

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α: Παράγοντες που επηρεάζουν την τοξικότητα μιας ουσίας

Τοξικότητα: Είναι η ικανότητα μιας ουσίας να επηρεάζει τις ζωτικές λειτουργίες ενός βιολογικού συστήματος, ενός ζώντος οργανισμού, επηρεάζοντας τον κατάλληλο υποδοχέα. Η ανταπόκριση του βιολογικού συστήματος μπορεί να επηρεαστεί από:

1. Αλλαγές στην δόση.
2. Αλλαγές στην οδό χορήγησης.
3. Στην διάρκεια επίδρασης ενός τοξικού παράγοντα.

Παράμετροι που σχετίζονται με τον τοξικό παράγοντα:

1. Χημική σύσταση

Προσμίξεις με ρυπαντές: δρουν συνεργικά, αθροιστικά ή δυναμικά με τον ελεγχόμενο παράγοντα. Ποικίλουν από παρτίδα σε παρτίδα. Γι' αυτό η ταυτότητα και η καθαρότητα του δείγματος πρέπει να είναι γνωστά.

2. Φυσικά χαρακτηριστικά: Φυσική κατάσταση (στερεό, υγρό ή αέριο) το μέγεθος των σωματιδίων του, η τάση ατμών του έχουν άμεση σχέση με την ταχύτητα απορρόφησης.
3. Φαρμακοτεχνική μορφή: Αν πρόκειται περί δισκίου (υπογλώσσιου, εντεροδιαλυτού κ.τ.λ.) σιροπιού, εναιωρήματος, γαλακτώματος, υπόθετου, ενέσιμου κ.τ.λ.
4. Τα έκδοχα και οι διάφορες αδρανείς ουσίες: αυτά συνυπάρχουν με το δραστικό συστατικό όπως τα αραιωτικά, τα συνδετικά, τα αποσαθρωτικά, οι χρωστικές, τα βελτιωτικά της γεύσης και της οσμής οι γαλακτοματοποιητές, οι επιφανειοδραστικοί παράγοντες τα αντιοξειδωτικά κ.τ.λ.
5. Η διαλυτότητα στα βιολογικά υγρά: επηρεάζει την ταχύτητα κατανομής, το χρόνο παραμονής και την ικανότητα απέκκρισης.

Παράμετροι που σχετίζονται με τις συνθήκες έκθεσης:

Δόση: είναι η ποσότητα εκείνη της ουσίας που όταν εισαχθεί στον οργανισμό μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση κάποιας βιολογικής αντίδρασης. Η ανταπόκριση σχετίζεται με την ποσότητα, την θέση, τον τρόπο χορήγησης της ουσίας. Το είδος της αντίδρασης μπορεί να είναι κάποια απλή βλάβη ενός οργάνου ή συστήματος μέχρι επέλευση θανάτου η οποία είναι ακραία αντίδραση. Η τοξική δράση σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ μιας ουσίας και ενός ειδικού μοριακού υποδοχέα που μπορεί να είναι ένζυμο ή μακρομόριο. Όσα περισσότερα μόρια καταλαμβάνουν τις θέσεις του υποδοχέα τόσο μεγαλύτερη είναι η τοξική δράση της ουσίας. Όμως μετά από κάποια υψηλή συγκέντρωση της τοξικής ουσίας όλες οι θέσεις του υποδοχέα καταλαμβάνονται με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται πλέον περαιτέρω μεταβολή της τοξικής δράσης.

Η ευαισθησία των βιολογικών μονάδων δεν είναι πάντοτε η ίδια για μια ορισμένη δόση. Γι' αυτό με τον όρο θανατηφόρος δόση δεν υπονοείται κάτι απόλυτα καθορισμένο.

Μέση θανατηφόρος δόση(LD₅₀): Είναι η δόση δηλαδή που όταν πειραματικά χορηγηθεί από του στόματος σε πειραματόζωα σκοτώνει το 50% εξ' αυτών.

Η LD₅₀ για μια ουσία είναι έχει πραγματική αξία μόνο:

1. Συγκρινόμενοι με την LD₅₀ άλλων ουσιών.
2. Κατά τον προσδιορισμό της τοξικότητας μιας ουσίας ανάλογα με την οδό χορήγησης.
3. Συγκρινόμενη με τις LD₅₀ άλλων ειδών πειραματόζωων.

Η έκφραση της μέσου θανατηφόρου δόσης δεν χρησιμοποιείται μόνο για την έκφραση της τοξικότητας μιας ουσίας αλλά και για την έκφραση της επικινδυνότητας της.

LC₅₀: Είναι η τιμή που εκφράζει την συγκέντρωση εκείνη της ουσίας στον αέρα ή στο κενό που προκαλεί το θάνατο στο 50% των πειραματόζωων.

Η LD₅₀ και LC₅₀ επηρεάζονται από το είδος, το είδος, το φύλο, την ηλικία, την θερμοκρασία, την ταυτόχρονη έκφραση και σε άλλες ουσίες π.χ. εντομοκτόνα, διατροφή, αριθμός πειραματόζωων που βρίσκονται στο ίδιο κλουβί κ.λ.π.

Θεραπευτικής δείκτης(TI):

Ορίζεται ο λόγος της μέσης θανατηφόρου δόσης(ή μέσης τοξικής δόσης) προς την μέση θεραπευτική(αποτελεσματική) δόση. Όσο μεγαλύτερος είναι ο TI τόσο πιο ασφαλής θεωρείται η ουσία.

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

Βαθμός ασφαλείας ουσίας:

Είναι ο λόγος του ανεπιθύμητου αποτελέσματος LD₅₀ προς το επιθυμητό αποτέλεσμα ED₉₉

$$\frac{LD_{50}}{ED_{99}}$$

(Δείκτης συγκριτικής τοξικότητας: ο λόγος δόσεων που απαντώνται ώστε οι δύο ουσίες να έχουν το ίδιο αποτέλεσμα ή λόγος δόσεων της ίδιας ουσίας για διαφορετικές τοξικές εκδηλώσεις)

Δείκτης χρονιότητας: Είναι ο λόγος της LD₅₀ μετά από μια εφάπαξ δόση mg/Kg ανα μέρα, προς την LD₅₀ μετά από 90 ημέρες συνεχείς έκθεσης στην ουσία ($\frac{mg}{Kg} / day$). Αποτελεί ένα μέτρο της αθροιστικής ενέργειας της ουσίας στον οργανισμό.

ADI: αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη. Βασίζεται στην NOEL

Οριακή Δόση (NOEL): είναι η δόση με την οποία ουδεμία ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρείται.

Απορρόφηση τοξικών ουσιών

Αποτελεί την πρωταρχική προϋπόθεση εισόδου μιας ουσίας στον οργανισμό. Η τοξικότητα της ουσίας καθορίζεται από την θέση εφαρμογής της απορρόφησης, το μέσο μεταφοράς και την ταχύτητα απορρόφησης. Σημαντικός ο ρόλος της κυτταρικής μεμβράνης (διαπερατότητας της). Η διέλευση μέσω των μεμβρανών εξαρτάται από:

1. Μέγεθος μορίου.
2. Λιποδιαλυτότητα του.
3. Ομοιότητα με ενδογενή μόρια.
4. Πολικότητα/φορτίο.

Μηχανισμός διέλευσης μέσω μεμβρανών είναι:

1. Διήθηση: μεταφορά μικρομοριακών ενώσεων μέσω των πόρων(υδατικών καναλιών) της κυτταρικής μεμβράνης. Εξαρτάται α) από την ροή του ύδατος β) από το μέγεθος των ενώσεων γ) το μέγεθος των πόρων.(ποικίλει ανάλογα με τον ιστό) υδρόφιλες-χαμηλό μοριακό βάρος.
2. Παθητική διάχυση: για να λάβει χώρα πρέπει το ξένο μόριο να είναι λιποδιαλυτό. Η ένωση να μην είναι ιονισμένη και να υπάρχει προοδευτική διαφορά της συγκέντρωσης της ουσίας διαμέσου της μεμβράνης. Ο ρυθμός διάχυσης δίνεται από τον νόμο του Ficks

Ρυθμός διάχυσης= $KA(C_2-C_1)$ όπου K σταθερά, A επιφάνεια, $C_2 - C_1$ διαφορά συγκέντρωσης

Η παθητική διάχυση επηρεάζεται από α) την μειούμενη διαφορά της συγκέντρωσης β) την λιποδιαλυτότητα γ) τον ιονισμό της ουσίας (μόνο την μη ιονισμένη μορφή) και δ) το pH του συγκεκριμένου ιστού στο οποίο επιτελείται η παθητική διάχυση.

$$\text{Βαθμός ιονισμού: } \text{pH} = \text{pk}_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

3. Ενεργώς μεταφορά: αφορά την κίνηση μιας ουσίας μέσω μιας βιολογικής μεμβράνης με κατανάλωση ενέργειας. Η ουσία σχηματίζει σύμπλοκο με ένα μακρομόριο της μεμβράνης που παίζει ρόλο μεταφορέα. Αφού το σύμπλοκο περάσει την μεμβράνη, ο μεταφορέας επιστρέφει για να συνεχίσει την ίδια εργασία. Ο μηχανισμός έχει τα εξής χαρακτηριστικά:
 - ✓ Απαιτεί ένα συστατικό της μεμβράνης να παίζει ρόλο μεταφορέα.
 - ✓ Απαιτείται ενέργεια.
 - ✓ Αναστέλλεται από δηλητήρια που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό.
 - ✓ Μπορεί να κορεσθεί από υψηλές συγκεντρώσεις του υποστρώματος και επομένως παρακολουθεί κινητική αντίδρασης μηδενικής τάξεως και όχι πρώτης τάξεως.(ενδογενείς και ανάλογες ουσίες, θρεπτικά συστατικά)

4. Δ. διάχυση: έχει τα εξής χαρακτηριστικά:
 - ✓ Απαιτεί ένα συστατικό της μεμβράνης να παίζει ρόλο μεταφορέα.
 - ✓ Απαιτεί διαφορά στην συγκέντρωση της ουσίας εκατέρωθεν της μεμβράνης.
 - ✓ Μπορεί να κορεσθεί από τις υψηλές συγκεντρώσεις του υποστρώματος.
 - ✓ Δεν απαιτεί κατανάλωση ενέργειας. (ενδογενείς και ανάλογες θρεπτικές ουσίες-γλυκόζη)
5. Φαγοκυττάρωση ή Πινοκυττάρωση : Περιλαμβάνουν εγκόλπωση της μεμβράνης με σκοπό την πρόσκληση και την μεταφορά ενός στερεού σωματιδίου ή μιας σταγόνας υγρού.

Απορρόφηση από το γαστρεντερικό

Είναι η σημαντικότερη από τοξικολογικής πλευράς αφού οι περισσότερες εισέρχονται στον οργανισμό μετά από την λήψη του από το στόμα. Η απορρόφηση αυξάνεται προοδευτικά από το στόμα προς το απευθυσμένο λόγω:

1. Διαφορετικού χρόνου παραμονής.
2. Διαφορετικού pH κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα.
3. Διαφορετικής φύσης του επιθηλίου.
4. Διαφορετικής αιμάτωσης. Η οποία παίζει ρόλο στην απορρόφηση, όπως και:
5. Η επιφάνεια.

***εκλεκτική απορρόφηση → νικοτίνη από το στόμα, οινόπνευμα από το στομάχι και το λεπτό έντερο. Ιονισμένες → ασθενεί οξέα από το στομάχι, ασθενείς βάσεις από το λεπτό έντερο.

Παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται η απορρόφηση από το γαστρεντερικό

1. Κενότητα ή πληρότητα στομάχου.
2. Παρουσία και το είδος τροφής.
3. Τρόπος λήψης δηλητηρίου.
4. Τοπική ερεθιστική ενέργεια δηλητηρίου.
5. Λειτουργική ικανότητα στομάχου και κινητικότητα του εντέρου.
6. Λιποδιαλυτότητα. (↑ λιποδιαλυτότητας= ↑ απορρόφησης)
7. Μέγεθος σωματιδίων. (↑ μεγέθους= ↓ απορρόφησης)
8. Το pH της ουσίας.
9. Η θέση της απορρόφησης.

Η απορρόφηση από το απευθυσμένο είναι ταχύτερη και φέρνει το δηλητήριο απευθείας στην κυκλοφορία με τις κάτω αιμορροϊδικές φλέβες (ο χρόνος που χρειάζεται για να απορροφηθούν τα 2/3 τουλάχιστον, ενός δηλητηρίου είναι μεταξύ 1-3 ώρες από την λήψη)

Απορρόφηση από το αναπνευστικό

Ο αναπνευστικός βλεννογόνος έχει μεγάλη έκταση (100 m^2) και πλούσια αιμάτωση. Η ταχύτητα απορρόφησης εξαρτάται από:

1. Την συγκέντρωση της ουσίας στον εισπνεόμενο αέρα.
2. Την μερική πίεση.
3. Τον βαθμό αναπνοής.
4. Τον ρυθμό αναπνοής.
5. Την φύση της ουσίας.

***αν είναι δηλαδή αέριο υπό μορφή σωματιδίων-αναπνεύσιμα με διάμετρο $>5\mu$ και εισπνεόμενα με $\delta(5\mu)$. για σωματίδια με $\delta \geq 5\mu$ γίνεται εναπόθεση στον ρινοφάρυγγα, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση τους με πταρμό ή την κατάποση τους και απορρόφηση από το γαστρεντερικό. Όσα σωματίδια έχουν $\delta < 5\mu$ (ή από 2-5 μ) εναποτίθεται στην τραχεία και τους βρόγχους και απομακρύνονται με κινήσεις του κροσσωτού επιθηλίου του αναπνευστικού βλεννογόνου. Μπορούν επίσης να καταποθούν. Σωματίδια με $\delta < 1\mu$ φθάνουν στις κυψελίδες και απορρόφησης από το αίμα ή καταστρέφονται από τα μακροφάγα των κυψελίδων

Ο μηχανισμός απομάκρυνσης των τοξικών ουσιών από το αναπνευστικό περιλαμβάνει:

1. Το κροσσωτό επιθήλιο της τραχείας και των βρόχων.
2. Φαγοκυττάρωση από μονοπύρηνια ή μακροφάγα.
3. Λέμφο \rightarrow μέσω της οποίας γίνεται η απέκκριση.

***χημική πνευμονίτιδα: τοπικός ερεθισμός πνευμόνων από δηλητήριο ακόμη και αν δεν απορροφηθούν, με αποτέλεσμα την πρόκληση οιδήματος.

***μεγάλη ταχύτητα ροής αίματος = γρήγορη απομάκρυνση τοξικών ουσιών.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

Ο αναπνευστικός βλεννογόνος έχει μεγάλη έκταση και πλούσια αιμάτωση. Η ταχύτητα απορρόφησης εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ουσίας στον εισπνεόμενο αέρα, την μερική πίεση, το βάθος και το ρυθμό αναπνοής. Σημαντικό πόλο παίζει και η φύση της ουσίας, αν είναι δηλαδή αέριο ή υπό τη μορφή σώματος αναπνεύσιμου με διάμετρο $>5\mu$ και εισπνεύσιμο με $\delta < 5\mu$. Για σωματίδια με $\delta > 5\mu$ γίνεται εναπόθεση στο ρινοφάρυγγα με αποτέλεσμα την απομάκρυνση τους με πταρμό ή την κατάποση τους και απορρόφησης τους από το γαστρεντερικό. Όσα σωματίδια έχουν $\delta < 5\mu$ εναποτίθενται στην τραχεία και τους βρόγχους και απομακρύνονται με κινήσεις του κροσσωτού επιθηλίου του αναπνευστικού βλεννογόνου. Μπορεί επίσης να καταποθούν. Σωματίδια με $\delta < 5\mu$ φθάνουν στις κυψελίδες και απορροφώνται το αίμα ή καταστρέφονται από τα μακροφάγα των κυψελίδων.

Ο μηχανισμός απομακρύνει τις τοξικές ουσίες από το αναπνευστικό με:

1. το κροσσωτό επιθήλιο της τραχείας και των βρόγχων
2. φαγοκυττάρωση από μονοπύρρηνα ή μακροφάγα
3. τη λέμφο, μέσω της οποίας γίνεται απέκκριση

*** Χημική πνευμονίτιδα: τοπικός ερεθισμός πνευμόνων από τοξικές ουσίες ακόμα και αν δεν απορροφηθούν.

Γίνεται μικρή απορρόφηση της ουσίας λόγω του πολύστιβου επιθηλίου της επιδερμίδας και ειδικότερα της κερατίνης λόγω της μικρής σχετικά αιμάτωσης και του σμήγματος. Σημαντικός παράγοντας για την απορρόφηση μιας ουσίας από το δέρμα είναι η λιποδιαλυτότητά της και η ακεραιότητα της μεμβράνης. Απορρόφηση μπορεί να γίνει επίσης από ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες και από τους θύλακες των τριχών.

Η απορρόφηση από το δέρμα γίνεται σε δύο φάσεις:

1. Διάχυση της ουσίας μέσω της επιδερμίδας στην οποία υπάγεται και η κερατίνη στιβάδα
2. Διάχυση της ουσίας μέσω του χορίου και παθητική μεταφορά της προς την κυκλοφορία

Το δέρμα είναι ταχύτατη πύλη εισόδου όταν έχει προκληθεί ρήξη της συνέχειάς του. Επίσης η ενυδάτωση της κερατίνης στιβάδας μπορεί να διευκολύνει την απορρόφηση όπως και η χρήση διάφορων διαλυτών (DMSO)

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Όγκος κατανομής ορίζεται ο όγκος εκείνων των βιολογικών υγρών στα οποία η συγκεκριμένη ουσία κατανέμεται. Θεωρείται δε ως μια χαρακτηριστική παράμετρος ενός φαρμάκου.

