

# Γεωργικά Φάρμακα 2

---

ΕΝΟΤΗΤΑ 1 - Βασικές Αρχές Τοξικολογίας

# Ανιχνεύονται φυτοφάρμακα στα τρόφιμα ?

---

- <https://edition.cnn.com/2022/04/07/health/dirty-dozen-produce-2022-wellness/index.html>
- <https://www.ewg.org/foodnews/summary.php>
- <https://www.ewg.org/foodnews/neonic-pesticides.php>

# Ανιχνεύονται φυτοφάρμακα στα τρόφιμα ?

---

- <https://www.efsa.europa.eu/el/efsajournal/pub/7215>

# Ιστορία Τοξικολογίας και φυτοφαρμάκων

---



# Ιστορία της Τοξικολογίας

---

Ως όρος προέρχεται απο τη λέξη **“τοξικό”** (δηλητήριο) και απο τη λέξη **“λόγος”**

# Αναδρομή σε τοξικές ουσίες

---

- 1500 π.Χ. αναφορά στη τοξικότητα του φυτού Safran (Crocus sativus)
- Η λήψη χυμού όπριου απο σχισμές στην κάψα της παπαρούνας ήταν γνωστή στην Ελληνική αρχαιότητα απο το 1400 π.Χ.
- Ο Ιπποκράτης τον 4<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ αναφέρει στον όρκο του οτι σε κανένα δεν επιτρέπεται να χορηγεί θανατηφόρο δηλητήριο (ακόμη και στα έμβρυα)

# Αναδρομή σε τοξικές ουσίες

---

- Ο Διοσκουρίδης περιγράφει το 60 μ.Χ. την τοξική δράση του φυτού μανδραγόρα (χρήση ως ναρκωτικό)
- Ο Παράκελσος το 1500 μ.Χ. **Dosis sola facit venenum**
- Lois Levin 1900, εμπνευστής της προστασίας της υγείας των εργαζομένων
- 1934 Marie Cuire θύμα της τοξικής δράσης της ιονίζουσας ακτινοβολίας

# Αναδρομή σε τοξικές ουσίες φυτοπροστασίας

---

- 2000 π.Χ χρήση στοιχειακού θείου στη Μεσοποταμία
- Αναφορές για χρήση δηλητηριωδών φυτών για καταπολέμηση παρασίτων
- 15<sup>ο</sup> αιώνα χρήση αρσενικού, μολύβδου, υδράργυρου για αντιμετώπιση εντόμων
- 17<sup>ο</sup> αιώνα χρήση νικοτίνης από φύλλα καπνού
- 19<sup>ο</sup> αιώνα πύρεθρο (χρυσάνθεμα) και ροτενόνη (ρίζα λαχανικών)



# Αναδρομή σε τοξικές ουσίες φυτοπροστασίας

---

- Μέχρι το 1950 το αρσενικό ήταν από τα βασικά συστατικά των φυτοφαρμάκων
- 1940 DDT το πρώτο μοντέρνο συνθετικό εντομοκτόνο
- 1975 Οργανοφωσφωρικά και καρβαμιδικά
- 1960 Τριαζίνη (ζιζανιοκτόνα)
- Πυρεθρίνες, Δινιτροανιλίνες, Νεονικοτινοειδή

# Εξέλιξη Τοξικολογίας

---

Επαγγελματική Τοξικολογία: Ξεκίνησε το 1480 από τον Ellenbog που είχε προειδοποιήσει για την τοξικότητα του Pb και του Hg (χρυσοχοΐα)

Πραγματεία περί Επαγγελματικών Ασθενειών το 1700 όπου εξετάζονται ασθένειες που έχουν σχέση με το επάγγελμα

Αναλυτική Τοξικολογία, θεμελιώθηκε το 1800 από τον Orfila (Ισπανός γιατρός - ανίχνευση δηλητηρίου σε βιολογικά υγρά)

Το 1900 αναπτύχθηκε η Πειραματική Τοξικολογία

# Τομείς Τοξικολογίας

---

**Περιγραφική Τοξικολογία:** εξετάζει της δοκιμασίες που απαιτούνται για την αποτίμηση του κινδύνου από τοξικές ουσίες και τη θέσπιση κανόνων ασφαλείας για τη χρήση των χημικών

