

p-DIOKSIN KAO VISOKO TOKSIČNI KONTAMINANT ŽIVOTNE SREDINE

D. JOVANOVIĆ

Vojnotehnički institut, Beograd

(Primljeno 25. III 1982)

p-Dioksin spada u najtoksičnija poznata hemijska jedinjenja, pošto akutni p. o. LD₅₀ za zamorce mužjake iznosi svega 0,6 µg/kg. Izvanredno je stabilan, tako da kada jednom dođe u životnu sredinu veoma se teško dekontaminira. Do sada su u svetu opisana dva načina kontaminacije ovim otrovom: dospevanjem većih količina u životnu sredinu (primena herbicida u južnovijetnamskom ratu, eksplozija fabrike u Sevesu i dr.) i kontinuiranom kontaminacijom malim količinama koje se nalaze kao onečišćenje u herbicidu 2, 4, 5-T. Svi ovi slučajevi uvek su doveli do velikog uznemirenja javnosti i zdravstvenih stručnjaka.

Na osnovu rezultata akutne toksičnosti za više životinjskih vrsta, uključujući i majmuna, procenjuje se da bi smrtna doza za čoveka iznosila oko 70 µg/kg. Simptomi i znaci trovanja u ljudi su: oštećenje funkcije jetre, lezije bubrega sa hematurijom, povišeni krvni pritisak i miokardijalna degeneracija, emfizem, gastrointestinalni poremećaji sa dijarejom i hematemezom, neurološki i psihijatrijski ispadi, pri čemu se kao najtipičniji znak javljaju hlorakne. Druga oštećenja (kancerogena, mutagena, embriotoksična) nisu za sada ustanovljena u ljudi. Posle pojedinačne primene p-dioksina životinje ugibaju usled ekstremne kaheksije koja liči na onu izazvanu akutnom radijacionom bolešću. Visoka toksičnost i stabilnost ovog jedinjenja u prirodi upozorava na stalnu opasnost i na preduzimanje što energičnijih mera u suzbijanju posledica kontaminacije ljudi i životne sredine ovim otrovom.

Savremena agronomija ne može se zamisliti bez upotrebe čitavog niza hemijskih spojeva tipa herbicida, defolijanata i insekticida. Značaj ovih jedinjenja je nesumnjiv, ali istovremeno ona predstavljaju i veliku potencijalnu opasnost, pogotovo u slučajevima nekritičke upotrebe. Naime, radi se o supstancijama koje su same po sebi toksične ili pak o toksičnim

* Deo ovog rada saopšten je na IV radnom sastanku Udruženja toksikologa Jugoslavije, Struga, 1981.

komponentama nastalim u procesu njihove proizvodnje, koje je sadašnjim tehnološkim postupcima nemoguće eliminisati.

Poslednjih desetak godina pažnju svetskih zdravstvenih i vojnih stručnjaka privuklo je jedinjenje poznato kao dioksin (p-dioksin, TCDD), pripadnik velike grupe hloriranih dioksina (do danas ih je otkriveno 75) i najtoksičnije među njima (1). Komercijalno, ovaj otrov nastaje kao onečišćenje u toku proizvodnje herbicida 2,4,5 trihlorofenoksisirćetne kiseline (2,4,5-T) i ima izrazito toksično dejstvo na čoveka i sav živi svet. Ovo je posebno potencirano činjenicom da se 2,4,5-T proizvodi još od daleke 1948. godine i da ima neobično rasprostranjenu primenu. Slučajevi trovanja ljudi imali su sporadični karakter i javljali su se među radnicima zaposlenim na proizvodnji ovog herbicida, pa su samim tim izazivali ograničeno interesovanje upućenih zdravstvenih stručnjaka. Više svetla na ovu problematiku bacio je pokret američkih vojnih veterana iz vijetnamskog rata, koji su mnoge od svojih zdravstvenih smetnji vezali za kontakt sa dioksinom, podaci dobijeni iz Južnog Vijetnama o oboljenjima konstatovanim kod civilnog stanovništva, kao i rezultati iz Sevesa, grada u severnoj Italiji.