Δεν πρόκειται για τον αληθή όγκο του σώματος στον οποίο περιέχεται η ξενοβιοτική ουσία αλλά για τον όγκο εκείνο που θα έπρεπε να καταλαμβάνει το φάρμακο αν αυτό ήταν κατανεμημένο παντού υπό την αυτή συγκέντρωση.

Όταν μια ουσία κατανέμεται κυρίως στον λιπώδη ιστό, η συγκέντρωσή της στο πλάσμα θα είναι πολύ χαμηλή και επομένως ο όγκος κατανομής της θα είναι πολύ μεγάλος.

Χρόνος ημίσειας ζωής $T(1/2)$: Ο χρόνος που απαιτείται για τον υποδιπλασιασμό της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα ή στο σύνολο του βιολογικού οργανισμού.

Ολική σωματική κάθαρση: Είναι ο δείκτης ικανότητας του οργανισμού να απομακρύνει τις τοξικές ουσίες. Υπολογίζεται από το κλάσμα:

$$\text{Ολική σωματική κάθαρση} = \text{Δόση} / \text{AUC}$$

AUC : Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο.

Η κατανομή μιας Το στους ιστούς εξαρτάται από:

- 1) Την παροχή του αίματος προς τους ιστούς
- 2) Τη δυνατότητα της ουσίας να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες και τους φραγμούς
- 3) Τη χημική συγγένεια με τους ιστούς + σύνδεση με πρωτεΐνες

*** Αιματοεγκεφαλικός φραγμός → Διαπέραση με παθητική διάχυση από λιποδιαλυτές ενώσεις όπως ορισμένα βαρβιτουρικά

Αποθηκευτικοί ιστοί του σώματος:

- Πρωτεΐνες του πλάσματος (αλβουμίνη)
- Λίπος
- Οστά
- Ήπαρ – Νεφροί

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Εκφράζεται είτε με το χρόνο ημίσειας ζωής της Το στο πλάσμα (* εκφράζει τη βιομετατροπή , την κατανομή, την απέκκριση) είτε με τον αντίστοιχο του ολικού σωματικού φορτίου (εκφράζει μόνο την απέκκριση). Απέκκριση γίνεται από τη χολή, τον εκπνεόμενο αέρα (πτητικές και αέριες ενώσεις) , τους πνεύμονες, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο γάλα κατά τον θηλασμό (λιποδιαλυτές) , στον ιδρώτα και στα άλλα βιολογικά υγρά π.χ. δάκρυα, σπέρμα, σίελος ...

Απέκκριση στους νεφρούς:

Αφορά τα σχετικά μικρά και υδατοδιαλυτά μόρια. Μεγαλομόρια δεν διέρχονται του αγγειώδους σπειράματος ενώ λιποδιαλυτά επαναρροφώνται από τα νεφρικά σωληνάκια. Η απέκκριση στα ούρα γίνεται με:

- Διήθηση από το αίμα μέσω των πόρων στο αγγειώδες σπείραμα
- Διάχυση από το αίμα προς τα ουροφόρα σωληνάκια
- Ενεργό μεταφορά στο υγρό των εσπειραμένων σωληναρίων

Η απέκκριση διευκολύνεται από τους μεγάλους πόρους των τριχοειδών και την πίεσή του αίματος.

Παθητική σωληναριακή διάχυση (ανάλογη με τη C των ουσιών στο αίμα) → Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο περνούν λιποδιαλυτές ουσίες μη ιονισμένες .

Ενεργητική σωληναριακή έκκριση → Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο γίνεται διάβαση των μεμβρανών με τη μεσολάβηση φορέα. Φεύγουν και πρωτεϊνικά συνδεδεμένες ουσίες.

- Σύστημα έκκρισης ανιόντων (φάρμακα με χαρακτηριστικά οξέων)
- Σύστημα έκκρισης κατιόντων (φάρμακα με χαρακτηριστικά βάσεων, αλάτων τεταρτοταγούς αμμωνίου, γλυκουρονιδίων, θειικών εστέρων)

Επαναπορρόφηση → Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Πληθώρα ενώσεων ξαναπαίρνουν στη γενική κυκλοφορία. Μέση τιμή pH ούρων είναι 6.3 . Βέβαια μπορεί να γίνει οξίνιση ή αλκαλοποίηση των ούρων ($4.5 < \text{pH} < 8$).

*** Ιονισμός \leftrightarrow μικρή επαναπορρόφηση

Η απέκκριση επηρεάζεται από τη σύνδεση με πρωτεΐνες και τη λιποδιαλυτότητα. Για φάρμακα με συμπεριφορά οξέων έχουμε: Όταν είναι ισχυρά οξέα είναι 100% ιονισμένα και η επαναπορρόφηση είναι αδύνατη. Όταν είναι ασθενή οξέα όσο πιο υψηλό είναι το pH των ούρων τόσο υψηλότερος είναι ο ιονισμός, τόσο μικρότερη η επαναπορρόφηση και άρα τόσο μεγαλύτερη η απέκκριση. Για φάρμακα που είναι ισχυρές βάσεις και βρίσκονται δηλαδή σε 100% ιονισμένη μορφή ανεξάρτητα από το pH των ούρων η επαναπορρόφηση είναι αδύνατη \rightarrow ψηλότερη απέκκριση. Για ασθενείς βάσεις όσο πιο χαμηλό είναι το pH τόσο πιο ψηλός είναι ο ιονισμός, τόσο πιο μικρή η επαναπορρόφηση και άρα πιο μεγάλη η απέκκριση. Διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες καθιστά όξινα τα ούρα. Η λήψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών συνεπάγεται την παραγωγή άφθονων ούρων διευκολύνοντας την απέκκριση της Το.

HA \rightarrow \uparrow pH \rightarrow \uparrow ιονισμός \rightarrow \downarrow επαναπορρόφηση \rightarrow \uparrow απέκκριση

BOH \rightarrow \downarrow pH \rightarrow \uparrow ιονισμός \rightarrow \downarrow επαναπορρόφηση \rightarrow \uparrow απέκκριση

Απέκκριση από τη χολή

Γίνεται απέκκριση των ευρέως πολικών ενώσεων με MW περίπου 300. Η απέκκριση αποτελεί ενεργό διαδικασία. Υπάρχουν τρία μεταφορικά συστήματα: ένα για ουδέτερες ενώσεις, ένα για ανιόντα και ένα για κατιόντα. Η απέκκριση από τη χολή μπορεί να κορεσθεί, όπως και στη νεφρική απέκκριση, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η συγκέντρωση της ουσίας στο ήπαρ. Στην απέκκριση μιας Το μέσω χολής έχουμε επαφή της Το με τη χλωρίδα του εντέρου. Τα βακτήρια εκεί μπορεί να μετατρέψουν την Το σε μια πιο λιποδιαλυτή που επαναπορροφάται από το έντερο μέσω του φλεβικού συστήματος της πυλαίας φλέβας και να επιστρέψει στο ήπαρ. Αυτός είναι ο λεγόμενος εντεροηπατικός κύκλος που αυξάνει το χρόνο παραμονής της ουσίας και μαζί την ένταση της τοξικής της δράσης.

Η απέκκριση μέσω της χολής:

μπορεί να:

- Αυξήσει το χρόνο ημίσειας ζωής της ουσίας
- Οδηγήσει στην παραγωγή τοξικών μεταβολιτών στο γαστρεντερικό σωλήνα
- Αυξήσει την παραμονή της ουσίας στο ήπαρ μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας
- Κορεσθεί και να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη

ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Ορίζεται ως το σύνολο των βιοχημικών διεργασιών μέσω των οποίων μια ξενοβιοτική ουσία εισερχόμενη στον οργανισμό υπόκειται σε διάφορες χημικές μετατροπές που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό υδατοδιαλυτών προϊόντων χημικά διαφορετικών από τη μητρική ουσία. Τα τελευταία αυτά προϊόντα απεκκρίνονται ευκολότερα από τον οργανισμό.

Η αυξημένη βιομετατροπή προκαλεί:

- Ελάττωση της ικανότητας κατανομής στους διάφορους ιστούς
- Ελάττωση της νεφρικής επαναπορρόφησης
- Ελάττωση της εντερικής επαναπορρόφησης
- Προαγωγή της απέκκρισης

Οι συνέπειες αυτές προκαλούν όσο το δυνατό ταχύτερη απαλλαγή του οργανισμού από τον τοξικό παράγοντα. Συχνά όμως τα προϊόντα μετατροπής μπορεί να είναι τοξικότερα της μητρικής ουσίας. Κάποτε λόγω μεγάλης δόσης του τοξικού παράγοντα μπλοκάρονται ή εξαντλούνται κάποιες οδοί βιομετατροπής → μεταφορά σε άλλες οδούς μετατροπής → οι τελικές φαρμακολογικές – τοξικολογικές εκδηλώσεις είναι διαφορετικές.

Αυξημένη λιποδιαλυτότητα ευνοεί βραδεία βιομετατροπή της → άθροιση στους ιστούς → βραδεία αποτοξίνωση του οργανισμού. Από την άλλη πλευρά η αυξημένη υδατοδιαλυτότητα δεν υποδηλώνει αναγκαστικά και μειωμένη τοξικότητα.

Φάσεις βιομετατροπής

Φάση Ι

Αποκαλύπτονται προϋπάρχουσες ομάδες στο μόριο της ουσίας ή προστίθενται λειτουργικές ομάδες (-OH, -SH, -NH₂, -COOH) στο μόριό της μέσω αντιδράσεων οξείδωσης, αναγωγής ή υδρόλυσης.

Οξείδωση

Στο ηπατικό μικροσωματικό σύστημα με τη βοήθεια του κυτοχρώματος P450 (ενζυμικό σύστημα – δύο ένζυμα συζευγμένα: 1. αναγωγή του κυτοχρώματος P450 – συνένζυμο NADPH 2.

κυτόχρωμα P450 – συνένζυμο αίμη), που είναι λιποπρωτεϊνικής σύστασης και είναι εμφυτευμένο στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου, οι ξενοβιοτικές ουσίες κατανέμονται εκλεκτικά στις λιπιδιακές μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου όπου βιομετατρέπονται. Άλλες οξειδωτικές αντιδράσεις της φάσης I είναι : η αποαλκυλίωση, η απαμίνωση, η αποθειώση, η αφαλογόνωση, η αφυδρογόνωση. Καταλύονται από αφυδρογονάσες, αμινοξειδάσες και άλλα ενζυμικά συστήματα. βάση των αναγωγασών των μικροσωμάτων των ηπατικών κυττάρων και των αντίστοιχων των εντερικών βακτηριδίων. Αναγωγή νίτρο-, αλδέϋδο-, κέτο- ομάδων, εποξειδίων και διπλών δεσμών. Βιομετατροπή Αλοθανίου, ένυδρου χλωράλης.

Υδρόλυση

Ένζυμα υδρόλυσης είναι για τους εστέρες οι εστεράσες, για αρωματικούς εστέρες οι ορυλεστεράσες, για αλειφατικούς οι καρβοξυλεστεράσες, για εστέρες που περιέχουν χολίνη οι χολινεστεράσες και για όσους περιέχουν οξικό οξύ οι ακετυλοεστεράσες.

Ενυδάτωση

Μπορεί να υποστούν τα εποξειδία. Καταλύεται από υδρολάσες των εποξειδίων. Τα παράγωγα είναι πολύ λιγότερο τοξικά (αποτοξίνωση).

Φάση II

Συμβαίνουν διάφορες συνθετικές αντιδράσεις (μεθυλίωση, ακετυλίωση, θείωση) ή αντιδράσεις σύζευξης με ενδογενείς ουσίες του οργανισμού (γλυκουρονικό οξύ ή θειικό , γλουταθειόνη). Στη φάση II οδηγείται η μητρική ουσία είτε απευθείας είτε με τα προϊόντα βιομετατροπής από τη φάση I. Η προσθήκη της πολικής ομάδας καθιστά το ξένο μόριο περισσότερο υδατοδιαλυτό → ευκολότερη απέκκριση → τοξική δράση λιγότερο πιθανή.

Θείωση

Προσθήκη θειικού υπολείμματος σε μια υδροξυλομάδα που καταλύεται από τη σουλφοτρανσφεράση του κυτταροπλάσματος. Το προϊόν είναι εστέρας πολικός και υδατοδιαλυτός .

Γλυκουρονιδοποίηση

Το γλυκουρονικό οξύ είναι ένα πολικό και υδατοδιαλυτό, υδατανθρακικό μόριο και είναι δυνατόν να προστεθεί σε υδροξυλομάδες, καρβοξυλομάδες, αμινομάδες και θειόλες . Χρήση γλυκουρονυλοτρανσφερασών που είναι μικροσωματικά ένζυμα. Είναι η κύρια οδός βιομετατροπής της φάσης II .

Σύζευξη με γλουταθειόνη

Πολύ σημαντική από τοξικολογικής πλευράς γιατί απομακρύνει δραστικές ενδιάμεσες ουσίες. Παίζει ρόλο οδοκαθαριστή δραστικών ενώσεων που συνδέονται με το ενεργό κέντρο του μορίου ελαττώνοντας ή καταργώντας κατά αυτόν τον τρόπο την τοξικότητα. Το συζυγές που προκύπτει μπορεί να απεκκριθεί με τη χολή ή να μεταβολιστεί περαιτέρω στη φάση III .

Ακετυλίωση

Ασυνήθης γιατί το προϊόν είναι περισσότερο υδατοδιαλυτό από το μητρικό μόριο. Υποστρώματα οι αρωματικές αμινοενώσεις, οι σουλφαναμίδες, οι υδραζίνες και τα υδραζίδια. Τα ένζυμα είναι ακετυλοτρανσφεράσες (συνένζυμο ακετυλο-coA) του κυτταροπλάσματος των κυττάρων του ήπατος, του γαστρικού βλεννογόνου και των λευκών αιμοσφαιρίων. Έχουμε αργές και ταχείς ακετυλίωσεις που παίζουν ρόλο στη δράση της Το.

Σύζευξη με αμινοξέα

Η γλυκίνη είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο αμινοξύ. Καταλύεται από το ένζυμο ακυλάση των μιτοχονδρίων .

Μεθυλίωση

Συμβαίνει στις υδροξυλομάδες ή αμινομάδες ή θειομάδες από μια σειρά μεθυλοτρανσφερασών. Τείνει να μειώσει την υδατοδιαλυτότητα.

Γενικά : Οι αντιδράσεις φάσεις II επειδή είναι βιοσυνθετικές απαιτούν κατανάλωση ενέργειας. Επαγωγή ή αναστολή των ενζύμων που τις καταλύουν οδηγεί σε διαφοροποιήσεις στην ταχύτητα ή στον ρυθμό βιομετατροπής. Τα ένζυμα βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ αλλά και στους πνεύμονες, στους νεφρούς και λιγότερο σε δέρμα, γονάδες και εντερική χλωρίδα. Τα προϊόντα φάσης I απεκκρίνονται από τους νεφρούς ενώ της φάσης II από τους νεφρούς και τη χολή (

MB>350 από τη χολή). Αποτέλεσμα βιομετατροπής είναι η αποτοξίνωση του οργανισμού μέσω της δημιουργίας αδρανών ή λιγότερο δραστικών προϊόντων.

Παράγοντες που επηρεάζουν τις τοξικές ανταποκρίσεις:

Σκοπός της βιομετατροπής είναι να αυξηθεί η υδατοδιαλυτότητα → απέκκριση

Αν μια οδός βιομετατροπής κορεσθεί τότε η ουσία διοχετεύεται σε άλλες οδούς βιομετατροπής ή αποτοξίνωσης. Μπορούμε να επιταχύνουμε ή να επιβραδύνουμε τις οδούς μετατροπής για θεραπεία δηλητηριάσεων. Για κάθε ουσία υπάρχουν πολλές οδοί βιομετατροπής. Τα ενδιάμεσα προϊόντα μπορεί να είναι πιο τοξικά.

➤ Συγκέντρωση και όγκος χορήγησης

- Η τοξικότητα είναι μεγαλύτερη όσο αραιότερο είναι το διάλυμα γιατί η απορρόφηση θα είναι ευκολότερη. Το αντίθετο συμβαίνει αν η τοξική δράση οφείλεται στις καυστικές ή διαβρωτικές ιδιότητες
*** από στόμα V≤2-3% του βάρους του σώματος

ενδοφλέβια : τρωκτικά → 0.5 ml , μεγαλύτερα → 2ml

- Προβλήματα που σχετίζονται με τη χορήγηση μεγάλων όγκων στις μελέτες τοξικότητας αναφέρονται : **1.** στην πιθανότητα υπερβολικής ενυδάτωσης και στην αύξηση της νεφρικής κάθαρσης του τοξικού παράγοντα **2.** στην εμφάνιση καθαρτικών φαινομένων όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις φυτικών ελαίων **3.** στις μεταβολές κατά τη δίοδο από το στόμαχο **4.** στην απορρόφηση από το έντερο. Επίσης σε πειράματα χρόνιας τοξικότητας ο όγκος του τοξικού παράγοντα να είναι σημαντικά μικρότερος του όγκου της τροφής (αποφυγή ανεπάρκειας διατροφής).

