

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Κ.Μ. Χουρδάκης

## ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Τοξικολογία είναι η επιστήμη που μελετά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των χημικών ουσιών και των βιολογικών συστημάτων. Ασχολείται με την ανίχνευση, την απομόνωση, τον ποσοτικό προσδιορισμό στα διάφορα βιολογικά υγρά και ιστούς, τη μελέτη της δράσης των δηλητηρίων στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των τοξικών φαινομένων. Το αντικείμενο του τοξικολόγου είναι η μελέτη των παθολογικών, βιοχημικών και φυσιολογικών επιδράσεων ποικίλων χημικών ουσιών, που περιλαμβάνουν μέταλλα, ανόργανες ενώσεις ή πολύπλοκα οργανικά μόρια δυνητικά τοξικά και στις οποίες εκτίθεται καθημερινά ο άνθρωπος. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο μία ουσία προκαλεί ανεπιθύμητες δράσεις σε βιολογικό σύστημα, που μπορούν να οδηγήσουν σε εκδήλωση τοξικών φαινομένων απαιτεί την εφαρμογή βασικών γνώσεων Βιοχημείας, Χημείας, Παθολογίας και Φυσιολογίας σε συνδυασμό με πειραματική μελέτη και έρευνα.

Τα τελευταία χρόνια (από το 1975 έως σήμερα) η Τοξικολογία είναι η επιστήμη που παρακολουθεί και συγκεντρώνει τα δεδομένα από την τοξική επίδραση των χημικών ουσιών στο βιολογικό σύστημα και προβλέπει τα αποτελέσματα της έκθεσης στον ανθρώπινο και ζωικό οργανισμό. Ακόμη, εκτιμά και αξιολογεί τους κινδύνους και τις συνέπειες για τον άνθρωπο, τα ζώα, το οικοσύστημα ή το επαγγελματικό περιβάλλον.

Η Τοξικολογία είναι μια πολύπλευρη και εκτεταμένη επιστήμη με πολλά επιμέρους αντικείμενα όπως η Κλινική, η Ιατροδικαστική (Δικαστική), η Πειραματική, η Επαγγελματική, η Περιβαλλοντική, η Ρυθμιστική Τοξικολογία, κλπ. Στο παρόν σύγγραμμα, θα μελετηθούν εκτενέστερα οι δύο κλάδοι της Κλινικής και Δικαστικής Τοξικολογίας που αφορούν άμεσα στον άνθρωπο.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Από αρχαιότατων χρόνων ο άνθρωπος, κατά την αναζήτηση της τροφής του, διαπίστωσε ότι πολλές φυτικής κύρια προέλευσης ουσίες ήταν επιβλαβείς για τον οργανισμό προκαλώντας ασθένεια ή και θάνατο. Η εμπειρία αυτή του έδωσε περαιτέρω την ευκαιρία να χρησιμοποιήσει τις δηλητηριώδεις αυτές ουσίες για την άμυνά του ή για την εξόντωση των εχθρών του.

Η μελέτη των δηλητηρίων μόνο σχετικά πρόσφατα αποτέλεσε αντικείμενο πραγματικής επιστημονικής παρατήρησης και έρευνας, ενώ στο παρελθόν ήταν η πρακτική τέχνη δολοφόνων και εγκληματιών. Τα δηλητήρια έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στην ιστορία της ανθρωπότητας, γιατί σαν όπλα σιωπηλά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς την άσκηση βίας, ασκούσαν παράξενη γοητεία στους ανθρώπους.

Ο πρωτόγονος άνθρωπος ήταν ενήμερος για τα φυσικά δηλητήρια από ζώα και φυτά, τα οποία και χρησιμοποίησε στην κατασκευή των όπλων του. Η λέξη “τοξικολογία” προέρχεται από την αρχαία ελληνική “τοξικόν” (φάρμακο) = δηλητήριο με το οποίο άλειφαν τα βέλη. Μεταξύ των πρώτων γραπτών στοιχείων Τοξικολογίας συγκαταλέγονται οι Αιγυπτιακοί Πάπυροι, που αποτελούν τις πρωιμότερες ιατρικές αναφορές σχετικά με τις τοξικές ουσίες που ήδη γνώριζαν την εποχή εκείνη. Έτσι, στον Πάπυρο του Ebers (1500 π.Χ.) περιέχονται αναφορές και συνταγές δηλητηρίων. Οι Αιγύπτιοι γνώριζαν τις ιδιότητες του ιού των φιδιών και ήταν ικανοί να αποστάξουν το πρωσσικό οξύ από τα πικραμύγδαλα. Δηλητήρια, όπως είναι το αρσενικό, ο ακονίτης και το όπιο αναφέρονται επίσης στις Βέδες, τα ιερά βιβλία της Ινδικής Θρησκείας, γύρω στα 900 π.Χ., ενώ οι αρχαίοι Κινέζοι χρησιμοποιούσαν τον ακονίτη στα βέλη τους. Ο πατέρας της Ιατρικής, ο Ιπποκράτης (460-355 π.Χ.) αναφέρει ότι οι Αρχαίοι Έλληνες είχαν επιστημονικές γνώσεις Τοξικολογίας, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της δηλητηρίασης με παρεμπόδιση της απορρόφησης.