**Μοριακή Τοξικολογία:** εξετάζει τους μοριακού μηχανισμούς δράσης των τοξικών ουσιών (θεραπεία δηλητηριάσεων και ανάπτυξη μεθόδων αξιολόγησης του κινδύνου από τις τοξικές ουσίες)

# Τομείς Τοξικολογίας

---

**Βιομηχανική Τοξικολογία:** ασχολείται με τις δηλητηριάσεις και τις επαγγελματικές νόσους στο χώρο εργασίας

**Περιβαλλοντική Τοξικολογία:** ασχολείται με τη ρύπανση του περιβάλλοντος και τις επιπτώσεις στην υγεία

**Αναλυτική Τοξικολογία:** απομόνωση και ανίχνευση τοξικών ουσιών και δηλητηρίων από διάφορα υποστρώματα

# Τομείς Τοξικολογίας

---

**Γενετική Τοξικολογία:** μελετά την επίδραση χημικών και φυσικών παραγόντων στις διαδικασίες και στους μηχανισμούς της κληρονομικότητας

# Τομείς Τοξικολογίας

---

## **Τοξικολογία Τροφίμων:**

Οι μεταβολές που συνοδεύουν την είσοδο των ξενοβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό συνήθως είναι αργές και τα αποτελέσματά τους δεν είναι μονοσήμαντα

Χημικές ενώσεις από εξωτερικές επεμβάσεις

Επιπτώσεις που έχουν οι εγγενείς ουσίες

# Αρμοδιότητες Τοξικολογίας

---

Τοξικές ή ανεπιθύμητες δράσεις χημικών ουσιών σε ζωντανούς οργανισμούς

Οι ουσίες δεν απαντώνται φυσιολογικά στον ανθρωπινο οργανισμό (ξενοβιοτικές) ή χορηγούνται σε μη φυσιολογικές υψηλές συγκεντρώσεις

Προσδιορισμός τοξικότητας, καθορισμός επικυνδινότητας, μηχανισμούς δράσεις, αντιμετώπιση

---

Η πιο συνήθης μορφή εκθεσης σε χημικές ουσίες αφορά την έκθεση σε φυσικές τοξικές ενώσεις που υπάρχουν σε φυτά και γίνεται με την κατανάλωση τους

- Αλκαλοειδή
- Πτητικές Οργανικές Ενώσεις
- Φλαβονοειδή





# Η Χημική Επανάσταση

---

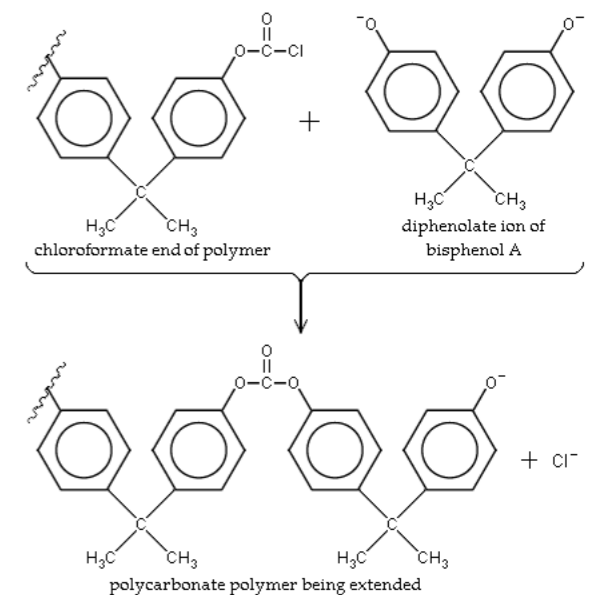
- Απο το 1880 και μετά περισσότερες απο 10.000 οργανικές χημικές ενώσεις έχουν συντεθεί εργαστηριακά
- 3.000 ουσίες παράγονται σε βιομηχανική κλίμακα και σε μεγάλες ποσότητες



