Profesionalna izloženost nanočesticama kao zdravstveni rizik

Okanović, Elvira

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:641510

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Elvira Okanović

Profesionalna izloženost nanočesticama kao zdravstveni rizik

Diplomski rad

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada pod vodstvom dr.sc. Milana Miloševića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD....1
3.1 Obilježja nanočestica....2
3.2 Vrste i primjena nanočestica....5
3.2.1 Ugljen....5
3.2.2 Nanocijevi....6
3.2.3 Metali....6
3.2.4 Metalni oksidi....7
3.2.5 Gline....8
3.2.6 Kvantne točke....8
3.3 Proizvodnja....9
4. NANOČESTICE I ZDRAVLJE....10
4.1 Metode procjene zdravstvenih posljedica....10
4.2 Učinci na zdravlje....14
4.2.1. Rezultati in vitro testiranja....14
4.2.2. Putevi unosa....15
5. NANOČESTICE I RAD....19
5.1 Rizični poslovi....21
5.2 Zaštita....23
5.2.1 Mjerenja....24
5.2.2 Metode zaštite....24
6. ZAKLJUČAK....26
7. ZAHVALE....27
8. LITERATURA....28
9. ŽIVOTOPIS....33

1. SAŽETAK

Profesionalna izloženost nanočesticama: zdravstveni rizik, ugrožene profesije, načini kontrole, mjere zaštite

Nanotehnologija jedna je od najbrže rastućih industrija današnjeg doba. Nanomaterijali su ušli u svakodnevni život bez da smo toga svjesni te većina populacije nije upoznata s potencijalnim opasnostima. Dio populacije koji je posebno ugrožen, jesu radnici koji su izloženi nanočesticama u puno većim dozama od ostalog stanovništva. Cilj ovog rada je prikazati koje su to nanočestice, tko im je najviše izložen i kakve su moguće posljedice na zdravlje.Ono što nanočestice primarno razlikuje od ostalih tvari jest njihova mala veličina zbog koje dobivaju nova i ne uvijek predvidljiva svojstva. Postoje brojne vrste nanočestica s različitim svojstvima i utjecajima na zdravlje. Primjenu su našle u gotovo svakoj grani industrije i proizvodnje, zbog čega im je izložen velik broj radnika. Za procjenu učinka na zdravlje razvijene su brojne metode u obliku in vitro i epidemioloških istraživanja te pokusa na životinjama. Najvažniji putevi unosa su oralni, inhalacijom i preko kože. Neke od grana industrije u kojima možemo naći profesionalnu izloženost nanočesticama su građevinarstvo, zdravstvo, kemijska i elektrotehnička industrija, a među najistraživanijim poslovima su ugljenokopači, metaloradnici te znanstvenici koji proučavaju nanočestice. Brojna su istraživanja pokazale povezanost izloženosti nanočesticama s bolestima poput kroničnih opstruktivnih bolesti pluća, pneumonitisa, kroničnog bronhitisa, karcinoma pluća i kardiovaskularnih oboljenja. Izloženost radnika na radnom mjestu i njihova zaštita regulirane su s nekoliko zakona na državnoj i europskoj razini. Mjera zaštite koje se koriste su osobna zaštita (u obliku zaštitne opreme) i tehnička zaštita stvaranjem sigurnog radnog okruženja.

Ključne riječi: profesionalna izloženost nanočesticama, posljedice, zaštita

2. SUMMARY

Occupational exposure to nanoparticles: a health risk, endangered profession, methods of control, protection measures

Nanotechnology is one of the fastest growing industries of today. Nanomaterials have entered everyday life with majority of the population being unaware of it and the potential dangers. Part of the population that is particularly at risk is workers who are exposed to nanoparticles in much higher doses than the general population. The aim of this paper is to show what nanoparticles are, who is exposed and what possible effects on health they might have. What primarily distinguishes nanoparticles from other substances is that due to their small size they receive new and not always predictable properties. There are numerous types of nanoparticles with different properties and effects on health. Applications are found in almost every branch of industry and production, which is why a very large number of workers is exposed. To assess the impact on health, a number of methods have been developed in the form of in vitro and epidemiological studies and animal experiments. The most important ways nanoparticles enter our system is the oral intake, inhalation and through the skin. Some of the industries in which we can find occupational exposure to nanoparticles are construction, health care, chemical and electrical industries. Professions that are among the most researched the coalworkers, metalworkers and scientists who study the nanoparticles. Numerous studies have shown connection between exposure to nanoparticles with diseases such as COPD, pneumonitis, chronic bronchitis, lung cancer and cardiovascular diseases. Exposure of workers in the workplace and their protection are regulated by several laws at the national and European level. Protection measures that are used are personal protection (in the form of protective equipment) and technical protection by creating a safe working environment.

Keywords: occupational exposure to nanoparticles, consequences, protection

POPIS KRATICA

SWNT (*single wall nano tubes*) -- jednozidne karbonske nanocijevi

MWNT (*multi wall nano tubes*) – višezidne karbonske nanocijevi

CRA (chemical risk assesment) – program procjene opasnosti kemijskih supstanci

OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) - Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj

REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*)- program registracije, evaluacije, autorizacije i ograničavanja kemikalija

ULPA (*ultra low penetration air filter*) – zračni filtar veoma niske penetracije

EPA (*efficient particulate air filter*) – učinkovit čestični zračni filtar

HEPA (*highly efficient particulate air filter*) – veoma učinkovit čestični zračni filtar

3. UVOD

Nanotehnologija jedna je od najbrže rastućih industrija današnjeg doba. Nanomaterijali su ušli u svakodnevni život bez da smo toga svjesni te većina populacije nije upoznata s potencijalnim opasnostima. Dio populacije koji jest svjestan, jesu radnici koji su izloženi nanočesticama u puno većim dozama od ostalog stanovništva (Weisner & Bottero 2007). Cilj ovog rada jest prikazati koje su to nanočestice, tko im je najviše izložen i kakve su moguće posljedice na zdravlje.

Čestica je maleni objekt koji se, u smislu transporta i svojstava, ponaša kao jedinica. Nanočestice su čestice čija je veličina između 1-100 nanometara. Neke od nanočestica, poput titanova ili silicijeva dioksida, u upotrebi su već mnogo godina, koristeći se za veliku paletu proizvoda, od teniskih loptica, preko medicine pa sve do antimikrobnog donjeg rublja. U današnje vrijeme u upotrebi je puno više vrsta nanočestica. Za "stare" čestice nema dokaza o viskoj toksičnosti, ali "nove" još nisu posve istražene i mogle bi se pokazati štetnima. Primjećeno jest da su, po jedinici mase, nanočestice toksičnije nego isti materijal napravljen od čestica većih veličina. Zbog svoje veličine također puno lakše mogu ući u naše tijelo (Hester & Harrison 2007).

Iako se smatraju izumom moderne znanosti, postoje dokazi o upotrebi nanočestica još u doba Mezopotamije kada su ih obrtnici, u obliku filma kojim su premazivali predmete, koristili za dobivanje sjaja. Michael Faraday je prvi znanstveno opisao njihova optička svojstva u svom radu iz 1857. godine (Jstor 2014).

Nanotehnologija je grana inžinjerstva koja se bavi proizvodnjom predmeta barem u jednoj dimenziji manjih od 100nm. Nanotehnogija budućnosti predviđa eksponencijalan razvoj koji će imati veliki, za sada nepredvidljivi, utjecaj na okoliš te socijalne i ekonomske aspekte ljudskog života, pa tako i na medicinu i zdravlje.