Ο Νίκανδρος ο Κολοφώνιος (185-135 π.Χ.) έγραψε δύο έργα, τα “Θηριακά” και τα “Αλεξιφάρμακα”, στα οποία καταγράφονται τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών του με δηλητήρια σε καταδικασθέντες εγκληματίες που είχε την άδεια να χρησιμοποιεί σαν πειραματόζωα. Αναφέρονται 22 ειδικά δηλητήρια, όπως είναι ο λευκός μόλυβδος, το οξειδίο του μολύβδου, ο ακονίτης, η κανθαριδίνη, το κώνιο, ο υοσκύαμος και το όπιο, ενώ συστήνονται το τσάι λινόσπορου σαν εμετικό και η εκκμύζηση του δηλητηρίου από την περιοχή του δήγματος δηλητηριώδους ζώου σαν θεραπεία. Ο όρος “Θηριακή”, κατά το Νίκανδρο σημαίνει αντιδοτο κατά των δηγμάτων των άγριων θηρίων, αποτελούσε δε περίφημο μίγμα που περιείχε 50 περίπου συστατικά, κύρια φυτικής και ανόργανης προέλευσης και ελάχιστα ζωικής. Όμοια, ο Βασιλεύς του Πόντου Μιθριδάτης (123-63 π.Χ.) πειραματιζόταν με εγκληματίες για την ανακάλυψη αντιδοτού σε συγκεκριμένα δηλητήρια, αλλά και ο ίδιος, φοβούμενος μήπως τον δηλητηριάσουν, έπαιρνε για μακρό χρονικό διάστημα “Θηριακή”, αρχικά μικρές δόσεις και κατόπιν προοδευτικά τις αύξησε. Είχε όμως εθιστεί σε τέτοιο βαθμό στα διάφορα δηλητήρια, ώστε, όταν κρίθηκε αναγκαίο, δεν μπόρεσε να αυτοκτονήσει πίνοντας δηλητήριο αλλά διέταξε στρατιώτη να τον θανατώσει με το

ξίφος. Είναι γνωστός ο όρος “μιθριδατισμός”, που σημαίνει προσαρμογή στα δηλητήρια μετά από συνεχή λήψη δόσης αυτών.

Ο πρώτος γνωστός Νόμος κατά των δηλητηριάσεων καθιερώθηκε στη Ρώμη από το Σούλα το 82 π.Χ., σχετικά με την προστασία από την απρόσεκτη διασπορά των δηλητηρίων. Ο Έλληνας γιατρός Διοσκουρίδης (50 π.Χ.) συνέβαλε σημαντικά στην εξέλιξη της Τοξικολογίας, ταξινομώντας τα δηλητήρια ανάλογα με την προέλευσή τους σε ζωικά, φυτικά ή μεταλλικά και αναγνωρίζοντας την αξία των εμετικών στη θεραπεία της δηλητηρίασης. Η μελέτη του “Materia Medica” ήταν για 15 αιώνες η σημαντικότερη εργασία σχετικά με τα δηλητήρια. Οι ρίζες της Τοξικολογίας είναι άμεσα συνυφασμένες με τη χρησιμοποίηση των δηλητηρίων για εγκλήματα, αυτοκτονίες ή πολιτικές δολοφονίες. Έτσι: οι Έλληνες χρησιμοποιούσαν τα δηλητήρια και ιδιαίτερα το κώνειο σαν μέσο θανάτωσης των καταδικασθέντων σε θάνατο. Ο Σωκράτης (470-399 π.Χ.) καταδικάστηκε να πιεί το κώνειο. Οι Ρωμαίοι έκαναν χρήση των δηλητηρίων για να θανατώνουν τους πολιτικούς τους αντιπάλους. Είναι γνωστή η υπόθεση δηλητηρίασης με αρσενικό του αυτοκράτορα Κλαύδιου και του γιου του Βρετανικού. Η ευρεία χρησιμοποίηση των δηλητηρίων με αυτό τον τρόπο κατέστησε αναγκαία τη γνώση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των δηλητηριάσεων και ο Maimmonides (1135-1204 μ.Χ.) έγραψε την πραγματεία “Τα Δηλητήρια και τα Αντίδοτά τους”, όπου αναφέρεται με λεπτομέρεια σε θεραπείες που εθεωρούντο αποτελεσματικές.

Κατά το Μεσαίωνα, τα δηλητήρια εχρησιμοποιούντο ευρύτατα και αναφέρονται πολλές ιστορίες εγκληματικών δηλητηριάσεων. Στην Ιταλία, κατά τον 15ο και 16ο αιώνα, η τέχνη της δηλητηρίασης ήταν συνυφασμένη με τους Βοργίες. Κατά την Αναγέννηση, στην Ιταλία, Γαλλία και σε άλλες χώρες έδρασαν διαβόητοι εγκληματίες, ιδιαίτερα γυναίκες. Κατά τον 17ο αιώνα στη Νεάπολη της Ιταλίας, μία γυναίκα, η περίφημη Toffana, παρασκεύαζε καλλυντικά που περιείχαν αρσενικό (Aqua Toffana) και εχρησιμοποιούντο για την εξολόθρευση ανεπιθύμητων αντιπάλων, συζύγων και εχθρών. Στη Γαλλία είναι γνωστές οι εγκληματικές πράξεις της Αικατερίνης των Μεδίκων, η οποία παρασκεύαζε δηλητήρια που χορηγούσε σε φτωχούς και ασθενείς Γάλλους, καταγράφοντας με λεπτομέρεια τα συμπτώματα και την κλινική εικόνα της δηλητηρίασης.