**Τοξίνες:** Ουσίες που παράγονται φυσικά από φυτά, ζώα ή βακτήρια



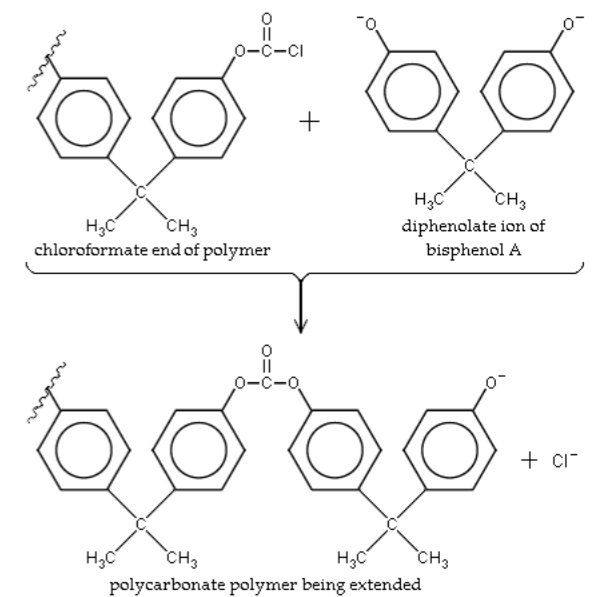
**Ξενοβιοτικά:** Χημικές ουσίες που δεν παράγονται από έναν οργανισμό αλλά προσλαμβάνονται από αυτόν μέσω του περιβάλλοντος στο οποίο ζει



**Τοξίνες:** Ουσίες που παράγονται φυσικά από φυτά, ζώα ή βακτήρια



**Ξενοβιοτικά:** Χημικές ουσίες που δεν παράγονται από έναν οργανισμό αλλά προσλαμβάνονται από αυτόν μέσω του περιβάλλοντος στο οποίο ζει