Po navodima Dicksona (2), do danas je u svetu registrovano 14 slučajeva masovnije kontaminacije dioksinom, a podaci za 4 takva slučaja dati su na tablici 1.

Iz navedenih podataka vidimo da poseban značaj imaju Južni Vijetnam i incident u Sevesu, zbog velikih količina otrova i znatne površine

Tablica 1.

*Količine dioksina i zahvaćene površine tokom zadesne ili namerne kontaminacije terena ovim otrovom**

	Procenjene količine i površine			
	Ukupna količina (kg)	Ukupna površina (ha)	g/ha	μg/kg tla
Južni Vijetnam ¹	110	1 000 000	0,106	0,08
Severozapadna Florida ²	0,18	37,25	4,9	3,7
Istočni Misuri ³	22	0,15	147.000	110.000
Severna Italija ⁴	2,5	320	7,8	5,9

* Prema podacima Westinga (5).

¹ Ratna primena herbicida tipa »orange« (2,4-D + 2,4,5-T) koji je kao onečišćenje sadržavao dioksin.

² Eksperimentalna ispitivanja dejstva preparata 2,4,5-T na vegetaciju od strane avijacije armije SAD koji je kao onečišćenje sadržavao dioksin.

³ Zadesna kontaminacija tri velike trkačke staze za konje otpadnim uljem koje je sadržavalo dioksin.

⁴ Eksplozija u fabrici za proizvodnju 2,4,5-trihlorfenola u Sevesu.

kontaminacije. Armija SAD je krajem šezdesetih i početkom sedamdesetih godina, u cilju ubrzanja ratnih operacija, počela s masovnom upotrebom herbicidnih i defolijantnih sredstava, među kojima je najširu primenu imao tzv. »agent orange« sastavljen od približno jednakih količina herbicida 2,4,5-T i 2,4-D. Naknadnom analizom ove smese ustanovljeno je da se dioksin kao kontaminant nalazio u koncentracijama od 0,05 do 47 ppm, što prema danas dozvoljenoj normi od 0,01 do 0,1 ppm potvrđuje shvatanje da je vijetnamski rat u svojoj završnoj fazi imao karakter hemijskog rata. Ovo tim pre što se ukupna količina dioksina bačenog na Vijetnam u sklopu oranž smese procenjuje na 100 do 110 kg (1, 3, 4).

Incident u Sevesu, gradu severne Italije, odigrao se u drugoj polovini 1976. godine. Eksplozija u fabrici za proizvodnju herbicidnih sredstava omogućila je, tom prilikom, da oblak dioksina dospe u atmosferu i kontaminira široku zonu u neposrednoj okolini grada. Dejstvu otrova bili su izloženi ne samo radnici u neposrednoj proizvodnji već i celokupno stanovništvo, zajedno sa biljnim i životinjskim svetom. Zdravstveni radnici u svetu dobili su tako priliku da prvi put posle vijetnamskog rata proučavaju delovanje otrova pri masovnoj kontaminaciji.

Ti rezultati bili su istovetni sa podacima dobijenim u slučajevima pojedinačnih trovanja objavljenim do tada u literaturi, što daje mogućnost da se govori o karakterističnoj kliničkoj slici u trovanju ovim otrovom.

Glavni i stalni znak trovanja su hlorakne, koje često predstavljaju jedini elemenat za postavljanje dijagnoze, naročito u slučajevima blažih intoksikacija. Radi se o kožnoj erupciji, hroničnog toka sa perzistentnim aknama, folikularnom inflamacijom, hiperkeratozom i pustuloznim i furunkuloznim eflorescencijama (5). Diferencijalnodijagnostički u obzir mogu doći juvenilne akne (6), mada je raspored i morfologija hlorakni tako karakteristična da je zamenu teško izvršiti. Predilekciono mesto pojave hlorakni je zigomatično-slepoočna regija kože lica, a promene se zatim šire na vrat, ramena, gornji deo grudnog koša, leđa i ingvino-genitalni predeo. Šake i stopala zahvaćeni su samo u slučajevima najtežih trovanja (7), kada se primećuju i drugi tipovi dermatoloških poremećaja: hiperpigmentacija s pojavom porphyria cutanea tarda nastala usled sistemskih metaboličkih poremećaja koji uslovljavaju nagomilavanje pigmenata u koži i jetri uz povećanu ekskreciju uroporfirina (8), zadržavanje kože s gubitkom perspiracije, opadanje kose ili hirzutizam (9, 10). Osnovna karakteristika svih kožnih manifestacija je dugotrajnost i rezistencija na terapiju.