➤ Θέση και ρυθμός χορήγησης

- Διαφορές στην τοξικότητα μιας ουσίας ανάλογα με τη θέση χορήγησης (στόμα, παρεντερικά, δέρμα, ορθό) αποδίδονται στο μεταβολικό ή απεκκριτικό ρόλο των νεφρών και του ήπατος.
- Επίσης αν χορηγούμενη δόση της Το είναι μικρότερη τότε η τοξικότητα ελαττώνεται γιατί παρέχεται χρόνος για την ενεργοποίηση των μηχανισμών αποτοξίνωσης.

➤ Διάρκεια και συχνότητα έκθεσης

Οι παράγοντες αυτοί αποκτούν ιδιαίτερη σημασία για τους τοξικούς εκείνους παράγοντες που μπορούν να αποθηκευτούν σε βιολογικές αποθήκες του οργανισμού όπως τα χλωριωμένα εντομοκτόνα στο υποδόριο λίπος ή ο μόλυβδος στα οστά . Μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα σε μεταγενέστερο χρόνο.

➤ **Χρόνος χορήγησης**

Αλλαγές στην ευπάθεια ενός οργανισμού σε έναν τοξικό παράγοντα μπορεί να οφείλονται στην ώρα της ημέρας που χορηγείται, στην εποχή του έτους ή ακόμα σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (χρόνια ή δεκαετηρίδες) . Στο ημερήσιο επίπεδο οι αλλαγές σχετίζονται με τις συνήθειες διατροφής και ύπνου, την αλλαγή της ορμονικής κατάστασης καθώς και των καιρικών συνθηκών

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Είδος και ποικιλία

Η τοξικά δράση μιας ουσίας διαφέρει από είδος σε είδος λόγω της διαφορετικής ευαισθησίας ως προς τα δηλητήρια, της διαφορετικής λειτουργικότητας των οργάνων, της διαφορετικής υφής των βιολογικών λειτουργιών καθώς και των διαφορών στους μηχανισμούς μεταβολισμού και αποτοξίνωσης.

Βάρος του σώματος

Η χορήγηση κάθε φαρμάκου γίνεται σε δόσεις που εκφράζονται σε ένα χιλιόγραμμο βάρους του σώματος έτσι ώστε παχύσαρκα άτομα να παίρνουν συνολικά μεγαλύτερες ποσότητες. Το ίδιο υπολογίζεται και η θανατηφόρα δόση. Όταν το αυξημένο βάρος οφείλεται σε άλλους παράγοντες όπως το οίδημα έχουμε ανεπιθύμητες παρενέργειες → Ο υπολογισμός των τοξικών δόσεων γίνεται με εκτίμηση της επιφάνειας του σώματος ή με υπολογισμό των 2/3 του βάρους του σώματος (μεταβολικά ενεργό βάρος).

Ηλικία

Τα παιδιά μπορούν να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες λόγω ποσοτικών ή ποιοτικών διαφορών όσον αφορά τους μηχανισμούς αποτοξίνωσης, την ηπατική και νεφρική λειτουργία και την αυξημένη διαπερατότητα των βιολογικών μεμβρανών.

Η υπερευαισθησία των υπερηλικών σε ορισμένα δηλητήρια οφείλεται στις υπόστροφες αλλοιώσεις τις οποίες έχει υποστεί ο οργανισμός και την πτώση της γενικότερης αντίστασης του.

Στο έμβρυο οι ουσίες διέρχονται μέσω του πλακούντα και έχουν άμεση τοξική δράση στο έμβρυο.

Φύλο και ορμονική κατάσταση

Οι ορμόνες του φύλου επηρεάζουν καθοριστικά την ενζυματική μετατροπή των Το π.χ. των ορθοθειοφωσφορικών εστέρων. Επίσης οι καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές της ορμονικής λειτουργίας όπως η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός επηρεάζουν την επιλεκτικότητα των οργανισμών σε διάφορα δηλητήρια. Φαίνεται ότι ο προγεννητικός κύκλος, η κύηση και η γαλουχία ευαισθητοποιούν τη γυναίκα προς ορισμένα δηλητήρια από επίδραση γεννητικών ορμονών.

Φυλή

Μεταξύ των διάφορων φυλών υπάρχουν διαφορές ως προς την ανθεκτικότητα σε ορισμένα δηλητήρια π.χ. η μαύρη φυλή είναι πιο ευαίσθητη στα ανθελονοσιακά φάρμακα. Η λευκή φυλή υπερτερεί ως προς τις συνθήκες διαβίωσης, το ποσό των θερμίδων που καταναλώνει και οι οποίες επηρεάζουν την ευαισθησία της στα διάφορα φάρμακα.

Διαιτητική κατάσταση

Η πληρότητα του στόμαχου μπορεί να έχει ως συνέπεια την επιβράδυνση της απορρόφησης του τοξικού παράγοντα και την αδρανοποίησή του. Η παρατεταμένη νηστεία επηρεάζει τη δραστηριότητα πολλών ενζύμων υπεύθυνων για το μεταβολισμό των φαρμάκων, επηρεάζοντας έτσι την τοξικότητά τους.

λίγες θερμίδες → ↑ τοξικότητας καφεΐνης, DDT

λίγες πρωτεΐνες → ↑ τοξικότητας παρασιτοκτόνων

↓ τοξικότητας τατραχλωράνθρακα

Παρουσία νόσου

Βλάβη των νεφρών ή του ήπατος εμποδίζει τον μεταβολισμό και την απέκκριση δηλητηρίων → μεγαλύτερος χρόνος παραμονής και μεγαλύτερες βλάβες. Άτομα με καρδιοαναπνευστικά

προβλήματα παρουσιάζουν αυξημένα προβλήματα κατά την έκθεσή τους σε ατμόσφαιρα με υψηλή ρύπανση.

Ιδιοσυγκρασία – Υπερευαισθησία

Η ιδιοσυγκρασία του ατόμου η οποία καθορίζεται γενετικά επηρεάζει την εμφάνιση τοξικών φαινομένων. Οφείλεται σε ανεπάρκειες ενζύμων ή στη δημιουργία αντισωμάτων μετά τη λήψη της ουσίας και την παρουσίαση ανεπιθύμητων παρενεργειών από την αντίδρασή τους με τα αντιγόνα.. Συμπτωματολογία όμοια με χορήγηση ισχυρών τοξικών.

Π.χ. Ανεπάρκεια ενζύμου G-6- προκαλεί οξύ αιμολυτικό σύνδρομο κατά την επαφή με ορισμένες ουσίες όπως η ναφθαλίνη.

Επίσης ορισμένα άτομα είναι ευαίσθητα σε δόσεις μιας ουσίας πολύ μικρότερες από τις συνήθεις τοξικές δόσεις. π.χ. Αναφυλακτικό σοκ κατά την επαφή με απειροελάχιστες ποσότητες κάποιων ουσιών.

Εξάρτηση

Είναι μια κατάσταση ψυχική ή σωματική που είναι αποτέλεσμα της επίδρασης σε ένα ζωντανό οργανισμό ενός φαρμάκου και χαρακτηρίζεται από ποικιλία εκδηλώσεων μα κυρίως από τη διάθεση για συνεχή λήψη του φαρμάκου με σκοπό την επανεκδήλωση των φαρμακολογικών ενεργειών του ή αντίθετα την αποφυγή δυσάρεστων συμπτωμάτων από μη λήψη του.

Εξάρτηση ενός βιολογικού συστήματος σε μια ουσία που λαμβάνεται κατ' επανάληψη με τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται το αυτό αποτέλεσμα μόνο μετά από προοδευτική αύξηση της δόσης. Υπάρχουν δύο είδη εξάρτησης.

1. Η εξάρτηση που χαρακτηρίζεται από έντονη διάθεση μόνο για συνέχιση λήψης του φαρμάκου για να αναπαραχθεί κάποια ευχάριστη διέγερση του θυμικού
2. Η εξάρτηση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μιας προσαρμοστικής κατάστασης στη λήψη ενός φαρμάκου και εκδηλώνεται με έντονες σωματικές διαταραχές όταν η χορήγηση διακοπεί. Εκδηλώνονται ως σύνδρομο αποστέρησης ή αποχής με συμπτώματα σωματικής και ψυχικής φύσεως χαρακτηριστικά για κάθε φάρμακο. Η κατάσταση υποχωρεί όταν χορηγηθεί η ίδια ουσία ή άλλη παρόμοιας φαρμακολογικής δράσης (διασταυρούμενη εξάρτηση) .

Ανοχή: Είναι η προσαρμοστική κατάσταση του οργανισμού που χαρακτηρίζεται από ελαττώμενη ανταπόκριση στη λήψη του φαρμάκου και απαιτείται μεγαλύτερη δόση για να προκληθεί βαθμός επίδρασης. Παρατηρείται κυρίως με ουσίες που δημιουργούν σωματική εξάρτηση.

Αντίστροφη ανοχή: Είναι η κατάσταση που μπορεί να παρουσιαστεί όταν με την εγκατάσταση της εξάρτησης σε κάποια τοξική ουσία, οι ενέργειες του φαρμάκου εκδηλώνονται με τη λήψη μικρότερης δόσης από αυτό.

Τοξικομανία: Υποδηλώνει την κλινική έκφραση της αναπτυχθείσας εξάρτησης σε μια ουσία. Τοξικομανής είναι αυτός που την έχει αναπτύξει (ψυχική ή σωματική) ανεξαρτήτως βαθμού.

Παρουσία άλλων ουσιών (εξάρτηση – ανταγωνισμός)

Η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων χημικών ουσιών στον οργανισμό μπορεί να ενισχύσει της τοξική ενέργεια της καθεμιάς (συνεργεία) ή να την εξασθενήσει (ανταγωνισμός). Η συνεργεία μπορεί να είναι αθροιστική ή δυναμική. Στην αθροιστική η ταυτόχρονη χορήγηση δύο φαρμάκων στο μισό της δόσης του καθενός προκαλεί το ίδιο αποτέλεσμα που θα προκαλούσε η μία.

$$\frac{1}{2} \text{ Δόση1} + \frac{1}{2} \text{ Δόση2} \rightarrow 1 \text{ Δόση1} \text{ ή } 1 \text{ Δόση2}$$

Μισή δόση και από τις δύο ουσίες αρκούν για να εμφανιστεί η ίδια τοξική ενέργεια όπως κατά τη λήψη μεγαλύτερης δόσης κάθε ουσίας χωριστά. Ο ανταγωνισμός διακρίνεται σε:

- Χημικό
- Ανταγωνισμό για υποδοχείς
- Ανταγωνισμό βιοδιαθεσιμότητας
- Λειτουργικό ανταγωνισμό.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ (ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ) ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1. Θερμοκρασία : Η ένταση μιας τοξικής αντίδρασης ενός βιολογικού συστήματος είναι ανάλογη της θερμοκρασίας ενώ η διάρκεια της αντίδρασης είναι αντιστρόφως ανάλογη της θερμοκρασίας (βαρβιτουρικά, ινσουλίνη).
2. Βαρομετρική πίεση: Σημαντικές αλλαγές στην πίεση μπορεί να προκαλέσουν διαφόρου βαθμού stress , το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση του οργανισμού στον τοξικό παράγοντα.
3. Ακτινοβολία (ιονίζουσα και υπεριώδης): Επηρεάζει αμοιβαίους φραγμούς, τροποποιεί ενζυμικά συστήματα και προκαλεί διαταραχές στους φυσιολογικούς

μηχανισμούς → επηρεάζει κατανομή, μεταβολισμό, απέκκριση ορισμένων φαρμάκων και τοξικών παραγόντων.

Τοξικότητα διεγερτικών Κ.Ν.Σ. (αμφεταμίνη, πενταμεθυλενοτετρα) → ↑ με την ακτινοβολία

Τοξικότητα βαρβιτουρικών και κατασταλτικών Κ.Ν.Σ. → ↓ με ακτινοβολία

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βιομηχανική τοξικολογία: μελετά την επίδραση στο ζωντανό οργανισμό διάφορων τοξικών ουσιών που βρίσκονται σε ποικίλες μορφές και χρησιμοποιούνται στο βιομηχανικό χώρο και στον εργασιακό περίγυρο.

Στοιχειοθετείται η έννοια του Επαγγελματικού Νόσου: συμβάν που γίνεται στον τόπο και κατά τη διάρκεια της εργασίας κατά τρόπο απρόβλεπτο, βίαιο ή τυχαίο. Εξωτερική αιτία που προκαλεί βλάβη (οργανική ή λειτουργική) ή αποτέλεσμα μακροχρόνιας επίδρασης βλαπτικών παραγόντων του εργασιακού περιγυρου.

Καθορισμός τιμών ασφαλείας για προστασία εργαζομένων.

Ποινικός χαρακτήρας (καθορισμός αναπηρίας αποζημίωση)

Μεταλλαξιγόνο ή καρκινογόνο δράση (παράμετροι που επίσης εξετάζονται).

ΜΕΘΟΔΟΙ:

-Καθορισμός Μέγιστων Επιτρεπτών Ορίων

-Προσδιορισμός ορίων μέσα στα οποία η επίδραση ενός χημικού παράγοντα είναι μεν εμφανή, αλλά η βλάβη είναι αναστρέψιμη.

2 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΤΡΕΠΤΩΝ ΟΡΙΩΝ:

- **TLV** (ΗΠΑ και Δυτικές χώρες)
- **MAC** (τέως Ανατολικές χώρες)

- **SOS: TLV (threshold limit value)**: η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση. Ορίζεται ως η συγκέντρωση εκείνη της ουσίας που δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεπεραστεί.

Συνθήκες εργασιακού χώρου στις οποίες οι εργαζόμενοι εκτίθενται καθημερινά.

Τρία είδη χωρίς κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών:

- 1. TLV-TWA (Time Weighted Average)**: Μέση τιμή συγκεντρώσεων μιας ουσίας συναρτήσει του χρόνου.
- 2. TLV-STEL (Short Term Exposure Limit)**: Μέγιστη επιτρεπτή συγκέντρωση στην οποία οι εργαζόμενοι μπορούν να εκτεθούν συνεχώς για 15' χωρίς να υποστούν:
 - ερεθιστική επίδραση ουσίας
 - χρόνια ή/και μη ανατάξιμη βλάβη των ιστών
 - καταστολή λειτουργίας ΚΝΣ

(δεν πρέπει να γίνονται περισσότερες από 4 υπερβάσεις των STEL και αυτές να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 60').

TLV-STEL = συμπλήρωμα του TLV-TWA

- 3. TLV-C (Ceiling)**: συγκέντρωση που δεν πρέπει να ξεπεραστεί ούτε στιγμιαία.

- **Σύστημα MAC (Maximum Allowable Concentrations)**: Τιμές που σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να ξεπεραστούν. Αποτελούν άλλη μια έκφραση των τιμών STEL και TLV-C.

TLV: Μόνο για υγιεινή βιομηχανικού περιβάλλοντος. Δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως:

- Δείκτες επικινδυνότητας ή τοξικότητας ουσίας σε έλεγχο ατμοσφαιρικής ρύπανσης
- Εκτίμηση ενοχλήσεων που προκαλεί η ρύπανση της ατμόσφαιρας σε ομάδα ατόμων
- Καθορισμός φύσης μιας τοξικής ουσίας
- Απόδειξη ή διάψευση υπάρχουσας νοσηρής κατάστασης

ΥΠΕΡΒΑΣΕΙΣ ΟΡΙΩΝ:

1. Ουσίες απορροφούμενες από το δεσμό: οι βλάβες επεκτείνονται και στα μάτια, βλεννογόνους. Πρόβλημα η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις ουσίας με χαμηλή TLV, αλλά ερεθιστική επίδραση στο δέρμα (μεγάλη περιοχή δέρματος για μεγάλο χρονικό διάστημα).
2. Ασφυξιόγόνες ουσίες: οι TLV δεν μπορούν να ισχύσουν γιατί αιτία της βλάβης είναι ο περιορισμός του διαθέσιμου οξυγόνου. Ελάχιστη συγκέντρωση O₂ θεωρείται το 18% του συνολικού όγκου αέρα. Λαμβάνεται υπόψη και η πιθανότητα έκρηξης.
3. Φυσικοί παράγοντες: π.χ. θερμοκρασία, ιονίζουσα ή υπεριώδης ακτινοβολία, υγρασία, ατμοσφαιρική πίεση είναι δυνατόν να αυξήσουν το stress επηρεάζοντας την τοξικότητα μιας ουσίας. Γιατί οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν έμμεσα τις TLVs, γιατί οι TLVs έχουν καθοριστεί με βάση συγκεκριμένες συνθήκες του φυσικού περιβάλλοντος.
4. Άλλες ουσίες: δεν έχουν καθορισμένες TLV γιατί δεν θεωρούνται ρυπαντές.

Η ENNOIA BLV (Biological Limit Value) ή BEI (Biological Exposure Indices) → SOS

BLV: όρια συγκέντρωσης διαφόρων ουσιών (ή μεταβολιτών τους) στα διάφορα βιολογικά υλικά, κάτω από τα οποία δεν βλάπτεται η υγεία, ή δεν επηρεάζεται η ευεξία των εργαζομένων.