# Βασικές έννοιες τοξικολογίας

---



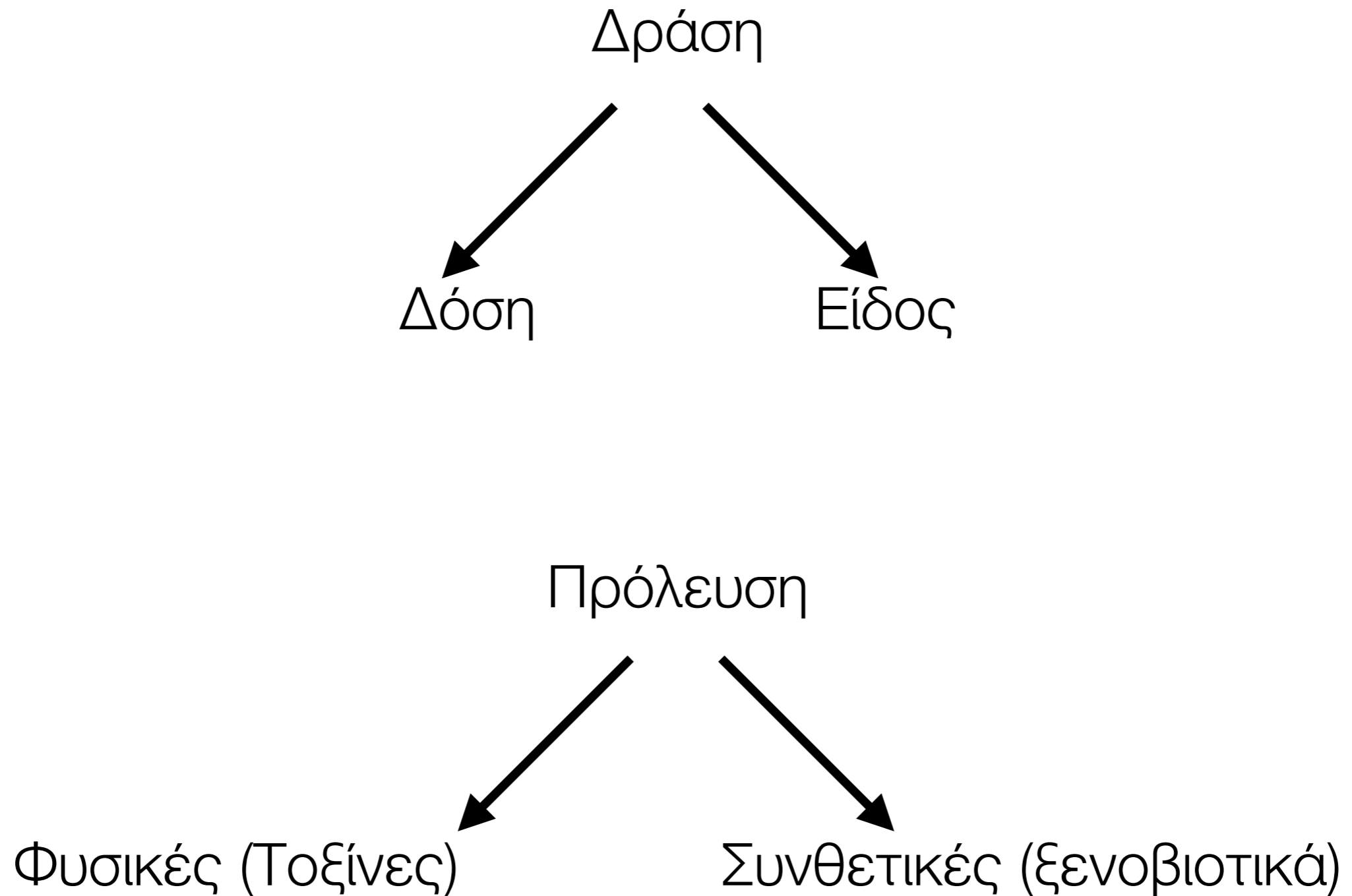
# Τι είναι τοξική ουσία

---

Μια ουσία που **μπορεί να δημιουργήσει βλάβες της υγείας** σε ζωντανούς οργανισμούς και ιδιαίτερα σε ανθρώπους

# Πως διαχωρίζονται οι τοξικές ουσίες

---



# Έκθεση σε τοξική ουσία

---

Προηγείται κάθε δηλητηρίασης

Εξωτερική έκθεση: Η δράση της τοξικής ουσίας απο το **περιβάλλον** (νερό, έδαφος, αέρας) ή απο **είδη διατροφής**

# Έκθεση σε τοξική ουσία

---

Δηλητήριο: Απελευθέρωση, διάλυση από υπόστρωμα ή μίγμα τοξικών ουσιών

Καλή διαλυτότητα σε λιπίδια ευνοεί τη **διαπερατότητα** βιολογικών μεμβρανών για μια τοξική ουσία καθώς και την **κατανομή της (OCL)**.



# Έκθεση σε τοξική ουσία

---

Μετά την εξωτερική έκθεση ακολουθεί η πρόσληψη της ουσίας απο το **δέρμα**, το **γαστρεντερικό**, ή το **αναπνευστικό** σύστημα



Εσωτερική κατανομή (διάρκεια παραμονής στον οργανισμό)

# Δηλητήριο

---

Κάθε ουσία οργανική ή ανόργανη η οποία εισερχόμενη στον οργανισμό προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν στην παροδική διαταραχή ή και στην οριστική κατάλυση των λειτουργιών του ίδιου του οργανισμού με αποτέλεσμα τη νόσηση ή τον θάνατο

# Δηλητηρίαση

---

Η **πρόσληψη** μιας τοξικής ουσίας και η κλινικά εκδηλούμενη **συμπτωματολογία**

# Κίνδυνος

---

Απο την παρουσία μιας επικίνδυνης ουσίας σε μια προκαθορισμένη κατάσταση δημιουργείται ένας κίνδυνος

π.χ κίνδυνος υγείας από κακή χρήση αλκοόλ

# Επικινδυνότητα

---

Η **πιθανότητα** αναμονής **τοξικών** αντιδράσεων, μέσα απο προκαθορισμένες **προϋποθέσεις έκθεσης** στη τοξική ουσία και η **πρόσληψη** της

Εκφράζεται σε ποσοστά ή ως μονάδα κινδύνου (1:1.000.000)