3.1 OBILJEŽJA NANOČESTICA

Glavno obilježje koje ih razlikuje od drugih čestica jest njihova veličina.
Čestice se prema veličini dijele na

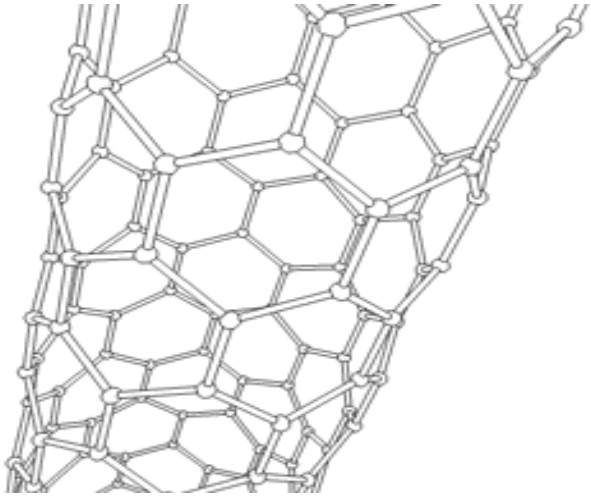
- veoma grube > 10 mikrometara
- grube 2.5 – 10 mikrometara
- fine 0.1 – 2.5 mikrometara
- ultrafine <0.1 mikrometara (United States Enviormental Protection Agency 2014)

Nanočestice pripadaju ultrafinim česticama. Tako male čestice imaju svojstva i mogućnosti koje iste tvari veće građe nemaju. Mogu prodrijeti na mjesta gdje veće čestice ne mogu, ući dublje tamo gdje mogu, zbiti se više i time efektivno smanjiti volumen predmeta koji grade. Osim smanjenog volumena, gušće zbijanje čestica je važno za čvrstoću i izdržljivost strukture koju grade. U većini običnih predmeta čestice nisu uniformnih veličina i zbog toga dolazi do varijacije u mikro gustoći predmeta. Takve varijacije se moraju složenim postupcima svesti na najmanju moguću mjeru kako bi predmet, izbjegavajući mikro frakture, bio izdržljiviji (And i Hattori 1982). To je skup postupak koji možemo izbjeći koristeći određene vrste nanočestica.
Zbog specifičnih odnosa elektrona neke od njih pokazuju električna ili elektromagnetska svojstva kojih nema u većim mjerama. Ta svojstva mogu biti ovisna o temperaturi što ih čini pogodnima za kontroliranje jednostavnom promjenom temperature okoliša u kojem se nalaze (CRC press 2011).
Iz velikog omjera površine i volumena čestice dolaze druga svojstva koja ih karakteriziraju, a među njima su visoka reaktivnost, dobra katalitička svojstva i sklonost aglomeraciji. Površina služi kao indirektna mjera veličine čestice. (Hester & Harrison 2007) Za usporedbu, 1 kilogram čestica veličine $1mm^3$ ima jednaku površinu kao i 1mg čestica veličine $1nm^3$. O pojedinačnim strukturama ovise agregacija i sposobnost vezivanja, te lepeza mogućih kemijskih reakcija. Mogu biti prirodne ili sintetizirane, a u bilo kojem obliku imaju veliki raspon mogućih primjena.

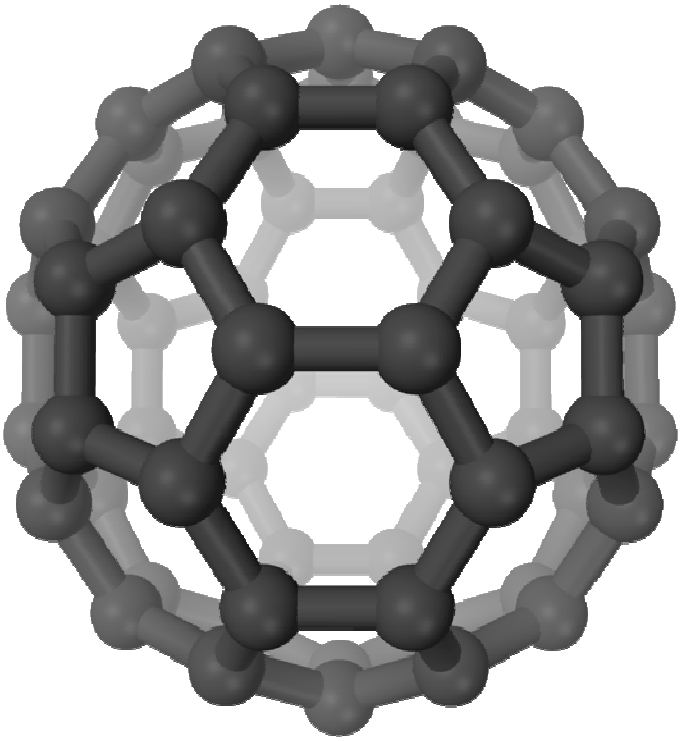
Grubo se, prema nastanku, nanočestice mogu podijeliti na tri vrste:

- Prirodne - nastaju bez utjecaja čovjeka. Primjeri bi bili morska sol u atmosferi i vulkanska prašina
- Antropogene – indirektno nastale čovjekovim utjecajem na okoliš. Primjer je čađa nastala izgaranjem fosilnih goriva
- Sintetizirane – ova vrsta nanočestica je dizajnirana i stvorena umjetno, s posebnom svrhom u vidu.

Generalna struktura im može biti poput pločice, žice ili sferoidnog oblika (Weisner et al. 2007).



Slika 1 : Rotirajuća jednozidna karbonska nanocijev, cjevasta građa
preuzeto s *http://en.wikipedia.org/wiki/Carbon_nanotube#Multi-walled*



Slika 2 : Buckminsterfullerene – fulerenska nanočestica, sferoidna građa
preuzeto s *http://en.wikipedia.org/wiki/Buckminsterfullerene*

3.2 VRSTE I PRIMJENA NANOČESTICA

3.2.1. UGLJEN

Crni ugljen

Vrsta elementarnog ugljika čija upotreba datira prije više od 2000 godina kada su ga drevni Kinezi koristili za bojanje. Dobiva se nepotpunim izgaranjem ili termalnom razgradnjom ugljikovodika. Ovisno o načinu proizvodnje mijenjaju se veličina površine i struktura čestica, a o njima ovise svojstva završnog produkta. Ovisno o veličini i kemijskim svojstvima čestica ugrađenih u plastične materijale oni mogu biti ili dobri električni izlatori ili provoditelji. Čestice s većom površinom koriste se u stvaranju provodnih materijala, a one s manjom površinom koriste se kao strukturni popunjivači. U današnje vrijeme glavna uloga mu je strukturno pojačanje, pogotovo proizvodima od gume (primjer: automobilske gume). Od ostalih svojstava možemo navesti UV zaštitu i pigmentaciju, što mu daje mnoge koristi u pomorskim ili avijatičarskim djelatnostima u obliku zaštitnih premaza i boja (Ed J.-B. Donnet et al., 1993).

Grafit

Skoro jednodimenzionalni ugljik čiji slojevi imaju debljinu reda veličine manje od nanometra, a razmak izmedu slojeva mjeren u nanometrima omogućava upotrebu grafita kao maziva, smanjujući trenje među premazanim površinama.