BEI: Βιολογικοί δείκτες έκθεσης: (τιμές αναφοράς για την εκτίμηση πιθανών κινδύνων στη βιομηχανία), τιμές παραμέτρων που αναμένεται να παρατηρηθούν σε

βιολογικά δείγματα υγιών εργαζομένων που εκτίθενται σε μια τοξική ουσία σε αντιστοιχία με τις TLV συγκεντρώσεις στο x_i .

Εξαιρέση: Όταν TLV καθορίζεται με βάση την παρεμπόδιση πρόκλησης μη συστηματικής βλάβης, ΒΕΙ καθορίζει τη δόση που προσλαμβάνει άτομο μέσω αναπνευστικού.

Με ΒΕΙ δεν γίνεται διάκριση μεταξύ επικίνδυνης και ασφαλούς για την υγεία, συγκέντρωσης. Αφορούν 8ωρο εργάσιμης ημέρας ή 40 h/clod.

Για να καθοριστεί BLV (ΒΕΙ) για μια ουσία πρέπει αυτή:

- 1) Να εμφανίζεται η ίδια (ή μεταβολίτης της) σε προσιτό βιολογικό υλικό ή
- 2) Να εμφανίζεται η ίδια στον εκπνεόμενο αέρα ή
- 3) Να προκαλεί μεταβολή στη δομή ή στη συγκέντρωση μιας προσιτής βιολογικής ουσίας ή
- 4) Να προκαλεί μεταβολή στη δραστικότητα ζωτικής σημασίας ενζύμου ή
- 5) Να προκαλεί διαταραχή σε φυσιολογικές λειτουργίες που μπορούν να μετρηθούν

Δεν μπορεί να καθιερωθεί BLV για ουσία η οποία:

- 1) Αποτελεί φυσιολογικό συστατικό του οργανισμού π.χ. χλωριούχα
- 2) Μεταβολίζεται προς φυσιολογικό συστατικό του οργανισμού
- 3) Έχει τοπική ερεθιστική δράση
- 4) Είναι αλλεργιογόνος

Άλλοι περιορισμοί:

- 1) Μόνο για ουσίες των οποίων η κινητική και τοξική δράση είναι γνωστή
- 2) Δεν εκτιμώνται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τοξικών παραγόντων, ούτε διαφορές στην κινητική τους από άτομο σε άτομο
- 3) Δεν προσδιορίζουν τοξική ουσία στο σημείο της δράσης τους αλλά σε κάποιο προσιτό βιολογικό υλικό
- 4) Μέτρηση στο τέλος εργάσιμης μέρας ή στο τέλος εργάσιμης βδομάδας
- 5) Αποφυγή κάθε εξωγενούς ρύπανσης

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΛΕΓΧΩΝ

- 1) Βιολογικός έλεγχος: συμπληρωματικός του ελέγχου χώρου εργασίας. Κύρια αίτια διαφορών μεταξύ των δύο ελέγχων είναι:
 - Κατάσταση υγείας εργαζομένων ή φυσική κατάσταση
 - Παράμετροι που αφορούν την έκθεση
 - Περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - Ατομικές συνήθειες
 - Μεθοδολογικοί παράγοντες

- 2) Βιολογικά υλικά (ούρα, εκπνεόμενος αέρας, αίμα):
 - Ούρα: όσο το δυνατό μεγαλύτερος όγκος. Εκτίμησης άμεσα εξαρτώμενη από τις διακυμάνσεις της ποσότητας ούρων.
 - Εκπνεόμενος αέρας: μεγάλες μεταβολές. Απαραίτητη η μέτρηση του τελοεκπνευστικού ή μικτού εκπνεόμενου όγκου αέρος. Μετά την έκθεση η συγκέντρωση στο μικτό εκπνεόμενο αέρα είναι ίση με τα 2/3 της συγκέντρωσης της ίδιας ουσίας στον τελοεκπνευστικό όγκο.

Κατά τη {

Διάρκεια έκθεσης Στελοεκπνευστικού < Μικτού εκπνεόμενου.

 - Αίμα: εξαρτάται αν πρόκειται για ολικό αίμα, πλάσμα, ορό, ή ερυθροαιμοσφαίρια. Η σύνδεση της ουσίας με πρωτεΐνες πρέπει να είναι εκ των προτέρων γνωστή. Πτητικές ουσίες: συνυπολογισμός της διαφοράς συγκέντρωσης της ουσίας στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα. ΒΕΙs στο φλεβικό.
- 3) Χρόνος λήψεως δειγμάτων:
 - Για ουσίες με μικρό χρόνο ημιζωής (<5 h) εντός του προβλεπόμενου για την ουσία χρόνου.
 - Για ουσίες με μεγάλο χρόνο ημιζωής και δυνατότητα άθροισης , αδιάφορη η χρονική στιγμή.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ

ΓΕΝΙΚΗΣ	ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ
Όλες οι ουσίες	Ουσίες εργασιακού χώρου
Τοξικότητα	Επικινδυνότητα
Έκθεση:οξεία, χρόνια	Έκθεση κυρίως χρόνια
Οδός εισόδου	Οδός εισόδου

ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑ: καθορίζονται και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες θα χρησιμοποιηθεί η ουσία (διαφορά με τοξικότητα).

(πιθανότητα η τ.ο. να εκδηλώσει βλαπτικότητα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες).

Βλαπτικότητα: η ικανότητα του φυσικού ή χημικού παράγοντα πρόκλησης βλάβης ή θανάτου.

Επικινδυνότητα: πιθανότητα ο παράγοντας να εκδηλώσει βλαπτικότητα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες.

BENZINΗ-ΠΕΤΡΕΛΑΙΟ (C₆H₆, τολουόλιο, ξυλόλιο, στυρόλιο)

Κλάσματα από την απόσταξη του αργού πετρελαίου.

Μίγματα αλειφατικών και αρωματικών Η/С.

Τοξική δράση:

Απορρόφηση από όλες τις οδούς.

Οι πιο τοξικοί είναι οι κυκλικοί (C_6H_6).

Βενζίνη με διάφορες περιεκτικότητες σε C_6H_6 .

Οξεία δηλητηρίαση:

Καταστολή ΚΝΣ

Χρόνια δηλητηρίαση:

Απλασία του μυελού των οστών

Αναιμία

Νέκρωση ή λιπώδης εκφύλιση καρδιάς, ήπατος

Όριο βενζολίου στο χώρο εργασίας

Κλινική εικόνα:**Οξεία δηλητηρίαση:**

Ναυτία, εμετός, βήχας, βρογχική υπερέκκριση, πνευμονικό οίδημα, βρογχοπνευμονία από εισρόφηση (λόγω της μεγάλης επιφανειακής τους τάσης).

Συμπτώματα από το ΚΝΣ, απώλεια αισθήσεων.

Βλάβες από το ήπαρ και τους νεφρούς.

Εκ της καρδιάς κοιλιακή αρρυθμία.

Χρόνια δηλητηρίαση:

Απώλεια όρεξης, αναιμία, απλασία του μυελού, λευχαιμία, σε εργάτες με χρόνια έκθεση.

Θεραπεία:

Ο εμετός και η πλύση στομάχου, αντενδείκνυνται (εισρόφηση).

Ο εμετός και η πλύση επιβάλλονται στα παιδιά αν ληφθεί ποσότητα πετρελαιοειδούς.

Χορήγηση παραφινέλαιου (επιβράδυνση απορρόφησης), αλατούχα καθαρτικά.

Τεχνητή αναπνοή, χορήγηση οξυγόνου για τη βρογχοπνευμονία.

Αντιμετώπιση αναιμίας με μεταγγίσεις.

ΜΕ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗ ΚΥΡΙΩΣ ΔΡΑΣΗ (NH₃, SO₂, νιτρώδεις ατμοί, Cl₂, COCl₂=φωσγένιο, F₂)

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η δράση τους εξαρτάται από την υδατοδιαλυτότητα του αερίου.

Υδατοδιαλυτά αέρια (NH₃, SO₂) δρουν κυρίως σε οφθαλμούς και ανώτερες αναπνευστικές οδούς (ερεθισμός ρινός και φάρυγγα).

Επιπεφυκίτιδα

Εξέλκωση κερατοειδούς

Θόλωση

Μικρή ποσότητα: Δακρύρροια

Σιελόρροια

Βήχας

Δύσπνοια από σπασμό, γλωττίδα

Άτομα με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα

Ασθματικοί

Μέτριας υδατοδιαλυτότητας (Cl₂) δρουν λιγότερο σε οφθαλμούς και ανώτερες αναπνευστικές οδούς και περισσότερο σε κατώτερες αναπνευστικές οδούς με

καταστροφή αναπνευστικού επιθηλίου και κυψελιδικών μεμβρανών (παράλυση κέντρου προμήκους).

ΠΡΟΣΟΧΗ! Καθυστέρηση εκδήλωσης των συμπτωμάτων μέχρι και 24 ώρες.

Ελάχιστη υδατοδιαλυτότητα NO_2 , NO , COCl_2 , δρουν κυρίως σε κατώτερες αναπνευστικές οδούς. \curvearrowright Καρκινογόνα

Θεραπεία: δηλητηρίασης αερίων με ερεθιστική δράση.

Αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος

Αναγκαστική διούρηση

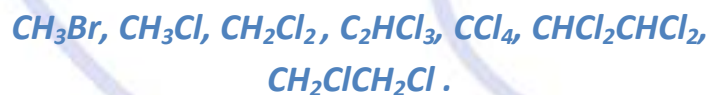
Τεχνητή αναπνοή, O_2 όχι υπό πίεση αντιμετώπιση πνευμονικής

Αποκατάσταση ηρεμίας

} βλάβης (ανάπτυξη ινώδους ιστού)

Βρογχοσπασμός

κορτικοστεροειδή



ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Υγρά λίαν πτητικά

Χρήσεις ως δ/τες, ψυκτικό υγρό, ως παρασιτοκτόνα, στους πυροσβεστήρες, ως προωθητικά σε θερολύματα

Απορρόφηση δια όλων των οδών:

Διευκόλυνση απορρόφησης παρουσία λιπών-αλκοολών.

Απαραίτητη τήρηση των TLV.

Κατανομή σε λιπώδη ιστό. Εντόπιση στο ήπαρ.

Τοξική δράση: εκφυλιστικές αλλοιώσεις σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, νεφροτοξικά, ηπατοτοξικά.

Κλινική εικόνα: καταστολή ΚΝΣ, κώμα, ανουρία, ίκτερος, πνευμονικό οίδημα.

SOCI2 → ερεθισμός, βλεννογόνο τραχείας, βρόγχων, πνευμονικών κυψελίδων.

Πρόγνωση: όλα εξαρτώνται από την αποκατάσταση της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

Θεραπεία: Τεχνητή αναπνοή

Χορήγηση οξυγόνου

Υποστήριξη νεφρικής- ηπατικής ανεπάρκειας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α'

ΑΕΡΙΑ ΤΟΞΙΚΑ ΜΕ ΑΣΦΥΞΙΟΓΟΝΟ

ΚΥΡΙΩΣ ΔΡΑΣΗ

Επικίνδυνα: CH_4 , CO_2 , CO , H_2S , HCN / άλατα.

-Μόνο όταν βρίσκονται σε συγκεντρώσεις ικανές να μειώσουν τη μερική πίεση του O_2 .

-Όταν ο μηχανισμός δράσης τους έχει αποτέλεσμα την έλλειψη O_2 ή την έλλειψη δυνατότητας χρησιμοποίησης του O_2 από τους ιστούς.

1. ΜΕΘΑΝΙΟ (CH₄)

Χαμηλή τοξικότητα, ελαφρά ναρκωτική ενέργεια. Απαιτείται 90% για θάνατο από παράλυση του κέντρου αναπνοής.

Τοξική δράση: απλό ασφυξιογόνο, στα δέρμα βλάβες από ψύχος.

TLV-TWA: 1000 ppm

Θεραπεία: απομάκρυνση από ρυπασμένο περιβάλλον, τεχνητή αναπνοή, απόπλυση δέρματος με άφθονο νερό, τυλίγεται σε κουβέρτες για πρόληψη υποθερμίας.

Πρόληψη: πιθανοί χώροι δηλητηρίασης να αερίζονται καλά και να προσδιορίζεται με ακρίβεια η περιεκτικότητα σε O₂. Εργαζόμενοι εφοδιασμένοι με μονωτικά γάντια. Σε πυρκαγιά διακόπτεται η παροχή CH₄ και κατασβήνεται με CO₂.

2. ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ (CO₂)

τοξική δράση CO₂ < 7% ⇒ σύγχυση, απώλεια μνήμης

κλινική δράση CO₂ < 5% ⇒ επικίνδυνες για τη ζωή

Προϊόν τέλειας καύσης C, συστατικό ατμοσφαιρικού αέρα 0,03 - 0,04%, από το έδαφος σε ηφαιστιογενείς περιοχές, κύριο συστατικό φυσικών ανθρακικών ορυκτών, σε κλειστούς χώρους, κατά τη ζύμωση γλεύκους (κρασί).

Δηλητηριάσεις: σε εργάτες επισκευής και συντήρησης φρεατίων, παρασκευής ζύθου, αεριούχων ποτών, αποθήκες γλεύκους.

Τοξική δράση: τοπική ερεθιστική στο δέρμα και τους βλεννογόνους, συστηματική εξ'απορροφήσεως, βλάβη κερατοειδούς, εγκαύματα δέρματος λόγω ψύχους.

Συστηματικά σε μικρές συγκεντρώσεις, διεγείρει το κέντρο αναπνοής, σε μεγάλες το καταστέλλει.

(Δεν δεσμεύεται από την αιμοσφαιρίνη του αίματος)

Αύξηση πίεσης αίματος ⇒ βραδυκαρδία

TLV-TWA: 5000 ppm.

Κλινική εικόνα: δηλητηρίαση οξεία ή χρόνια

Α)Οξεία: 10-12,5%, δύσπνοια, άγχος, αίσθημα πίεσης, δυσχερής αναπνοή

15%, πιο έντονα

4-5%, όχι περισσότερο από 9-10'

20-30%, σπασμοί πριν την οριστική απώλεια των αισθήσεων

40%, θάνατος λόγω παράλυσης κέντρου αναπνοής

Β)Χρόνια: μεταβολές στις ψυχοκινητικές λειτουργίες, ευερεθιστότητα, αύξηση ρυθμού αναπνοής, κεφαλαλγία, μεταβολικό stress.

Θεραπεία: απομάκρυνση, τεχνητή αναπνοή, χορήγηση O₂, απόπλυση δέρματος ή οφθαλμών (αποστειρωμένες στεγνές γάζες).

Πρόληψη: πιθανοί χώροι δηλητηρίασης να αερίζονται καλά. Εργαζόμενοι που χρησιμοποιούν ξηρό πάγο μονωτικό για κρύα γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και γυαλιά.

Άτομα με επιληψία, γλαύκωμα, ενδοκρινικές διαταραχές, έλκος, πνευμονοπάθειες, καρδιακά προβλήματα, άνω των 65 όχι σε τέτοιες εργασίες.

Νεκροτομικά ευρήματα: ασφυκτικά φαινόμενα (κυάνωση προσώπου, κηλίδες), εγκεφαλικό οίδημα, συμφόρηση, κυανή χροιά σπλάχνων.

ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ

Παράγεται κατά την ατελή καύση του άνθρακα (π.χ. σε κλειστό χώρο). Εκλύεται από φιάλες που περιέχουν κηροσίνη, προπάνιο, βουτάνιο (για φορητές συσκευές θέρμανσης ή μαγειρέματος). Κίνδυνος παραγωγής όταν η φωτιά έρχεται σε επαφή με ψυχρή επιφάνεια από μηχανές εσωτερικής καύσεως. Χρησιμοποιείται στη χημική βιομηχανία ως αναγωγικός παράγοντας και ως συστατικό πολλών καύσιμων μιγμάτων.

Στη φύση: χημικός ρυπαντής του περιβάλλοντος

A) στην κατώτερη ατμόσφαιρα από φυσικές πηγές(πυρκαγιές δασών, ηφαιστειακά αέρια,

ηλεκτρικές εκκενώσεις) και από ανθρώπινες δραστηριότητες (20% από βιομηχανία και

καύση απορριμμάτων και 60% από ατελή καύση βενζίνης από μηχανές αυτοκινήτων)

B) 1. διάχυσή του σε ανώτερα στρώματα της ατμόσφαιρας, μετατρέπεται φωτοχημικά σε

CO₂

2. ωκεανοί, ρόλος δεξαμενής CO

3. μικροοργανισμοί το μεταβολίζουν προς CO₂

4. με τη βροχή διοχετεύεται σε ποταμούς, λίμνες

αιτία δηλητηριάσεων:

είναι το «τέλειο ασφυξιογόνο». Ατυχήματα στο σπίτι με κακή χρήση ή εγκατάσταση θερμάνσεων, παλιότερα με διαφυγή φωταερίου. Οδηγοί που κοιμούνται στο αυτοκίνητο με τη μηχανή αναμμένη ή σε κλειστό γκαράζ με αναμμένη μηχανή (περιπτώσεις αυτοκτονίας)

τοξικοκινητική:

α) **απορρόφηση** μόνο από τους πνεύμονες, διαχέεται από τις κυψελίδες, περνά στην κυκλοφορία, συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη εκδιώκοντας O₂ και σχηματίζοντας ανθρακυλαιμοσφαιρίνη HbCO

παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη CO και τον σχηματισμό HbCO

- ✘ Συγκέντρωση του CO στον εισπνεόμενο αέρα
- ✘ Διάρκεια έκθεσης
- ✘ Συγκέντρωση της HbCO πριν την έκθεση
- ✘ Ρυθμός αερισμού πνευμόνων

Η μερική πίεση του O₂ στα τριχοειδή των πνευμόνων αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης με CO.