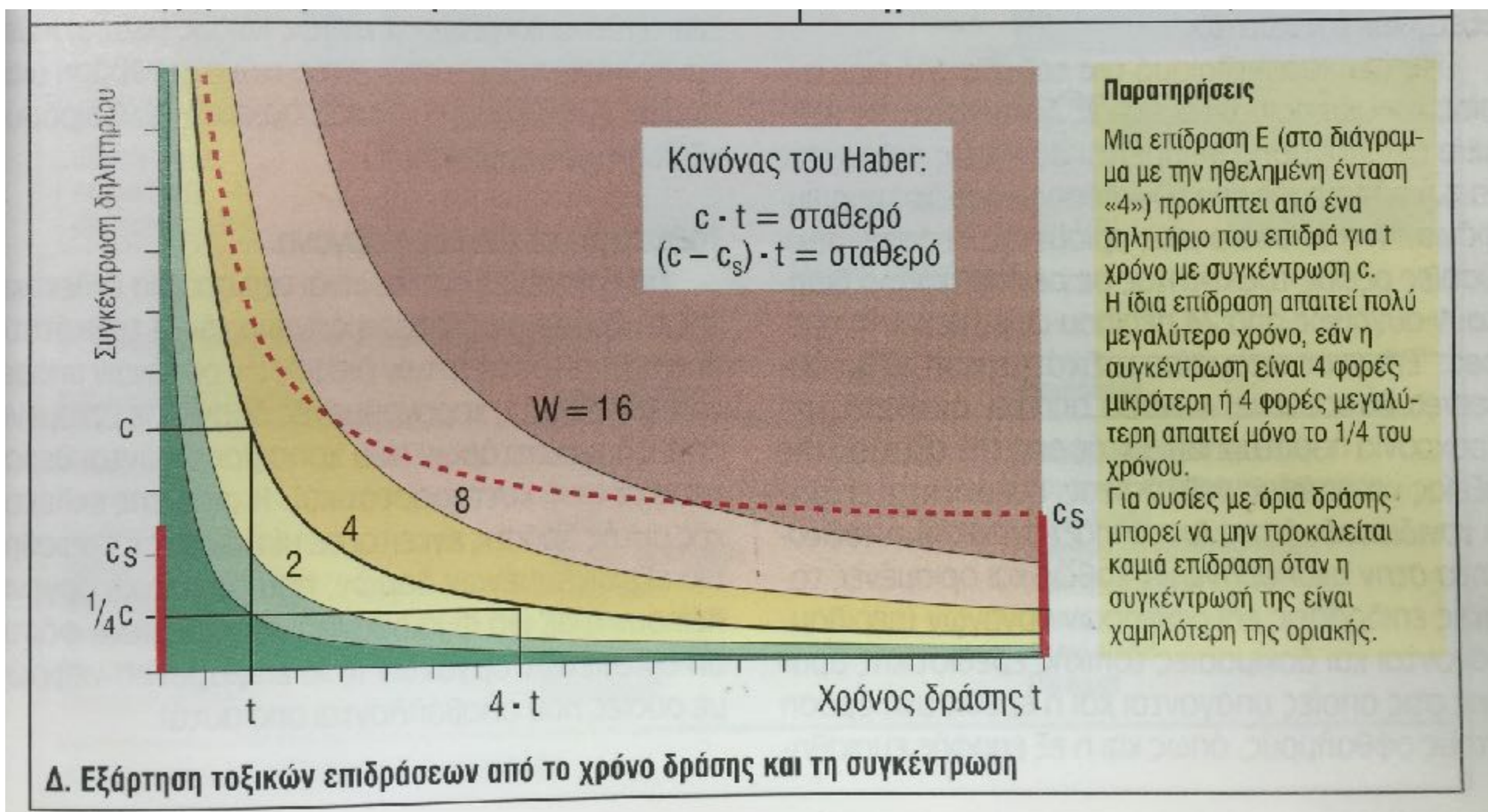
# Κανόνας Haber

---

Για τις περισσότερες τοξικές ουσίες ισχύει ότι η δράση τους εξαρτάται από το χρόνο επίδρασης και από τη δόση ή τη συγκέντρωση

Η δράση μια ουσίας μπορεί να θεωρηθεί περίπου ως σταθερή συνάρτηση της συγκέντρωσης  $[c]$  και του χρόνου επίδρασης  $[t]$

# Κανόνας Haber



# Οξεία τοξικότητα

---

Όλα τα συμπτώματα από τη δράση μιας ουσίας εμφανίζονται αμέσως μετά τη λήψη, συνήθως μιας εφάπαξ δόσης



# Χρόνια τοξικότητα

---

Υπονοεί συνήθως τη χορήγηση πολλαπλών, όχι θανατηφόρων δόσεων, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα

Η επικινδυνότητα της ουσίας εξαρτάται: Δόση, διάρκεια δράσης, τρόπο λήψης

# Χρόνια τοξικότητα

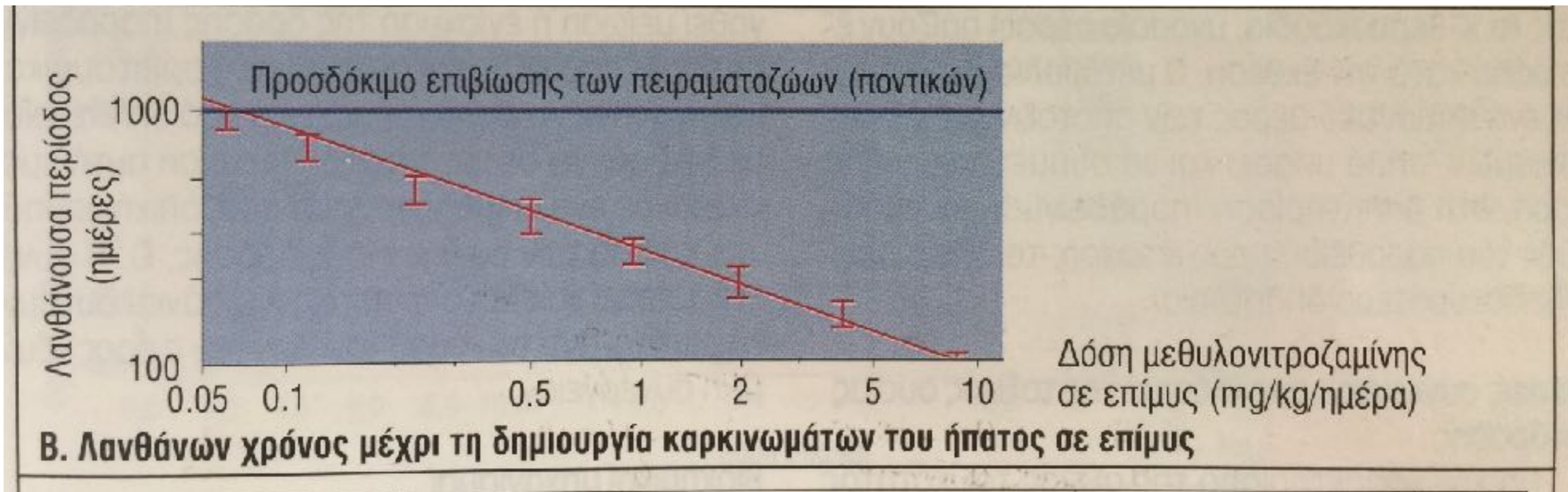
---

Για μια καθορισμένη **δόση** η αναμενόμενη **επίδραση** μπορεί να εμφανιστεί **άμεσα** ή **μακροπρόθεσμα**

Στην περίπτωση της μακροπρόθεσμης επίδρασης ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της **πρόσληψης** της τοξικής ουσίας και της **εκδήλωσης της δράσης** της ονομάζεται **λανθάνων χρόνος**.

Έχει ιδιαίτερη σημασία στη δημιουργία των κακοήθων όγκων και μπορεί να ανέρχεται σε πολλές δεκαετίες (καρκίνος δέρματος έκθεση σε αρσενικό) έτσι ώστε ορισμένες φορές η αναμενόμενη διάρκεια ζωής περιορίζει το χρόνο παρατήρησης