Grafen

Jednoslojni oblik grafita za koji se smatra da ima posebna magnetska svojstva koja rastu s temperaturom i brojem defekata u strukturi. Primjena toga bi se mogla naći u energetici; između slojeva grafena može se spremati vodik čije bi se otpuštanje moglo regulirati jednostavnom promjenom temperature spremišta (Physicsworld 2005)

3.2.2 NANOCIJEVI

Cilindri grafena, obično barem s jedne strane "poklopljeni" fulerenom. Pokazuju izvanrednu snagu i jedinstvena električna svojstva te su odlični toplinski vodiči. Postoje dvije osnovne vrste: Jednozidni (SWNT *single wall nano tubes*) i višezidni (MWNT *multi wall nano tubes*). Jednozidne varijante imaju promjer od oko 1nm dok im duljina može biti više tisuća puta veća. Imaju posebna električna svojstva koja ih čine kandidatima za buduću minijaturizaciju elektroničkih komponenata. Cijenjene su zbog iznimne čvrstoće i elasticiteta unatoč maloj gustoći. Višezidne nanocijevi su prvi primjer molekularog inžinjerstva. Postavljene jedna u drugu mogu atomski savršeno linearno ili rotacijski međusobno kliziti. Ovo svojstvo je upotrebljeno u izgradnji najmanjeg rotacijskog motora i reostata. Predviđa se da će se koristiti u materijalima iznimne čvrstoće, kao spremišta vodika, proizvodnji proba i senzora.
(Andras & Zetti 2008).

3.2.3 METALI

Nanočestice od metala već su jako dugo u uporabi, štoviše medu prvima, ali tek ih je nekoliko pronašlo širu upotrebu u obliku baterija ili kao sastavni dijelovi eksploziva. Među njima su aluminij, srebro, nikal, željezo i kobalt (Hester & Harrison 2007).

Aluminij

U obliku nanočestica, aluminij je veoma reaktivan materijal koji u formi metastabilnih intermolekularnih tvorevina otpušta visoku količinu energije i topline.

Željezo

Zbog velike površine čestica i reaktivnosti, nanočestice željeza dobro reagiraju s kloriranim otopinama i polikloriranim bifenilima, kao i s pesticidima na bazi klora, što ih čini odličnima za primjenu u pročišćavanju vode i zemlje.

3.2.4 METALNI OKSIDI

Čine najveću skupinu anorganskih nanočestica, od kojih su najpoznatiji titanijevi, cinkovi i silicijski oksidi.

Titanijev dioksid

Kristali imaju specifično svojstvo disperzije UV spektra pri čemu vidljivo svjetlo prolazi neometano, dajući dojam da je materijal skoro proziran. Koristi se u proizvodima koji služe zaštiti od UV svjetla poput krema za sunčanje, boja i premaza, solarnim ćelijama kao fotokatalizatori. (Cristal 2014). Od ostalih upotreba možemo spomenuti fotokatalitičko čišćenje voda (Matthews 1992).

Silicijev dioksid

Poznat pod imenom silika-gel. Posebna svojstva čestica u obliku lanaca koji između sebe zatvaraju vodu, a pod djelovanjem sile (miješanja) je otpuštaju, omogućavaju reverzibilnu promjenu viskoznosti. Ova pojava se naziva tiksiotropija. Svoju je primjenu našla u mnogobrojnim industrijama, među ostalim i u građevinskoj, u obliku aditiva raznim adhezivima, premazima ili cementu (Hester & Harrison 2007).

Željezov oksid

Najčešće upotrebljavan u kozmetici i, u kombinaciji s cerijevim oksidom, dizel industriji kao katalizatori u pročišćavanju goriva (DieselNet Technology Guide 2014).

3.2.5 GLINE

Gline nastaju u prirodi u obliku kompleksnih molekula. Posebnim obradama te se molekule mogu izdvojiti u obliku pločica s debljinom od svega nanometra ali s dimenzijama površine od 300 do 600 nanometara. Osnovna jedinica se zove montmorilonit, a građena je na bazi Mg-Al silikata. Montmonorilonit je hidrofilan, za razliku od većine polimera koji su hidrofobni, što veoma otežava njegovu disperziju. Posebnim postupcima i njega se može učiniti hidrofobnim, omogućavajući tako integraciju s drugim vrstama polimera, poglavice polietilenima, poliesterima, najlonom i PVC-om. U proizvodnji se iskorištava oblik pločica koje se formiraju tako da čine jednodimenzionalnu barijeru, čineći tvar čvršćom, elastičnijom te otpornijom na vatru. Koriste se u proizvodnji oblikovanih dijelova za aute, boca, ambalaže, vatro-otpornih materijala pa čak i teniskih loptica koje skakuću dva puta dulje od normalnih.(Hester & Harrison 2007; SigmaAldrich 2014)

3.2.6 KVANTNE TOČKE

Raspored elektrona i rupa u materijalu igraju veliku ulogu kada se radi o kvantnim točkama. Ove poluprovodljive čestice, veličine od 1 - 10 nm imaju kvantna svojstva, odakle i ime. Stimulacijom proizvode svjetlost, i to u količini obrnuto proporcionalnoj svojoj veličini. O veličini ovisi i boja emitiranog svjetla – veće točke emitiraju valove blizu crvenog spektra, dok se smanjivanjem ti valovi bliže ultraljubičastom dijelu spektra. Primjenu su našle u proizvodnji višebojnih LED svjetala te kao markeri u biološkim istraživanjima (Alivisatos et al. 2005). Kao markeri imaju prednost nad organskim floroforima koji brzo blijede na svjetlu i imaju preklapajuće emisijske linije. Spajanjem kvantnih točaka s točno određenom vrstom molekula moguće je uz visoku specifičnost proučavati tkiva. Takva se primjena već našla u medicini, a predviđa se da će u budućnosti imati još veći utjecaj (Hester & Harrison 2007).

3.3 PROIZVODNJA

Sinteza nanočestica već je dugo vremena veliki dio grane kemije koja se bavi koloidima, ali još uvijek nam nedostaje općenito razumijevanje stvaranja nanočestica koje bi nas vodilo prema stvaranju još novih materijala. Otkriće fulerena i ugljikovih nanocijevi među prvim su prekretnicama u ovoj industriji (Weisner et al. 2007).

U grubo, načini sinteze se mogu podijeliti na dva pristupa: s vrha prema dolje i od dolje prema vrhu.

U prvom pristupu počinjemo s velikim objektom koji se kemijskim ili fizikalnim načinima razbija dok ne dobijemo čestice veličine koje želimo. U drugom, popularnijem pristupu, počinjemo s atomima koje kondenziramo u plinovitoj fazi ili otopini dok, ponovo, ne dobijemo čestice željene veličine (CRC press 2011).

Metode, među ostalima, uključuju: pirolizu, mljevenje u tzv. mlinu loptašu, kemijsku percipitaciju, i lasersku ablaciju. Proizvodnja putem koloidne tekuće faze je veoma praktična i omogućava stvaranje nanokristala točno određenog oblika, veličine i strukture koji mogu ali i ne moraju biti dispergirani u vodenom mediju. Ukoliko se nalaze u tekućoj suspenziji, dodatkom raznih kemijskih sredstava mogu se specifično modificirati ovisno o namjenjenoj upotrebi (Weisner et al. 2007).

4. NANOČESTICE I ZDRAVLJE

Nanočestice predstavljaju veliku potencijalnu opasnost, ali ta opasnost nije počela niti završila s otkrićem nanočestica. Ona postoji oduvijek i odnosi se na sve kemijske agense. Ne rijetko kemijski materijali uzrokuju mnogo štete u okolišu te je zbog toga potrebno imati mogućnost točne procjene opasnosti koju predstavlja određeni kemijski agens.

4.1 METODE PROCJENE ZDRAVSTVENIH POSLJEDICA

Chemical risk assesment (CRA) je međunarodno priznati program procjene rizika štetnih kemijskih tvari u kojem su znanstvena i regulatorna načela primijenjena u sustavnom opisu opasnosti povezanih s okolišem i/ili izloženošću kemijskim supstancama (Hristozov i Malch 2009).

CRA je postupak u 4 koraka koji se sastoji od

- utvrđivanja opasnosti
- procjene učinka – doze
- procjene izloženosti
- karakterizacije rizika.