β) απέκκριση:

φυσιολογικά μεγαλύτερο ποσοστό απεκκρίνεται χωρίς βιομετατροπή με ενεργό εισπνοή, λιγότερο από 1% οξειδώνεται προς CO₂.

Χρόνος ημιζωής: Σε ηρεμία στο επίπεδο της θάλασσας είναι 4-5 ώρες. Αν το άτομο προσλαμβάνει περισσότερο αέρα ή αέρα αυξημένης περιεκτικότητας σε O₂ αυτά έχουν ως αποτέλεσμα να μειώνεται ο χρόνος ημιζωής του CO σε 80 min. Αν η χορήγηση του O₂ γίνεται υπό πίεση 3 atm τότε ο χρόνος μειώνεται στα 25 min.

Η απέκκριση CO είναι τόσο ταχύτερη όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της HbCO, λόγω της διαφοράς μερικής πίεσης του CO στο αίμα και στον κυψελιδικό αέρα.

γ) ενδογενής παραγωγή CO στον οργανισμό

Από φυσιολογικό καταβολισμό αιμοσφαιρινών και άλλων χρωστικών της αίμης. Παραγωγή μεγαλύτερη από άτομα με αιμολυτικές νόσους (4-6% HbCO), τραύματα, εγκαύματα, επεμβάσεις.

Τοξική δράση:

Θάνατος από υποξία λόγω αναστρέψιμης σύνδεσης με αιμοσφαιρίνη.

Ισχύει: $\frac{\% \text{HbCO}}{\% \text{HbO}_2} \dots\dots\dots M \frac{P_{\text{CO}}}{P_{\text{O}_2}}$ M= σταθερά χημικής συγγένειας CO με Hb

Η τάση του να συνδέεται με την Hb είναι 200-250 φορές μεγαλύτερη από αυτήν του O₂

Επιπλέον παρουσία CO στο μόριο της αίμης προκαλεί αλλοστερία, μετατροπή των θέσεων που είναι συνδεδεμένες με O₂, με αποτέλεσμα αυτό να μην απελευθερώνεται με την ίδια ευκολία. Έτσι προκάλείται μεγαλύτερη έλλειψη O₂.

Άλλοι μηχανισμοί σε κυτταρικό επίπεδο:

- i. Μυοσφαιρίνη (διευκολύνει τη διάχυση O₂ στο κυτταρόπλασμα και τη μεταφορά του στο μιτοχόνδριο). Η χημική συγγένεια CO προς αιμοσφαιρίνη είναι 20 φορές μεγαλύτερη από O₂
- ii. Διοξυγονάση τρυπτοφάνης
Σύστημα οξειδάσης κυτοχρώματος (α + α₃, P450)..... διακοπή αναπνευστικής αλύσου και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Όμως το O₂ έχει μεγαλύτερη συγγένεια με το σύστημα

Μηχανισμοί μετά από χρόνια έκθεση (βαρείς καπνιστές, εργαζόμενοι σε χώρους που παράγεται CO)

A) αύξηση ταχύτητας ροής αίματος

B) αύξηση ρυθμού και όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων

Οξεία δηλητηρίαση

Ιστοί πιο ευαίσθητοι στην έλλειψη O₂ είναι το ΚΝΣ και το μυοκάρδιο. Συνήθως στους επιζώντες προκαλούνται μόνιμες βλάβες στο ΚΝΣ ενώ αιτία θανάτου είναι βλάβες στο μυοκάρδιο.

Όταν HbCO υπερβαίνει το 50% απειλείται η ζωή. Με 70-80% το αποτέλεσμα είναι σίγουρα θανατηφόρο.

Απαιτείται ταχεία αντιμετώπιση ενώ τα εργαστηριακά αποτελέσματα καθυστερούν και δεν υπάρχουν κλινικά χαρακτηριστικά συμπτώματα για να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση. Η HbCO έχει έντονο ρόδινο χρώμα.....χαρακτηριστική χροιά στους βλεννογόνους και στα νύχια σε επίπεδα 30^ο.

Πρόγνωση:

Είναι δύσκολη καθώς πλήττονται ζωτικά όργανα και ζωτικές λειτουργίες ενώ εξαρτάται από πολλούς ατομικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι οι εξής:

- ❖ Ηλικία
- ❖ Κατάσταση υγείας
- ❖ Διάρκεια και βαθμός έκθεσης
- ❖ Χρόνος που μεσολαβεί από την έκθεση μέχρι την θεραπευτική αγωγή
- ❖ Διάρκεια κώματος (<48 h)
- ❖ Διάρκεια συμπτωμάτων ΚΝΣ

Αξίζει να σημειωθεί πως βλάβες στη φαιά ουσία έχουν καλύτερη πρόγνωση παρά στη λευκή.

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

- ❖ Άμεση χορήγηση O₂
- ❖ Απόλυτη ακινησία (λιγότερη κατανάλωση O₂)
- ❖ Καθαρισμός στοματορινικής κοιλότητας από εμέσματα
- ❖ Τεχνητή αναπνοή (αν είναι απαραίτητη)

ΧΡΟΝΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ CO

❖ Ατμόσφαιρα

Δημιουργία κατάστασης συνεχούς υποξίας σε διάφορα συστήματα του οργανισμού. Συγκέντρωση CO των αστικών περιοχών εξαρτάται από:

- Αριθμό κυκλοφορούντων αυτοκινήτων
 - Χαρακτηριστικά κινητήρων των οχημάτων
 - Ταχύτητα που αναπτύσσουν
 - Μετεωρολογικές συνθήκες
 - Δόμηση (ψηλά κτίρια) και γεωγραφία της περιοχής
- Συνιστάται η συγκέντρωση CO να δημιουργεί μέχρι 2.5-5% HbCO

❖ Κάπνισμα

Εξαρτάται από τον τρόπο καπνίσματος (ρυθμός και βαθμός εισπνοής). CO στο τσιγάρο 4.5%. Χρόνος που απαιτείται για να απομακρυνθεί η μισή ποσότητα 291'. Κατακρατείται από τους πνεύμονες το 54% του CO → HbCO 5-6% για 1 πακέτο / ημέρα και 15-17% για βαρείς καπνιστές. Τσιγάρα με χαμηλή περιεκτικότητα ε νικοτίνη → χαμηλή HbCO. Καπνιστές που κάνουν χειρονακτική εργασία → χαμηλότερη HbCO από καπνιστές.

Βλάβες: Αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις, πτώση τιμών HDL, αύξηση λιπιδίων και χοληστερόλης του ορού, μείωση διαθέσιμου O₂ στο μυοκάρδιο, αύξηση

καρδιακού έργου λόγω παρουσίας νικοτίνης. Επεμβαίνουν βέβαια και άλλοι παράγοντες π.χ. γενετικοί, διαίτα κ.τ.λ.. Το κάπνισμα μειώνει την απόδοση στην εργασία και η μείωση αυτή είναι ανάλογη των επιπέδων της HbCO.

❖ Επαγγελματική έκθεση

Οδηγοί ταξί, τροχονόμοι, πυροσβέστες, προσωπικό κλειστών χώρων στάθμευσης, μεταλλουργία, χημικές βιομηχανίες, υπάλληλοι διοδίων. Πυροσβέστες κατά την κατάσβεση μιας πυρκαγιάς : HbCO 10%. Εργάτες σε βιομηχανίες χρωμάτων που χρησιμοποιούν διχλωρομεθάνιο : HbCO 10%. Ο χρόνος ημιζωής CO που δημιουργείται από την έκθεση σε διχλωρομεθάνιο διπλάσιος από τον κανονικό γιατί CO απελευθερώνεται σταδιακά (24 h). Η παρουσία μεθανόλης την αυξάνει ακόμα περισσότερο.

Πρόληψη: CO πάντα στα επιτρεπόμενα όρια, συστήματα εξαερισμού και μάσκες οξυγόνου.

Ιατροδικαστική έρευνα: Καθορίζεται η ακριβής πηγή του CO, μετράται η συγκέντρωσή του στον χώρο.

Νεκραγία: Ρόδινη χροιά και φυσαλίδες με ορώδες υγρό (δέρμα) → άμεσος θάνατος.

Νεκροτομή: Εγκέφαλος συμπεφορημένος και οιδηματώδης, αιμορραγίες. Αν ο θάνατος δεν επέλθει αμέσως οι βλάβες είναι χαρακτηριστικές της ανοξίας που προηγήθηκε.

Πνευμονικό οίδημα: Αποδίδεται σε συνδυασμό της παρατεταμένης υποξίας και της τοξικής δράσης του CO που μεταβάλλει τη διαπερατότητα των τριχοειδών.

ΥΔΡΟΘΕΙΟ (H₂S)

Χαρακτηριστική οσμή «κλούβιων αυγών». Συνεχής έκθεση → εξοικείωση νεφρικής λειτουργίας → κίνδυνος δηλητηρίασης σε απότομη αύξηση. Στην ατμόσφαιρα οξειδώνεται εύκολα, όχι ελεύθερο για μεγάλα διαστήματα. Το υδροθειούχο ύδωρ έχει ασθενώς όξινες ιδιότητες. Στο φως διασπάται βραδέως αποβάλλοντας θείο. Εξαιρετικά εύφλεκτο, κυανή φλόγα, παράγεται H₂O + SO₂. Αντιδρά με κίνδυνο έκρηξης με ισχυρά οξειδωτικά (σπουδαίο αναγωγικό). Κύκλος θείου στο περιβάλλον. Αποικοδόμηση θειούχων οργανικών ενώσεων. Βρίσκεται σε θερμές πηγές και αέρια ηφαιστειών.

Χρησιμοποιείται: Αναλυτικό εργαστήριο, βιομηχανίες (ελαστικών, σύνθεσης χημικών ουσιών, μεταλλουργία, παρασιτοκτόνα), παραγωγή βαρέος ύδατος στους πυρηνικούς αντιδραστήρες.

Αίτια δηλητηριάσεων: Τυχαίες, επαγγελματικές, συχνά θανατηφόρες σε ελλιπώς αεριζόμενους χώρους. Π.χ. ανακίνηση λυμάτων σε υπόγειες δεξαμενές, προσθήκη H₂SO₄ στις αποχετεύσεις, μεταφορά H₂S με βυτιοφόρα, γυναίκες ή κομμωτές που χρησιμοποιούν θειογλυκολικό οξύ (διασπάται προς H₂S) για ψυχρή βοστρύχωση.

Τοξικοκινητική: Απορρόφηση από πνεύμονα → κατανέμεται ταχέως στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στους νεφρούς, στο πάγκρεας και σε μικρό ποσοστό στο λεπτό έντερο. Απεκκρίνεται: 1. από τους νεφρούς υπό την μορφή γλυκουρονιδίων 2. μεθυλίωση 3. σύνδεση με μεταλλοπρωτεΐνες (π.χ. οξειδάση του κυτοχρώματος) - ευθύνεται για την τοξικότητά του. Δεν συσσωρεύεται στον οργανισμό.

Έχει τοπική δράση και συστηματική:

- Τοπική: Σε δέρμα και βλεννογόνους, κυρίως σε επιπεφυκότες και αναπνευστικό. Η αντίδρασή του με αλκάλια των ιστών συνεπάγεται την παραγωγή θειούχων ενώσεων με τοπική καυστική δράση. Επαφή με το δέρμα οδηγεί σε έγκαυμα από το ψύχος.
- Συστηματική: Καταστολή Κ.Ν.Σ., παράλυση στο κέντρο του προμήκη. Δεσμεύει Fe κυτοχρωμικής οξειδάσης, συσώρευση γαλακτικού οξέως, μεταβολική οξέωση. HS⁻ σχηματίζει σταθερές ενώσεις μ ουσίες τύπου αίμης. TLV – TWA = 10ppm.

Κλινική εικόνα: Υπεροξεία ή κεραυνοβόλος, οξεία, υποξεία, χρόνια

- Υπεροξεία: Ταχύτατη εξέλιξη και θορυβώδης. Έντονη δύσπνοια, ωχρότητα του προσώπου, απώλεια συνειδήσεως, κραυγή, οπισθότονος, άπνοια, ανοξικοί σπασμοί. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης παραμένουν άλγη στο επιγάστριο, οίδημα των πνευμόνων (παροδικά) και μόνιμες νευρολογικές βλάβες.
- Οξεία + Υποξεία: Έντονος ερεθισμός επιπεφυκώτων και κερατοειδούς, άλγος, δακρύρροια, φωτοφοβία, συμπτώματα αναπνευστικού (επίμονος βήχας, βλενώδης απόχρεμψη), πνευμονικό οίδημα. Γ.Ε: σιελόρροια, στοματίτιδα, ναυτία, εμετός, διάρροια. Κ.Ν.Σ.: διέγερση → καταστολή (κεφαλαλγία, αμνησία, παραλήρημα). Κυκλοφορία: αρρυθμία, ισχαιμία, έμφραγμα. Νεφροί: λευκωματουρία, κυλινδρουρία.
- Χρόνια: Δεν υφίσταται εθισμός αλλά δημιουργείται υπερευαισθησία. Ανευρίσκονται: Μείωση πολυμορφοπύρηνων λεμφοκυττάρων, αύξηση λεμφοκυττάρων. Αιματοουρία, πρωτεϊνουρία. Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας.

Πρόληψη:

Γενικά μέτρα: Εργασίες που εκλύουν υδρόθειο σε κλειστό σύστημα με καλό αερισμό.

Ατομικά μέτρα: Μάσκες, γάντια, γυαλιά, μέτρηση της συγκέντρωσης H₂S με ειδικούς δείκτες.

Θεραπεία:

- Οξεία:
 - Απομάκρυνση
 - Χορήγηση O₂ και διενέργεια τεχνητής αναπνοής
 - Χορήγηση νιτρώδους αμυλίου ή νιτρώδους νατρίου (μετατρέπουν αιμοσφαιρίνη σε μεθαιμοσφαιρίνη που δεσμεύει H₂S)
 - Αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος
 - Διατήρηση κλινήρους του ασθενούς για 3-4 ημέρες
- Χρόνια: Απομάκρυνση. Σε περίπτωση εγκαύματος από ψύχος αποπλένεται το δέρμα με άφθονο νερό.

ΥΔΡΟΚΥΑΝΙΟ ΚΑΙ ΑΛΑΤΑ ΤΟΥ ΚΥΑΝΙΟΥ

Αέριο με οσμή πικραμύγδαλων.

Παράγεται:

1. Από αμμωνία και μεθάνιο
2. Με διάσπαση φορμομιδίου
3. Με επίδραση οξέων σε κυανιούχα άλατα
4. Με επίδραση καίόμενου C (κωκ) σε ανθρακικό νάτριο
5. Ανόργανα άλατα του κυανίου σε υψηλή θερμοκρασία οξειδώνονται προς κυανικά τα οποία αντιδρούν με CO₂ και μετατρέπονται σε ανθρακικά που στερούνται τοξικότητας και ελευθερώνεται υδροκυάνιο.
6. Με απλή διάλυση κυανιούχων στο νερό
7. Με καύση φυσικών προϊόντων (μαλλιού, μεταξιού)

Χρήσεις: Σύνθεση και επεξεργασία μετάλλων, παραγωγή χαρτιού, βιομηχανία τσιμέντων, βιομηχανία δέρματος, τυπογραφία, παραγωγή χρωμάτων, καπνιστικά εντομοκτόνων, παράνομη σύνθεση φαινκυκλιδίνης.

Αίτια δηλητηριάσεων:

- Τυχαίες (λήψη οξέος ή αλάτων του, φυτικών ουσιών που δίνουν HCN στον οργανισμό)
- Αυτοκτονία
- Εγκληματικοί σκοποί

Τοξικοκινητική: Απορροφάται ταχύτατα από όλες σχεδόν τις οδούς, ιδιαίτερα τους πνεύμονες. Από το δέρμα περιορισμένη απορρόφηση. Κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα (περιορισμός της τοξικότητάς τους αφού εμποδίζεται η διάχυση προς τους ιστούς).

Τρόπος δράσης (ιδιαίτερα στο νευρικό κύτταρο + αίμα)

Αδρανοποιεί μεταλλικά ιόντα καθοριστικής σημασίας ενζυμικών μηχανισμών π.χ. σύστημα κυτοχρωμικής οξειδάσης (σύνδεση κυανιούχων με Fe της αίμης του συμπλόκου κυτοχρώματος α₃). Αναστέλλεται το τελικό στάδιο της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, παρεμποδίζεται ο αερόβιος μεταβολισμός → συσσώρευση γαλακτικού οξέος. Θάνατος κυττάρου από ανοξία. Επηρεάζει επίσης 12 άλλα ενζυμικά συστήματα. Δρα κυρίως στο Fe

της μεθαιμοσφαιρίνης παρά της οξυαιμοσφαιρίνης ή της αιμοσφαιρίνης. Βιομετατροπή των κυανιούχων σε θειοκυανιούχα με τα ένζυμα β-μερκαπτο-πυροσταφυλική-κυανο-σουλφο-τρανσεράση → αποτοξίνωση. Συνδέονται ακόμα με την κυστίνη → αποβολή από τους νεφρούς (σημαντικός αποτοξινωτικός μηχανισμός. Χημική συγγένεια με ιόν Co . Ενώνονται με υδροξυκοβαλαμίνη → κυανοκοβαλαμίνη (αποβάλλεται στα ούρα + χολή)

Τοξικότητα: Τοξικά είναι τα κυανιούχα άλατα, τα αλογονωμένα παράγωγα HCN, τα νιτρίλια (βραδύτερη εμφάνιση συμπτωμάτων), τα ακετονιτρίλια (λιγότερα τοξικά, προσβάλλουν εκλεκτικά τον θυρεοειδή).

