuovať sa do tukového tkaniva. Tehotné a dojčiacie matky môžu preniesť tieto polutanty transplacentárne a dojčením, pretože materské mlieko je bohaté na tuk. Konzumácia materského mlieka pritom tvorí pre dojené deti hlavnú cestu dioxínovej expozície. Koncentrácie PCDD, PCDF a PCB v materskom mlieku sú preto indikátormi ich ľudskej expozície a odrážajú tiež ich koncentrácie v tukovom tkanive. Najtoxickjšou zlúčeninou z tejto skupiny látok je 2,3,7,8-tetrachlórdibenzo-p-dioxín (TCDD).

Pri dojení sa všeobecne uznáva fakt, že vyvíjajúcemu sa dieťaťu ponúka materské mlieko výhody vyváženej výživy a pasívnej imunizácie proti mikrobiálnym infekciám, avšak detekcia perzistujúcich environmentálnych polutantov vo vzorkách materského mlieka viedla k obavám, že tieto chemikálie môžu mať škodlivé účinky na zdravie a/alebo vývin dojených detí. Klinické nálezy naznačujú, že v závislosti od úrovne ich obsahu v životnom prostredí, môžu byť vyvíjajúce sa zuby detí vnímavé na dioxíny a PCB prijaté prostredníctvom materského mlieka. Prenatálna a postnatálna expozícia týmto zlúčeninám môže spôsobovať vznik abnormalít orálnych mäkkých tkanív a poruchy mineralizácie zubov. Pri subjektoch náhodne vystavených ich vysokým dávkam sa zistila zvýšená prevalencia vývojových defektov skloviny a vrodeného výskytu chýbajúcich zubov.

Kľúčové slová: dioxíny, účinky dioxínov, toxikokinetika dioxínov, materské mlieko, kontaminácia materského mlieka, vývojové defekty zubov, PCDD, PCDF, PCB

SUMMARY

Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and biphenyls (PCBs) are a group of stable toxic chemicals that affect human health and the environment. These halogen derivatives of aromatic hydrocarbons arise from combustion and as by-products of various industrial processes. In the case of releasing these organic pollutants into the environment, they will persist for decades in soils, water and the atmosphere and hence continue to be of concern for a very long time after the release has ceased. Dioxins cause impairment of the immune system, the nervous system, the endocrine system and the reproductive functions and are also suspected of causing cancer. Their major source for humans is food. PCDDs, PCDFs and PCBs are lipophilic compounds, resistant to metabolic degradation and have a tendency to increasingly accumulate at higher levels of the food chain and to distribute to fatty tissue. Pregnant and nursing women may pass these pollutants to their babies both trans-placentally and lactationally, because breast milk is rich in fat. Consumption of breast milk constitutes the main route of dioxin exposure for breast-fed infants. Concentrations of PCDDs, PCDFs and PCBs in human milk are therefore indicators of their human exposure and reflect their concentrations in adipose tissue as well. The most toxic within this group of chemicals is 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD).

Breast feeding is widely recognized as offering the developing infant the benefits of balanced nutrition and passive immunization against microbial infections. However, the detection of persistent environmental pollutants in breast milk samples has led to concerns that these chemicals may have detrimental effects on the health and/or development of breast-fed children. Clinical findings suggest that depending on the level, children's developing teeth can be sensitive to environmental dioxins and PCBs via mother's milk. Prenatal and postnatal exposure to these compounds may cause oral soft tissue abnormalities and mineralization defects of teeth. It has been found that the prevalence of developmental enamel defects and congenitally missing teeth in subjects accidentally exposed to their high amounts has increased.

Key words: dioxins, effects of dioxins, toxicokinetics of dioxins, breast milk, breast milk contamination, developmental dental defects, PCDDs, PCDFs, PCBs

Polychlórované dibenzo-p-dioxíny (PCDD) a polychlórované dibenzofurány (PCDF) tvoria skupinu teoreticky až 210 zlúčenín. Triviálne sa zvyknú nazývať aj „dioxíny“. Spolu 17 tetra- až oktachlórovaných kongenéro PCDD a PCDF s chlórsubstituentami v polohách 2, 3, 7 a 8 sa vyznačuje zvýšenou toxicitou v porovnaní s ostatnými kongenérmi PCDD/F. Najtoxickjším kongenénom je 2,3,7,8-tetrachlórdibenzo-p-dioxín (TCDD). Z PCDF vykazuje najväčšiu dioxínovú toxicitu 2,3,4,7,8-pentachlórdibenzofuran (PeCDF). Táto predstavuje 1/2 toxicity 2,3,7,8-TCDD. Zistilo sa, že z 209 teoreticky možných polychlórovaných bifenylov (PCB) rovnaký mechanizmus toxického pôsobenia vykazujú aj tie kongenéry PCB, ktorých molekuly majú planárnu štruktúru, t.j. štruktúru podobnú toxickým PCDD a PCDF. V súčasnosti je to 12 dioxínom podobných kongenéro PCB (dioxin-like PCB; dl-PCB), ktoré buď nemajú žiadny alebo iba jeden chlórsubstituent v polohe orto, t.j. v polohách 2, 2', 6 a 6'. Najtoxickjší z dl-PCB je 3,3',4,4',5-pentachlórbifenylyl, ktorého toxicita predstavuje 1/10 toxicity 2,3,7,8-TCDD (1). Štruktúrne vzorce kongenéro PCDD, PCDF a PCB s najvyššou tzv. dioxínovou toxicitou sú na obr. 1.

Toxické účinky látok s dioxínovou toxicitou sa prejavujú, pri zvieratách i ľuďoch, reprodukčnými a vývojovými poruchami, poškodzovaním imunitného a endokrinného systému a napomáhajú rozvoju rakovinového bujnenia (promotory karcinogenézy). Pretože sú to perzistentné látky, ich odbúravanie tak v životnom prostredí ako aj v živých organizmoch prebieha pomerne pomaly. Ich telesná metabolizácia prebieha veľmi pomaly, nastáva ich kumulácia najmä v tukových tkanivách. V prírodných podmienkach to následne vedie k tomu, že telá predátorov obsahujú vyššie hladiny týchto látok než telá ich obetí. To znamená, že koncentrácie PCDD, PCDF, dl-PCB, ale aj

d ďalších perzistentných organických polutantov (POP), sú v tukových zložkách človeka, ktorý sa nachádza na vrchole potravinového reťazca, spravidla najvyššie z celej živočíšnej ríše. Takmer výhradným zdrojom expozície všeobecnej ľudskej populácie (neprofesionálne exponovanej) sú potraviny (okolo 95 %), a to najmä živočíšne potraviny s obsahom tuku, ako je mlieko (vrátane materského mlieka), mäso, pečeň a tuk jatočných zvierat, ryby a vajcia. Je logické, že zdrojom expozície týchto zvierat je krmivo, prípadne napájacia voda, ktoré, najmä v prípadoch drobnochovov, môžu byť kontaminované z miestnych zdrojov (1).

POP sa vyskytujú vo vzorkách zo životného prostredia, krmivách, potravinách, ako aj v ľudskej populácii vo veľmi nízkych koncentráciách. Analytické merania týchto látok vyžadujú náročné analytické postupy založené na použití vysoko citlivej a selektívnej prístrojovej techniky a striktnom dodržiavaní správnej laboratórnej praxe (2).

Medzi nepriemyselné difúzne zdroje dioxínov patria (3):

- vykurovanie a varenie spaľovaním uhlia, dreva alebo biomasy, ako napr. rašeliny a slamy v jednoduchých peciach,
- spaľovanie odpadu zo záhrad a domácností.

Medzi priemyselné zdroje dioxínov patria (4):

- spaľovne odpadu, vrátane nemocničného, komunálneho a nebezpečného priemyselného odpadu alebo splaškových kalov,
- výroba a spaľovanie plastov z PVC,
- výroba chlórovaných organických látok,
- bielenie celulózy a papiera chlóróm,
- pyrolýza, tavenie a čistenie kovov (najmä pri ich recyklácii, ak sa vyskytuje prímies PVC),
- rafinérie odpadových olejov.

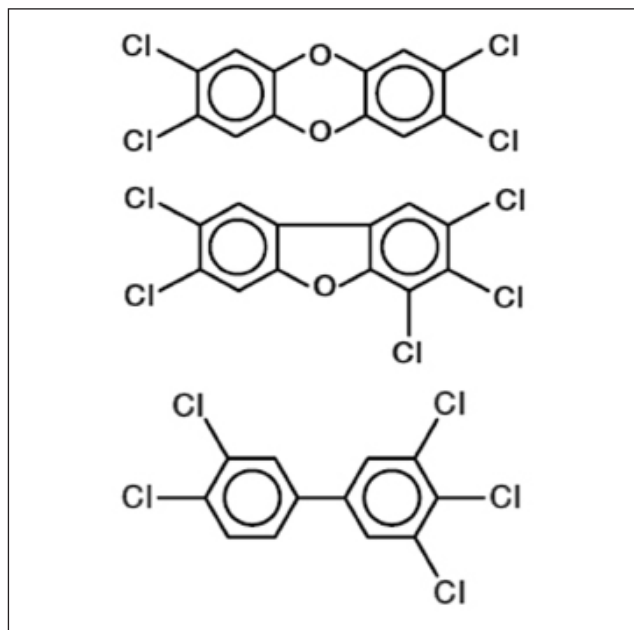
Medzi ďalšie zdroje dioxínov patria krematóriá a motorové vozidlá, najmä spaľujúce olovnatý benzín. Dioxíny môžu vznikať aj prirodzene pri výbuchoch sopiek a požiaroch lesov.