# Λανθάνων χρόνος

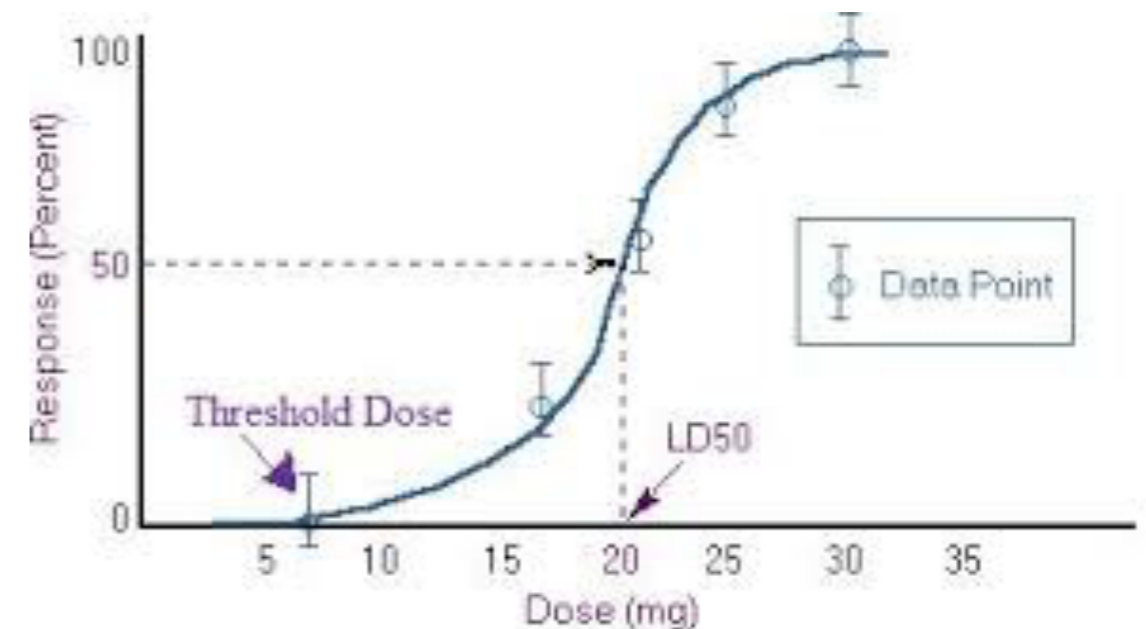
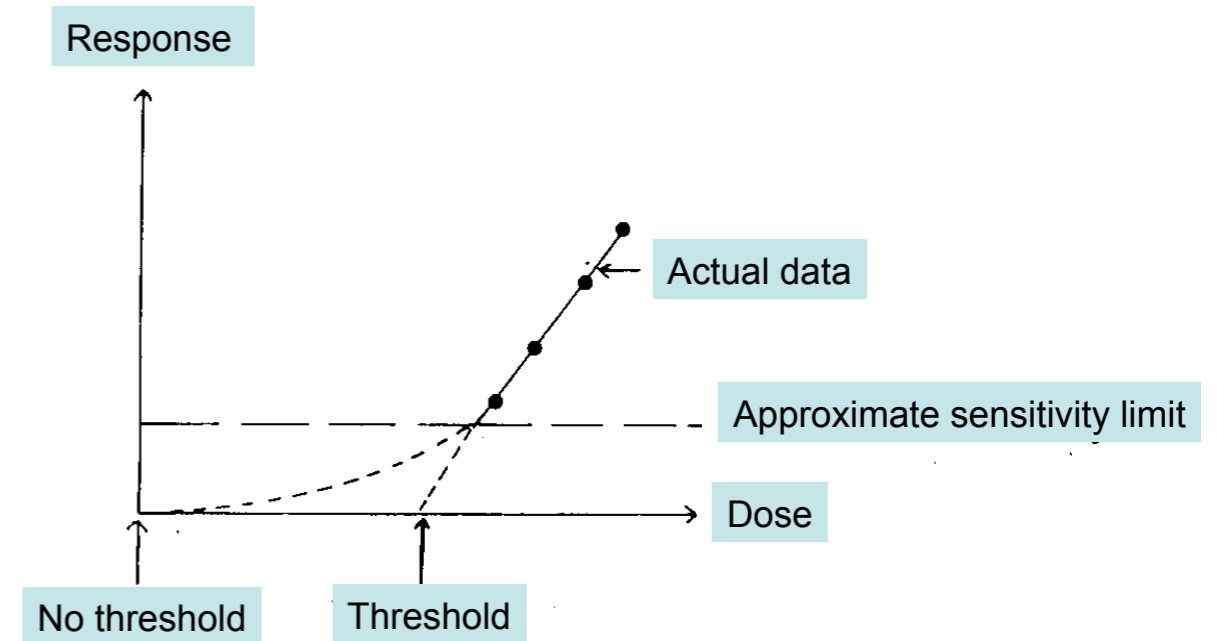