Τοξική δράση:

- Τοπική: Δέρμα: αιμωδία + αναισθησία
- Συστηματική: Κ.Ν.Σ.: παράλυση κέντρων προμήκη (αμέσως ή μετά από την διέγερσή τους, ελάττωση συγκέντρωσης GABA → σπασμοί. Καρδιαγγειακό: υπόταση, βραδυρρυθμίες, κοιλιακές αρρυθμίες, ασυστολία

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: Αίσθηση οσμής πικραμύγδαλων, κεφαλαλγία, σύσφιξη φάρυγγα, έκφραση τραγική και αγωνιώδεις. Αναπνοή επιταχύνεται και έπειτα δυσχεραίνεται. Εισπνοή σπασμωδική, διακεκομμένη. Εκπνοή βαθιά, αργή η οποία στο τέλος αναστέλλεται. Μυδρίαση, σύσφιξη γνάθων, απώλεια συνειδήσεως, ούρων, κοπράνων, σπασμοί, θάνατος σε 1-2'.
- Σε μικρές ποσότητες θάνατος καθυστερεί : 1^η περίοδος: δυσπνοική . 2^η περίοδος: σπασμοί, πτώση στο έδαφος, κραυγή. 3^η περίοδος : ασφυκτική παύση μετά από κάθε εισπνοή, κυάνωση προσώπου.

Εγκατάσταση κώματος = θετικό προγνωστικό σημείο. Αν δεν επέλθει θάνατος έχουμε πλήρη ανάνηψη.

- Χρόνια: Επαγγελματική έκθεση:
 - Αμβλυωπία καπνού (σκοτοδίνη, παροδική ωχρότητα αντικού δίσκου): χορήγηση B12
 - Κληρονομική οπτική ατροφία Leber: B12
 - Νιγηριανή τροφική αταξική νευροπάθεια, τμηματική απομυελίνωση → περιφερική νευροπάθεια, ατροφία οπτικού νεύρου, αταξία, κώφωση, γλωσσίτις, στοματίτις, δερματίτιδα.
 Εργαστηριακά ευρήματα:
 - Αύξηση συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος
 - Μεταβολική οξέωση
 - Ελάττωση όγκου παλμού
 - Αύξηση περιεκτικότητας φλεβικού αίματος σε O_2 → μείωση διαφοράς O_2 μεταξύ αρτηριακού – φλεβικού

Διάγνωση: Παρουσία λαμπερής ερυθρής χροιάς στο φλεβικό αίμα. Δύσκολα διαφοροδιάγνωση από σηψαιμία + δηλητηρίαση από ασφυξιογόνα αέρια

Πρόληψη: Αερισμός χώρων εργασίας, χρήση προσωπίδων με ηθμούς συγκράτησης τοξικών αερίων, ειδικές συσκευές επισήμανσης διαφυγής. Μέτρα προστασίας κατά την φύλαξη: Χρήση φωσφορικού οξέος ως σταθεροποιητή. Απόσταξη από ύδωρ + οξέα.

Θεραπεία:

1. Διά εισπνοής ή λήψη από το στόμα:

- Απομάκρυνση
- Χορήγηση νιτρώδους αμυλίου
- Τεχνητή αναπνοή + χορήγηση O₂ 100%
- Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας

Αντίδοτα:

- Συνδυασμός νιτρώδους (αιμοσφαιρίνη → μεθαιμοσφαιρίνη → δέσμευση CN⁻) + θειοθειικού νατρίου (CN⁻ → SEN⁻)
- Δκοβάλτιο EDTA (ανεπιθύμητες παρενέργειες)
- Υδροξυκοβαλαμίνη → CNκοβαλαμίνη → απέκκριση από νεφρούς

2. Σε επαφή με το δέρμα: Πλύση με διάλυμα 5% υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη) , μετά άφθονο νερό

Πρόγνωση: Γενικά αν περάσουν 4h η ανάνηψη είναι σχεδόν βέβαιη.

ΑΕΡΙΑ ΤΟΞΙΚΑ ΜΕ ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΗ ΚΥΡΙΩΣ ΔΡΑΣΗ

1.Αμμωνία (NH₃)

Δηκτική οσμή. Το NH₄OH αντιδρά βίαια με οξέα, διαβρωτικό

Χρήση: Βιομηχανία λιπασμάτων, παλαιότερα εισπνοή σε λιποθυμίες, φυσιολογικό συστατικό του οργανισμού (ούρα, στο έντερο από ουρία + αποσύνθεση λευκωμάτων).

Αίτια δηλητηριάσεων: Τυχαίες σε εργάτες βιομηχανιών, χημικών εργαστηρίων (θραύση φιαλών), εισπνοή της σε χώρους όπου παράγεται (παγοποιεία, χρωματουργία, ζαχαροπλαστεία), μεταφορά με βυτία.

Τοξικοκινητική: Εισπνεόμενη ή σε επαφή με το δέρμα αντιδρά με το ύδωρ → NH_4OH → ρευστοποίηση κυτταρικών μεμβρανών → εκθέτει ολοένα και περισσότερα κύτταρα στη δράση του. Στον οργανισμό μετατρέπεται σε ουρία. Διέγερση Κ.Ν.Σ. (προμήκη + νωτιαίο μυελό), εμφάνιση βραδυκαρδίας. Με αυξημένες δόσεις παράλυση Κ.Ν.Σ. , θάνατος λόγω ασφυξίας. Τοξικότητα εξαρτάται από πυκνότητα. Θάνατος σε 4'-5h.

Κλινική εικόνα: Συστηματική δράση από το στόμα δεν εκδηλώνεται (σχηματισμός ουρίας). Τοπική ερεθιστική:

- Δέρμα: έντονο άλγος, ερυθρότητα, χημικό έγκαυμα, έγκαυμα από ψύχος, θρόμβωση επιφανειακών αγγείων, ισχαιμία, νέκρωση
- Οφθαλμοί: βαρειά επιπεφυκίτιδα, κερατοειδίτιδα
- Εισπνοή: ερεθισμός επιπεφυκώτων, βλεννογόνου, στόματος και στομίων αεροφόρων οδών
- Βαρειά μορφή: εξελκώσεις βλεννογόνων, βρογχίτιδα, χημική πνευμονίτιδα, βλενοαιματηρή απόχρεμψη
- Θάνατος από: οίδημα γλωττίδας, πνευμονική συμφόρηση, λοβώδη πνευμονία

Πρόληψη: Αποφυγή επαφής με μάσκες O_2 , γυαλιά, ύδωρ για μάτια.. Βαλβίδες παροχής αμμωνίας ευκρινώς επισημασμένες. Κατά τη φύλαξη: μακριά από ισχυρά οξειδωτικά οξέα, χαμηλή θερμοκρασία, αερισμός. Διαρροή: εκκένωση χώρου, κλείσιμο παροχής , ψεκάσμος με νερό το οποίο μετά συλλέγεται. Αν το νερό καταλήξει στο έδαφος εξουδετερώνεται με αραιό H_2SO_4 .

Θεραπεία:

- Από το στόμα: αραιώση με νερό ή γάλα, γαστροοισοφαγοσκόπηση
- Επαφή με οφθαλμούς: πλύση με νερό + ορό, αποφυγή χρήσης αλοιφών (επιτείνουν απορρόφηση NH_4OH), χρήση κορτικοστεροειδών
- Εισπνοή: απομάκρυνση
- Δέρμα: πλύση 15' με νερό ή/και με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών

(αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος, οισοφαγικής στένωσης = ειδικά μέτρα)

Πρόγνωση: Αν επιβιώσει μετά από 48h → πλήρη ανάνηψη

2.Διοξείδιο του θείου (SO₂)

Χαρακτηριστική δηκτική οσμή. Από καύση S. Το υγρό προκαλεί ισχυρή ψύξη. Οξειδωτικό ή αναγωγικό.

Συναντάται: ηφαίστεια, ατμόσφαιρα πόλεων, ορυχεία, βιομηχανία χάρτου + ελαστικών, θαλάμους φωτογράφων

Χρήση: παρασκευή H₂SO₄, συντηρητικό τροφίμων, κρασιών και φαρμάκων, καπνιστικό εντομοκτόνο, ρυπαντής μη φωτοχημικού νέφους

Αίτια δηλητηριάσεων: ατυχήματα καπνιστικών εντομοκτόνων, όταν SO₂ χρησιμοποιείται ως συντηρητικό τροφών σε ασθενείς με άσθμα .

Τοξικοκινητική: Διά των πνευμόνων. Απορρόφηση εξαρτάται από σημείο εισόδου αναπνοής και ρυθμό αερισμού πνευμόνων (από το στόμα μεγαλύτερη παρά από μύτη)

10% προχωράει περαιτέρω στο αναπνευστικό δέντρο – 90% απορρόφηση στην ανώτερη αναπνευστική οδό. Με H₂O → H⁺ + HSO₃⁻ + SO₃⁻ . Τοξικά και το SO₂ και τα ιόντα.. Έντονος ερεθισμός στην ανώτερη αναπνευστική οδό και στους οφθαλμούς. Σύσπαση βρόγχων (επιδρά στο παρασυμπαθητικό). Ως συντηρητικό προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις. TLV-TWA 2ppm

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: βήχας, αίσθημα καύσου, δακρύρροια, ερεθισμός επιπεφυκότων, δυσκολία κατάποσης, στοματοφαρυγγικό ερύθημα
- Χρόνια: παιδιά με 1 έτος έκθεσης: μειωμένη αναπνευστική λειτουργία, επιρρέπεια στις λοιμώξεις του αναπνευστικού

Πρόληψη: προστατευτικός ρουχισμός, μάσκα, γυαλιά, γάντια, όχι φακούς επαφής

Θεραπεία: Τεχνητή αναπνοή, χορήγηση O₂, υποστηρικτική αγωγή πνευμονικού οιδήματος, τοπικό αερόλυμα διττανθρακικού νατρίου (ανακούφιση ερεθισμού). Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε οξεία πνευμονική βλάβη .

3.Νιτρώδεις ατμοί

Μείγμα οξειδίων κυρίως NO₂, N₂O₃ (3:7). Το NO₂ και το NO είναι κατεξοχήν τοξικά. Το N₂O δεν είναι τοξικό, χρήση ως αναισθητικό. Παρουσία υγρασίας NO → HNO₂ + HNO₃ . N₂O₃ διασπάται σε NO₂ + NO . Από κινητήρες εσωτερικής καύσης, θαλάμους καύσης βιομηχανιών, κεντρικές θερμάνσεις, καύση νιτροκυτταρίνης, πετρέλαιο Diesel, βενζίνη, τσιγάρα, καύση φωταερίου. Στον οργανισμό από L-αργινίνη μακροφάγων και ουδετερόφιλων, από ενδοθηλιακά και νευρικά. Ρόλος φυσιολογικός: χαλάρωση αγγείων, αναστολή συγκόλλησης και συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, συμμετοχή στους μηχανισμούς ρύθμισης και νευροδιαβίβασης.

Αίτια δηλητηριάσεων: τυχαίες στον επαγγελματικό χώρο, σε κατασβέσεις πυρκαγιών, εργοστάσια σύνθεσης χημικών, αγρότες από NO₂ από το silos

Τοξικοκινητική: Μέσω των πνευμόνων, μέσω του δέρματος: τετροξείδιο του N από καύσιμα πυραύλων. NO: σχηματίζεται νιτρόξυλοαιμοσφαιρίνη που μετατρέπεται σε μεθαιμοσφαιρίνη, NO⁻ , NO₃⁻ . Αποβάλλεται ως NO₃⁻ στα ούρα.

Δράση: Ήπια ερεθιστική στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς. Στις κατώτερες σχηματισμός HNO₃. Παρατεταμένη έκθεση → αναστρέψιμες μεταβολές στη δομή του κολλαγόνου και της ελασίνης των πνευμόνων, αυξημένη ευαισθησία στις αναπνευστικές λοιμώξεις, αγγειοδιαστολή και μέτρια μεθαιμοσφαιριναιμία.

Τοξική δράση: Οφείλεται σε υπεροξείδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, οξείδωση των κυτταρικών πρωτεϊνών και βιολογικών μορίων.

Καρκινογόνος δράση

Κλινική εικόνα: (3 φάσεις)

1^η: Ερεθισμός ανώτερων αναπνευστικών οδών στο θώρακα (βήχας, ερεθισμός φάρυγγα + επιπεφυκώτων, δύσπνοια, κεφαλαλγία, ίλιγγος, ναυτία, ρινίτιδα, απώλεια αισθήσεων,). Παρατεταμένη έκθεση → καστανή χρώση δοντιών + δέρματος.

2^η: Λανθάνουσα ασυμπτωματική 3-30h

3^η: Χαρακτήρα αποφρακτικής βρογχιολίτιδας: δύσπνοια, κυάνωση, βήχας, συριγμός κατά την αναπνοή. Χημική πνευμονίτιδα (κυψελίτιδα), πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS), μεθαιμοσφαιριναίμια, υπόταση, θάνατος λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Νόσος εργαζομένων στα silos (συμπτώματα γρίπης, ρίγη, πυρετός, βήχας, δύσπνοια.

Εργαστηριακά ευρήματα:

- Αύξηση ουδετερόφιλων, πολυμορφοπύρηνων
- Ελάττωση αναπνευστικής και ζωτικής χωρητικότητας + λειτουργικότητας υπολειπόμενης χωρητικότητας
- Υποξαιμία, υπερκαπνία, μεταβολική οξέωση
- Ακτινολογικά: εικόνα βρογχιολίτιδας ή πνευμονικού οιδήματος

Απαιτείται διαφοροδιάγνωση από άσθμα, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, λοιμώξεις αναπνευστικού.

Πρόληψη: Διαφώτιση εργαζομένων, ιατρική παρακολούθηση μετά από έκθεση λόγω αργής εκδήλωσης συμπτωμάτων.

Θεραπεία:

- Παροχή O₂
- Πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολάνη (μείωση φλεγμονώδους αντίδρασης στους πνεύμονες)
- Κορτικοστεροειδή
- Αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος
- Χορήγηση χημειοθεραπευτικών για βρογχοπνευμονία

- Χορήγηση κυανού μεθυλενίου για μεθαιμοσφαιραιμία
- Προσεκτική παρακολούθηση

Πρόγνωση: Δυσμενής σε πνευμονικό οίδημα

4.Χλώριο (Cl₂)

Δεν απαντά ελεύθερο, έχει ιδιάζουσα ερεθιστική οσμή. Διάλυση στο H₂O → χλωριούχο ύδωρ → HCl, HClO → HCl + O[•]. Ισχυρό οξειδωτικό μέσο, απολύμανση πόσιμου νερού, χλωρίωση ύδατος δεξαμενών, βιομηχανία χλωρασβεστίου, χλωρίωση H/C. Επικίνδυνο για περιβάλλον, ψάρια, θηλαστικά .

Αίτια δηλητηριάσεων: κατά την αποθήκευση ή μεταφορά του στο οικιακό περιβάλλον

Τοξική δράση: Εισπνοή, δηλητήριο πρωτοπλάσματος. Τοπική ερεθιστική δράση στους βλεννογόνους του αναπνευστικού. Λόγω υδατοδιαλυτότητας δράση στον επιπεφυκότα → διάλυση προς HCl + O[•] τα οποία αντιδρούν με δισουλφιδικές ομάδες των πρωτεϊνών και δισουλφιδικούς δεσμούς. Βλάβες επιθηλιακών κυττάρων κατώτερου αναπνευστικού (O[•]) → οξύ πνευμονικό οίδημα. Νερό χλωριωμένο με υψηλή περιεκτικότητα οργανικών ουσιών → σχηματισμός χλωραμινών → σε συσκευές αιμοκάθαρσης → μεθαιμοσφαιραιμία, αιμόλυση

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: πνευμονικό οίδημα, έντονη κυάνωση, ταχύπνοια, δύσπνοια, φλεγμονή επιπεφυκότων + βλεννογόνου, ισχυρός βήχας, επιγαστρικό άλγος, εγκαύματα από ψύχος, θάνατος λόγω παράλυσης κέντρων προμήκους
- Χρόνια: διαταραχές αναπνοής, συμπτώματα γ.ε (ελκωτική στοματίτιδα, καταστροφή – απόπτωση δοντιών), επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, εξελκώσεις ρινικού διαφράγματος

Πρόληψη: Προστατευτικός ρουχισμός, μάσκα, γυαλιά. Άτομα με ιστορικό φλεγμονής αναπνευστικού, καρδιαναπνευστικών προβλημάτων και καπνιστές όχι ασχολίες με HCl.