Utvrđivanje opasnosti

Definicija utvrđivanja opasnosti jest "..identifikacija štetnih učinaka koje neka tvar ima svojstvenu sposobnost izazvati" (Joint Research Centre 2014). Mnogobrojna eksperimentalna istraživanja su utvrdila da izloženost određenim nanočesticama može dovesti do štetnih učinaka u živim organizmima. 2007. godine Hansen i suradnici pronašli su više od 400 istraživanja s izvještajima o toksičnosti raznih nanomaterijala (Hansen et al. 2007). Bitno je također odrediti razliku između pojmova "rizično" i "opasno". Opasno je ono što uzrokuje loše posljedice na zdravlje u bilo kojem aspektu. Rizik je mjera šanse da će do tih loših doista i doći kada smo izoženi nečemu što je opasno (Hristozov i Malch 2009).

Procjena učinka doze

Definira se kao: " …procjena odnosa između doze, ili razine izloženosti nekoj tvari, te incidencije i ozbiljnosti nastalog efekta" (Joint Research Centre 2014). Prate se učinci kemijske tvari u odnosu na danu ili dobivenu dozu s nastojanjem određivanja dozvoljene granice ekspozicije.

Procjena izloženosti

Definira se kao: "... procjena koncentracija/doza kojima ljudska populacija (tj. radnici, potrošači i ljudi izloženi neizravno preko okoliša) ili dijelovi okoliša (vodeni okoliš, zemlja i zrak) mogu biti izloženi." Okoliš može biti izložen nanočesticama u svim fazama njihovog životnog ciklusa: proizvodnja sirovina, transport i skladištenje, industrijska upotreba (uključujući obradu i/ili trgovinu), korištenje potrošača, odlaganje otpada (uključujući obradu otpada, odlagališta otpada i ponovno korištenje). Vrlo važna jest njihova sudbina u okolišu koju određuje njihova mobilnost u različitim medijima (tlu, vodi, zraku), kao i njihova razgradnja i kemijske transformacije (Joint Reasearch Centre 2014).

Karakterizacija rizika

Definira se kao "... procjena pojavnosti i jačine štetnih učinaka koji će se pojaviti u ljudskoj populaciji ili okolišu zbog stvarne ili predviđene izloženosti nekoj tvari, a može uključivati i procjenu rizika"(Joint Reasearch Centre 2014) U ovoj fazi svi podaci prikupljeni tijekom prva tri koraka procjene rizika se uzimaju zajedno, vrednuju te se rizik kvantificira.

Glavni zaključak na kraju jest procijenjena šansa ili vjerojatnost da će ljudi ili okoliš izloženi kemijskom agensu u pitanju doživjeti negativne posljedice, te kakve će one biti.

Europska komisija i Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (OECD) izdale su smjernice za testiranje kemijskih spojeva. Mjere se toksikološka svojstva poput genotoksičnosti, akutne i kronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti i kancerogenosti. Metode testiranja mogu se podijeliti u četiri grupe: (Kaluza et al. 2014)

- epidemiološka istraživanja
- testiranje na životinjama
- in vitro testiranje
- metode utvrđivanja fizikalno kemijskih svojstava

Valjanost i prikladnost tih metoda tema su diskusija. Posebice zadnja metoda, procjena fizikalno kemijskih svojstava, bitna je kako bi se točno razaznale razlike učinaka nanočestica i istih materijala veće građe. Razlog debatama o valjanosti takvih istraživanja jest što postoje mnoge tehničke poteškoće. Primjerice, zbog razlike u aglomeraciji i topljivosti materijala, čak i sama priprema uzoraka za testiranje može utjecati na rezultate (SCENIHR 2014).

Epidemiološka istraživanja

Ova se istraživanja baziraju na promatranju učinaka nanočestica u populaciji, direktno na ljudima. Time se izbjegavaju greške i netočnosti pri ekstrapolaciji rezultata dobivenih na životinjskim modelima, ali nijedno epidemiološka istraživanje ne može služiti definitivnom dokazivanju već samo procjeni rizika ili moguće povezanosti. 2008. Nasterlack i suradnici u svojem radu o zdravstvenom nadzoru radnika izloženih nančesticama (Nasterlack et al. 2008) došli su do zaključka da trenutno nema potrebe za specifičnim "nano- skrininzima" već da se pri redovitim pregledima takvih radnika treba obratiti posebna pažnja zdravstvenim ishodima koje očekujemo pri izloženosti određenim nanočesticama. Također preporučuju stvaranje registara izloženosti kao temelj budućih prospektivnih istraživanja.

In vivo testiranja na životinjama

Ovakva testiranja omogućavaju točniju procjenu zdravstvenih ishoda kemijskih supstanci, praćenje farmakokinetike i farmakodinamike, interakcija s drugim supstancama te akumulaciju, puteve kruženja i izbacivanja tvari iz organizma. Problemi tehničke prirode s kojima se znanstvenici susreću u ovom polju jest točna ekstrapolacija rezultata dobivenih na životinjskim modelima. Unatoč tome, Znanstveno vijeće za nove zdravstvene rizike prihvatilo je, uz poneke ispravke i dodatke, životinjski model kao primjeren način istraživanja nanočestica (SCENIHR 2014).

Specifične metode testiranja ovise o putevima unosa; primjerice, pri inhalaciji i procjeni toksičnosti pluća koriste se postupci poput alveobronhalne lavaže i plućnih testova dok se za procjenu kardiovaskularnih rizika mogu koristiti mjerenja upalnih proteina i koagulacijskih faktora (Kaluza et al. 2014).

Kada se radi o životinjskim vrstama, štakori su se pokazali najosjetljivijima, dok su miševi i hrčci otporniji na utjecaje nanočestica te mogu davati lažno negativne rezultate.

In vitro testiranja

Ovakva testiranja primarno služe procjeni reakcija na razini stanica. Genotoksičnost, citotoksičnost, oksidativni stres te potencijal izazivanja upalne reakcije samo su neki od parametara koje možemo procijeniti. Osim toga, mogu se procijeniti i lokalni učinci na kožu i oči, te prodiranje kroz kožu. Kancerogenost i kronična toksičnost ne mogu se procijeniti ovim metodama.

4.2 UČINCI NA ZDRAVLJE

4.2.1 Rezultati in vitro testiranja

In vitro testiranja provedena na ljudskim i životinjskim stanicama pokazala su da izloženost inhalacijskim nanočesticama dovodi do povećane transkripcije gena povezanih s upalnim odgovorom i zgrušavanjem (Karoly et al. 2007). Akutna izloženost inhalacijskim česticama povećava rizik mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti (Dockery et al. 1993). Usporedba toksičnosti nanočestica i odgovarajućih vodotopivih soli na mišjim spermatogonijama pokazala je da su nanočestice citotoksičnije od soli.

Na makrofazima izloženima karbonskim nanocijevima primijećena su oštećenja stanične membrane koja dovode do nekrotičnih promjena umjesto prirodnog procesa apoptoze. Izloženost nanočesticama nastalim pri izgaranju dizela uzrokuje stvaranje reaktivnih vrsta kisika koji dovode do lipidne peroksidacije membrana (Lundborg et al. 2007).

U plućnim i bronhalnim stanicama, ugljene nanočestice dovode do oksidativnog stresa koji naknadno uzrokuje proliferaciju endotela i povećanu proizvodnju proupalnih citokina (Tamaoki et al. 2004).

Silikonske čestice dovode do deplecije glutationa i posljedične genotoksičnosti.

Titanijev dioksid u fibroblastima uzrokuje povećanje broja lizosoma i oksidativni stres koji dovodi do oštećenja citoplazmatskih organela i stanične membrane.

Kao i u plućnim stanicama, u endotelu i srčanim stanicama, ugljene, titanijeve, te nanočestice nastale izgaranjem dizela, uzrokoju povećanje proupalnih citokina, oksidativni stres i naknadne promjene u miofibrilarnoj strukturi ventrikularnih kardiomiocita (CRC press 2013).