Faktor ekvivalentnej toxicity (TEF), toxický ekvivalent (TEQ) a prípustný denný príjem (TDI)

V polovici osemdesiatych rokov minulého storočia bol pre zjednodušenie hodnotenia rizika, na základe všeobecne uznávaného aditívneho účinku PCDD, PCDF a dl-PCB, vypracovaný koncept toxickkej ekvivalencie. Tento koncept vychádza z potenciálneho relatívneho účinku (REP), stanoveného pre individuálne kongenéry (v súčasnosti sem patrí 7 PCDD, 10 PCDF a 12 dl-PCB), pre vznik toxických alebo biologických účinkov v porovnaní s referenčnou zlúčeninou, t.j. 2,3,7,8-TCDD, ktorého faktor ekvivalentnej toxicity (TEF) sa rovná 1. Celkový toxický ekvivalent (TEQ) je funkčne definovaný súčtom súčinov množstva každej zlúčeniny a jej hodnoty TEF. Predstavuje odhad celkovej aktivity tejto zmesi v porovnaní s 2,3,7,8-TCDD (5).

Hodnota celkového toxického ekvivalentu môže byť na základe hodnôt TEF uvedená ako medzinárodný toxický ekvivalent I-TEQ, resp. PCB-TEQ, alebo ako WHO_{PCDD/F} TEQ, resp. WHO_{PCB} TEQ pri TEF hodnotách určených podľa WHO.

Štyri zo 17 toxických kongenéro PCDD a PCDF a jeden z 12 toxických kongenéro dl-PCB, zodpove-



Obr. 1. Štruktúrne vzorce 2,3,7,8-TCDD, ktorý má najvyššiu dioxínovú toxicitu (faktor ekvivalentnej toxicity TEF=1), 2,3,4,7,8-PeCDF (TEF=0,5) a 3,3',4,4',5-PeCB (PCB-126) (TEF=0,1) (1).

dajú za väčšinu dioxínovej toxicity v ľudskom tkanive. Týchto 5 zlúčenín tvorí okolo 80 % celkového TEQ v ľudskom tkanive (6):

- 2,3,7,8-tetraCDD (TEF=1),
- 1,2,3,7,8-pentaCDD (TEF=1),
- 1,2,3,6,7,8-hexaCDD (TEF=0,1),
- 2,3,4,7,8-pentaCDF (TEF=0,3),
- 3,3',4,4',5-pentaCB (PCB-126) (TEF=0,1).

Prípustný denný príjem (TDI) pre dioxíny a príbuzné zlúčeniny predstavuje index, ktorý zaviedla Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) v snahe navrhnúť vhodné opatrenia na zabránenie ich účinkov na ľudské zdravie (7). V roku 1990 WHO stanovila na základe pečenej toxicity, reprodukčných účinkov a imunotoxicity pri experimentálnych zvieratách hodnotu TDI pre TCDD 10 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti (8). Odvtedy sa objavili nové epidemiologické a toxikologické údaje, najmä s ohľadom na vplyv dioxínov na vývoj nervovej sústavy a ich endokrinné účinky. Z toho dôvodu Európske centrum pre životné prostredie a zdravie pri WHO (WHO-ECEH) a Medzinárodný program chemickej bezpečnosti (IPCS) v máji 1998 v Ženeve spoločne organizovali konferenciu pod názvom: „Hodnotenie zdravotného rizika dioxínov: prehodnotenie TDI“. Konferencia dospela k názoru, že odhadovaný denný príjem človeka, zodpovedajúci celkovej telesnej záťaži, ktorá korešponduje s nepriaznivými účinkami na zvieratách, bola predbežne stanovená v rozsahu 14–37 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Na vyjadrenie hodnoty TDI pomocou TEQ sa odporučil kombinovaný faktor neistoty 10. Na základe tohto faktora neistoty sa etabloval rozsah TDI na 1–4 pg TEQ.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Konferencia ďalej odporučila, aby sa maximálne úsilie venovalo obmedzeniu uvoľňovania dioxínov a príbuzných zlúčenín do životného prostredia. Cieľom je redukcia ich prítomnosti v potravinových reťazcoch a ďalšie znižovanie celkovej záťaže ľudského organizmu (8).

V júni 2005 sa v Ženeve konalo stretnutie odborníkov WHO a IPCS, ktorého cieľom bolo prehodnotenie TEF hodnôt pre PCDD, PCDF a dl-PCB. Tabuľka 1 znázorňuje prehľad a porovnanie WHO 1998 a WHO 2005 TEF hodnôt.

Tab. 1. Prehľad WHO 1998 a WHO 2005 TEF hodnôt (5)

Zlúčenina	WHO 1998 TEF	WHO 2005 TEF
Chlórované dibenzo-p-dioxíny		
2,3,7,8-tetraCDD	1	1
1,2,3,7,8-pentaCDD	1	1
1,2,3,4,7,8-hexaCDD	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-hexaCDD	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-hexaCDD	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-heptaCDD	0,01	0,01
1,2,3,4,6,7,8,9-oktaCDD	0,0001	0,0003
Chlórované dibenzofurány		
2,3,7,8-tetraCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8-pentaCDF	0,05	0,03
2,3,4,7,8-pentaCDF	0,5	0,3
1,2,3,4,7,8-hexaCDF	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-hexaCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-hexaCDF	0,1	0,1
2,3,4,6,7,8-hexaCDF	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-heptaCDF	0,01	0,01
1,2,3,4,7,8,9-heptaCDF	0,01	0,01
1,2,3,4,6,7,8,9-oktaCDF	0,0001	0,0003
Non-orto-substituované PCB		
3,3',4,4'-tetraCB (PCB-77)	0,0001	0,0001
3,4,4',5-tetraCB (PCB-81)	0,0001	0,0003
3,3',4,4',5-pentaCB (PCB-126)	0,1	0,1
3,3',4,4',5,5'-hexaCB (PCB-169)	0,01	0,03
Mono-orto-substituované PCB		
2,3,3',4,4'-pentaCB (PCB-105)	0,0001	0,00003
2,3,4,4',5-pentaCB (PCB-114)	0,0005	0,00003
2,3',4,4',5-pentaCB (PCB-118)	0,0001	0,00003
2',3,4,4',5-pentaCB (PCB-123)	0,0001	0,00003
2,3,3',4,4',5-hexaCB (PCB-156)	0,0005	0,00003
2,3,3',4,4',5'-hexaCB (PCB-157)	0,0005	0,00003
2,3',4,4',5,5'-hexaCB (PCB-167)	0,00001	0,00003
2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (PCB-189)	0,0001	0,00003

Zvýraznené hodnoty označujú zmenenú TEF hodnotu

Účinky dioxínov na ľudský organizmus

Po akútnej expozícii dioxínovým zlúčeninám možno pozorovať chemické popáleniny kože, mukozálnej membrány a oka, vrátane konjunktivitídy. Po niekoľko-týždňovej latentnej dobe sa môžu objaviť rôzne ďalšie systémové poruchy. Nie je však známe, či sú tieto zmeny spôsobované samotnými dioxínmi alebo ich chemickými prísadami. V dôsledku účinku dioxínov môžu vzniknúť nasledovné problémy (9):

- z kardiovaskulárnych ochorení sa môže vyskytnúť získaná progresívna artérioskleróza, príp. myokardiálne poruchy,
- z respiračných porúch ide najmä o dyspnoe,
- z gastrointestinálnych o nauzeu, vomitus a pankreatitídu,
- z hepatálnych o hepatocelulárne poruchy vrátane hepatomegálie a enzýmových abnormalít,
- z dermatologických o fotosenzitivitu, po ktorej asi 2–4 týždne po expozícii vzniká chlórakné, ktoré

môže perzistovať niekoľko mesiacov, kožná fragilita a hirzutizmus ako aj neskorá kožná porfýria a/alebo hyperpigmentácia,

- z muskuloskeletálnych ide o myalgiu a bolesti svalov,
- z neurologických o polyneuropatiu, poškodenie funkcie mozgu, mentálne zmeny, dystóniu a bolesti hlavy,
- z psychologických o únavu, asténiu a posttraumatické stresové poruchy,
- z metabolických o tvorbu cytochrómu P-450A1 a P-450A2, hyperlipidémiu a rôzne hypovitaminózy,
- z imunologických o imunosupresiu,
- z urogenitálnych o hemoragickú cystitídu,
- z hematologických o pokles protrombínu,
- z endokrinných o poruchu tolerancie glukózy a poruchu funkcie štítnej žľazy a jej hormónov,
- z reprodukčných ide o vrodené anomálie (teratogenicitu) vrátane porúch vývoja štítnej žľazy, kongenitálne anomálie CNS, aborty, rôzne poruchy gravidity,

zaostávanie vo vývoji, endometriózu, abnormality v sexuálnych funkciách, kvalitatívne a kvantitatívne zmeny v spermiiach, zmeny v hormonálnych hladinách (znížená hladina testosterónu) a impotenciu.

Dioxíny majú štruktúru podobnú hormónom, v dôsledku čoho môžu napodobňovať funkciu napr. estrogénov alebo androgénov. Ovpływujú tak normálne funkcie prirodzených hormónov, čím:

- môžu blokovať alebo meniť väzbu hormónov na receptory,
- menia tvorbu alebo poškadzujú prirodzené hormóny,
- interferujú s funkciou určitých receptorov (môžu sa napr. viazať na bunkové receptory epidermálnych rastových faktorov),
- tvoria nové, slabšie alebo silnejšie hormonálne odpovede, čo sa prejavuje nesprávnymi signálmi v organizme.

V dôsledku citlivosti plodu počas vnútro maternicového vývoja na prítomnosť pohlavných hormónov, môžu dioxíny spôsobovať narušenie rovnováhy medzi estrogénmi a androgénmi, čo môže v konečnom dôsledku spôsobiť až výskyt pohlavného dimorfizmu (9).

Toxikokinetika dioxínov a dl-PCB

Medzi toxikokinetikou PCDD, PCDF a dl-PCB pri ľuďoch a hľadácoch je veľký rozdiel. Keďže dioxínové zlúčeniny sa vyznačujú vysokou chemickou a metabolickou stabilitou a rozpustnosťou v tukoch, nastáva ich celoživotné hromadenie v organizme ľudí i zvierat. Polčas eliminácie 2,3,7,8-TCDD sa pri ľuďoch odhaduje na 5–7,5 rokov. Pri potkanoch je polčas eliminácie 2,3,7,8-TCDD iba 4 týždne. Táto odlišnosť spôsobuje, že je nemožné porovnať účinky dioxínov na základe externých dávok. Spoľahlivejším základom pre medzidruhové porovnanie, ako aj odhad rizika, sú koncentrácie v cieľovom orgáne (10).