Među unutrašnjim organima najčešće je oštećena jetra. Ovo oštećenje se ispoljava promenom vrednosti serumskih proteina, holesterola, alkalne fosfataze i transaminaza (SGOT i SGPT) u serumu obolelih. Tačna vrsta i tip histoloških oštećenja jetrinih ćelija, koja čine osnovu registrovanog patološkog stanja, do danas nisu poznata. Rezultati dobijeni na eksperimentalnim životinjama sugeriraju da se radi o masnoj degeneraciji jetre sa centrolobularnom nekrozom hepatocita (5, 10, 11, 12).

Sigurno je samo da je jetra prva na udaru dejstvu otrova, pošto ovaj u organizam dospeva uglavnom peroralno ili preko kože (13), a posle brze resorpcije u želucu i tankom crevu cirkulacijom stiže do hepatocita. Ovakav put ukazuje da se dioksin metaboliše u jetri uz učešće njenih mešovitih oksidaza, nasuprot ranijim shvatanjima da ovo jedinjenje ne podleže transformaciji. *Beatty* i sar. (14) su prvi došli do ovakvog zaključka posle eksperimenata na životinjama, dok su *Poiger* i *Schlatter* (15) ustanovili da se verovatno radi o konjugatima rastvorljivim u vodi i da se ova konjugacija odvija preko fenolnih hidroksilnih grupa, čiji broj i položaj, međutim, nije poznat.

Uočljivo je da promenjeni biohemijski parametri nisu strogo specifični samo za oštećenje jetre u trovanju dioksinom. Iz tog razloga *Yang* i sar. (16), na osnovu rezultata dobijenih sa uabainom na pacovima, preporučuju praćenje klirensa neke neutralne supstance koja se izlučuje preko jetre i čije je izlučivanje stimulirano dioksinom, kao mnogo osetljiviju metodu, specifičnu samo za trovanje ovim jedinjenjem.

Znake oštećenja u trovanju dioksinom pokazuju i drugi organi. Lezija bubrega se manifestuje izlučivanjem mrkog urina i hematurijom, i verovatno je posledica vrlo sporog metabolizma ovog otrova, odnosno njegove retencije u organizmu, kao i činjenice da je urin jedan od puteva njegove eliminacije iz organizma (17). Kardiovaskularne smetnje ispoljavaju se povišenim krvnim pritiskom i znacima srčane degeneracije, što se da tumačiti postojanjem izrazitih »faktora rizika« — hiperholesterolemije i povišene koncentracije triglicerida (18). Kod pojedinih pacijenata dioksin deluje na pluća, izazivajući emfizem, dok u nekim slučajevima uzrokuje i hipotiroidizam.

Dioksin deluje toksično i na CNS, pri čemu dolazi do neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Neurološki znaci su: svrab, oduzetost, vrtoглаvica, glavobolja i autonomna disfunkcija, dok su najizrazitije psihijatrijske promene: depresija, suicidalne tendencije uz izrazitu agresivnost, nemogućnost koncentracije i gubitak memorije.

Pojedini pacijenti pokazivali su gubitak libida i potencije, a u izvesnom broju registrovano je i oštećenje gastrointestinalnog trakta koje se ispoljavalo kao anoreksija, nauzea, povraćanje, hematemeza i dijareja, što može biti vezano za činjenicu da je feces njegov glavni put eliminacije iz organizma (17, 19).