Nepromijenjene kvantne točke unutarstaničnim i vanstaničnim putevima povećavaju razinu kalcija u neuronima štakora, uzrokujući smrt stanice (Helfenstein et al. 2008).

Među najvažnijim učincima na zdravlje pri izlaganju inhalacijskim nanočesticama

nalaze se kronična toksičnost i karcinogenost pluća. Iako in vitro testiranja se ne mogu koristiti za dokazivanje istih, poznato jest da upalni odgovor izazvan u tkivu, koji možemo dokazati ovim metodama, s vremenom može dovesti do neoplastične lezije koja postaje karcinom.

Osim vrste nanočestice, veoma bitan jest i njezin oblik i naboj. Azbest, poznati karcinogen i uzrok mezotelioma pleure ima veoma sličan oblik kao i karbonske nanocijevi, uzrokujući u tkivu sličan upalni odgovor (plućnu fibrozu). Uzevši u obzir da je st. membrana izvana negativno nabijena, naboj čestice je bitan zbog reaktivnosti i brzine transporta. Pozitivno nabijene čestice puno brže i jače reagiraju s membranom putem klatrinske endocitoze (Harush- Frenkel 2007).

4.2.2 Putevi unosa

4.2.2.1 Oralna apsorpcija

Apsorpcija nanočestica putem gastrointestinalnog sustava odvija se primarno u enterocitima i Peyerovim pločama (PP) putem M stanica, te manjim dijelom paracelularnim putevima. Generalno pravilo jest da što je čestica manja se lakše apsorbira. Apsorpcija je najveća pri veličinama od 50 do 100 nm, dok čestice veće od 1 mikrometra ostaju zarobljene u PP i ne ulaze u sistemni krvotok. Na apsorpciju osim veličine utječu i druga fizikalna svojstva poput vrste površinskih liganada, oblika, elasticiteta, površinskog naboja itd. Peyerove ploče, kao dio limfoidnog tkiva, sadrže specijalizirane epitelne stanice zvane M-stanice, čije analoge možemo naći u limfoidnim tkivima drugih organa poput bronha, larinksa i nosa. Kroz njih se putem endocitotičkih vakuola obloženih klatrinom apsorbiraju i nanočestice. Takva je apsorpcija limitirana relativno malim brojem M stanica.

Normalni enterociti sposobni su apsorbirati nanočestice ali brzina takve apsorpcije nije značajna u usporedbi s onom putem M stanica (CRC press 2013).

Sluz koja prekriva probavni put može zarobiti čestice ali znanstvenici još nisu

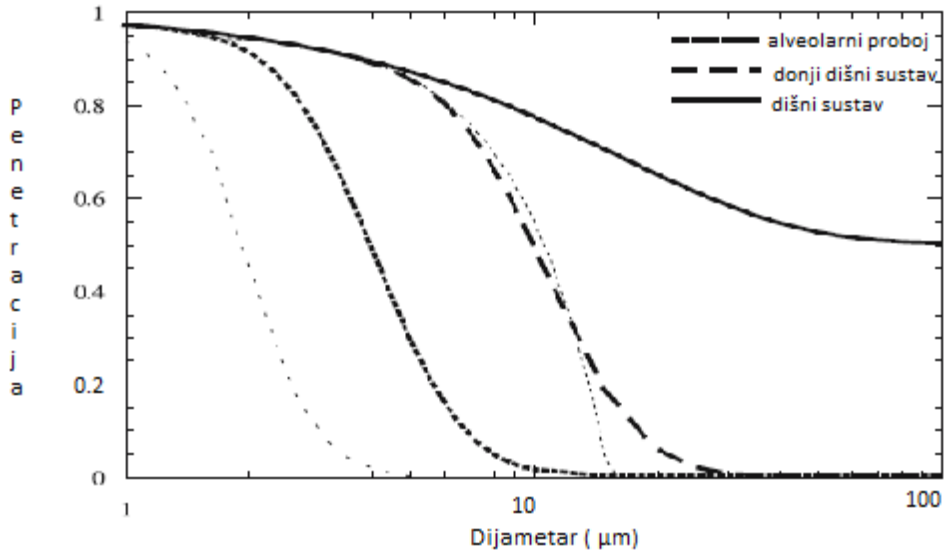
sigurni onemogućava li to apsorpciju ili sprječava ekskreciju.

s nadom korištenja nanočestica u ciljanoj dostavi lijekova u organizam, rađeni su eksperimenti u kojima se različitim manipulacijama pokušavala povećati apsorpcija. Procesom funkcionalizacije, tj grupom promjena površine, naboja i drugih fizikalnih svojstava čestica, povećana je kompleksnost nanočestica što je omogućilo bolju apsorpciju. Nažalost, kompleksnije čestice su također i veće čestice što je dovelo do smanjivanja rezultata. Drugi set eksperimenata pokušao je oblaganjem čestica raznim peptidima povećati adhezivnost. Negativna strana bila je što povećan unos u stanice nije značio i povećan prolaz kroz stanicu, što je i među prvim koracima pri dostavljanju supstanci u specifična tkiva (CRC press 2013).

4.2.2.2 Apsorpcija inhalacijom

Dubina prodiranja čestice u dišni sustav ovisi o masi, veličini i inerciji čestice. Među najvažnijim mjerama jest aerodinamski promjer. Zbog nepravilnosti u građi čestica potrebno je bilo uvesti standardiziranu mjernu veličinu kako bi se čestice mogle međusobno uspoređivati. Aerodinamski promjer se definira kao promjer okrugle čestice gustoće 1000kg/m^3 i iste brzine sedimentacije kao i nepravilna čestica.

Generalni princip jest da što je čestica manja može dublje prodrijeti u dišni sustav. Tako čestice manje od 10 μm lako prolaze niže od glavnih dišnih puteva, a čestice manje od 100 nm imaju veliku šansu doći čak do alveolarnih regija. No, pri veličinama manjima od 1 nm, zbog skoro beznačajne mase inercija čestica nije dovoljna da bi prodrijele duboko u pluća. Takve se čestice najčešće talože u velikim dišnim putevima i mukocilijarnim transportom izbacuju (Maynard i Kuempel 2005).



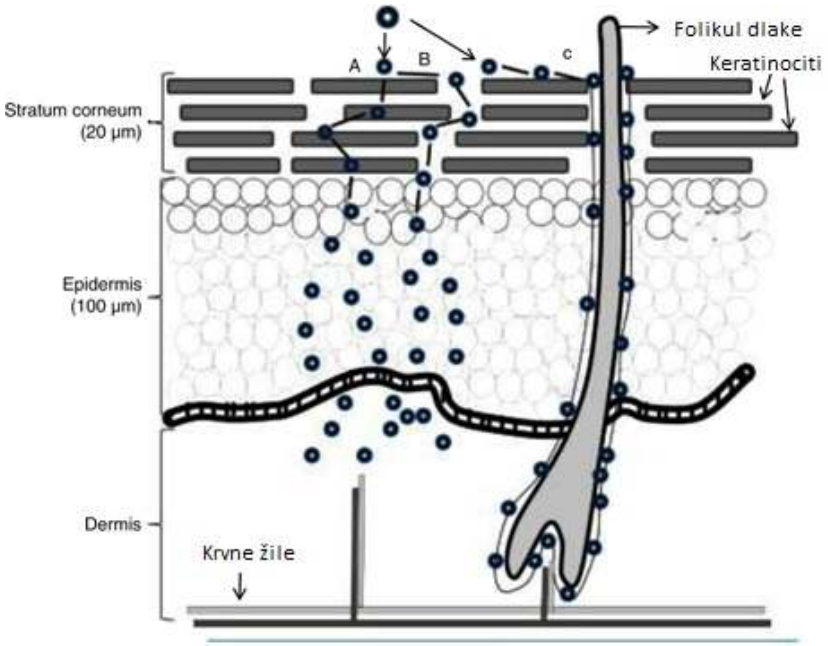
Slika 3: Standardizirane krivulje vjerojatnosti penetracije aerosola u dišni sustav kao funkcija dijametra. Puna linija opisuje proboj u dišni sustav, iscrtkana linija prikazuje proboj ispod gornjih dišnih puteva a točkasta proboj do alveolarnih regija (ISO, 1995], preuzeto iz Maynard, et al 2005., str. 590