Je nevyhnuté zdôrazniť, že polčas eliminácie nie je vždy rovnaký a neznamena, že dioxíny sa po tejto dobe automaticky eliminujú (ich koncentrácia sa zníži o polovicu), pretože je ovplyvnený ich dávkou, telesnou konštitúciou, vekom a pohlavím (11).

Účinky PCDD, PCDF a dl-PCB sú sprostredkované väzbou na arylový uhľovodíkový receptor (AhR) a jeho aktiváciou. Aktivácia AhR následne vyvoláva transkripčnú odpoveď pre gény regulované týmto transkripčným faktorom (12, 13).

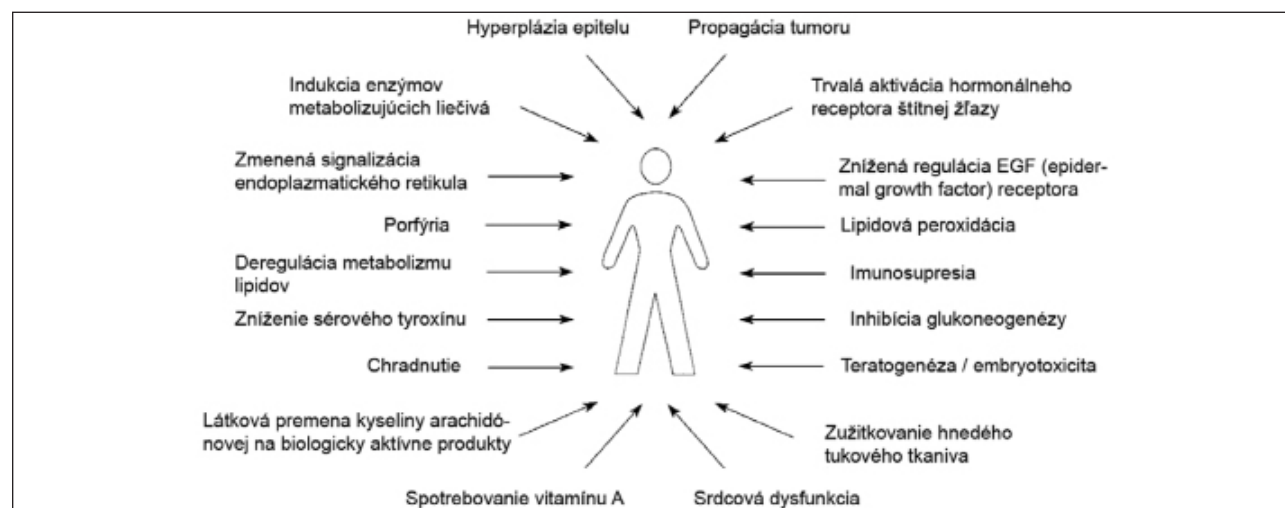
AhR zamestnáva pozornosť toxikológov už viac ako dve desaťročia. Záujem o tento receptor vznikol pri počiatkoch pozorovaní, ktoré ukázalo, že tento rozpustný proteín zohráva kľúčovú úlohu v adaptívnej metabolickej odpovedi na prítomnosť polycyklických aromatických uhľovodíkov a v toxickom mechanizme pôsobenia PCDD a PCDF. Nedávne výskumy poskytli zrozumiteľnú predstavu o primárnej adaptívnej signálnej ceste, a to od väzby agonistu až po transkripčnú aktiváciu génov zapojených do metabolizmu xenobiótík. Štúdie skúmajúce štruktúru a činnosť AhR poskytli vysvetlenie jeho farmakologického pôsobenia. Zistilo sa, že AhR je primárnym sprostredkovateľom toxicity PCDD, PCDF a dl-PCB (6). Existuje dôkaz, ktorý naznačuje, že väčšina, ak nie všetky toxické účinky dioxínov a dioxínom podobných zlúčenín, sú sprostredkované práve prostredníctvom tohto receptora (14).

Uskutočnili sa aj pokusy na identifikáciu najcitlivejších koncových bodov expozície dioxínom v organizme a vypracovali sa odhady bezpečných environmentálnych hladín pre tieto zlúčeniny. V súvislosti s expozíciou 2,3,7,8-TCDD sa preukázalo množstvo škodlivých biologických reakcií a zistilo sa, že daný biologický koncový bod je sprostredkovaný AhR (obr. 2) (15).

Príjem dioxínov a PCB dojčnými deťmi

Vo všeobecnosti sa akceptuje názor, že výskyt PCDD, PCDF a PCB v tele novorodenca koreluje s hladinami týchto látok v tele matky. Podstatným zdrojom dioxínových zlúčenín pre dojča je dojčenie, kým ostatné potravinové zdroje prispievajú len malou mierou a príjem zo životného prostredia (zo vzduchu, vody či pôdy) je bezvýznamný (16).

Faktory životného štýlu, ako vek (s vekom spravidla vzrastajú hladiny dioxínov následkom kumulácie), skladba stravy (živočišne potraviny najmä z drobných zvierat zvyšujú expozíciu) a environmentálne vplyvy (dlhodobý



Obr. 2. Biologické odozvy na 2,3,7,8-TCDD, ktorý ovplyvňuje širokú škálu bunkových procesov (15).

pobyt v kontaminovaných oblastiach), ovplyvňujú hladinu dioxínov v materskom mlieku (17).

Počas dlhotrvajúceho obdobia dojčenia môže matka vylúčiť zo svojho organizmu 20–30 % svojej telovej dioxínovej záťaže a preniesť ju na novorodenca (18). Štúdia z Nového Zélandu, skúmajúca vplyv dojčenia na expozíciu novorodenca dioxínovým zlúčeninám na základe modelu zohľadňujúceho váhu novorodenca, jeho 12-mesačný priemerný príjem mlieka 660 ml za deň, počas eliminácie dioxínových zlúčenín 7,5 roka, naznačuje, že telová koncentrácia týchto látok v dojčati dosiahne hodnotu ekvivalentnú matke po približne 6 mesiacoch dojčenia (obr. 3) (16).

Lorber a Phillips pomocou farmakokinetického modelu hodnotili expozíciu dojčťa dioxínovým zlúčeninám z materského mlieka. Predpokladali, že dieťa pri narodení váži 3,3 kg, a že konzumáciou materského mlieka je vystavené odhadovanej dennej dávke 242 pg TEQ. kg⁻¹ telesnej hmotnosti, ktorá po 1 roku klesne na 18 pg TEQ. kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Pokles dávky je spôsobený znížením koncentrácie dioxínov v materskom mlieku a zvýšením telesnej hmotnosti dieťaťa. V dôsledku nižšej hmotnosti dieťaťa je toto rozpätie významne vyššie ako pri expozícii dospeléj osoby, ktorej denná dávka sa odhaduje v priemere na 1 pg TEQ. kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Na základe spomenutého modelu vypočítali, že pri scenári dojčenia trvajúceho 6 mesiacov, 1 a 2 roky, celková telesná záťaž (vyjadrená koncentráciou v telesnom tuku) vrcholí v 9. týždni života s hodnotou 44 pg TEQ. g⁻¹ telesného tuku. Pri deťoch kŕmených detskou výživou vypočítali, že celková záťaž organizmu bude počas 1 roka života zotrvať pod 10 pg TEQ. g⁻¹ telesného tuku. Tiež zistili, že dieťa dojené po dobu 1 roka má celkovú dávku 6-krát vyššiu ako ročné dieťa kŕmené detskou výživou. Pri dĺžke života 70 rokov, jednotlivci, ktorí boli dojení, mali celkovú dávku o 3–18 % vyššiu ako jednotlivci, ktorí neboli dojení (19).

Výsledky viacerých štúdií potvrdzujú, že koncentrácie dioxínových zlúčenín v materskom mlieku majú v ostatných rokoch klesajúcu tendenciu (20, 21). V Japonsku preukázali, že koncentrácia dioxínových zlúčenín v materskom mlieku v priebehu 20 rokov klesla na menej než polovicu (obr. 4) (7). Tento pozitívny trend je spôsobený aplikáciou opatrení na znížovanie úniku dioxínových látok do životného prostredia (zákaz niektorých chemických výrobní, výrazné zníženie emisií dioxínov zo spaľovní, zákaz spaľovania domového a záhradného odpadu, bezchlórové bielenie buničiny a viacero ďalších

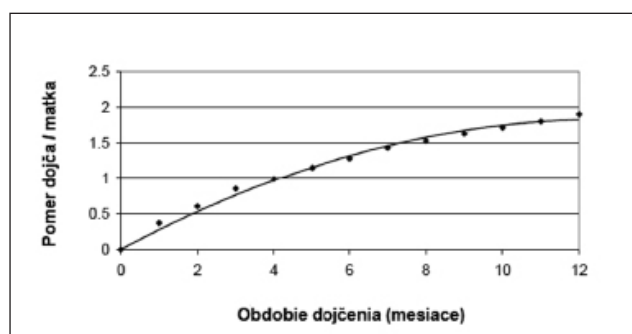
opatrení) a ustanovením maximálnych limitov na obsah PCDD/PCDF a dl-PCB v potravinách a krmivách.

Fürst a kol. odoberali vzorky materského mlieka od jednej matky počas 1 roka po narodení jej druhého dieťaťa (1., 5., 10.–13., 52.–60. týždeň po pôrode) a vzorky analyzovali na prítomnosť PCDD a PCDF. Zistili prítomnosť 7 kongenérův PCDD a 8 PCDF. Koncentrácia 1,2,3,4,6,7,8,9-oktaCDD sa medzi 1. a 5. týždňom znížila približne o 50 %. Koncentrácie ostatných kongenérův klesli o 15 až 30 %. Autori s opatrnosťou vyvodili záver, že v priebehu prvých niekoľkých týždňův po pôrode nastáva výrazná mobilizácia PCDD a PCDF (22).