Najveći broj prisutnih simptoma i znakova utvrđen je među veteranima vijetnamskog rata (9, 18, 20—23), a svi ovi podaci su u dobroj korelaciji s eksperimentalnim nalazima na životinjama o metabolizmu i mestima deponovanja dioksina u organizmu. Prema ovim rezultatima, najveći afinitet otrov pokazuje na jetru i masno tkivo, a zatim se sreće u slezeni, koštanom tkivu, srcu, plućima, testisima, bubrezima, mišićima, koži, pankreasu, mozgu, želucu i nadbubrežnim žlezdama (17, 24). Ispitivanja na ljudima u cilju registrovanja prisustva dioksina u tkivima najčešće ostaju bez rezultata. Ovo se tumači njegovom visokom toksičnošću i specifičnim dejstvom na subcelularnom nivou (25, 26).

Vrlo je aktuelno pitanje da li dioksin pokazuje i tzv. »specijalnu toksičnost«, odnosno da li ima sposobnost da deluje kao embriotoksični i teratogeni agens, da pokazuje mutagenu sposobnost i da bude kancerogen u čoveka. Podaci iz Vijetnama govore o povećanoj incidenciji spontanih abortusa i malformacija živorođene dece u zonama kontaminiranim dioksinom, a iz anamnestičkih podataka, slične pojave su konstatovane i u porodicama pojedinih američkih veterana. Ovo je u korelaciji s nalazima na nekim životinjskim vrstama (miševi i pacovi) da dioksin izaziva rascep tvrdog nepca, poremećaje bubrega, kostiju i gastrointestinalnog trakta (6, 27, 28). Međutim, rezultati dobijeni na majmunima (29), kao i činjenica da u Sevesu ovakve pojave nisu ustanovljene, odnosno nije registrovano povećanje u odnosu na uobičajenu stopu ovih promena karakterističnih za taj region, govore u prilog mišljenju većine autora da dioksin u čoveka ne deluje ni embriotoksično niti teratogeno (5, 30—33). Ispitivanja mutagenosti ovog otrova, kako *in vitro* tako i *in vivo*, bila su negativna, a takođe i citogenetska istraživanja u dece iz Sevesa (32), pa bi se moglo pretpostaviti da dioksin ne poseduje mutageni potencijal.

U odnosu na kancerogenost u čoveka ne može se dati ni pozitivan niti negativan odgovor, pošto od slučajeva masovne ekspanzije u Vijetnamu i Sevesu još uvek nije prošlo dovoljno vremena za donošenje pravih i konačnih zaključaka. Vijetnamski stručnjaci govore o pojavi povećane incidence hepatocelularnih karcinoma lokalnog stanovništva, a tome u prilog govore i eksperimentalni radovi na životinjama. Naime, *Kociba* i sar. (25) su pokazali da dioksin povećava incidenciju hepatocelularnih karcinoma, kao i karcinoma pluća, tvrdog nepca i jezika u pacova, dok istovremeno u istih životinja smanjuje incidenciju tumora hipofize, uterusa, mlečnih žlezda, pankreasa i nadbubrežnih žlezda.

Više autora (19, 34—38) ustanovilo je da je ovaj otrov snažan induktor aktivnosti nekih enzima (aril hidrokarbonske hidroksilaze, sintetaze delta-amino levulinske kiseline, tkivne monooksigenaze), kao i stimulator sinteze dezoksiribonukleinske kiseline (DNA) u jetri (39), što bi mogla biti osnova njegovog kancerogenog potencijala. Kako se podaci iz Sevesa ne uklapaju u ove nalaze, smatramo da s donošenjem zaključka treba pričekati.

Sve do danas poznato o dioksinu nameće zaključak da se radi o veoma toksičnom jedinjenju koje je za neke životinjske vrste toksičnije i od mnogih do sada poznatih, kako prirodnih tako i sintetičkih otrova (33) i koje izaziva smrt u eksperimentalnih životinja sa slikom ekstremne kaheksije (1, 23), slične onoj viđenoj u akutnoj radijacionoj bolesti (23). Akutna toksičnost za čoveka za oralni ili perkutani put unošenja za sada je nepoznata i pored većeg broja verifikovanih slučajeva trovanja. Ipak, na osnovu eksperimentalnih podataka dobijenih na primatima i poređenja s vrednostima oralnog LD₅₀ za neke životinjske vrste (tablica 2) da se pretpostavi da bi se smrtonosna doza mogla kretati oko 70 µg/kg.