Καθ’ όλη τη διάρκεια των χρόνων που αναφέρθηκαν και μέχρι το 19ο αιώνα, η Τοξικολογία σαν επιστήμη δεν είχε μεγάλη πρόοδο, γιατί η ανίχνευση των δηλητηρίων ήταν δύσκολη, οι δε μέθοδοι που εχρησιμοποιούντο χονδροειδείς και ανακριβείς. Στην ανάπτυξη και εξέλιξη της Τοξικολογίας, σημαντική ιστορική φυσιογνωμία θεωρείται ο Παράκελσος (1493-1541 μ.Χ.), που διαπίστωσε πρώτος την ανάγκη εμπεριστατωμένης πειραματικής έρευνας και έθεσε το θέ-

μα σε επιστημονική βάση. Ακόμη, διαχώρισε τις θεραπευτικές από τις τοξικές ιδιότητες των ουσιών και αναγνώρισε την εξάρτηση του τοξικού αποτελέσματος από τη δόση. Αργότερα, σπουδαία προσωπικότητα στο χώρο της Τοξικολογίας παρουσιάζεται ο Ισπανός Mateo J.B. Orfila (1787-1853 μ.Χ.), που αναγνώρισε τον ιδιαίτερο χαρακτήρα της Δικαστικής Τοξικολογίας, προτείνοντας τρόπους ανίχνευσης των τοξικών ουσιών με τους οποίους αποδεικνύεται η δηλητηρίαση. Στο περίφημο βιβλίο του *Traite de Toxicologie* (1815 μ.Χ.), κατέταξε τα δηλητήρια σε έξι τάξεις και περιέγραψε τις ιδιότητές τους αλλά και τις μεθόδους θεραπείας των δηλητηριάσεων. Ο μαθητής του Orfila, ο Sir Robert Christison, έγραψε ένα θαυμάσιο βιβλίο “Πραγματεία περί Δηλητηρίων” και προσέφερε πολλές νέες γνώσεις στη Φαρμακολογία και Τοξικολογία. Από τότε η Τοξικολογία άρχισε να αναπτύσσεται με καθαρά επιστημονικά κριτήρια και να συμπεριλαμβάνει τη μελέτη του μηχανισμού δράσης των τοξικών ουσιών.

Σχετικά πρόσφατα, ο Sir Rudolf Peters (1945 μ.Χ.) μελέτησε το μηχανισμό δράσης των πολεμικών αερίων που περιείχαν αρσενικό με αποτέλεσμα την παρασκευή του αποτελεσματικού αντιδότη “British Anti-Lewisite”.

Σήμερα το αντικείμενο της Τοξικολογίας έχει διευρυνθεί πολύ. Ο τεράστιος και συνεχώς αυξανόμενος αριθμός χημικών ουσιών που παρασκευάζονται συνθετικά και στις οποίες μπορεί να εκτεθεί δυνητικά ο άνθρωπος ή να ρυπάνουν το περιβάλλον κατέστησαν αναγκαία την ανάπτυξη τόσο της Βιομηχανικής-Επαγγελματικής όσο και της Περιβαλλοντικής Τοξικολογίας, καθώς επίσης και της νομοθεσίας ελέγχου των ουσιών αυτών με στόχο την προάσπιση της ανθρώπινης υγείας.

## **ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ**

**Φάρμακο** είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που διατίθενται με σκοπό τη θεραπεία ή πρόληψη ασθενειών, την ιατρική διάγνωση ή την αποκατάσταση αλλά και τη διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών σε ανθρώπους ή ζώα.

**Τοξική ουσία ή δηλητήριο** ονομάζεται κάθε ουσία που προκαλεί ανεπιθύμητες βλαπτικές δράσεις σε βιολογικό σύστημα (αποκλείονται τα μικρόβια και οι τοξίνες). Συχνά είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ φαρμάκου και δηλητηρίου γιατί όλα τα φάρμακα είναι δηλητήρια όταν λαμβάνονται σε υπερβολικές δόσεις. Μία ουσία σε μεγάλη δόση μπορεί να είναι τοξική αλλά σε μικρή ακίνδυνη ή και απαραίτητη, ενώ ισχυρά δηλητήρια σε μικρές δόσεις χρησιμοποιούνται σαν φάρμακα. Μία τοξική ουσία μπορεί να ασκεί βλαπτική δράση σε ένα και μοναδικό σύστημα του οργανισμού ή να προκαλεί γενικές εκδηλώσεις. Μία τοξική

ουσία μπορεί να είναι επιβλαβής σε ένα βιολογικό σύστημα και ακίνδυνη σε ένα άλλο εξαιτίας διαφορετικών μεταβολικών οδών και προστατευτικών μηχανισμών. Τέλος, το βιολογικό αποτέλεσμα της τοξικής ουσίας μπορεί να είναι παροδικό, σταθερό δια βίου ή ακόμη να εκδηλώνεται και στις επόμενες γενιές.