Valja napomenuti da upravo zbog ovog mehanizma je moguć oralni put unosa nanočestica iz zraka i to gutanjem sluzi iz dišnih puteva. Ukoliko je osoba izložena drugim rizičnim faktorima, poput pušenja koje oštećuje ovaj obrambeni mehanizam, moguć je dublji prodor ovih čestica. Čestice koje dospiju dublje u pluća mogu izazvati lokalnu ili sistemsku toksičnost. Lokalna se očituje upalom, oksidativnim stresom i oštećenjem tkiva putem ranije navedenih načina. O sistemnoj tokičnosti će biti više govora u poglavlju o profesionalnim bolestima. Odgovor tijela na čestice ovisi o mnogo faktora među kojima su veličina, površinska reaktivnost, topljivost i stabilnost. Vrsta same čestice također je veoma bitna. Karbonske nanocijevi toksičnije su od crnog ugljena ili kvarca zbog tendencije aglomeracije.

Među ostalim načinima unosa nanočestica nalazi se i relativno nedavno otkriveni put duž olfaktornog živca. Ovaj put započinje s nanočesticama zarobljenim u sluznici nosa koje se kreću putem olfaktornog živca i zaobilazeći krvno moždanu barijeru prodiru direktno u mozak (Elder et al. 2006).

4.2.2.3 Apsorpcija putem kože

Apsorpcija putem kože treći je najvažniji put unosa nanočestica. Apsorpcija ovim putem ponajviše ovisi o mogućnosti difuzije čestica kroz slojeve kože koji nisu svi jednako propusni. Smatra se da je rožnati sloj limitirajući faktor, dok je difuzija kroz ostatak epidermisa i dermisa lakša. Netaknuta koža se pokazala otpornom na prodor većine osim najsitnijih (<5-10 nm) nanočestica, ali rane su mogući put prijenosa. Također su dokazane senzitizacija kože i alergijske reakcije (Kaluza et al. 2014).Znanstvenici nisu u suglasnosti o utjecajima drugih fizikalno- kemijskih svojstava na brzinu apsorpcije te postoje mnoge kontradiktorne istraživanja (CRC press 2013).Najčešće testirani proizvodi su losioni protiv sunca koji sadrže čestice titanijevih i cinkovih oksida, za koje nije dokazana sistemna apsorpcija kroz kože (Gamer et al. 2006).



Slika 4 Potencijalni putevi prijenosa nanočestica kroz kožu. (A) kroz stanice, (B) između stanica i (C) duž dlačnih folikula. Preuzeto iz Madani S, Mandel A; 2013. A concise review of carbon nanotube's toxicology, Nano Reviews

4.2.3 Distribucija i izlučivanje

Nakon apsorpcije, ovisno o putu unosa i fizikalno-kemijskim svojstvima, čestice mogu dospijeti u krvotok. U krvotoku mogu izazvati upalni odgovor endotela krvnih žila i posljedičnu aktivaciju protrombotskih mehanizama. Dalje se krvotokom mogu širiti do unutarnjih organa poput jetre, bubrega, slezene te čak i mozga. Baš kao i u plućima, na mjestu taloženja i agregacije nanočestice izazivaju upalne odgovore tijela koji na kraju dovode do oštećenja tkiva, a u ekstremnijim situacijama ili nakon dugogodišnje izloženosti i oštećenja ili ispada funkcije ciljnih organa.

Mnoge nanočestice poput fulerena, polistirena i karbonskih nanocijevi, izlučuju se primarno urinarnim putem, ali je za neke dokazano i izlučivanje putem bilijarnog trakta (CRC press 2013).

5. NANOČESTICE I RAD

Europska agencija za sigurnost i zdravlje na radu objavila je niz stručnih prognoza potencijalnih rizika u nastajanju na radnom mjestu. Stručnjaci su se složili da nanočestice i ultrafine čestice predstavljaju najveći od njih (Kaluza et al. 2014). Iako je nanotehnologija relativno nova grana industrije, ujedno je i među najbrže širećima. Posljedica toga je da umjesto nekoliko rizičnih zanimanja već sada postoji cijeli niz profesija izloženih nanočesticama. To su uglavnom profesije vezane uz, ali ne i ograničene na:

- Građevinarstvo – produkti visoke izdržljivosti, pigmenti, izolacijski materijali
- Zdravstvo – lijekovi, sustavi za unos lijekova u organizam, oralna cjepiva
- Energetika – spremnici energije, povećanje učinkovitosti iskorištavanja energije
- Auto, avio i pomorska industrija – premazi, pojačani materijali, dodaci gorivu
- Kemijska industrija - katalizatori, obradu površina, termalni izolatori, razni alati
- Elektrotehnička industrija – optičke komponente, laseri, memorije, kompjuteri (Kaluza et al. 2014)

Radnici mogu biti izloženi pri proizvodnji, preradi u produkte, pri transportu ili u skladištima. Put unosa najčešće je aerosol ili direktnim kontaktom kroz kožu.
Izloženost je manje vjerojatna tijekom procesa same proizvodnje jer se većina proizvodnih procesa izvodi u zatvorenim reakcijskim komorama. Kontaminacija i izlaganje radnika su više vjerojatne pri rukovanju i pakiranju materijala te tijekom čišćenja. Izloženost tijekom proizvodnje proizvoda je vrlo specifična. Primjerice, radnici koji ručno primijenjuju sprej za premazivanje često su izloženi vrlo visokim koncentracijama čestica. Nasuprot tome, za čestice već ugrađene u gotove materijale malo je vjerojatno da će biti otpuštene tako da radnici koji rukuju gotovim proizvodima imaju niže razine izloženosti na radnom mjestu. Visoke izloženosti će se najvjerojatnije dogoditi za vrijeme obrade proizvoda (odnosno, tokom rezanja, bušenja i brušenja), te za vrijeme popravaka, uništavanja ili recikliranja (Hristozov & Malch 2009).

5.1 RIZIČNI POSLOVI

Među najistraživanijm radnicima su ugljenokopači za koje je primijećen povećani morbiditet i mortalitet zbog plućne fibroze, po njima nazvane pneumokonioza ugljenokopača, te kroničnih opstruktivnih bolesti pluća. Izloženost inhalaciji silicijeva dioksida povezana je s silikozom i rakom pluća. Silikoza je također profesionalna bolest u ljevarstvu.

Metaloradnici izloženi metalnim prašinama tungstenova karbida i kobalta pri sinteriranju metala (procesu stvaranja predmeta iz praha procesom difuzije) imaju povećan mortalitet i morbiditet od raka pluća. U plućima zemljoradnika pronađena je ugljena i mineralna prašina uz povećan stupanj fibroze (Maynard & Kuempel 2005).

Varenje je proces pri kojemu nastaju mnogobrojni štetni spojevi u obliku plinova i kondenziranih metalnih para, ali i zračenje. Smatra se da je granična vrijednost sadržaja čestica 5 mg/m3 (MKD). Čestice željeznog oksida djeluju na pluća, talože se i uzrokuju siderozu, dok čestice SiO2 silikozu. Pri zavarivanju se mogu javiti bezopasni oblici sideroze ali silikoza se ne javlja jer se SiO2 razara pri visokim temperaturama.