Θεραπεία:

- Όχι νερό για απομάκρυνση υγροποιημένου Cl
- Απόλυτη ηρεμία, παρακολούθηση για 48h
- Εισπνοή NaHCO₃ (εξουδετερώνει δράση HCl), χορήγηση κορτικοστεροειδών (πρόληψη αποφρακτικής βρογχολίτιδας)
- Αμινοφυλλίνη + συμπαθητικομιμητικά για βρογχοσπασμούς
- Κατασταλτικά Κ.Ν.Σ., αντιβηχικά, βιοθεραπευτικά
- Αντενδεικνύεται η τεχνητή αναπνοή (ρήξεις, αιμορραγίες του πνευμονικού παρεγχύματος)

Πρόγνωση: Αν το άτομο επιζήσει → πλήρη ανάνηψη. Σε εμφάνιση βρογχοπνευμονίας ή πνευμονίας η κλινική εικόνα επιδεινώνεται. Πρόγνωση βαρύτατη: καρδιακή κάμψη, θάνατος εντός 24h.

5.Φωσγένιο (COCl₂)

Οσμή όπως των γερανιών. Αποσυντίθεται προς HCl + CO .Παράγεται κατά την αποσύνθεση χλωριωμένων H/C όταν αυτά υπερθερμανθούν.

Χρήση: Χημικό ενδιάμεσο στη σύνθεση ισοκυανικών καθώς και άλλων πολλών οργανικών ενώσεων όπως στη σύνθεση χρωστικών, παρασιτοκτόνων, φαρμάκων μέσω άμεσης χλωρίωσης.

Τοξικότητα: Πιο τοξικό από HCl και Cl₂. τοπική ερεθιστική δράση στους βλεννογόνους η οποία οφείλεται στον σχηματισμό HCl in situ. Δεν έχει συστηματική εξ' απορροφήσεως.

- Σε χαμηλές συγκεντρώσεις: ήπια ερεθιστική δράση σε δέμα, οφθαλμούς και ανώτερες αναπνευστικές οδούς. Αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και κυψελιδική εξίδρωση.
- Σε υψηλές συγκεντρώσεις: επιπεφυκίτιδα, δύσπνοια, βήχας, αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, αιμόπτυση, κυάνωση, πνευμονικό οίδημα, κυκλοφοριακή ανεπάρκεια

Επανελημμένη ή παρατεταμένη έκθεση → πνευμονική ίνωση και εμφύσημα.

Εργαστηριακά ευρήματα:

Ακτινολογικά: πολλαπλές σκιάσεις στο θώρακα

Πρόληψη:

Γενικά μέτρα: σύστημα εξαερισμού

Ατομικά μέτρα: Προστασία με μάσκα, ρουχισμό, γυαλιά, γάντια. Απαγόρευση καπνίσματος σε χώρους με χλωριωμένους Η/Σ . Όχι νερό σε κατάσβεση πυρκαγιάς.

Θεραπεία:

- Απόλυτη ηρεμία, χορήγηση O₂ 75%
- Χορήγηση κορτικοστεροειδών, διαλύματος γλυκονικού Ca
- Πλύση οφθαλμών με ισότονο NaCl, αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος

6.Φθόριο (F₂)

Ιδιάζουσα μορφή. Το δραστικότερο στοιχείο.

Χρήση: Θεραπευτικά άλατα φθορίου για σκλήρυνση οστών, κατά της τερηδόνας, σε ψυκτικά μείγματα και προωθητικά. Φθοριοαλκένια πολυμερίζονται (tellon).

Αίτια: εργαστηριακά ατυχήματα, κατανάλωση πόσιμο ύδατος

Τοξική δράση: Διάλυμα 2% NaF προκαλεί νέκρωση κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου → αιμορραγική γαστρεντερίτιδα. Χρόνια φθορίωση.

Τοξικοκινητική: Απορροφάται από το αναπνευστικό. Τα υδατοδιαλύματα απορροφώνται ταχέως και πλήρως από τον στόμαχο και το λεπτό έντερο. Απορρόφηση επιβραδύνεται με Ca, γάλα, αντιόξινα. Εναποτίθεται σε οστά, δόντια,

θυρεοειδή, αρτηή, νεφρούς. Στο αίμα υπάρχει ως ελεύθερο ιόν. Δεν συνδέεται με πρωτεΐνες.

Τοξική δράση: Σχηματισμός HF → νέκρωση κυττάρων βλεννογόνου και τοιχωμάτων τριχοειδών. Ατμοί → θερμικό έγκαυμα. HF → χημικά εγκαύματα και έλκη.
Συστηματική δράση: δέσμευση ενζύμων αναερόβιας γλυκόλυσης, χολινεστεράση . διαταράσσεται ομοιόσταση Ca / P .Παρεμβαίνουν στο σχηματισμό κολλαγόνου → νευρολογικές διαταραχές

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: ΓΕ μεταλλική γεύση, αίσθημα καύσου, άλγος, εμετός, σιελόρροια, .
Μυϊκό: σπασμοί, υπερδιεγερσιμότητα . Νευρικό: κεφαλαλγίες, παραισθήσεις, διαταραχές όρασης, οπτική νευρίτιδα, τρόμος, επιληπτικοί σπασμοί
- Χρόνια: οστεοσκλήρυνση, κεφαλαλγίες, ναυτία, μειωμένη όρεξη, άλγος στη ράχη, δυσκαμψία

Εργαστηριακά ευρήματα: Ελάττωση του Ca, Mg ορού. K ↑ ή ↓

Πρόληψη: Να αποφεύγεται επαφή με F, HF, εξαερισμός, προστασία με ρούχα κ.τ.λ.

Θεραπεία:

- Πνευμονικό έγκαυμα: αφαίρεση ενδυμάτων, πλύση με νερό 15-60', επάλειψη με υδατική αλοιφή, MgOH + γλυκερίνη 20%, ένεση γλυκονικού Ca 10% → HF → CaF₂
- Οφθαλμοί: απόπλυση με νερό 15' και με φυσιολογικό ορό 30-60', κάλυψή τους με αποστειρωμένες γάζες, χορήγηση αναλγητικών, οφθαλμίατρο
- Δια εισπνοής: Απομάκρυνση, θέση ανάπαυσης, αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος
- Λήψη από το στόμα: χορήγηση Ca (γάλα ή γλυκονικό ή γαλακτικό Ca), χορήγηση γλυκονικού Ca 10% ενδοφλέβια
- Αν Mg στον ορό χαμηλό δίνω γάλα μαγνησίας
- Γάλα και κρέμα κάθε 4h για ανακούφιση του άλγους σε οισοφάγο, στόμαχο
- Λήψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών

Φθοριοξικό Νάτριο (FCH_2COONa)

Αντιδρά με οξαλοξικό οξύ → φθοριοκίτρικό οξύ (αναστέλλει δράση ακονιτάσης, διακοπή κύκλου Krebs). Συμπτώματα 30'-2h από το Κ.Ν.Σ. + καρδιά (μέχρι καρδιακή παύση ακόμα και 5h μετά.

ΑΛΟΓΟΝΩΜΕΝΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΕΣ

Χρήση: Σε συστήματα ψύξεως, διάλυση πλαστικών + ελαστικών, κατάσβεση πυρκαγιών, παρασιτοκτόνα.

Η είσοδος αλογόνου στο μόριο αυξάνει την τοξικότητα η οποία εξαρτάται από την αστάθεια του αλογονοϊόντος και την πτητικότητα.

1.Μεθυλοβρωμίδιο (CH_3Br)

Εξαιρετικά πτητικό, μη αναφλέξιμο

Χρήση: Σε παρασιτοκτόνα, χημικές βιομηχανίες, σύνθεση οργανικών ενώσεων

Αίτια δηλητηριάσεων: Διαφυγή αερίου

Τοξικοκινητική: Απορροφάται ταχέως από πνεύμονες + δέρμα. Βιομετατρέπεται σε 5-μεθυλοκουστεΐνη. Απεκκρίνεται με τα ούρα.

Το υγρό:

- Δέρμα: έντονη ερεθιστική ενέργεια
- Εισπνεόμενο: Ερεθίζει πνευμονικό παρέγχυμα (συμφόρηση + οίδημα). Υδρολύεται προς μεθανόλη + υδροβρωμικό οξύ. Μεθανόλη → συμπτώματα από Κ.Ν.Σ., διαταραχές όρασης. Καταστολή Κ.Ν.Σ, μυοκάρδιο, ήπαρ, νεφροί

Κλινική εικόνα:

➤ Οξεία:

- Δέρμα: Αίσθημα ψύξης και μετά αίσθημα θερμότητας. Δέρμα με φυσαλιδώδες εξάνθημα (αχυροχρόν υγρό). Διαπερνά ρούχα, δέρμα.
- Εισπνοή: 4-6h λανθάνουσα περίοδος: Κ.Ν.Σ., διαταραχές οράσεως, διανοητική σύγχυση, ίλιγγος, αδυναμία, παράλυση. Σοβαρές: βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα, πνευμονικό οίδημα, κώμα, ολιγουρία, ανουρία

➤ Χρόνια: Διαταραχές κυρίως πεπτικές, όρασης, δυσαρρυθμία, οίδημα οπτικής θηλής, αιμωδίες άκρων, ψευδαισθήσεις, λιποθυμίες

Εργαστηριακά: αύξηση χολερυθρίνης, πρωτεϊνουρία, αιματουρία, πτώση pH αίματος.

Θεραπεία

Γενικά: Αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος, χορήγηση διαζεπήμες για σπασμούς, δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και βιταμίνες.

Ειδικά: Αμινοφιλίνη για βρογχοσπασμούς, υδροχλωρική μεθοξαμίνη για πίεση, αντιμετώπιση νεφρικής ανεπάρκειας + οξέωση, συμπτώματα από μεθανόλη 48-72 h
→ πλήρης ανάνηψη

2. Μεθυλοχλωρίδιο (CH₃Cl)

Χρήση: Παρασκευή σιλικόνης σε κλειστό κύκλωμα, καουτσούκ, παρασιτοκτόνα, τετραθυλιούχος μόλυβδος.

Τοξική δράση: Απορροφάται από το δέρμα, καταστολή Κ.Ν.Σ., θάνατος από καταστολή αναπνοής.

Θεραπεία: μεθυλοβρωμίδιο

3. Μεθυλένοχλωρίδιο (CH₂Cl₂)

Ανφλεξικό, πτητικό με ευχάριστη οσμή. Διαχέεται γρήγορα. Με θέρμανση → φωσγένιο + HCl

Χρήση: Βιομηχανία πλαστικών, απολίπανση, μέσω εκχύλισης διαλυτικό χρωμάτων, προωθητικό. Επικίνδυνο για περιβάλλον, αθροίζεται στα ψάρια → στον άνθρωπο

Τοξικοκινητική: Από πνεύμονες, γε, μέτρια από το δέρμα. Απεκκρίνεται από τους πνεύμονες αμετάβλητο ή μετατρέπεται σε CO₂ +CO . Χρόνος ημιζωής HbCO που σχηματίζεται μεγαλύτερος από το κανονικό.

Κλινική εικόνα:

➤ Οξεία:

- Καταστολή Κ.Ν.Σ. με τελική απώλεια αισθήσεων.
- Επιτάχυνση και στη συνέχεια επιβράδυνση του ρυθμού αναπνοής.
- Πνευμονικό οίδημα και επίδραση του φωσγενίου στους πνεύμονες.
- Η αύξηση HbCO σε άτομα με καρδιακή νόσο προκαλεί συμπτώματα δηλητηρίασης με CO.

CH₂Cl₂ από το στόμα → ερεθισμός βλεννογόνου, εξελκώσεις νήστιδας, εκκολπώματα, στένωση, αιμόλυση

Ήπαρ: Λιπώδη εκφύλιση (όχι νέκρωση)

Δέρμα: ερύθημα, δημιουργία φλυκταινών και χημ. Εγκαυμάτων

➤ Χρόνια:

Δερματίτιδα, Κ.Ν.Σ., ήπαρ

Εργαστηριακά:

- Αιματοουρία, αύξηση HbCO, μείωση pH αίματος, αύξηση SGOT
- Αίμα στα κόπρανα (γε διαταραχή)
- Ακτινολογικό → Εξελκώσεις δωδεκαδακτύλου

Φύλαξη σε κλειστούς χώρους, κάτω από αδρανές αέριο, όχι απομάκρυνση με νερό που διοχετεύεται στην αποχέτευση.

Θεραπεία

Απομάκρυνση, τεχνητή αναπνοή. Όχι συμπαθητικομιμητικά, διεγερτικά (επάγουν καρδιακές αρρυθμίες).

Επείγοντα: Από το στόμα → γάλα ή νερό, εμετός, πλύση στομάχου, ενεργός

Γενικά: Διορθώνεται ο όγκος ούρων (φουρασεμίδη). Σε αιμοσφαιρινουρία δίνω διττανθρακικό νάτριο (αλκαλοποίηση ούρων). Χορήγηση υδροκορτιζόνης.

Ειδικά: Μετάγγιση αίματος. Αντιμετώπιση πνευμονικού οιδήματος. Αντιβιοτικά (πνευμονία)

4. Τριχλωροαιθυλένιο (C₂HCl₃)

Εξαιρετικά λιποδιαλυτό. Με θέρμανση, O₂, UV → φωσγένιο + HCl. Με φως + ισχυρά αλκάλια → χλωροκετυλένιο (αναφλέξιμα).

Χρήση: Παρασκευή PVC, διαλυτή λιπών στην απολίπανση μετάλλων, επιβραδυντικό στους πυροσβεστήρες, διορθωτικό κειμένων, στεγνό καθάρισμα. Υφίσταται φωτοχημική αναγωγή. Στο έδαφος ρυπαίνει υδροφόρο ορίζοντα + υπόγεια ύδατα.

Αίτια δηλητηριάσεων: Επαγγελματική έκθεση, ευφοριστικό από τοξίσιωμα.

Τοξικοκινητική: Απορρόφηση από πνεύμονες (διαπερατότητα μεμβρανών, κυψελίδας), από γε, δέρμα. Διαπερνά πλακούντα..

Κατανέμεται κυρίως στον λιπώδη ιστό. Στο Κ.Ν.Σ. κατασταλτική επίδραση λόγω βιομετατροπής σε τριχλωροαιθανόλη + ένυδρο χλωράλη. Έχει εμβρυοτοξική δράση.

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: Καταστολή Κ.Ν.Σ., νευρολογικές διαταραχές, εμετός, επιγαστρικό άλγος, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, πνευμονικό οίδημα. Ο θάνατος οφείλεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή.
- Χρόνια: Δερματίτιδα. Σε άτομα που καταναλώνουν οινόπνευμα "ερύθημα των απολιπαντών". Ψυχικές διαταραχές(κατάθλιψη, αϋπνία, ευερεθιστικότητα, διανοητική σύγχυση). Κατάχρηση, εισπνοή κόλλας και διορθωτικού υγρού → θάνατος σε τοξικομανείς.

Φύλαξη: Απόσταση από μέταλλα και ισχυρά αλκάλια, σκοτεινό μέρος, αερισμός. Δεν απομακρύνεται με νερό σε καμία περίπτωση.

Θεραπεία:

- Απομάκρυνση, τεχνητή αναπνοή
- Αφαίρεση ενδυμάτων, πλύση με άφθονο νερό
- Όχι χορήγηση συμπαθητικομιμητικών ή διεγερτικών
- Υποστηρικτική αγωγή
- Σε σοβαρές δηλητηριάσεις ίδια θεραπεία με CCl₄

5. Τετραχλωράνθρακας (CCl₄)

Αποσυντίθεται προς HCl + φωσγένιο.

Χρήση: Απαγορεύεται εκτός ως διαλυτικό, προωθητικό αερολυμάτων και ψυκτικών μειγμάτων.

Επικίνδυνη για το περιβάλλον, ρύπανση υδάτων. Από ψάρια → άνθρωπος.

Αίτια δηλητηριάσεων: Τυχαία εισπνοή

Τοξικοκινητική: Απορροφάται από πνεύμονες, γε, δέρμα. Ψηλότερη συγκέντρωση ήπαρ + νεφρούς. Απεκκρίνεται αμετάβλητος από τους πνεύμονες ή ως CO₂ από πνεύμονες και νεφρούς.

Μηχανισμός: Διάσπαση δεσμού Cl-C από την οξειδάση της P450 + NADPH – εξαρτώμενη αναγωγή. Ηπατοτοξικότητα από βιομετατροπή. Καρκινογόνος δράση.

Κλινική εικόνα:

- **Οξεία:** Από στόμα: Καύσος σε στόμα, οισοφάγο, στομάχο, κοιλιακό άλγος, λόξυγκας, οξεία γαστρεντερίτιδα, διαρροϊκές κενώσεις, ίκτερος. Επηρεάζει

Κ.Ν.Σ., κυκλοφοριακό, αναπνευστικό, ουροποιητικό. Από εισπνοή: Καύσος στους επιπεφυκότες, ζάλη, λιποθυμία, διανοητική σύγχυση.

- Χρόνια: Απώλεια όρεξης, απίσχναση, κοιλιακά άλγη, οξείες σκωληκοειδίτιδες, μόνιμη κόπωση, διπλωπία, απώλεια περιφερικής όρασης, αμβλυωπία, αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς. Δέρμα: στικτές αιμορραγίες, ελαφρά αυξημένη πίεση. Ήπαρ διογκώνεται, ίκτερος, προσβολή νεφρικού παρεγχύματος: λευκωματουρία, ολιγουρία, αζωθαιμία, ουραιμία.. Μείωση αριθμού ερυθρών, απλαστική αναιμία.