**Τοξικότητα** είναι το ανεπιθύμητο αποτέλεσμα της δράσης μιας ή περισσοτέρων ουσιών σε βιολογικό υλικό.

**Δηλητηρίαση** είναι το σύνολο των μορφολογικών και λειτουργικών διαταραχών (κυττάρων-ιστών-οργάνων) που προκαλούνται από τη λήψη μιας τοξικής ουσίας.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι κατάταξης των τοξικών ουσιών ανάλογα με την οπτική γωνία του επιστήμονα που επιθυμεί να τις κατατάξει. Για παράδειγμα κάποιιο επιστήμονες τις κατατάσσουν ανάλογα με το χημικό τους τύπο (π.χ. οργανοφωσφορικοί εστέρες), τις ιδιότητες (π.χ. αλκαλικές), τη δράση (π.χ. διαβρωτικές), τη βλάβη (π.χ. καρκινογόνες), κλπ. Ένας τρόπος κατάταξης είναι η χρήση των ουσιών, π.χ. φάρμακα, γεωργικά φάρμακα, προσθετικά τροφίμων, βιομηχανικές ουσίες, περιβαλλοντικοί ρυπαντές, οικιακά δηλητήρια, κλπ.

### Φάρμακα

*“Δεν υπάρχουν ασφαλή φάρμακα, μόνο ασφαλείς τρόποι χρήσης αυτών”.*

Τα φάρμακα είναι ουσίες που έχουν σχεδιαστεί να είναι εξαιρετικά δραστικές στα βιολογικά συστήματα και κατά συνέπεια πολλές από αυτές μπορεί να γίνουν δυναμικά τοξικές, ιδιαίτερα όταν δεν χρησιμοποιούνται σωστά. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται η αλκοόλη και τα δραστικά συστατικά των τσιγάρων, επειδή και τα δύο εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα αλλά διαθέτουν και τοξικές ιδιότητες. Επίσης, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική πράξη, δεδομένου ότι ο άνθρωπος καταναλώνει κρέας και άλλα προϊόντα που προέρχονται από ζώα στα οποία μπορεί να έχουν χορηγηθεί φαρμακευτικά σκευάσματα.

### Πρόσθετα τροφίμων

Πρόσθετα τροφίμων είναι χημικές ουσίες που παρουσιάζουν χαμηλή βιολογική δραστικότητα και προστίθενται στα τρόφιμα με σκοπό να μεταβάλλουν το άρωμα ή το χρώμα, να προφυλάξουν από πρώιμη αλλοίωση ή με οποιονδήποτε άλλο τρόπο να αλλάξουν τη φύση του τροφίμου.

Περίπου 2.500 ουσίες βρίσκουν εφαρμογή σήμερα σαν πρόσθετα τροφίμων και κατατάσσονται ανάλογα με τη χρήση τους στις ακόλουθες κατηγορίες:

χρωστικοί παράγοντες, αντιοξειδωτικά, σταθεροποιητές, αρώματα, συντηρητικά, γαλακτωματοποιητές, οξέα-αλκάλια, ρυθμιστικά διαλύματα, λευκαντικά, προωθητικά, γλυκαντικά, ενισχυτικά αρώματος.

Η ευρεία κατανάλωση των ουσιών αυτών από μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, παρόλο που χρησιμοποιούνται σε ελάχιστες ποσότητες έχει ανησυχήσει τους τοξικολόγους, ιδιαίτερα για τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας έκθεσης των ανθρώπων σ' αυτές, που είναι σχεδόν άγνωστα. Στην Ευρώπη, ουσίες που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται σαν προσθετικά τροφίμων χαρακτηρίζονται με το γράμμα Ε που επισημαίνεται και στη συσκευασία. Τα δεδομένα τοξικότητας για τα πρόσθετα τροφίμων στηρίζονται κύρια σε παρατηρήσεις πειραματόζων.

### **Βιομηχανικές χημικές ουσίες**

Σήμερα στη βιομηχανία χρησιμοποιούνται χιλιάδες χημικές ουσίες διαφόρων χημικών τύπων και κατά συνέπεια ο κίνδυνος έκθεσης των εργαζομένων σ' αυτές είναι άμεσος με αποτέλεσμα βλαπτική επίδραση στην υγεία τους και εκδήλωση χαρακτηριστικών επαγγελματικών ασθενειών. Η ποιότητα του εργασιακού χώρου βελτιώνεται με τη θέσπιση ορίων έκθεσης από ειδική νομοθεσία. Εντούτοις όμως, ο κίνδυνος εξακολουθεί να είναι άμεσος σε περίπτωση μακροχρόνιας έκθεσης, ενώ ατυχήματα που οδηγούν σε οξεία έκθεση των εργαζομένων στους χημικούς ρυπαντές πάντοτε μπορεί να συμβούν.

Τέλος, η μακρά λανθάνουσα περίοδος εκδήλωσης ορισμένων ασθενειών, όπως ο καρκίνος καθιστά δύσκολο τον καθορισμό του αιτίου, δεδομένου ότι η συσχέτιση τοξικής ουσίας με την ασθένεια μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνον όταν νοσήσει ένας ικανοποιητικός αριθμός εργαζομένων.

### **Περιβαλλοντικοί ρυπαντές**

Κύριες πηγές ρύπανσης του περιβάλλοντος είναι οι βιομηχανικές διεργασίες και η εσκεμμένη απόρριψη στο περιβάλλον ουσιών, όπως είναι τα γεωργικά φάρμακα. Ο πιο γνωστός και ορατός ρυπαντής του περιβάλλοντος, όχι όμως κατ' ανάγκη και ο περισσότερο επικίνδυνος, είναι η αιθάλη που εκλύεται από τους σταθμούς παραγωγής ενέργειας και τις βιομηχανίες. Τα εργοστάσια μπορούν επίσης να εκλύουν περισσότερο επικίνδυνους περιβαλλοντικούς ρυπαντές σε μικρότερες ποσότητες, αν και γενικά η συγκέντρωσή τους ελέγχεται. Οι περιβαλλοντικοί ρυπαντές μπορούν να ρυπαίνουν τον αέρα, το νερό των ποταμών, ή των θαλασσών και να εναποτίθενται στο έδαφος. Τα καυσαέρια των αυτοκινήτων αποτελούν τη μεγαλύτερη πηγή ρύπανσης του περιβάλλοντος.