Oksidi Zn, Sn, Cu, Ni i Fe mogu uzrokovati metalnu groznicu koja ne ostavlja trajne posljedice ali pri pojavi groznice zbog para Cd, F i Mn potrebna je liječnička pomoć zbog mogućih trajnih posljedica. Kod zavarivanja visokolegiranih čelika, Ni i Cr su opasni kao kancerogeni elementi s drugim inkubacijskim periodom od 20 do 30 godina (Strojarski fakultet 2014).

Tablica 1. Neke od nanočestica i povezane bolesti

Metalne pare	Kronični bronhitis Rak pluća
Crni ugljen	Smanjenje plućne funkcije Povišen mortalitet od raka pluća
Berilij	Pneumonitis Kronična berilioza Rak pluća
Dizelske pare	Akutni plućni i sistemski upalni odgovor Rak pluća
Azbest	Azbestoza Mezoteliom
Najlon	Intersticijski pneumonitis Pad plućne funkcije

5.2 ZAŠTITA

Postoji više načina zaštite od izloženosti nanočesticama, bilo putem zraka, direktnog kontakta s kožom, oralne ingestije ili putem sluznica. Objavljeno je nekoliko smjernica za rukovanje koje opisuju moguće aktivnosti upravljanja rizicima i najbolje prakse. One se uglavnom temelje na tehničkoj izvedivosti, a većina preporučuje smanjiti izloženost koliko god je to moguće (Kaluza et al. 2014).

Postoji nekoliko zakona koji osiguravanju odgovarajuću razinu zaštite radnika.

Opći okvir pruža Propis o sigurnosti na radu i zdravlju radnika (EU Direktiva 89/391/EEC) (Europska agencija za sigurnost i zdravlje na radu 2014). Osim općenitih zakona postoje i specifični propisi. Među njima su Direktiva o zaštiti zdravlja i sigurnosti radnika od rizika povezanih s kemijskim agensima na radu (Direktiva 98/24/EC) (Europska agencija za sigurnost i zdravlje na radu 2014), tvar-specifična regulacija kao dio Direktive o biocidima (Direktiva 98/8/EZ)(www.hse.gov.uk) te Uredba br. 1907/2006 (REACH - registracija, evaluacija, autorizacija i ograničavanje kemikalija) (REACH 2014). U Hrvatskoj se vodi prema Zakonu o zaštiti na radu (pročišćeni tekst zakona NN 59/96, 94/96, 114/03, 100/04, 86/08, 116/08, 75/09, 143/12).

Kako se ponašati prema širokom spektru nanomaterijala u skladu s ovim propisima još uvijek je tema diskusija.

Neki od problema s kojima se susrećemo su nedostupni ili nepoznati podaci o točnom broju izloženih radnika, nepropisno provođenje obaveznih mjera sigurnosti, nedovoljna mjerenja, te još uvijek nepotpuno istraženi mogući putevi unosa nanočestica (Hristozov & Malch 2009).

5.2.1 Mjerenja

Standardni postupak na radnom mjestu je mjerenje masene koncentracije aerosola. Najjednostavnija metoda jest korištenje mjernih instrumenata na bazi filtera. Kada se radi o nanočesticama filtriranje pomoću pumpe nije preporučljivo zbog tehničkih nedostataka. Masena koncentracija, parametar koji se mjeri pri tome, nije najprikladnija za mjerenje toksičnosti udahnutih nanočestica jer se njihova toksičnost smanjuje s veličinom. Osim toga, nijedan od trenutno dostupnih instrumenata ne daje specifične podatke o koncentraciji čestica čiji je aerodinamički dijametar manji od jednog mikrometra. Umjesto samo masene koncentracije možemo koristiti broj čestice, površinsku koncentraciju i kriterije vezane uz veličinu ili oblik čestice. Daljnji nedostatci su što svi instrumenti zahtijevaju specijalističke vještine (što im ograničava upotrebu), mogu mjeriti samo jedan parametar odjednom, te imaju poteškoće pri odvajanju mjerenih podataka od tzv. pozadinske buke – nanočestica koje nastaju u okolišu na prirodne načine (Kaluza et al. 2014). Postoji potreba za razvojem mjernog instrumenta bez navedenih poteškoća kako bi mjerenje bilo što preciznije jer bi se time ubrzalo stjecanje znanja o prevenciji negativnih posljedica izlaganja nanočesticama.

5.2.2 Metode zaštite

Yeganeh i suradnici su proveli istraživanje s ciljem utvrđivanja učinkovitosti mjera sigurnosti na radu protiv nanočestica raspršenih u zraku. Mjerili su masene koncentracije, distribuciju submikrometarskih čestica te fotoionizirajući potencijal pod pokrovima, odmah kraj njih, te potencijal pozadinskog zraka. Istraživanje je dokazalo da su pokrovi s ventilacijom zraka doista efektivni u zaštiti radnika pri proizvodnji i radu s ugljikovim nanočesticama (Yeganeh et al. 2008).

Pri poslovima koji uključuju rezanje materijala bitno je koristiti tzv. "mokro" rezanje pri kojemu čestice koje bi inače bile raspršene u zraku ostaju zatočene u tekućem mediju. Bello i suradnici su istraživali izloženost generiranu u istraživačkom laboratoriju pri suhom i mokrom rezanju nanokompozita koji su se sastojali od naprednih vlakana i polimerskih matrica koje su sadržavale karbonske nanocijevi. Nije bilo značajne razlike u koncentraciji nanočestica u zraku tijekom vlažnog rezanja, međutim suho rezanje je rezultiralo statistički značajnom količinom nanočestica neovisno o vrsti rezanih materijala (Bello et al. 2008).

Zaštitne metode možemo podijeliti na osobne i tehničke.

Među tehničke pripadaju zamjena opasnih materijala manje opasnima, izolacija radnika, ograđivanje opasnih tvari, ventilacijski sustavi, edukacija radnika i komplementarna administrativna kontrola.

Česta mjera zaštite su pokrovi koji usisavaju zrak iznad radne površine spriječavajući time disperziju i kontaminaciju okolnog zraka; lokalna i generalna ventilacija.

Sustavi za filtriranje moraju proći testiranja i ovisno o sposobnosti za filtriranje i nanočesticama u pitanju mogu se koristiti ULPA (ultra low penetration air filter), EPA (efficient particulate air filter) i HEPA (highly efficient particulate air filter).

Osobne zaštitne mjere koje se tipično koristi za zaštitu od netopljivih materijala, kao što je prašina, često se preporučuju i za zaštitu od nanomaterijala. Među najjednostavnijima je zaštitna oprema koja uključuje odijelo, rukavice, zaštitne naočale, masku i kapu. Istraživanja su pokazala da je nedostatno stezanje (tj. neadekvatno brtvljenje) između lica i maske najvažniji čimbenik rizika inhalacije nanočestica raspršenih u zraku (Kaluza et al. 2014).

6. ZAKLJUČAK

Uzevši u obzir veličinu industrije, broj izloženih radnika i nedostatke u kontroli i prevenciji izloženosti nanočesticama, jasno je da se ovo područje znanosti nalazi pred velikim izazovima. Unatoč mnogim istraživanjima provedenim do sada, naše znanje o nastanku, izloženosti, putevima unosa i djelovanju nanočestica još uvijek je manjkavo. U današnjem svijetu, zbog brojnih prednosti nad klasičnima materijalima, ponajprije onih ekonomskih, nanočestice postaju sve veći oslonac industrije. Takav tok razvoja za posljedicu ima sve veći postotak izloženog pučanstva; postotak koji više nije ograničen samo na radnike u industriji već se širi i na cijele populacije. Izloženost nanočesticama povezana je s brojnim bolestima koje uključuju karcinome, kronična oboljenja pluća, kardiovaskularne bolesti i reakcije preosjetljivosti. Nažalost, zbog toga što je nanotehnologija relativno mlada industrija, cijeli spektar mogućih zdravstvenih posljedica još nije otkriven. Većina zemalja ili grupacija prepoznala je ovu prijetnju i osnovala vijeća zadužena za praćenje i kontrolu, koja prema znanstvenim činjenicama i zakonima na državnim ili višim razinama, pučanstvu pružaju zaštitu od opasnosti kojih veći dio nije niti svjestan. Takav ustroj rezultirao je brojnim mjerama zaštite od onih na osobnoj razini u obliku zaštitne opreme, inženjerskih u obliku stvaranja sigurnijeg radnog okoliša, pa sve do visokih razina u obliku donošenja novih zakona.