Abraham a kol. skúmali pri dvoch dojčatách kŕmených materským mliekom a jednom dojčati kŕmenom detskou výživou počas prvého roku ich života príjem PCDD a PCDF a ich vylučovanie stolicou. Príjem týchto zlúčenín bol až 50-krát vyšší pri deťoch dojených materským mliekom. Pri týchto deťoch bolo v 1. a 5. mesiaci života vylučovanie stolicou hlavne tetra- až hexachlórovaných kongenérův menej ako 9 % z príjmu, čo svedčí o takmer kompletnej črevnej absorpcii v priebehu dojčenia. V protiklade s tým, zreteľne väčšie množstvo vylúčené stolicou sa pozorovalo pri hepta- a oktachlórovaných zlúčeninách. Koncentrácie PCDD a PCDF v tuku zo stolice sa napriek oveľa nižšiemu príjmu po odstavení dojčťa podstatne neznižovali. Autori usudzujú, že koncentrácie v tuku zo stolice viac-menej korešpondujú s koncentraciami v telovom tuku. Dodatočne sa pri všetkých novorodencoch vo veku 11 mesiacov merali koncentrácie PCDD a PCDF v krvnom tuku. Koncentrácie (vyjadrené ako medzinárodný toxický ekvivalent I-TEQ) pri dojčatách kŕmených detskou výživou boli menej ako 25 % materskej hodnoty a približne 10-krát nižšie ako pri deťoch dojených po dobu 6 až 7 mesiacov. Pri posledne spomenutých deťoch sa v porovnaní s materskými koncentraciami zistila zreteľná kumulácia tetra- až hexachlórovaných kongenérův. Autori dospeli k záveru, že kumulácia PCDD a PCDF pri dojených deťoch je na úrovni vychádzajúcej z údajov o príjme, predpokladanej kompletnej absorpcie, pasívnej distribúcie sledujúcej prevažne tuk v tele a zanedbateľného vylučovania v priebehu 1. roku života (23).

Chovancová a kol. stanovovali v 33 vzorkách materského mlieka odobratých v rokoch 2006–2007 od prvorodičiek žijúcich v blízkosti priemyselných oblastí v Slovenskej republike koncentráciu PCDD, PCDF a dl-PCB. Priemerný vek matiek bol 23 rokov, s priemernou hodnotou BMI (body mass index) po pôrode 23,5. Zistili, že koncentrácie PCDD a PCDF v analyzovaných vzorkách mlieka boli v rozsahu 2,3 až 39,1 pg TEQ. g⁻¹ tuku, s mediánom 6,1 pg TEQ. g⁻¹ tuku a koncentrácie dl-PCB boli v rozsahu 2,4 až 32 pg TEQ. g⁻¹ tuku, s mediánom 6,4 pg TEQ. g⁻¹ tuku. Zistili, že nasledujúce PCDD kongenéry najviac prispeli k TEQ_{PCDD}: 1,2,3,7,8-PeCDD (60 %), 2,3,7,8-TCDD (20 %) a 1,2,3,6,7,8-HxCDD (12 %). V prípade PCDF zistili, že nasledujúce kongenéry najviac prispeli k TEQ_{PCDF}: 2,3,4,7,8-PeCDF (83 %), 1,2,3,4,7,8 HxCDF (5,6 %) a 1,2,3,6,7,8-HxCDF (6,8 %). V prípade dl-PCB detegovali v analyzovaných vzorkách mlieka všetkých 12 kongenérův. Najvyššiu koncentráciu vykazovali PCB-118, PCB-156, PCB-167 a PCB-105 (24).

Drobná a kol. hodnotili obsah PCDD, PCDF a PCB vo vzorkách materského mlieka a detskej výživy odobratých v rokoch 2006 až 2008 od 143 matiek z východ-



Obr. 3. Závislosť koncentrácie dioxínových zlúčenín v tele dojčťa od koncentrácie v tele jeho matky počas dojčenia (model nezobrazuje prenatálnu expozíciu dojčťa, preto je pomer dojča/matka na osi Y nastavená na nulu) (16).

ného Slovenska žijúcich v blízkosti chemickej továrne Chemko. Priemerný vek matiek bol 26,1 rokov. Pred tehotenstvom fajčilo 49,6 % a počas gravidity 13,7 % matiek. Počet dojčiacich matiek sa v 1. mesiaci po pôrode znížil o 9 %, pričom najväčší pokles sa zaznamenal v priebehu 2. mesiaca po pôrode, a to približne o 30 %. Iba 30,6 % matiek dojčilo svoje dieťa v priebehu 9 až 10 mesiacov. Autori zistili, že stredná hodnota denného príjmu non-dl-PCB, za predpokladu kŕmenia dieťaťa s telesnou hmotnosťou 7,6 kg iba materským mliekom, bola 2342 ng.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Príjem dl-PCB-TEQ bol 49,8 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Za rovnakého predpokladu, stredná hodnota denného príjmu celkového TEQ pre dl-PCB a PCDD, PCDF v materskom mlieku bola 72,8 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Na celkovom TEQ v materskom mlieku sa najväčším dielom podieľal dl-PCB-TEQ, a to 68 % a PCDD/PCDF-TEQ iba 32 %. Táto skutočnosť súvisí s tým, že následkom výroby PCB na Slovensku a ich intenzívneho používania v bývalom Československu sú hladiny PCB v slovenskej ako aj českej ľudskej populácii vyššie ako v ľudskej populácii iných krajín. Pri nedojčených deťoch, kŕmených detskou výživou, bola priemerná hodnota denného príjmu celkového TEQ počas prvých 10 mesiacov života iba 0,21 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti. Obsahy celkového PCB (medián 1,15 ng.g⁻¹ tuku, maximum 1,97 ng.g⁻¹ tuku) v najčastejšie použitých detských výživách dostupných na Slovensku, v porovnaní so strednými a maximálnymi hodnotami celkového PCB v materskom mlieku (medián 651 ng.g⁻¹ tuku, maximum 9506 ng.g⁻¹ tuku), boli viac než 500-krát nižšie. Autori uvádzajú, že z tohto dôvodu možno príjem PCB, PCDD a PCDF z detských výživ v porovnaní s príjmom z materského mlieka považovať za zanedbateľný (25).

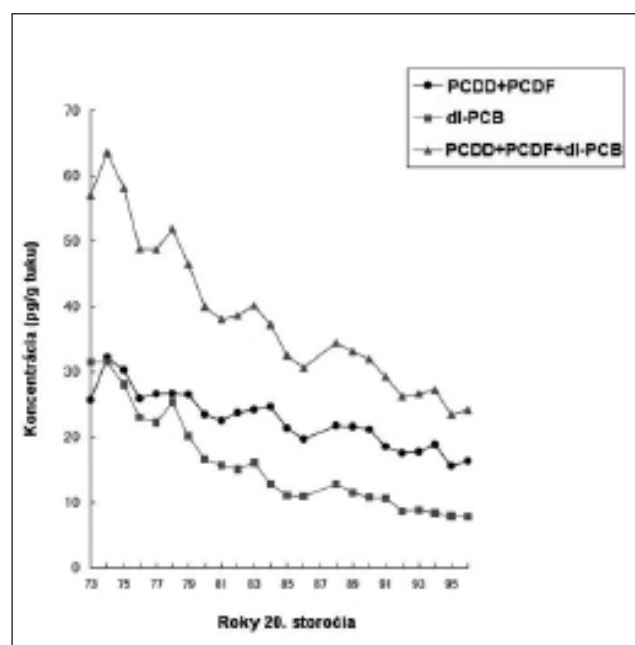
Bencko a kol. skúmali 81 vzoriek materského mlieka od matiek žijúcich v siedmich vybraných oblastiach Českej republiky odobratých v rokoch 1999 a 2000. Priemerný vek matiek bol 26 rokov. Priemerná hmotnosť detí bola 3,3 kg. Autori uvádzajú, že analýzou účinku fajčenia, dietetických návykov (konzumácia rýb, mäsa a mlieka

a ich frekvencia užitia) a BMI na koncentráciu PCDD, PCDF a PCB v materskom mlieku, nezistili štatisticky významné rozdiely v hladinách analyzovaných kongenénov medzi fajčiarmi (vrátane bývalých fajčiarov) a nefajčiarmi, alebo nejakú koreláciu s BMI. Dietetické návyky matiek sa s výnimkou dvoch lakto-ovo-vegetariánok významne nelíšili. Z PCDD a PCDF sa najvyššie hladiny pozorovali pri OCDD (medián: 28,3 až 67,1 pg.g⁻¹ tuku) a 2,3,4,7,8-PeCDF (medián: 10,5 až 23,3 pg.g⁻¹ tuku). Z dl-PCB kongenénov mal najväčšie zastúpenie PCB-156 (medián: 14,1 až 43,5 ng.g⁻¹ tuku). Medián hodnôt celkových WHO-TEQ sa pohyboval v rozsahu od 64,6 do 27,8 pg.g⁻¹ tuku. K hodnote celkového WHO-TEQ prispelo WHO-TEQ_{PCDD} od 10 % do 23,5 %, WHO-TEQ_{PCB} od 53 % do 69 %. Hlavnými prispievateľmi do hodnôt celkového TEQ boli PCB-156 a 126, z ktorých každý prispel okolo 30 %. Ďalší hlavný prispievajúci kongenér 2,3,4,7,8-PeCDF bol v rámci vlastnej skupiny zodpovedný za približne 17–21 % celkových TEQ hodnôt. Na záver autori uvádzajú medián denného príjmu celkového WHO-TEQ pre PCDD, PCDF a dl-PCB pri dojčených deťoch, s hodnotou od 117 do 271 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti, ktorá o dva rády prekračuje TDI 1–4 pg.kg⁻¹ telesnej hmotnosti odporúčaný WHO (26).