Prisustvo dioksina u prirodi praćeno je opasnostima od eventualnih ekoloških posledica i mogućeg dugotrajnog delovanja u lancu prehrambenih proizvoda biljnog i životinjskog porekla. Ovo je još više potencirano činjenicom da se dekontaminacija zemljišta i zahvaćenih objekata teško vrši zbog izrazite stabilnosti otrova i dugog poluživota u prirodi od 463 dana (5). Tačka topljenja mu je 800 °C (5, 40) i inertan je na dejstvo vode, kiselina, organskih rastvaraća i većine reagensa. Prema navodima *Westinga* (5) i *Haya* (40), potencijalni putevi za dekontaminaciju bili bi ili jako visoke temperature ili korišćenje hemijskih sredstava (npr. karbitolmono i dietil-ekstra dietilen glikola) koja pospešuju fotodegradaciju, dok se novija istraživanja baziraju na upotrebi jakih oksidativnih sredstava tipa rutenijum tetroksida (41). U većem broju slučajeva ovo nisu sasvim prihvatljive metode.

Tablica 2.

*Akutna oralna toksičnost dioksina (TCDD) za neke vrste eksperimentalnih životinja**

Eksperimentalna životinja	Vrednost LD ₅₀ za oralni put unošenja (µg/kg)
Zamorci (mužjaci)	0,6
Zamorci (ženke)	2,2
Pacovi (mužjaci)	22
Pacovi (ženke)	45
Primati (Macaca, Rhesus)	70
Miševi	114–284
Kunići	115
Hrčak	5000

* Prema podacima: *Westinga* (5), *Rosea* i sar. (17), *Holdena* (29) i *Hencka* i sar. (43).

Značaj ovog jedinjenja potenciran je naročito masovnom primenom herbicida 2,4,5-T čiji je dioksin kontaminant. Pod današnjim uslovima proizvodnje njegov procenat kreće se oko 0,01 ppm, ali se veruje da bi tehnološkim usavršavanjem ovaj mogao biti sveden na nivo od 0,0001 ppm (1). To bi verovatno dovelo u pitanje ekonomičnost proizvodnje, pa nije ni čudo što se vodi velika polemika između proizvođača ovog herbicida i zdravstvenih stručnjaka. Proizvođači insistiraju na bezopasnosti ovog jedinjenja pri kontrolisanom rukovanju, ističući da jedinjenja tipa hloriranih dioksina ne nastaju samo u procesu proizvodnje trihlorofenola, već da su nusprodukt svih procesa sagorevanja u prirodi, pa su kao kontaminanti okoline prisutni još od otkrivanja vatre (42). Zdravstveni stručnjaci s druge strane insistiraju na ograničenju njihove proizvodnje i upotrebe, smatrajući da su Vijetnam i Seveso dovoljno

upozorenje i alarm za opasnost. U nekim zemljama upotreba ovog herbicida je zabranjena [npr. u SAD po odluci Agencije za zaštitu okoline (EPA) korišćenje 2,4,5-T je prvo ograničeno, a zatim je i zabranjen za upotrebu]. U drugim (npr. Velikoj Britaniji) vodi se veoma živa polemika o njegovoj zabrani (18), dok su pojedine zemlje ovaj problem rešile uvođenjem normi za maksimalni sadržaj dioksina u sklopu 2,4,5-T koja, primera radi, u Francuskoj iznosi 0,1 ppm (13).

Ne ulazeći u opravdanost niti jednog od mogućih puteva borbe protiv kontaminacije dioksinom, smatramo da se pravo rešenje mora naći, pošto danas još nema efikasne terapije u trovanju ovim otrovom. Ona u suštini ima simptomatski karakter, a prvenstveno je orijentisana na saniranje kožnih lezija (20, 21). Pošto očuvanje ljudskog zdravlja dolazi uvek u prvi plan, čini nam se da ekonomski i drugi interesi moraju biti potisnuti. S tog aspekta opravdanost preduzimanja mera protiv kontaminacije dioksinom dobija svoje puno značenje.