### Φυσικά δηλητήρια

Πολλά φυτά και ζώα (ερπετά) παράγουν τοξικές ουσίες τόσο για αμυντικούς όσο και για επιθετικούς σκοπούς. Οι φυσικές τοξίνες των ζώων (ερπετών) και των φυτών αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο φάσμα χημικών τύπων, προκαλούν ποικίλα τοξικά αποτελέσματα και αποτελούν μια σημαντική αιτία δηλητηριάσεων του ανθρώπου. Η άποψη που αναφέρεται από μερικούς “ότι κάθε φυσικό είναι και ασφαλές”, σε πολλές περιπτώσεις αποδεικνύεται αναληθής, δεδομένου ότι ορισμένες πολύ επικίνδυνες τοξίνες είναι φυσικής προέλευσης. Οι φυσικές τοξίνες μπορεί να προκαλέσουν δηλητηρίαση με τοίμπημα ή δήγμα εντόμων ή ζώων (ερπετών).

### Οικιακά δηλητήρια

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό ουσιών, ορισμένες από τις οποίες, όπως τα γεωργικά φάρμακα και τα φάρμακα ανήκουν ουσιαστικά σε άλλες κατηγορίες. Τα οικιακά δηλητήρια ευθύνονται για έναν αριθμό δηλητηριάσεων κύρια τυχαίων σε παιδιά ύστερα από οξεία έκθεση ή και περιστασιακά από πρόθεση. Εντούτοις ο αριθμός των θανάτων από τις ουσίες αυτές είναι μικρός. Έχουν αναφερθεί 6 περιστατικά θανάτου στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1978 και 21 το 1976 στην Αμερική.

Πολλές από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται για την οικιακή καθαριότητα είναι ερεθιστικές ή και διαβρωτικές όταν περιέχουν απολυμαντικές ουσίες, όπως είναι η σκόνη για το πλυντήριο πιάτων, τα ξηρά καθαριστικά ή τα γυαλιστικά των σκευών κουζίνας. Η κατάποση μεγάλων ποσοτήτων ή πυκνών διαλυμάτων ουσιών οικιακής χρήσης, ιδιαίτερα λευκαντικών και καυστικής σόδας, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο στόμα και στον οισοφάγο. Η καταστροφή των ιστών καταλήγει σε οίδημα του φάρυγγα και του λάρυγγα, η ύπαρξη του ενδογενούς HCl στο στόμαχο ενισχύει την τοξική δράση του υποχλωριώδους οξέος, ενώ οι ατμοί της χλωρίνης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στους πνεύμονες. Διαλύτες, όπως το άσπρο οινόπνευμα, χρησιμοποιούνται συχνά και θεωρούνται ιδιαίτερα επικίνδυνοι γιατί εξαιτίας της χαμηλής πυκνότητας και της πτητικότητάς τους εξαπλώνονται σε μεγάλη περιοχή των πνευμόνων προκαλώντας χημική πνευμονίτιδα σοβαρής μορφής. Μερικά φάρμακα ή φυτοφάρμακα ευρείας κατανάλωσης που βρίσκονται κατά συνέπεια πολύ συχνά στο σπίτι, μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, όπως για παράδειγμα το ζιζανιοκτόνο παρακουάτ και το αντιπυρετικό-αναλγητικό παρακεταμόλη έχουν ενοχοποιηθεί για ένα μεγάλο αριθμό περιστατικών δηλητηρίασης ή και θανάτου.



## **ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

### **Τύποι έκθεσης**

Βασικά, διακρίνουμε 2 τύπους έκθεσης του ανθρώπου σε τοξικές ουσίες:

- A. Την οξεία έκθεση, κατά την οποία, μια συγκεκριμένη ποσότητα της ουσίας εισέρχεται εφάπαξ στον οργανισμό και οι τοξικές επιδράσεις (οξεία τοξικότητα) εκδηλώνονται αμέσως ή σε σύντομο χρονικό διάστημα και
- B. Τη χρόνια ή επανειλημμένη έκθεση, κατά την οποία, μικρές ποσότητες της ουσίας συσσωρεύονται για μεγάλο χρονικό διάστημα στον οργανισμό και προκαλούν φαινόμενα τοξικότητας (χρόνια τοξικότητα), που εκδηλώνονται εβδομάδες, μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά την έκθεση.