Jaraczewska a kol. okrem iných látok skúmali hladiny 18 kongenénov PCB v sére matiek, sére z pupočnej šnúry a materskom mlieku odobratých od 22 matiek žijúcich v regióne Wielkopolska v Poľsku. Priemerný vek matiek bol 30 rokov. Priemerná hmotnosť detí bola 3,35 kg. Zistili, že priemerná hodnota koncentrácie PCB kongenénov v 18 vzorkách sér matiek bola 83,0±38,2 ng.g⁻¹ tuku, v 17 vzorkách sér z pupočníka 65,5±39,4 ng.g⁻¹ tuku a 22 vzorkách materského mlieka 153±83,1 ng.g⁻¹ tuku (27).

Uehara a kol. v rokoch 1997 až 2002 zozbierali 839 vzoriek materského mlieka od prvorodičiek žijúcich v Japonsku. Analyzovali prítomnosť 7 kongenénov PCDD, 10 PCDF, 4 non-orto dl-PCB a 8 mono-orto dl-PCB. Od roku 1999 zbierali tiež vzorky materského mlieka od druhorodičiek. Zistili, že priemerné hodnoty koncentrácie so štandardnou odchýlkou PCDD/PCDF, non-orto dl-PCB a mono-orto dl-PCB vo vzorkách materského mlieka pri prvorodičkách boli: 14,8±5,4; 5,9±2,7; 3,7±1,6 pg.TEQ.g⁻¹ tuku a pri druhorodičkách boli: 9,8±5,7; 4,1±2,3; 2,6±1,4 pg.TEQ.g⁻¹ tuku. Autori uvádzajú, že medzi hladinami dioxínov v materskom mlieku a vekom matiek existoval vzájomný vzťah. S narastajúcim vekom rodičiek vzrastali hladiny PCDD/PCDF a dl-PCB v ich materskom mlieku. Zistili tiež, že hladiny PCDD/PCDF, non-orto dl-PCB a mono-orto dl-PCB sa pri druhorodičkách významne znížili (prenos časti dioxínov do dieťaťa pri dojčení 1. dieťaťa) a tento trend pokračoval aj po druhom pôrode (28).

Zistenie, že medzi hladinami dioxínov v materskom mlieku a vekom matiek existuje vzájomný vzťah, potvrdzujú aj štúdie iných autorov (29, 30). Chao a kol. skúmali 36 vzoriek materského mlieka od zdravých žien z Taiwanu vo veku 20–35 rokov, s priemernou hodnotou BMI pred tehotenstvom 21 kg.m⁻², zozbieraných od decembra 2000 do novembra 2001, na prítomnosť kongenénov PCDD/PCDF a dl-PCB. Zistili, že priemerné koncentrácie PCDD a PCDF boli štatisticky významne nižšie pri matkách s vekom <29 rokov (124 pg.g⁻¹ tuku) ako pri matkách s vekom ≥29 rokov (215 pg.g⁻¹ tuku, p=0,01). Priemerné hladiny celkového WHO-TEQ (TEQ_{PCDD/F} +



Obr. 4. Koncentrácia PCDD, PCDF a dl-PCB v materskom mlieku (7).

TEQ_{PCB}) vo vzorkách materského mlieka pri matkách s vekom <29 rokov boli 10,5±3,72 a 14,5±4,14 pg TEQ.g⁻¹ tuku pri matkách s vekom ≥29 rokov. Hladiny WHO-TEQ_{PCDD/F} a celkového WHO-TEQ boli 1,34; 1,44 a 1,38-krát vyššie pri matkách s vekom ≥29 rokov v porovnaní s matkami s vekom <29 rokov. Kongenéry s najvyššími hladinami TEQ – 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, PCB-126 a PCB-156 tvorili 81 % celkového WHO-TEQ v materskom mlieku (29).

Abballo a kol. analyzovali 29 vzoriek materského mlieka odobratých od prvorodičiek medzi štvrtým a ôsmym týždňom po pôrode, žijúcich v rokoch 1998 až 2000 v oblasti Benátok a 10 vzoriek odobratých v rokoch 2000 a 2001 z oblasti Ríma, a to na prítomnosť PCDD, PCDF, PCB, organochlórovaných pesticídov, polybrómovaných difenyléterov (PBDE) a ťažkých kovov (Cd, Co, Cu, Hg, Mn, Pb, Sn a Zn). Autori v práci dokumentujú vek matiek (21–40 rokov), BMI (16,9–35,6), vzdelanie, zamestnanie, gynekologickú a pôrodnú anamnézu, dietetické návyky a zlozvyk fajčenia. Uvádzajú, že koncentrácie PCDD/PCDF, non-orto dl-PCB a mono-orto dl-PCB boli v rozsahu 9,40–14,8; 4,20–8,81 a 6,81–11,0 pg TEQ.g⁻¹ tuku. Hodnota celkového TEQ bola v rozsahu 20,4 až 34,2. Koncentrácia najtoxického kongenér 2,3,7,8-TCDD bola v intervale 1,11–1,79 pg.g⁻¹ tuku. Z PCDD/PCDF sa najvyššia koncentrácia zistila pri oktaCDD (52,1–68,4 pg.g⁻¹ tuku), z non-orto dl-PCB pri PCB-126 (38,9–82,9 pg.g⁻¹ tuku) a z mono-orto dl-PCB pri PCB-118 (14,1–23,0 ng.g⁻¹ tuku) (31).

Lignell a kol. podrobili výskumu 335 vzoriek materského mlieka odobratých v rokoch 1996 až 2006 od náhodne vybraných prvorodičiek so strednou hodnotou veku 29 rokov, žijúcich vo Švédsku, a to na prítomnosť PCDD, PCDF, PCB, PBDE a hexabromcyclohexánu (HBCD). Stredná hodnota BMI matiek pred tehotenstvom bola 22 kg.m⁻². Pätnásť percent matiek fajčilo počas tehotenstva. Najvyššiu priemernú koncentráciu zo všetkých zlúčenín vykazoval PCB-153 (58±28 ng.g⁻¹ tuku). Z PCDD a PCDF najvyššiu priemernú koncentráciu vykazovali 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD (16 pg.g⁻¹ tuku) and oktaCDD (79 pg.g⁻¹ tuku). Kongenéry, ktoré najviac prispeli k TEQ_{PCDD/F} boli 2,3,7,8-TCDD (0,94±0,45 pg.g⁻¹ tuku); 1,2,3,7,8-PeCDD (2,5±0,97 pg.g⁻¹ tuku); 1,2,3,6,7,8-HxCDD (8,3±3,6 pg.g⁻¹ tuku) a 2,3,4,7,8-PeCDF (6,2±3,0 pg.g⁻¹ tuku), a to súhrnne 87 % (32).

Gómara a kol. stanovovali v 9 vzorkách materského mlieka odobratých počas roka 2005 od zdravých prvorodičiek žijúcich v španielskom Madride, prítomnosť polybrómovaných/chlórovaných bifenylov (PXB), PBDE a PCB. Autori uvádzajú, že priemerné koncentrácie celkových PCB, non-orto dl-PCB a mono-orto dl-PCB boli: 125±67; 0,63±0,21 a 24±27 ng.g⁻¹ tuku. Z PCB dominovali vo vzorkách materského mlieka PCB-138, PCB-153 a PCB-180, každý s príspevkom viac ako 12 % z celkovej koncentrácie PCB (33).

Glynn a kol. skúmali v 204 vzorkách materského mlieka zozbieraných v rokoch 2000 až 2004 od náhodne vybraných prvorodičiek s priemernou strednou hodnotou veku 29 rokov, žijúcich v 4 rôznych oblastiach Švédska hladinu PCB, DDE (DDT metabolit), PBDE a HBCD. Z 204 matiek, s priemernou strednou hodnotou BMI 22,8 kg.m⁻², bolo 79–83 % takých, ktoré nefajčili, 5–14 %, ktoré prestali fajčiť pred tehotenstvom a 3–14 %, ktoré

prestali fajčiť až počas prvého alebo druhého mesiaca tehotenstva. V štúdiu sa uvádza, že z PCB kongenérův najvyššiu strednú hodnotu koncentrácie vykazovali PCB-153 (31–48 ng.g⁻¹ tuku), PCB-138 (18–24 ng.g⁻¹ tuku) a PCB-180 (15–23 ng.g⁻¹ tuku) (34).

Vplyv dioxínův a PCB na vývoj zubův

Najväčšou skupinou ľudskej populácie na dioxínův toxicitu sú novorodenci a dojčatá. Existujú fakty, ktoré dokazujú, že dioxíny zasahujú do vývoja zubův. Spojitosť medzi dioxínovou expozíciou a vývojom zubných defektův pri deťoch sa preukázala nielen po náhodnom vystavení vysokým koncentráciám, ale aj pri bežných koncentráciách (35).

V normálnej detskej populácii môže výskyt PCDD, PCDF a PCB v materskom mlieku zapríčiniť v priebehu prvých dvoch rokov života dieťaťa defekty v mineralizácii tvrdých zubných tkanív pri prvých stoličkách a rezákoch trvalého chrupu, v literatúre označovaných ako MIH (molar-incisor hypomineralization, molárová-rezáková hypomineralizácia), predstavujúcich ohraničené kvalitatívne defekty skloviny systémového pôvodu, postihujúce jeden alebo viac trvalých molárov s alebo bez účasti rezákov (36).

Zubné defekty spôsobené vplyvom životného prostredia, tiež označované ako získané defekty, možno rozdeliť na lokálne a systémové. Lokálne defekty možno pozorovať na jednom zube alebo nesúmerne na viacerých zuboch. Takto pôsobí zápal a úraz. Viac než sto rôznych systémových faktorův sa spája s narušeným zubným vývojom. Okrem iných sú to nedostatky vo výžive, vážne choroby, niektoré lieky a chemické látky vrátane látok znečisťujúcich životné prostredie. Vzhľadom na skutočnosť, že priebeh zubného vývoja je dobre známy, možno na základe toho spätne určiť časové obdobie pôsobenia rizikového faktora (37).