Literatura

1. Gunby, P.: Plenty of fuel for agent orange dispute, *J. Amer. Med. Ass.*, 242 (1979) 539.
2. Dickson, D.: Dioxin meeting recommends cancer study, *Nature*, 271 (1978) 202.
3. Wade, N.: Viets and vets fear herbicide health effects, *Science*, 204 (1979) 817.
4. Hay, A.: Vietnam's dioxin problem, *Nature*, 271 (1978) 597.
5. Westing, A.: Dioxin: a potential chemical-warfare agent, SIPRI yearbook, World armament and disarmament, Stockholm, 1977, str. 86.
6. Gribble, G. W.: TCDD a deadly molecule, *Chemistry*, 47 (1974) 15.
7. Crow K.: Chloracne: the chemical disease, *New Scientist*, 178 (1978) 78
8. Cantoni, L., Salmona, M., Rizzardini, M.: Porphyrinogenic effect of chronic treatment with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female rats. Dose-effect relationship following urinary excretion of porphyrins, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 57 (1981) 156.
9. Oliver, R. M.: Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo 1, 4 dioxin in laboratory workers, *Br. J. Ind. Med.*, 32 (1975) 49.
10. Vos, J. G., Moore, J. A., Zinks, J. G.: Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57B1/6 mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 29 (1974) 229.
11. Van Logten, M. J., Gupta, B. N., Mc Connell, E. E., Moore, J. A.: The influence of malnutrition on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats, *Toxicology*, 21 (1981) 77.
12. Jones, K. G., Cole, F. M., Sweeney, G. D.: The role of iron in the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-(p)-dioxin (TCDD), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 61 (1981) 74.
13. Dally, S.: Toxicite de la dioxine, *La Nouvelle Presse medicale*, 5 (1976) 2803.
14. Beatty, P. W., Vaughn, W. K., Neal, R. A.: Effect of alteration of rat hepatic mixed-function oxidase (MFO) activity on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45 (1978) 513.
15. Poiger, H., Schlatter, Ch.: Biological degradation of TCDD in rats, *Nature*, 281 (1979) 706.