### **Τρόποι έκθεσης**

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των τοξικών ουσιών καθορίζουν και τον τρόπο έκθεσης του ανθρώπου σε αυτές. Έτσι, αέριες ή πτητικές ουσίες παραπέμπουν σε έκθεση με εισπνοή, φαρμακευτικές ουσίες σε έκθεση από το γαστρεντερικό σύστημα ή «ναρκωτικά» με ενδοφλέβια χορήγηση, κλπ. Οι δηλητηριάσεις στον άνθρωπο συνήθως συμβαίνουν:

1. Στο επαγγελματικό περιβάλλον στη βιομηχανία ή στους αγρούς
2. Τυχαία μέσα ή γύρω από το σπίτι ή το αγρόκτημα
3. Από περιβαλλοντική μόλυνση
4. Από ανεπιθύμητες δράσεις θεραπευτικών φαρμάκων
5. Από σφάλματα στη θεραπευτική
6. Κατά την αυτοκαταστροφική συμπεριφορά με χρήση φαρμάκων ή άλλων τοξικών ουσιών (αυτοκτονία)
7. Για την τροποποίηση της ψυχικής διάθεσης με φάρμακα και ουσίες
8. Για την απεξάρτηση από ουσίες με ή χωρίς φάρμακα
9. Ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
10. Από φυσικούς τοξικούς κινδύνους

### **Σκόπιμη λήψη**

Φάρμακα και προσθετικά τροφίμων καταναλώνονται από εκατομμύρια ανθρώπους κάθε μέρα και σε ορισμένες περιπτώσεις για μακρά χρονικά διαστήματα. Η χρόνια έκθεση στις ουσίες αυτές, καθώς επίσης η κατανάλωση αλκοόλης και το κάπνισμα μπορεί να οδηγήσουν σε παρενέργειες (αλλεργικές αντιδράσεις) ή τοξικές εκδηλώσεις.

### **Επαγγελματική έκθεση**

Η επαγγελματική έκθεση σε τοξικές ουσίες του εργασιακού περιβάλλοντος αναφέρεται κύρια στη συνεχή και μακρόχρονη επίδραση αυτών στο βιολογικό



σύστημα των εργαζομένων. Τα επαγγελματικά νοσήματα που εκδηλώνονται συχνότερα είναι οι παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και του δέρματος, δεδομένου ότι οι κυριότερες οδοί εισόδου χημικών ρυπαντών στον εργαζόμενο είναι οι πνεύμονες και το δέρμα. Η οξεία επαγγελματική έκθεση είναι συνήθως αποτέλεσμα κάποιου ατυχήματος, όπως έκρηξη, διαρροή ή σπάσιμο δοχείων που περιέχουν διαλυτά και επικίνδυνα βιολογικά υλικά.

### **Περιβαλλοντική έκθεση**

Τα απόβλητα των βιομηχανιών είτε σε υγρή είτε σε αέρια μορφή για μικρά ή συνθήεστερα για μεγάλα χρονικά διαστήματα ρυπαίνουν τόσο το άμεσο όσο και το απώτερο περιβάλλον (θάλασσες, ποταμοί, ατμόσφαιρα) και συνδέονται με τοξικές εκδηλώσεις χρόνιας έκθεσης, ενώ η οξεία έκθεση είναι συνέπεια ατυχήματος, όπως: Bhopal (Ινδία), Seveso (Ιταλία), Τσέρνομπιλ (Ρωσία) κ.ά. Χρόνια έκθεση σε αέριους ρυπαντές πραγματοποιείται σε περιοχές βιομηχανικές ή μεγάλης κυκλοφορίας με άγνωστες μέχρι σήμερα επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία.

Ρύπανση του περιβάλλοντος με γεωργικά φάρμακα σημαίνει ότι ένας πολύ μεγάλος αριθμός ατόμων εκτίθεται στην τοξική δράση των ουσιών αυτών ή των υπολειμμάτων τους, είτε έμμεσα με την τροφή που καταναλώνει καθημερινά, είτε άμεσα με τον αέρα που αναπνέει.

### **Τυχαία δηλητηρίαση**

Τυχαία δηλητηρίαση είναι το αποτέλεσμα της οξείας έκθεσης ανθρώπων συνήθως μεγάλης ηλικίας αλλά και μικρών παιδιών σε ουσίες όπως φάρμακα, γεωργικά φάρμακα, προϊόντα οικιακής χρήσης ή φυτικά δηλητήρια, καθώς επίσης και της εισπνοής καπνών από θερμάστρες και μαγγάλια.

### **Δηλητηρίαση από πρόθεση**

Η εγκληματική δηλητηρίαση δεν είναι τόσο συνήθης όσο η δηλητηρίαση με σκοπό την αυτοκτονία κατά την οποία λαμβάνονται από το στόμα συνήθως φάρμακα αλλά και προϊόντα οικιακής χρήσης.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΞΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ**

Ένα βιολογικό σύστημα μπορεί να ανταποκριθεί με διάφορους τρόπους σε μια τοξική ουσία. Τα κυριότερα αποτελέσματα της τοξικής δράσης μιας ουσίας είναι:

- Ιστική βλάβη και άλλες παθολογικές αλλοιώσεις
- Βιοχημικές μεταβολές

- Φαρμακολογική απόκριση ή φυσιολογικές αλλοιώσεις
- Βλάβη του γενετικού υλικού (DNA και χρωμοσώματα)
- Διαταραχές στο σύστημα της αναπαραγωγής και τερατογένεση
- Καρκινογένεση
- Ερεθισμός και διάβρωση
- Αλλεργικές αντιδράσεις

Η άμεση βλάβη των ιστών είναι το αποτέλεσμα της καταστροφής των κυττάρων. Οι τοξικές ουσίες μπορούν να οδηγήσουν στο γρήγορο “θάνατο” του κυττάρου, είτε με καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης αν είναι εξαιρετικά δραστικές, είτε παρεμβαίνοντας σε ζωτικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως είναι η αναπνοή.