Vývoj zubův je regulovaný geneticky, citlivo však reaguje na environmentálne poruchy. Odchýlky vo funkcii buniek formujúcich zub spôsobujú trvalé morfológické následky. Vzhľadom na to, že vývoj mliečného chrupu začína v štvrtom týždni vnútro maternicového vývinu a vývoj koreňův zubův múdrosti sa končí približne v dvadsiatich rokoch života, zuby slúžia ako záznam, ktorý pokrýva pomerne dlhé časové obdobie života (38).

Prerezávanie zubův do ústnej dutiny je fyziologický proces, ktorý má svoju časovú postupnosť. Drobné odchýlky pri prerezávaní jednotlivých zubův môžu byť ovplyvnené dedičnými, endokrinnými a vonkajšími faktormi. Deti sa zvyčajne narodia bez zubův. Vo vzácnych prípadoch sa narodia s dolnými rezákmi alebo i viacerými zubami. Ide o tzv. natálne zuby, ktoré nepredstavujú vo väčšine prípadův pre novorodenca zásadný problém. Môžu však narušiť proces dojčenia, prípadne, ak sú príliš pohyblivé a majú tendenciu uvoľniť sa, môže hroziť riziko ich prehĺtnutia či vdýchnutia novorodencom. Zuby, ktoré sa prerezávajú v priebehu prvého mesiaca života dieťaťa, t.j. medzi 1. až 30. dňom po pôrode, sa označujú ako neonatálne zuby. Vo väčšine prípadův predstavujú natálne a neonatálne zuby predčasne prerezané dočasné zuby, iba zriedkavo predstavujú zuby nadpočetné. Prítomnosť zubův v ústnej dutine novorodencův je nezvyčajný jav, ktorého výskyt v lite-

ratúre kolíše v rozpätí od 1:6000 do 1:800 prípadov, s výskytom vo všeobecnosti s dvoma alebo troma zubami. Presná etiológia natálnych a neonatálnych zubov je stále neznáma. Za príčinný faktor sa okrem iného považuje i vystavenie matky dieťaťa environmentálnym toxínom, čoho dôkazom sú deti narodené matkám nešťastnou náhodou vystavených PCB, PCDF a PCDD, ktoré mali jednoznačne zvýšenú prevalenciu natálnych zubov (39).

Existuje viacero štúdií, ktoré skúmali expozíciu detí dioxínom a PCB, a v ktorých autori dospeli k štatisticky významnému vzťahu medzi hladinami kontaminujúcich látok pri deťoch a zubnými defektmi (40–42). Aj štúdie uskutočnené in vivo a in vitro na zvieratách preukázali skutočnosť, že zuby patria v organizme medzi najvnmavejšie orgány, ktoré pri vývoji citlivo reagujú na pôsobenie dioxínov a PCB (43).

Alaluusua a kol. uvádzajú, že hladiny dioxínov a nie trvanie dojčenia sú štatisticky významné vo vzťahu k defektom skloviny. Ich výsledky skúmania poukazujú skôr na vzťah medzi dioxínovou dávkou a trvaním dojčenia, ako na vplyv trvania dojčenia na vývoj zubných defektov (42). Vzťah medzi hladinami kontaminujúcich látok pri deťoch a trvaním dojčenia podporujú i výsledky autorov Wang a kol. (44).

Predĺženie doby dojčenia však samo o sebe nezvyšuje prevalenciu defektov skloviny trvalých zubov, ale v skutočnosti môže ich výskyt naopak znížiť (36). To naznačuje, že výživa môže byť v prípade vzniku defektov skloviny relevantnejším faktorom, čo podporuje i štúdia autorov Rugg-Gunn a kol., v ktorej sa uvádza štatisticky významný pozitívny vzťah medzi zubnými defektmi a podvýživou, a následne medzi podvýživou a včasným odstavením dieťaťa od dojčenia a začiatkom kŕmenia z fľaše (45).

Mnoho zubných a orálnych zmien sa pozorovalo pri deťoch exponovaných PCB a PCDF počas nešťastia v japonskom meste Yusho v roku 1968 (použitie kontaminovaného oleja z ryžových otrúb) a rovnako aj v taiwanskom meste Yu-cheng v roku 1979. Pri narodení prevládala výskyt natálnych zubov a orálnej pigmentácie. V neskoršom veku sa pozorovali chýbajúce (nezaložené) trvalé zuby, oneskorená erupcia trvalých zubov a narušený vývoj koreňov. V dospelosti sa bežne vyskytovali ochorenia parodontu (38).

Rogan a kol. v roku 1985 vyšetrili 117 detí vo veku niekoľkých mesiacov až 6 rokov, ktoré sa narodili po havárii v taiwanskom meste Yu-cheng a 107 neexponovaných detí ako kontrolu. Zistili, že deti z exponovanej skupiny mali v porovnaní s kontrolnou skupinou menšiu veľkosť a nižšiu hmotnosť, pozorovali sa pri nich natálne zuby (9 % vs. 0 %), hypertrofia ďasien (6 % vs. 0 %), čípkové zuby (11 % vs. 2 %), deformované pigmentované nechty (16 % vs. 1 %) a zuby vnímavé na zubný kaz (46).

Jan a kol. hodnotili vplyv dlhodobej expozície PCB na vývoj zubných defektov v mliečnom a trvalom chrúpe pri 432 deťoch z východného Slovenska, ktoré boli vystavené účinkom PCB z chemickej továrne kontaminujúcej okolitý kraj. Deti boli na základe celkovej koncentrácie PCB v sére rozdelené do 3 skupín (<200; 200–600; >600 ng PCB.g⁻¹ sérových lipidov). Priemerná hodnota kpe indexu (počet kariéznych, plnených a chýbajúcich zubov) v mliečnom chrúpe bola 1,5 (±1,8) a v trvalom chrúpe (KPE) 3,2 (±2,4). Z 3523 vyšetrovaných mliečnych zubov malo 4,5 % vývojové defekty skloviny. Z 6340

vyšetrovaných trvalých zubov malo 65,0 % vývojové defekty skloviny, z toho 49,4 % malo ohraňované opacity a/alebo hypopláziu skloviny a 33,4 % difúzne opacity. Štúdia pri trvalých zuboch preukázala vzťah dávka – reakcia medzi dlhodobou expozíciou PCB a vývojovými defektmi skloviny (40).

V roku 1976 sa v malej talianskej chemickej továrni v meste Seveso, 15 kilometrov na sever od Milána, stala havária, ktorej dôsledkom bola najväčšia známa expozícia miestneho obyvateľstva 2,3,7,8-TCDD.

Alaluusua a kol., 25 rokov od havárie v Seveso, uskutočnili štúdiu, v ktorej skúmali 48 subjektov z kontaminovanej oblasti na prítomnosť zubných a orálnych odchýlok. Zistili, že sérové hladiny TCDD (23–26 000 ng.kg⁻¹) pri deťoch v tom období súviseli neskôr s prítomnosťou vývojových defektov skloviny v trvalom chrúpe. Sledovanie vývojových defektov skloviny po tak dlhom časovom období bolo možné, pretože ako náhle sa zuby raz vyvinú, nepodstupujú už významnú prestavbu. Autori v štúdiu uvádzajú, že 93 % sledovaných osôb (25 z 27), pri ktorých sa zistila prítomnosť defektov skloviny, mali v čase havárie menej ako 5 rokov. Hypodontia sa pozorovala pri 12,5 % sledovaných osôb (6 z 48) (38).

Alaluusua a kol. v inej štúdiu vyšetrovali chrup 102 detí pochádzajúcich z Fínska vo veku 6–7 rokov, ktoré boli vystavené účinkom PCDD a PCDF (I-TEQ=19,8±10,9 pg.g⁻¹ tuku) a PCB (PCB-TEQ=29,1±20,4 pg.g⁻¹ tuku) z materského mlieka (s priemernou dobou dojčenia 10,5 mesiacov) na prítomnosť hypomineralizovaných defektov skloviny. Cieľom výskumu boli trvalé prvé moláre, ktoré mineralizujú v priebehu prvých dvoch rokov života. Autori uvádzajú, že hypomineralizované defekty skloviny na prvých molároch pozorovali pri 17 deťoch (17 %). Stupeň postihnutia skloviny sa pritom menila od kriedovo sfarbených lézií až po lokalizované straty jej štruktúry spojené s postihnutím dentínu. Pri deťoch exponovaných vyšším dávkam polychlórovaných aromatických uhľovodíkov sa vyskytovali defekty mineralizácie častejšie a boli závažnejšie (p=0,02). Defekty súviseli jednoznačne s celkovou expozíciou toxickým PCDD a PCDF (p=0,004), avšak slabšie s expozíciou PCB (p=0,07). Vysoká frekvencia výskytu hypomineralizovaných zubných defektov medzi normálnymi deťmi môže byť dôkazom expozície PCDD/PCDF (35).

V ďalšej prospektívnej štúdiu, nadväzujúcej po približne desiatich rokoch na predchádzajúcu štúdiu, sa tiež skúmala existencia závislosti výskytu hypomineralizácie skloviny trvalých prvých molárov pri deťoch od prítomnosti PCDD, PCDF (WHO_{PCDD/F} TEQ=13,7±6,8 pg.g⁻¹ tuku) a PCB (WHO_{PCB} TEQ=2,7±1,4 pg.g⁻¹ tuku) vo vzorkách z placenty – používaných ako náhradu za vzorky materského mlieka – s priemernou dobou dojčenia 7,2 mesiacov. Na rozdiel od predchádzajúcej štúdie sa však existencia uvedenej závislosti nepotvrdila. Autori to vysvetľujú tým, že hladiny PCDD, PCDF a PCB v placentе/matерskom mlieku boli zreteľne nižšie (išlo o bežné hladiny) a doba dojčenia bola kratšia (47).