16. Yang, K. H., Croft, W. A., Peterson, R. E.: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on plasma disappearance and biliary excretion of foreign compounds in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 40 (1977) 485.
17. Rose, J. Q., Ramsey, J. C., Wentzler, T. H., Hummel, R. A., Gehring, P. J.: The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 36 (1976) 209.
18. Hay, A.: Chemical company suppresses dioxin report, *Nature*, 284 (1980) 2.
19. Aitio, A., Parkki, M. G.: Organ specific induction of drug metabolizing enzymes by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 44 (1978) 107.
20. May, G.: Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzo-dioxin, *Br. J. Ind. Med.*, 30 (1973) 276.
21. Taylor, J. S., Wuthrich, R. C., Lloyd, K. M., Poland, A.: Chloracne from manufacture of a new herbicide, *Arch. Dermatol.*, 113 (1977) 616.
22. Bogen, G.: Symptoms in Vietnam veterans exposed to agent orange, *J. Amer. Med. Ass.*, 242 (1979) 2391.
23. Komentar uredništva: Dioxin poisons Vietnam veterans, *New Scientist*, 78 (1978) 69.
24. Fries, G. F., Marrow, G. S.: Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by rats, *J. Agr. Food Chem.*, 23 (1975) 265.
25. Kociba, R. J., Keyes, D. G., Beyer, J. E., Carreon, R. N., Wade, C. E., Dittenber, D. A., Kalnins, R. P., Frauson, L. E., Park, C. N., Barnard, S. D., Hummel, C. G., Humiston, C. G.: Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46 (1978) 279.
26. Jones, G., Butler, W. H.: A morphological study of the liver lesion induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats, *J. Path.*, 112 (1974) 93.
27. Neubert, D., Dillmann, J.: Embryotoxic effects in mice treated with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Arch. Toxicol.*, 272 (1972) 243.
28. Matthiaschk, G.: Survey about toxicological data of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), *Monogr. Giovanni Lorenzini found.*, 1 (1978) 123.
29. Holden, C.: Agent orange furor continues to build, *Science*, 205 (1979) 770.
30. Murray, R.: Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50 (1979) 241.
31. Commoner, B.: Seveso: the tragedy lingers on, *Clin. Toxicol.*, 11 (1977)
32. Reggiani, G.: Estimation of the TCDD toxic potential in the light of the Seveso accident, *Arch. Toxicol.*, 2 (1979) 291.
33. Reggiani, G.: Medical problems raised by the TCDD contamination in Seveso, Italy, *Arch. Toxicol.*, 40 (1978) 161.
34. Poland, A., Glover, E.: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: a potent inducer of delta-aminoluevulinic acid synthetase, *Science*, 179 (1973) 476.
35. Greenfee, W. F., Poland, A.: TCDD: a molecular probe for investigating the induction of aryl hydrocarbon hydroxylase, *Monogr. Giovanni Lorenzini found.*, 1 (1978) 113.
36. Di Giovanni, J., Berry, D. L., Slaga, T. J., Jones, A. H., Juchau, M. R.: Effects of pretreatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the capacity of hepatic and extrahepatic mouse tissues to convert procarcinogens to mutagens for salmonella typhimurium auxotrophs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50 (1979) 229.
37. Kohli, K. K., Goldstein, J. A.: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on hepatic and renal prostaglandin synthetase, *Life Sci.*, 29 (1981) 299.
38. Cantoni, L., Rizzardini, M., Belvedere, G., Cantoni, R., Fanelli, R., Salmona, M.: Induction of mixed-function oxidase by chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin in female rats, *Toxicology*, 21 (1981) 159.

39. *Dickins, M., Seefeld, M. D., Peterson, R. E.*: Enhanced liver DNA synthesis in partially hepatectomized rats pretreated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 58 (1981) 389.
40. *Hay, A.*: Disposing of dioxin by oxidation, *Nature*, 290 (1981) 294.
41. *Ayres, D. C.*: Destruction of polychlorodibenzo-p-dioxins, *Nature*, 290 (1981) 323.
42. *Smith, R. J.*: Dioxins have been present since the advent of fire, says Dow, *Science*, 202 (1978) 1166.
43. *Henck, J. W., New, M. A., Kociba, R. J., Rao, K. S.*: 2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-p-dioxin: acute oral toxicity in hamsters, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 59 (1981) 405.

Summary

p-DIOXIN — A HIGHLY TOXIC ENVIRONMENTAL CONTAMINANT

p-Dioxin is one of the most potent toxic chemical compounds with the acute oral LD₅₀ for male guinea-pigs of 0.6 µg/kg. A very slow rate of decomposition in the environment is related to its chemical stability. Two main ways of contamination by this toxin have been described: dissipation of large quantities into the environment (herbicides used in the Vietnam War, and explosion of the chemical plant in Seveso) and continuous contamination by small quantities present as impurities in 2,4,5 T herbicide. Medical experts and the world's community have been greatly disturbed by those cases.

From the data on acute toxicity of p-dioxin to various animal species, including monkeys, it is estimated that the human lethal dose could be about 70 µg/kg. The signs and symptoms of human poisoning are: liver disfunction, kidney lesion with haematuria, hypertension, myocardial degeneration, emphysema, gastrointestinal disturbances (diarrhoea and haematemesis), neurological and psychiatric disorders, and as the most typical sign, chloracne. The other delayed toxic effects (cancerogenic, mutagenic and embryotoxic) have not yet been found in man. After a single dose of the toxin, death occurs from extreme cachexia as is seen in cases of acute radiation disease. Owing to high toxicity and stability this compound represents a permanent environmental hazard and requires constant efforts to be directed against its toxic consequences.

*Military Technical Institute,
Beograd*

*Received for publication
March 25, 1982*