Εργαστηριακά:

- Αυξημένη χολερυθρίνη
- Αιματουρία, πρωτεϊνουρία
- Αύξηση μη πρωτεϊνικού N, ουρίας, κρεατινίνης
- Κοιλιακές πρόωρες συστολές

Σε επαγγελματική έκθεση όχι ταυτόχρονη χρήση οινόπνεύματος. Όχι σε παιδιά και εφήβους. Αποφεύγεται η απομάκρυνσή του με νερό.

Θεραπεία:

- Τεχνητή αναπνοή
- Απομακρύνονται ρούχα, σχολαστικό πλύσιμο δέρματος
- Από το στόμα: προκαλείται εμετός, πλύση στομάχου, αλατούχα καθαρτικά

Γενικά μέτρα:

- Αίμα 5% γλυκόζη για διατήρηση πίεσης
- Όχι συμπαθητικομιμητικά
- Οσμωτική διούρηση ή χορήγηση υγρών (όχι διουρητικά)
- Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες

Ειδικά μέτρα:

- Μεθειονίνη για ηπατικές βλάβες
- Ν-ακετυλοκυστεΐνη ενδοφλέβια για μείωση πιθανότητας επιπλοκών από μεταβολίτες
- Για NH₃: γάλα μαγνησίας ή Na₂SO₄, ισομυκίνη, 20-30 gr πρωτεΐνες ημιπρόσληψη
- Αιμοδιύλιση

6. Τετραχλωροαιθάνιο (CHCl₂CHCl₂)

Καύση, θερμότητα, ακτινοβολία → τοξικοί ατμοί.

Χρήση: Σύνθεση τριχλωροαιθυλενίου, τετραχλωροαιθυλενίου. Διαλυτικό, καθαριστικό. Επικίνδυνη για περιβάλλον. Από ψάρια → στον άνθρωπο .

Τοξικοκινητική: Από όλες τις οδούς. Καταστολή Κ.Ν.Σ, σοβαρές βλάβες στο ήπαρ και στους νεφρούς

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: Ερεθισμός επιπεφυκότων, ερυθρότητα, πόνος, διαταραχές της όρασης, ερεθισμός ρινικού βλεννογόνου, 1-44 κυάνωση, κώμα, ηπατικές και νεφρικές βλάβες, δέρμα: αίσθημα καύσου + άλγος.
 - Χρόνια: Ηπατικές και νευρολογικές βλάβες
- Εργαστηριακά:

- Αύξηση μονοπύρηνων λεμφοκυττάρων
- Αύξηση τρανσαμινασών
- Πρωτεϊνουρία, αιματουρία

Πρόληψη: Μακριά από το οικιακό περιβάλλον. Εργαζόμενοι με μάσκα, ασφάλεια με ειδικό κάνιστρο μόνο για 30 λεπτά όχι παραπάνω από 2000 ρρ. Προμηθευμένοι με μάντα διάσωσης, γάντζο και ποδιά από συνθετικές ύλες ανθεκτικές στους διαλύτες. Η αλκοόλη αυξάνει την ευαισθησία του ατόμου.

Θεραπεία όπως στον CCl₄

7. Αιθυλενοδιχλωρίδιο (CH₂ClCH₂Cl)

Εξαιρετικά εύφλεκτο, εκρηκτικό μείγμα με τον αέρα. Αποσυντίθεται προς HCl + φωσγένιο.

Χρήση: Σύνθεση βινυλοχλωριδίου για PVC , φθοριωμένων H/C (Freon), διαλυτών.

Επικίνδυνη για περιβάλλον.

Τοξικοκινητική: Από πνεύμονες, γε, δέρμα. Κατανομή με βάση την περιεκτικότητα των ιστών σε λίπος. Διέρχεται από τον πλακούντα → συσώρευση στο έμβρυο.

Τοξική δράση: τοπική + συστηματική

- ❖ Τοπική: οφθαλμοί, δέρμα, βλεννογόνοι αναπνευστικού
- ❖ Συστηματικοί: Καταστολή – βλάβη όλων των κυττάρων κυρίως του Κ.Ν.Σ., ήπατος, νεφρών και καρδιάς

Καρκινογόνο

Κλινική εικόνα:

- Οξεία δηλητηρίαση: Καταστολή Κ.Ν.Σ., ολιγουρία, μεγάλη αύξηση τρανσαμινασών, ηπατονεφρική ανεπάρκεια. Εισπνοή: πνευμονικό οίδημα. Από το στόμα: χημική πνευμονίτιδα. Οφθαλμοί: ερυθρότητα, άλγος, διαταραχές όρασης, βλάβη κερατοειδούς.
- Χρόνια: Απώλεια βάρους, πτώση πίεσης, ίκτερος, ολιγουρία, αναιμία.

Εργαστηριακά:

- Αιματουρία
- Αύξηση τρανσαμινασών
- Κατακράτηση Ν

Απαγορεύεται η λήψη τροφής και το κάπνισμα κατά την έκθεση.

Θεραπεία όπως στο μεθυλοβρωμίδιο. Από το στόμα: αποφεύγεται η πρόκληση

- ✓ Σε όλα τα παραπάνω του κεφαλαίου ισχύει η ηπατοτοξικότητα.

ΑΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

1. Βενζόλιο (C₆H₆)

Εξαιρετικά πτητικό, εύφλεκτο. Προέρχεται από την απόσταξη του πετρελαίου, την απαλκυλίωση τολουολίου, από την βενζίνη. Είναι προϊόν καύσης της βενζίνης και περιέχεται στον καπνό των τσιγάρων.

Χρήσεις: Πτητικό διαλυτικό, πρώτη ύλη, στην τυπογραφία, ρητίνες, βερνίκια, βαφές, σμάλτο. Είναι φυσικό συστατικό των υγρών καυσίμων.

Αίτια δηλητηριάσεων: Τυχαίες επαγγελματικές δηλητηριάσεις.

Μηχανισμοί δράσης: Από το δέρμα (απολίπανση, λύση συνέχειας), πνεύμονες, γ.ε (ταχέως). Κατανέμεται κυρίως στον λιπώδη ιστό.

Βιομετατροπή: Από P450 → φαινόλη → πολυφαινυλικοί μεταβολίτες → υδροκινόμη, π-βενζοκινόνη.

Αποβολή: Από ούρα (βλεννικό οξύ, trans βλενναλδεύδη), αναλλοίωτο από πνεύμονες ως φαινόλη, κατεχόλη, κινόνη. Οι μεταβολίτες του συνδέονται με μακροφάγα των κυττάρων. (τοξικότητα)

Τοξική δράση:

- Οξεία δηλητηρίαση: καταστροφή φωσφολιπιδίων Κ.Ν.Σ. (λιποδιαλυτότητα)
- Χρόνια: Μυελοτοξικό (παρεμβαίνει στον κυτταρικό κύκλο – σταματά τα κύτταρα στη φάση G2 + μίτωση). Οι μεταβολίτες προκαλούν κακοήθεις νεοπλασίες. Πιθανή μετάλλαξη → σύνθεση μη λειτουργικού DNA. Χρωμοσωμική ανωμαλία ή ανευπλοειδία. Έχει ανοσοκατασταλτική δράση. Επίδραση στην αναπαραγωγή, στους οφθαλμούς (θόλωση κερατοειδούς, θερμικό έγκαυμα), στο δέρμα (ερεθισμός, απολέπιση, σχάσεις). Η όσφρηση δεν παρέχει προστασία.

Κλινική εικόνα:

- Οξεία (από εισπνοή) :
 - Ελαφρά μορφή (ερυθρότητα προσώπου και βλεννογόνων, κεφαλαλγία, εμετοί, υπνηλία)
 - Βαρεία (ναυτία, εμετός, τρόμος, διεγερτική φάση → κωματώδη)
 - Κεραυνοβόλα (ακαριαίος θάνατος)
- Χρόνια:
 - Λανθάνουσα περίοδος (προβενζολισμός)
 - Καθαυτό χρόνια δηλητηρίαση (χρόνιος βενζολισμός)

Λανθάνουσα: Κεφαλαλγία, ίλιγγος, καταβολή δυνάμεων, ανορεξία, δυσθυμία, επιγαστραλγία, ναυτία, διαταραχή γεννητικού κύκλου, μικρή αναιμία, αιμοπετάλια, ευθραυστότητα τριχοειδών, συσσώρευση θρόμβου. Σημαντικό διαγνωστικό στοιχείο : ανίχνευση βενζολίου στο αίμα και στον μυελό των οστών.

Χρόνιος βενζολισμός:

- Μεταβολή γενικής κατάστασης
- Αιμορραγικό σύνδρομο
- Αναιμικό σύνδρομο

Θεραπεία:

- Απομάκρυνση, πλύση στομάχου (προσοχή στην εισρόφηση → χημική πνευμονίτιδα , collapses), αποφεύγεται η πρόκληση εμετού.
- Όχι συμπαθητικομιμητικά
- Παρακολούθηση ΗΚΓ
- Αντιμετωπίζονται αναπνευστικά προβλήματα, αναιμία, ηπατικά και νεφρικά προβλήματα

Φαινόλη στα ούρα + βενζόλιο στα ούρα και στον εισπνεόμενο αέρα → δείκτης παρακολούθησης έκθεσης εργαζομένων.

2.Τολουόλιο

Προϊόν απόσταξης πετρελαίου, διαλυτό στο αίμα και στον λιπώδη ιστό.

Χρήση: Διαλυτικό, πρόσμειξη σε χημικές ουσίες, απορρυπαντικό, χρωστικές, φάρμακα. Φυσικό συστατικό των υγρών καυσίμων.

Τοξικοκινητική: Κύρια οδός το αναπνευστικό. Κατανομή κυρίως στο λιπώδη ιστό του νευρικού.

Μεταβολίζεται: Από P450 → βενζυλική αλκοόλη → βενζοϊκό → ιππουρικό οξύ (αποβάλλεται από τα ούρα και τους πνεύμονες). Αναστέλλει πρωτεϊνοσύνθεση. Χρόνια: καταστολή Κ.Ν.Σ., ερεθιστικός βλεννογόνος.

Κλινική εικόνα:

- Οξεία: Καταστολή Κ.Ν.Σ., ερεθισμός επιπεφυκότων, προσωρινή απώλεια όρασης. Ερεθισμός βλεννογόνου αναπνευστικού και δέρματος. Αιφνίδιος θάνατος τοξικομανών που εισπνέουν κόλλα (περιέχει τολουόλιο, πιθανόν λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής).
- Χρόνια: Κ.Ν.Σ.: μόνιμη παρεγκεφαλική αταξία, χρόνια εγκεφαλοπάθεια, ψυχική διαταραχή, διαταραχή προσωπικότητας, κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος. Επίδραση σε περιφερικό νευρικό, ήπαρ, νεφρό, δέρμα. Αλληλεπίδραση με οινόπνευμα.

Έλεγχος:

- Μέτρηση συγκέντρωσης ιππουρικού στα ούρα
- Μέτρηση συγκέντρωσης τολουολίου στο αίμα (αυτή επηρεάζεται όμως από οινόπνευμα, παχυσαρκία, βαθμό πρόσληψης)

Θεραπεία όπως βενζόλιο.

3.Ξυλόλιο

Χρήση: Διαλυτικό, πρώτη ύλη για φάρμακα και ιστολογικά εργαστήρια.

Τοξικότητα: Διά εισπνοής κατανέμεται στα επινεφρίδια, στο μυελό των οστών στον σπλήνα, στον εγκέφαλο και στο αίμα.

Βιομετατροπή: Από P450 → ξυλενόλη

Απέκκριση: Αμετάβλητο από πνεύμονες, ούρα (ξυλενόλη).

- ❖ Στο κατώτερο τμήμα του αναπνευστικού τα παράγωγά του σχηματίζουν ομοιοπολικούς δεσμούς (τοξικότητα) → οίδημα
 - ❖ Καταστολή Κ.Ν.Σ., διαταραχές της πρόσφατης μνήμης
 - ❖ Ερεθισμός οφθαλμών και δέρματος
- Απομάκρυνση, χορήγηση O₂, παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας. Από το στόμα: 2h → εμετός, πλύση στομάχου.

4.Στυρόλιο

Περιέχεται ως πρόσμειξη στα προϊόντα κατεργασίας λιθακόπισσας και απόσταξης πετρελαίου.

Χρήση: Σύνθεση πλαστικών από πολυστυρόλιο .

Τοξικοκινητική: Από πνεύμονες, δέρμα, γ.ε

Κλινική εικόνα:

- Οξεία:
 - Εισπνοή: ερεθισμός βλεννογόνων, ήπια καταστολή Κ.Ν.Σ., απώλεια μνήμης και προσανατολισμού.
 - Δέρμα: δερματίτιδα (απολυπαντική δράση και χημικά εγκαύματα)
 - Στόμα: επιγάστριο άλγος
- Χρόνια: Δερματίτιδα, επίδραση στο περιφερικό και Κ.Ν.Σ.
Νόσος στυρολίου → κεφαλαλγία, κόπωση, ναυτία, αδυναμία, ανορεξία, κατάθλιψη

ΓΛΥΚΟΛΕΣ

1. Αιθυλενογλυκόλη

Εύφλεκτο, κατά την καύση εκλύονται τοξικά αέρια.

Χρήση: Αντιψυκτικό υγρό σε θερμικά και ψυκτικά συστήματα, υδραυλικά υγρά, συντηρητικό, διαλύτης της νιτροκυτταρίνης και οξικής κυτταρίνης.

Δηλητηρίαση σε υψηλές θερμοκρασίες λόγω χαμηλής πτητικότητας. Λήψη αντιψυκτικού από το στόμα λόγω ευχάριστου θερμού μεθήματος.

Απορρόφηση: Από γ.ε και δέρμα (όχι πνεύμονες). Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς. Στα εσπειραμένα σωληνάκια του νεφρού διηθείται και μετά επαναπαρροφάται

Βιομετατροπή: Σε γλυκοαλδεϋδη → γλυκοξάλη → λυκικικό οξύ → μυρμηκικό + οξαλικό (πολύ τοξικό, νεφρικές βλάβες). Όμως μικρές ποσότητες οξαλικού δεν δικαιολογούν την τοξικότητα της αιθυλενογλυκόλης. Μεταβολική οξέωση λόγω γλυκολικού. Υπερασβεσταιμία (σύμπλοκο Ca + οξαλικού)

Κλινική εικόνα:

➤ Οξεία:

Στάδιο πρώτο: Καταστολή Κ.Ν.Σ., υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση, κώμα, μυοκλονικοί σπασμοί, νυσταγμός, οφθαλμοπληγία, εγκεφαλικό οίδημα

Στάδιο δεύτερο: Καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα

Στάδιο τρίτο: 24-72 h νεφρικό (ολιγουρία, άλγος στη λαγώνια χώρα, οξεία σωληνιακή νέκρωση), καταστολή μυελού των οστών ίδια με αιθανόλη (χωρίς οσμή, μεταβολική οξέωση με βαρύ οσμωτικό χάσμα, κώμα και ψυχικές διαταραχές.).

➤ Χρόνια: Απώλεια αισθήσεων, νυσταγμός, ερεθισμός ανώτερων αναπνευστικών οδών, καύσος στην τραχεία, δερματίτιδα.

Εργαστηριακά:

- Ούρα: Κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου, λευκωματίνη, ερυθροκύτταρα
- Αίμα: Λεμφοκυττάρωση, pH + γλυκόζη μειώνονται, κρεατινίνη και κρεατινοφωσφοκινάση αυξημένες
- Μεθαίμοσφαιριναιμία, υπερκαρξιαίμία, υπερασβεσταιμία

Θεραπεία:

- Οξεία δηλητηρίαση δια εισπνοής: Απομάκρυνση, τεχνητή αναπνοή, χορήγηση O₂
 - Από δέρμα: Απομάκρυνση ρούχων, καθαρισμός με νερό.
 - Από στόμα: Πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου (τις πρώτες ώρες γιατί απορροφάται ταχέως.
 - Αιθανόλη ως ειδικό αντίδοτο (αναστέλλει βιομετατροπή αιθυλενογλυκόλης.
 - Επίσης πυριδοξίνη + θεαμίνη (συμπαράγοντες βιομετατροπής), Mg, γλυκονικό Ca (προσοχή πρόκληση ανουρίας).
 - Αιμοδιάλυση σε μεγάλη συγκέντρωση ή νεφρική ανεπάρκεια
 - Όχι διεγερτικά
 - Δεξτρόζη για υπογλυκαιμία, διαζεπάμη για σπασμούς
- Χρόνια:
 - Απομάκρυνση – Συμπτωματική θεραπεία
 - Καλή πρόγνωση. Όμως μπορεί να υπάρξει μόνιμη εγκεφαλική βλάβη.

SHOCK: Κατάσταση κατά την οποία η ροή και η διάχυση του αίματος στους περιφερικούς ιστούς είναι ανεπαρκείς για τη διατήρηση της ζωής λόγω ανεπάρκειας CO ή διαταραγμένης κατανομής του στην περιφερική ροή του αίματος. Συνήθως σχετίζεται με μειωμένη περιφερική κυκλοφορία, υπόταση και ολιγουρία.