Vzhľadom na to, že tvrdé zubné tkanivá nepodstupujú prestavbu svojej štruktúry, možno defekty, ktoré sa vyskytli v detstve, diagnostikovať dokonca aj po mnohých rokoch. Keďže zubné defekty možno pozorovať aj po expozícii veľmi nízkym koncentráciám, môžu tak slú-

žit' ako najlepší dostupný indikátor vystaveniu účinkom dioxínov (35).

Dioxíny a rakovina

Už dávnejšie je známe, že dioxíny môžu súvisieť so vznikom niektorých foriem rakoviny. 2,3,7,8-TCDD sa preukázal byť zodpovedný za vznik rakoviny na viacerých miestach v organizme experimentálnych zvierat. Existuje epidemiologický dôkaz spájajúci dioxín so vznikom rakoviny pri ľuďoch vystavených jeho vysokej expozícii (48).

Bertazzi a kol. vo svojich štúdiách, skúmajúcich osoby vystavené účinkom 2,3,7,8-TCDD následkom nehody v chemickej továrni v Seveso, uvádzajú nepatrné zvýšenie primárnej rakoviny pečene a žlčového systému (49, 50).

Pracovná expozícia jednotlivcov 2,3,7,8-TCDD sa spája s miernym zvýšením celkovej mortality na rakovinu. V malej kohorte pracovníkov nemeckej továrne BASF, ktorí boli náhodne vystavení vysokej dávke dioxínu, sa zistil zvýšený výskyt rakoviny pľúc pri fajčiároch, poukazujúc tak na podporu nádorového bujnenia 2,3,7,8-TCDD v prrieduškovom epiteli iniciovanom cigaretovým dymom (48).

Kvalitatívna identifikácia rizík 2,3,7,8-TCDD viedla pracovnú skupinu Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny (IARC) na základe obmedzených dôkazov pri ľuďoch, avšak dostatočných pri pokusných zvieratách, v roku 1997 k rozhodnutiu klasifikovať 2,3,7,8-TCDD ako ľudský karcinogén. Vo svojom stanovisku táto agentúra uviedla, že 2,3,7,8-TCDD je pri pokusných zvieratách, na základe viacerých dôkazných materiálov, karcinogénom s mechanizmom účinku zahrňujúcim Ah receptor, ktorý pôsobí rovnakým mechanizmom pri ľuďoch a pokusných zvieratách (48).

Okrem 2,3,7,8-TCDD sa k ľudským karcinogénom v súčasnosti (skupina 1) zaraďujú aj 2,3,4,7,8-PeCDF a PCB-126 (51).

v Štokholmskom dohovore o POP (ďalej len „dohovor“) schválenom rozhodnutím Rady 2006/507/ES zo 14. októbra 2004 o uzavretí Štokholmského dohovoru o POP v mene Európskeho spoločenstva a v Protokole k dohovoru o diaľkovom znečisťovaní ovzdušia prechádzajúcim hranicami štátov týkajúcom sa perzistentných látok z roku 1979 (ďalej len „protokol“) schválenom rozhodnutím Rady 2004/259/ES z 19. februára 2004 o uzatvorení v mene Európskeho spoločenstva Protokolu o POP k Dohovoru z roku 1979 o diaľkovom znečisťovaní ovzdušia prechádzajúcim hranicami štátov (53).

Nariadenie Komisie (ES) č. 1881/2006 z 19. decembra 2006 stanovuje maximálne hodnoty obsahu dioxínov a dioxínom podobných PCB v potravinách (54). Aby sa predišlo expozícii zvierat ako zdroju potravín pre človeka, ustanovili sa smernicou Komisie 2006/13/ES maximálne hodnoty obsahu dioxínov a dioxínom podobných PCB v krmivách (55).

Všeobecné zníženie zaťaženia životného prostredia dioxínmi, ako aj zníženie expozície ľudí týmito látkami sa dosahuje predovšetkým regulovaním zdrojov priemyselných emisií a pomocou stratégií zameraných na zníženie prítomnosti týchto látok v krmivách a v potravinách. V Európskej únii sa od roku 1990 do roku 2007 znížili priemyselné emisie novovytvorených dioxínov o 80 % (56). Medzi ich hlavné zdroje patrí spaľovanie komunálneho odpadu, ktoré sa na celkových emisiách podieľa 22 %, kým zvyšok únikov pochádza z rôznych priemyselných a nepriemyselných zdrojov (3). Ďalšie znížovanie si vyžaduje lepšiu analýzu miestnych zdrojov. Ukazuje sa, že tieto otázky sa riešia úspešnejšie opatreniami na regionálnej a/alebo vnútroštátnej úrovni.

S cieľom reagovať na obavy v oblasti zdravia a životného prostredia spôsobené týmito znečisťujúcimi látkami, Európska komisia prijala v roku 2001 oznámenie Rade, Európskemu parlamentu a Európskemu hospodárskemu a sociálnemu výboru, v ktorom sa stanovila stratégia Spoločenstva pre dioxíny, furány a polychlórované bifenyly (stratégia pre dioxíny) (56).

Legislatíva týkajúca sa perzistentných organických látok

Verejnosť, politici a vedci sa pochopiteľne obávajú negatívnych vplyvov na ľudské zdravie a životné prostredie, ktoré spôsobuje dlhodobá expozícia aj veľmi malým množstvám POP.

Globálnym dohovorom, ktorého hlavným cieľom je chrániť ľudské zdravie a životné prostredie pred POP je Štokholmský dohovor o POP, ktorý bol prijatý 22. 5. 2001 v švédskom Štokholme. Zaväzuje signatárske štáty na prijatie opatrení, ktoré majú prispieť k zníženiu resp. vylúčeniu úniku POP do životného prostredia. K 27. 5. 2011 pristúpilo k Štokholmskému dohovoru 185 krajín, z ktorých 134 tento protokol aj ratifikovalo, medzi nimi aj Slovenská republika (5. 8. 2002) a Česká republika (6. 8. 2002). Dohovor vstúpil do platnosti v 90. deň po tom, čo 50. krajina uvedený dokument ratifikovala, prijala, schválila, resp. k nemu pristúpila, t. j. 17. 5. 2004 (52).

Nariadením Komisie (EÚ) č. 756/2010 z 24. 8. 2010, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 850/2004 z 29. apríla 2004 o POP, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 79/117/EHS, sa do právnych predpisov Unie začleňujú záväzky ustanovené

Záver

Materské mlieko obsahuje mnoho životne dôležitých živín a protilátok. Okrem toho, dojčenie má dôležitý význam pre vytvorenie blízkeho vzťahu medzi matkou a jej dieťaťom. Detekcia perzistujúcich environmentálnych polutantov vo vzorkách materského mlieka však viedla k vzniku obáv, že tieto chemikálie môžu mať škodlivé účinky na zdravie a/alebo vývoj dojčených detí (57). Preukázalo sa, že koncentrácie PCDD, PCDF a PCB v materskom mlieku sú ovplyvnené hlavne vekom matky a históriou dojčenia (30). Expozícia dojčiat uvedeným chemickým látkami z materského mlieka sa uvádza ako potenciálna príčina vzniku defektov skloviny. V kontraste s tým však existujú štúdie, v ktorých autori dospeli k zisteniam, že dojčenie má naopak ochranný účinok proti vzniku defektov skloviny, a ktoré za relevantnejší faktor ich vzniku považujú kvalitu výživy, čím sa zdôrazňujú pozitívne účinky materského mlieka (36). Pre množstvo výhod, ktoré ponúka dojčenie materským mliekom (vyššia imunita a nižšie riziko infekcií, ochrana pred syndrómom náhlej smrti dojčiat, vyššia inteligencia, nižšia pravdepodobnosť ochorenia na diabetes mellitus

alebo extrémnu obezitu a ďalšie dlhodobé zdravotné účinky), väčšinou prevyšujúce možné účinky zvýšených hladín PCDD, PCDF a PCB v materskom mlieku, sa matkám odporúča dojčiť svoje deti (25).

Všetky minulé, súčasné a budúce problémy súvisiace s dioxínmi sú mementom málo prezieravého a povrchného postupu človeka pri uplatňovaní a uprednostňovaní krátkodobých ekonomických efektov, ktoré nezohľadňujú celkové dlhodobé negatívne dopady na životné prostredie a zdravie človeka a zvierat, a to nielen v lokálnom, ale aj globálnom meradle (58).