Οι βιοχημικές μεταβολές μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα εκδήλωση παθολογικών αλλοιώσεων (κυτταρική εκφύλιση) ή να προκαλέσουν το θάνατο ολόκληρου του οργανισμού παρεμβαίνοντας σε ζωτικές λειτουργίες όπως είναι η αναπνοή.

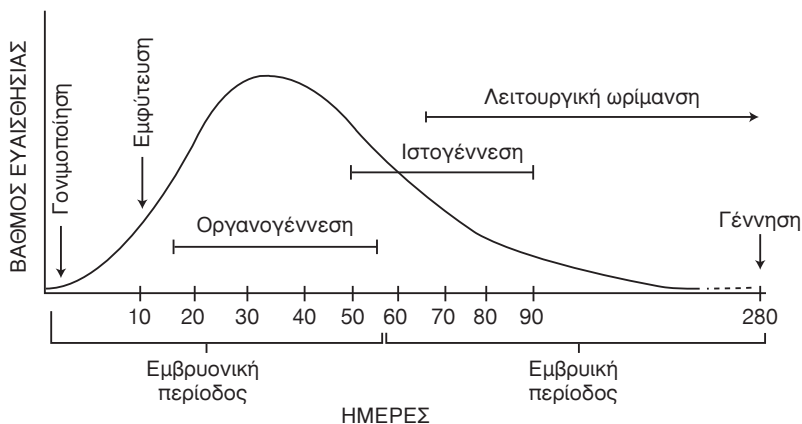
Φαρμακολογική ή φυσιολογική απόκριση σε μια τοξική ουσία θεωρείται η προσβολή μιας ιδιαίτερα σωματικής λειτουργίας, όπως είναι η μεταβολή της πίεσης του αίματος που μπορεί να γίνει είτε με επίδραση στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, είτε προκαλώντας αγγειακή διαστολή ή συστολή.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους μια ουσία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο γενετικό υλικό. Οι χημικά δραστικές ουσίες αντιδρούν άμεσα με το DNA στον πυρήνα του κυττάρου, ενώ άλλες ενσωματώνονται στο DNA κατά τη διάρκεια της αντιγραφής (replication) με αποτέλεσμα να δημιουργούνται λάθη στο καινούργιο DNA. Τέλος, ορισμένες ουσίες εμπλέκονται στη διαδικασία της μίτωσης ή της μείωσης με συνέπεια τη λανθασμένη διαίρεση των κυττάρων.

Τερατογένεση είναι το αποτέλεσμα της τοξικής δράσης ορισμένων χημικών ουσιών που έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου προκαλώντας δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες, ενώ συχνά μπορεί να είναι σχετικά μη τοξικές για τη μητέρα. Η δόση της τοξικής ουσία ή ο χρόνος έκθεσης σ’ αυτή έχουν ιδιαίτερη σημασία στα διάφορα στάδια της κύησης που ενοχοποιούνται περισσότερο για τερατογένεση (σχ. 1).

Το μεγαλύτερο ποσοστό των καρκίνων στον άνθρωπο είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της τοξικής δράσης χημικών ουσιών.

Αλλεργικές αντιδράσεις προκαλούνται όταν το ανοσολογικό σύστημα διεγείρεται να αντιδράσει με έναν ιδιαίτερο τρόπο. Αυτό συμβαίνει γιατί το μόριο της ουσίας δεν αναγνωρίζεται λόγω μεγέθους σαν ξένο σώμα και κατά συνέπεια λειτουργεί σαν “αντιγόνο” ή συνηθέστερα η ξένη ουσία αντιδρά με ένα εν-



**Σχήμα 1.** Βαθμός επιδεκτικότητας για τερατογένεση που παρουσιάζουν οι διάφορες περίοδοι κύησης των θηλαστικών.

δογενές μακρομόριο (πρωτεΐνη) και το συζευγμένο παράγωγο που σχηματίζεται δρα σαν αντιγόνο.

## ΣΧΕΣΗ ΔΟΣΗΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

*“Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια,  
δεν υπάρχει καμά που να μην είναι δηλητήριο.  
Η σωστή δόση μόνο διαφοροποιεί το φάρμακο από το δηλητήριο”*  
(ΠΑΡΑΚΕΛΣΟΣ 1493-1541)

Ο Παράκελσος πιθανότατα ήταν ο πρώτος που αντιλήφθηκε ότι η τοξικότητα είναι ένα σχετικό φαινόμενο που δεν εξαρτάται μόνον από τις τοξικές ιδιότητες μιας ουσίας, αλλά επίσης και από τη δόση χορήγησης. Η σχέση μεταξύ δόσης και αποτελέσματος είναι θεμελιώδης αρχή της τοξικολογίας. Το απλούστερο τοξικό αποτέλεσμα που μπορούμε να παρατηρήσουμε είναι ο θάνατος. Εντούτοις, αξιόπιστοι δείκτες εκτίμησης ενός τοξικού αποτελέσματος είναι διάφορες παθολογικές αλλοιώσεις, όπως είναι η ηπατική νέκρωση και ιδιαίτερα βιοχημικές, φαρμακολογικές ή χημικές μεταβολές. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να γνωρίζουμε το αποτέλεσμα της δόσης μιας τοξικής ουσία για κάθε άνθρωπο, γιατί πρέπει να παίρνουμε υπ’ όψη και άλλους παράγοντες που πιθανόν επηρεάζουν (πολυπαραγοντική έκθεση).