Potrebno je uložiti još mnogo truda u istraživanje nanočestica kako bi se bolje razumjelo sve moguće posljedice na zdravlje i time omogućio razvoj boljih mjera zaštite s krajnjim ciljem podizanja kvalitete života i rada.

7. ZAHVALE

Ponajprije zahvaljujem svome mentoru dr.sc. Milanu Miloševiću, dr.med. na uloženom vremenu i pomoći oko tehničke izvedbe i literature za rad.

Zahvalnost dugujem obitelji i prijateljima na punoj potpori i strpljenju.

Posebno velike zahvale dečku za pomoć pri tehničkoj izvedbi i riječima smirenja kada se činilo da ovaj rad ima vlastitu volju.

8. LITERATURA

1. And, Y. K. and Hattori, Y. 1982. , Effects of Specimen Size on Strength of Sintered Silicon Nitride. Journal of the American Ceramic Society, 65:c164–c165. doi:10.1111/j.1151-2916.1982.tb10351.x

2. Andras K and Zetti A. 2008. Nanomechanics of carbon nanotubes Phil. Trans. R. Soc. A vol. 366 no. 18701591-1611

3. A.P. Alivisatos,et al., 2005. Quantum dots as cellular probes; Annu. Rev. Biomed. Eng, 7, 55.

4. Bello, D.; et al. 2008. Particle exposure levels during CVD growth and subsequent handling of vertically-aligned carbon nanotube films. Carbon 46, 974-981.

5. Cristal http://www.cristal.com/products-and-services/tio2/Pages/default.aspx accessed 17.2.2014.

6. DieselNet Technology Guide https://www.dieselnet.com/tech/cat_ftf.php accessed 16.2.2014.

7. Dockery, D.W. et al. 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N. Engl. J. Med.*, 329, 1753–1759,

8. Ed J.-B. Donnet et al., 1993, Carbon: Science and Technology, 2nd edn, CRC Press

9. Elder A et al., 2006 Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. Environ Health Perspect. Aug;114(8):1178

10. Enviormental protection agency http://web.archive.org/web/20101203205130/http://www.epa.gov/apti/bces/module3/category/category.html accessed 16.3.2014.

11. Europska agencija za sigurnost i zdravlje na radu https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/the-osh-framework-directive/1

12. Europska agencija za sigurnost i zdravlje na radu https://osha.europa.eu/en/legislation/directives/exposure-to-chemical-agents-and-chemical-safety/osh-directives/75

13. European Commission Technical Guidance Document (TGD) on Risk Assessment; European Commission Joint Research Center (ECJRC) accessed 19.3.2014. http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/public-health/risk_assessment_of_Biocides/doc/tgd

14. Gamer, A.O. Et al. 2006. The *in vitro* absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol. In Vitro*, 20(3), 301–307,

15. Handbook of Nanophysics: Nanoparticles and Quantum Dots edited by Klaus D. Sattler by CRC press dostupno na http://books.google.hr/books?id=DiFMPmXSsLUC&pg=SA2-PA1&hl=hr#v=onepage&q&f=false

16. Hansen, S.; et al. 2007. Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials. Nanotoxicology, 11, 243-250.

17. Harush-Frenkel, O. et al. 2007. Targeting of nanoparticles to the clathrin-mediated endocytic pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun., 353, 26–32,

18. Health and saftey executive http://www.hse.gov.uk/aboutus/europe/euronews/dossiers/biocide.htm accessed 13.3.2014.

19. Helfenstein, M. et al. 2008. Effects of combustion-derived ultrafine particles and manufactured nanoparticles on heart cells in vitro. Toxicology, 253, 70–78,

20. Hester, R.E, Harrison R.M, 2007. .Nanotechnology

21. Hristozov D, Malsch I, 2009. Hazards and Risks of Engineered Nanoparticles for the Environment and Human Health

22. Jstor http://www.jstor.org/stable/108616?seq=2 accessed 12.3.2014.

23. Kaluza S, Balderhaar J, Orthen B. Workplace exposure to nanoparticles dostupno na https://osha.europa.eu/en/publications/literature_reviews/workplace_exposure_to_nanoparticles pristupljeno 29.4.2014.

24. Karoly, E.D. et al. 2007. Up-regulation of tissue factor in human pulmonary artery endothelial cells after ultrafine particle exposure. Environ. Health Perspect., 115, 535–540,

25. Lundborg, M. et al. 2007 Aggregates of ultrafine particles modulate lipid peroxidation and bacterial killing by alveolar macrophages. Environ. Res., 104, 250–257,.

26. Matthews,R.W. 1992. Photocatalytic oxidation of organic contaminants in water: An aid to environmental preservation, Pure Appl. Chem., Vol. 64, No. 9, pp. 1285-1290 http://pac.iupac.org/publications/pac/64/9/1285/ accessed 15.2.2014.

27. Maynard, A.D. and Kuempel, E.D. 2005. Airborne nanostructured particles and

occupational health. *J. Nanopart. Res.*, 7, 587–614,

28. Nanotechnology and human health by CRC Press, 2013. editors Ineke Malsch, Claude Emond,

29. Nasterlack, M. Et al . 2008, Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles´, Int Arch Occup Environ Health, 81, 721–726.

30. Organization for Economic Co-operation and Development, OECD guidelines for the testing of chemicals. dostupno na http://oberon.sourceoecd.org/vl=3019884/cl=17/nw=1/rpsv/periodical/p15_about.htm?jnlissn=1607310x

31. Physicsworld http://physicsworld.com/cws/article/news/2005/jul/19/new-look-for-hydrogen-storage accessed 26.2.2014.

32. REACH http://www.reach-compliance.eu/greek/legislation/docs/launchers/launch-2006-1907-EC-06.html

33. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, The synthesis report on the public consultation of the SCENIHR: opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies, dostupno na http://ec.europa.eu/health/ph_risk/documents/synth_report.pdf

34. SigmaAldrich http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/nanomaterials/nanoclay-building/nanoclays-montmorillonites.html accessed 16.2.2014.

35. Strojarski fakultet http://www.sfsb.unios.hr/kth/zavar/tii/zastita.pdf accessed 15.4.2014.

36. Tamaoki, J. et al. 2004. Ultrafine carbon black particles stimulate proliferation of human airway epithelium via EGF receptor-mediated signaling pathway. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 287, L1127–L1133,

37. Wiesner M. Bottero J.Y, 2007. Environmental Nanotechnology: Applications and Impacts of Nanomaterials

38. Yeganeh, B.; et al.. 2008. Characterization of airborne particles during production of carbonaceous nanomaterials, Environ. Sci. Techn., 42, 4600-4606.

39. Zakon o zaštiti na radu pročišćeni tekst zakona
NN 59/96, 94/96, 114/03, 100/04, 86/08, 116/08, 75/09, 143/12

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. travnja 1990. godine u Zagrebu (RH). Od 1996. do 2004. godine pohađala sam Osnovnu školu Grofa Janka Draškovića u Zagrebu. Od 2004. do 2008. pohađala sam XVI. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2008. godine.