LITERATÚRA

- Kočan A. Dioxíny a dioxínom podobné PCB v potravinách živočíšneho pôvodu v Slovenskej republike [online]. Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita; 2010 [cit. 2011-05-27]. Dostupný z: <http://www.mpsr.sk/sk/?fID=4235>.
- Kočan A, Chovancová J, Dömötörövá M, Čonka K, Fabišiková A, Drobná B, et al. Stanovenie vybraných perzistentných organických polutantov pomocou izotopovej zriedňovacej metódy využívajúcej plynovú chromatografiu a vysokorozlišovaciu hmotnostnú spektrometriu. *Chem Listy*. 2010;104:432-40.
- European Commission. Reduction of dioxin emissions from domestic sources [Internet]. Brussels: European Commission; 2009 [updated 2009; cited 2011 May 27]. Available from: <http://ec.europa.eu/environment/dioxin/pdf/brochure09.pdf>.
- Čo sú dioxíny? Enviroportál - informačný systém o životnom prostredí [online]. Banská Bystrica: Slovenská agentúra životného prostredia; 2007 [cit. 2011-05-27]. Dostupný z: <http://enviroportal.sk/clanok.php?cl=11953>.
- Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*. 2006 Oct;93(2):223-41.
- European Food Safety Authority (EFSA). Dioxins: methodologies and principles for setting tolerable intake levels for dioxins, furans and dioxin-like PCBs [Internet]. Brussels: EFSA; 2004 [updated 2004 Dec; cited 2011 May 27]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/colloquiadioxin/publication/colloquiadioxins.pdf>.
- Environment Agency; Ministry of Health and Welfare. Report on Tolerable Daily Intake (TDI) of dioxins and related compounds (Japan) [Internet]. Tokyo: Environment Agency of Japan; 1999 [updated 1999 Jun; cited 2011 May 27]. Available from: http://www.env.go.jp/en/chemi/dioxins/tdi_report.pdf.
- van Leeuwen FX, Feeley M, Schrenk D, Larsen JC, Farland W, Younes M. Dioxins: WHO's Tolerable Daily Intake (TDI) revisited. *Chemosphere*. 2000 May-Jun;40(9-11):1095-101.
- Legáth J, Lešník F. Problems of dioxins in the environment. *Slovenský veterinársky časopis*. 1999;24(4):177-82.
- Parzefall W. Risk assessment of dioxin contamination in human food. *Food Chem Toxicol*. 2002 Aug;40(8):1185-9.
- Hegyí L. Dioxins, PCBs, HCB in Slovakia – country situation report: International POPs Elimination Project (IPEN) [Internet]. Košice: Priatel'ia Zeme; 2006 [updated 2006; cited 2011 May 27]. Available from: http://www.ipen.org/ipeweb1/library/ipep_pdf_reports/5slo%20slovakia%20country%20situation%20report.pdf.
- Okey AB, Riddick DS, Harper PA. Molecular biology of the aromatic hydrocarbon (dioxin) receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1994 Jul;15(7):226-32.
- Poellinger L. Mechanistic aspects - the dioxin (aryl hydrocarbon) receptor. *Food Addit Contam*. 2000 Apr;17(4):261-6.
- Bock KW. Aryl hydrocarbon or dioxin receptor: biologic and toxic responses. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1994;125:1-42.
- Schmidt JV, Bradfield CA. Ah receptor signaling pathways. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1996;12:55-89.
- Smith AH, Lopipero P. Evaluation of the toxicity of dioxins and dioxin-like PCBs: a health risk appraisal for the New Zealand population. Wellington: Ministry for the Environment; 2001.
- Srogi K. Levels and congener distributions of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs in environmental and human samples: a review. *Environ Chem Lett*. 2008;6(1):1-28.
- Fürst P, Fürst C, Wilmers K. PCDDs and PCDFs in human milk – statistical evaluation of a 6-years survey. *Chemosphere*. 1992;25(7-10):1029-38.
- Lorber M, Phillips L. Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk. *Environ Health Perspect*. 2002 Jun;110(6):A325-32.
- Charney G, Kimbrough RD. Overview of exposure, toxicity, and risks to children from current levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds in the USA. *Food Chem Toxicol*. 2006 May;44(5):601-15.
- LaKind JS, Wilkins A, Berlin CM Jr. Environmental chemicals in human milk: a review of levels, infant exposures and health, and guidance for future research. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Jul 15;198(2):184-208.
- Fürst P, Krüger C, Meemken HA, Groebel W. PCDD and PCDF levels in human milk-dependence on the period of lactation. *Chemosphere*. 1989;18(1):439-44.
- Abraham K, Knoll A, Ende M, Pöpke O, Helge H. Intake, fecal excretion, and body burden of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in breast-fed and formula-fed infants. *Pediatr Res*. 1996 Nov;40(5):671-9.
- Chovancová J, Čonka K, Kočan A, Sejáková ZS. PCDD, PCDF, PCB and PBDE concentrations in breast milk of mothers residing in selected areas of Slovakia. *Chemosphere*. 2011 May;83(10):1383-90.
- Drobná B, Fabišiková A, Čonka K, Chovancová J, Dömötörövá M, Wimmerová S, et al. Differences between dioxin-like PCB, non-dioxin-like PCB, polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran intake from human milk and infant milk formula by infants in the Michalovce district (Slovakia). *Journal of Food and Nutrition Research*. 2011;50(2):106-17.
- Bencko V, Cerná M, Jech L, Smíd J. Exposure of breast-fed children in the Czech Republic to PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2004 Nov;18(2):83-90.
- Jaraczewska K, Lulek J, Covaci A, Voorspoels S, Kaluba-Skotarczak A, Drews K, et al. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Sci Total Environ*. 2006 Dec 15;372(1):20-31.
- Uehara R, Peng G, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Human milk survey for dioxins in the general population in Japan. *Chemosphere*. 2006 Feb;62(7):1135-41.
- Chao HR, Wang SL, Lee CC, Yu HY, Lu YK, Pöpke O. Level of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls (PCDD/Fs, PCBs) in human milk and the input to infant body burden. *Food Chem Toxicol*. 2004 Aug;42(8):1299-308.
- Tajimi M, Watanabe M, Oki I, Ojima T, Nakamura Y. PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in human breast milk samples collected in Tokyo, Japan. *Acta Paediatr*. 2004 Aug;93(8):1098-102.

31. Abballe A, Ballard TJ, Dellatte E, di Domenico A, Ferri F, Fulgenzi AR, et al. Persistent environmental contaminants in human milk: concentrations and time trends in Italy. *Chemosphere*. 2008 Aug;73(1 Suppl):S220-7.
32. Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S, Glynn A. Persistent organochlorine and organobromine compounds in mother's milk from Sweden 1996-2006: compound-specific temporal trends. *Environ Res*. 2009 Aug;109(6):760-7.
33. Gómara B, Herrero L, Pacepavicius G, Ohta S, Alae M, González MJ. Occurrence of co-planar polybrominated/chlorinated biphenyls (PXBs), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk of women from Spain. *Chemosphere*. 2011 Apr;83(6):799-805.
34. Glynn A, Lignell S, Darnerud PO, Aune M, Halldin Ankarberg E, Bergdahl IA, et al. Regional differences in levels of chlorinated and brominated pollutants in mother's milk from primiparous women in Sweden. *Environ Int*. 2011 Jan;37(1):71-9.
35. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Torppa J, Tuomisto J, Vartiainen T. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):206.
36. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent*. 2009 Mar;19(2):73-83.
37. Kiukkonen A. Toxicity of dioxin to developing teeth and salivary glands: an experimental study [dissertation] [Internet]. Helsinki: Faculty of Medicine of the University of Helsinki; 2006 [updated 2006 May; cited 2011 May 27]. Available from: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/hamma/vk/kiukkonen/toxicity.pdf>.
38. Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa PL, Kovero O, Needham L, et al. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect*. 2004 Sep;112(13):1313-8.
39. Kováč J, Kováč D. Natálne a neonatálne zuby. *Čes-Slov Pediatr*. 2010;65(3):118-23.
40. Jan J, Sovcikova E, Kocan A, Wsolova L, Trnovec T. Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere*. 2007;67(9):S350-4.
41. Jan J, Vrbic V. Polychlorinated biphenyls cause developmental enamel defects in children. *Caries Res*. 2000 Nov-Dec;34(6):469-73.
42. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Partanen M, Torppa J, Tuomisto J. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1996 May 15;1(3):193-7.
43. Alaluusua S, Lukinmaa PL. Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds - a review. *Int Dent J*. 2006 Dec;56(6):323-31.
44. Wang SL, Chen TT, Hsu JF, Hsu CC, Chang LW, Ryan JJ, et al. Neonatal and childhood teeth in relation to perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: observations of the Yucheng children in Taiwan. *Environ Res*. 2003 Oct;93(2):131-7.
45. Rugg-Gunn AJ, Al-Mohammadi SM, Butler TJ. Malnutrition and developmental defects of enamel in 2- to 6-year-old Saudi boys. *Caries Res*. 1998;32(3):181-92.
46. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, et al. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*. 1988 Jul 15;241(4863):334-6.
47. Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar-incisor-hypomineralisation and dioxins: new findings. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008 Dec;9(4):224-7.
48. Schwarz M, Appel KE. Carcinogenic risks of dioxin: mechanistic considerations. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005 Oct;43(1):19-34.
49. Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Tironi A, Landi MT, et al. Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso accident". *Epidemiology*. 1997 Nov;8(6):646-52.
50. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jun 1;153(11):1031-44.
51. The International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.100F summary of evaluations [Internet]. Lyon (France) [updated 2009 Oct; cited 2011 May 27]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol100F-evaluations.pdf>.
52. United Nations Environment Programme (UNEP): environment for development. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) as amended in 2009 [Internet]. Geneva: UNEP; 2009 [updated 2009; cited 2011 May 27]. Available from: <http://chm.pops.int/Convention/ConventionText/tabid/2232/language/en-US/Default.aspx>.
53. Official Journal of the European Union. Commission Regulation (EU) No 756/2010 of 24 August 2010 [Internet]. Brussels: European Commission; 2010 [updated 2010 Aug 25; cited 2011 May 27]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:223:0020:0028:EN:PDF>.
54. Official Journal of the European Union. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 [Internet]. Brussels: European Commission; 2006 [updated 2006 Dec 20; cited 2011 May 27]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:EN:PDF>.
55. Official Journal of the European Union. Commission Directive 2006/13/EC of 3 February 2006 [Internet]. Brussels: European Commission; 2006 [updated 2006 Feb 4; cited 2011 May 27]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:032:0044:0053:EN:PDF>.
56. European Commission. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee: on the implementation of the community strategy for dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls (COM(2001)593) – third progress report [Internet]. Brussels: European Commission; 2010 [updated 2010 Oct 15; cited 2011 May 27]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2010:0562:FIN:EN:PDF>.
57. Pohl HR, McClure P, Rosa CT. Persistent chemicals found in breast milk and their possible interactions. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2004 Dec;18(3):259-66.
58. Fílkorn P. Kontaminácia ošipáných dioxínmi v Írsku [online]. Bratislava: Ústredný kontrolný a skúšobný ústav poľnohospodársky; 2006 [cit. 2011-05-27]. Dostupný z: http://www.uksupbela.sk/kontaminacia_osipanych.pdf.

Došlo do redakcie: 4. 4. 2011

Přijato k tisku: 3. 10. 2011

MUDr. Ján Kováč, Ph.D.

Heydukova 10

812 50 Bratislava

Slovenská republika

E-mail: mudr.jan.kovac@gmail.com