Στην Τοξικολογία, για να εκφραστεί και καθοριστεί η τοξική δράση ή το θεραπευτικό αποτέλεσμα διαφόρων ουσιών έχουν καθιερωθεί έννοιες, όπως:

Η **μέση θανατηφόρα δόση LD<sub>50</sub>** (Lethal Dose 50%), εκφράζει το ποσό της χημικής ουσίας που προκαλεί το θάνατο στο 50% των ελεγχόμενων πειραματόζων. Όταν εκφράζουμε τη μέση θανατηφόρα δόση πρέπει πάντοτε να καθορίζουμε και την οδό χορήγησης του δηλητηρίου γιατί η δραστηρότητά του είναι διαφορετική όταν χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια. Σήμερα, ο καθορισμός της LD<sub>50</sub> δίνει άμεση εικόνα της τοξικότητας μιας χημικής ουσίας, θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για να κυκλοφορήσει μια ένωση σαν φάρμακο, ενώ η τιμή της διαφέρει στα διάφορα είδη των πειραματόζων.

Η **μέση αποτελεσματική δόση ED<sub>50</sub>** (Effective Dose 50%) εκφράζει τη δόση εκείνη που επιφέρει στο 50% των ελεγχόμενων ατόμων ή πειραματόζων το επιθυμητό ειδικό αποτέλεσμα (αναλγησία, πτώση θερμοκρασίας κ.ά.) και χρησιμοποιείται για να καθορισθεί το φαρμακευτικό αποτέλεσμα (ωφελιμότητα) ενός φαρμάκου.

Η **μέση τοξική δόση TD<sub>50</sub>** (Toxic Dose 50%) εκφράζει το ποσό της χημικής ουσίας που στο 50% των ελεγχόμενων ατόμων ή πειραματόζων προκαλεί τοξικά φαινόμενα και ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ χρησιμοποιείται για να καθορισθεί το τοξικολογικό αποτέλεσμα.

Η σχέση της μέσης θανατηφόρας ή της μέσης τοξικής δόσης προς τη μέση αποτελεσματική δόση εκφράζει το όριο ασφάλειας μιας ουσίας και ονομάζεται **θεραπευτικός δείκτης TI** (Therapeutic Index).

$$LD_{50} / ED_{50} \text{ ή } TD_{50} / ED_{50}$$

Όσο μεγαλύτερος είναι ο θεραπευτικός δείκτης, τόσο υψηλότερο είναι το όριο ασφαλούς χρήσης μιας ουσίας και τόσο μεγαλύτερη ποσότητα από αυτή μπορεί να χορηγηθεί χωρίς κίνδυνο.

Για μερικές ουσίες και τύπους τοξικών αποτελεσμάτων υπάρχει μια δόση κάτω από την οποία καμία απόκριση δεν μπορεί να ανιχνευτεί και ορίζεται σαν **οριακή δόση** (Threshold dose). Η αντίληψη της οριακής δόσης για ένα τοξικό αποτέλεσμα είναι σημαντική στην Τοξικολογία γιατί συνεπάγεται ότι υπάρχει μια ποσότητα της ουσίας που δεν επιφέρει πλέον κάποιο αποτέλεσμα που να μπορεί να ανιχνευτεί και να αξιολογηθεί εφαρμόζοντας όλες τις γνωστές τεχνικές της Τοξικολογίας\* **NOEL** (Not observed effect level). Ο καθορισμός των ορίων έκθεσης σε τοξικές ουσίες στηρίζεται στη NOEL, όπως για παράδειγμα η **ημερήσια επιτρεπτή δόση ADI** (Acceptable Daily Intake), ενός παράγοντα που χρησιμοποιείται για να καθορίσει την ασφαλή λήψη προσθετικών τροφίμων και

---

\* Η συγκέντρωση αυτή καλείται NOEL (Not Observed Effect Level).

επιμολυντών όπως γεωργικά φάρμακα και υπολείμματα κτηνιατρικών φαρμάκων με την καθιέρωση ασφαλούς επιπέδου των ουσιών αυτών στην τροφή.

$$ADI = \frac{NOEL \text{ mg/kg/day}}{100}$$

### Βιβλιογραφία

1. *Albert A. (1979): Selective Toxicity (London: Chapman & Hall).*
2. *Casarett and Doulls Toxicology (2001): The basic science of Poisons. Sixth edition, McGraw-Hill.*
3. *Glaister J. (1986): Principles of Toxicological Pathology (London: Taylor & Francis).*
4. *Greally J.F., Silano V. (eds) (1983): Allergy and Hypersensitivity to Chemicals. Proceedings of a joint WHO/CEC Workshop (Copenhagen: WHO, Luxembourg: CEC).*
5. *Hayes A.W. (1982): Principles and Methods of Toxicology (New York: Raven Press).*
6. *Helferich W., Winter CK (2001): Food Toxicology, CRC Press, USA.*
7. *Hodgson E., Levi P.E. (1987): A Textbook of Modern Toxicology (Barking & Elsevier).*
8. *Lu F.C. (1985): Basic Toxicology (Washington DC: Hemisphere).*
9. *Thompson C.J.S. (1931): Poisons and Poisoners (London: H. Shaylor).*
10. *Timbrell J.A. (1989): Introduction to Toxicology (London: Taylor & Francis).*
11. *Weck A.L., Bundgaard H. (eds) (1983): Allergic reactions to Drugs (Berlin: Springer-Verlag).*
12. *World Health Organization (1978): Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals. Part I. Environmental Health Criteria 6 (Geneva: WHO).*