# Σχέσεις συγκέντρωσης (δόσης) και δράσης (αποτελέσματος)

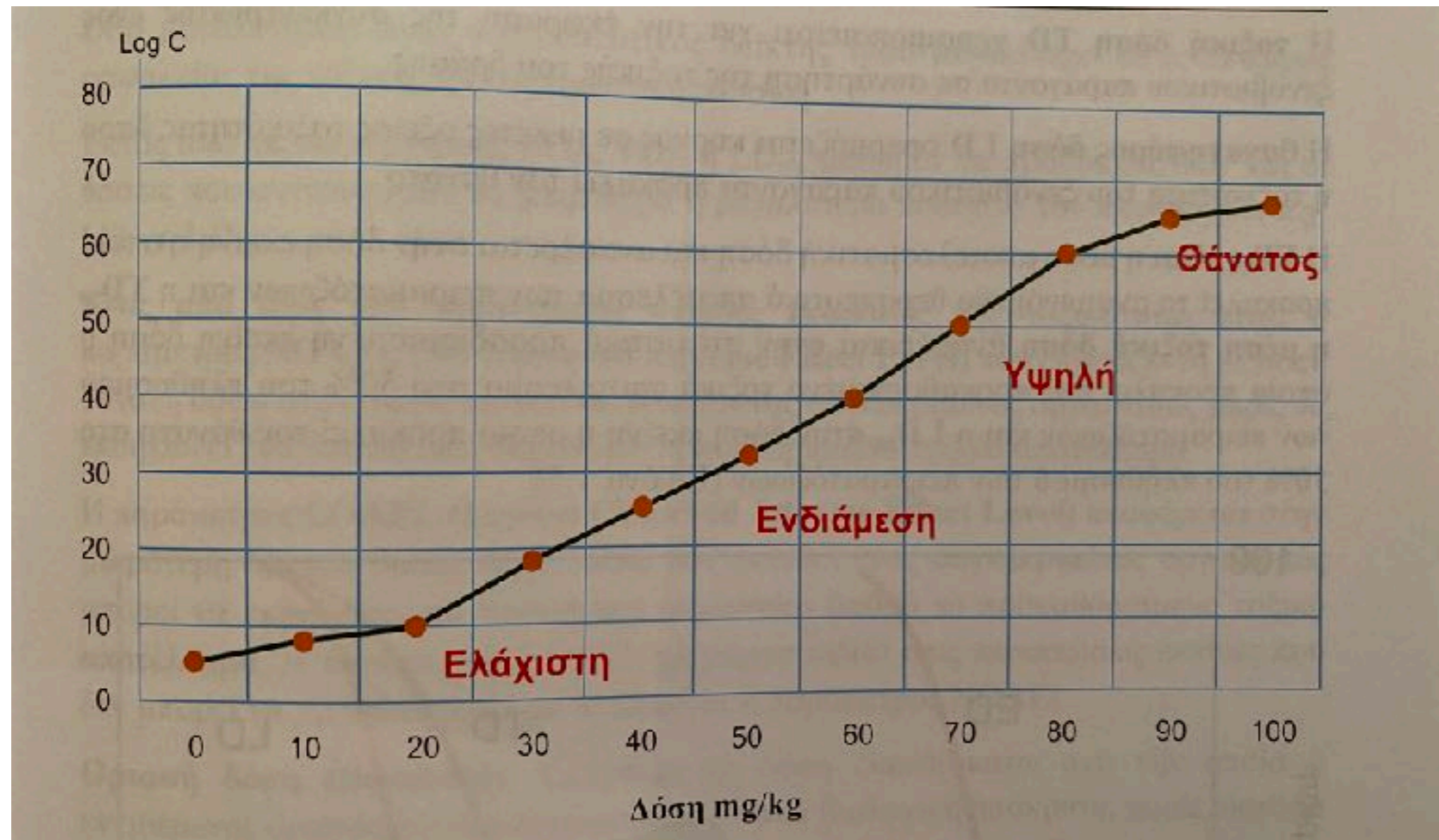
Το **σχήμα της καμπύλης**, δηλαδή η **κλίση του ευθύγραμμου τμήματος** αλλά και τα **ασυμπτωματικά σημεία** του ελαχίστου και μεγίστου αποτελέσματος παρέχουν σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά:

1) το είδος της τοξικότητας που προκαλείται και

2) το μηχανισμό εκδήλωσης της τοξικής δράσης



# Σχέσεις συγκέντρωσης (δόσης) και δράσης (αποτελέσματος)





# Αποτελεσματική Δόση - Effective Dose (ED<sub>50</sub>)

---

Δόση μιας ουσίας η οποία οδηγεί στην αναμενόμενη δράση σε 50% των εκτειθέμενων οργανισμών

Χρησιμοποιείται όταν θέλουμε να εκφράσουμε τη συγκέντρωση ενός φαρμάκου σε συνάρτηση με τη θεραπευτική του δράση

# Τοξική Δόση - Toxic Dose (TD)

---

Χρησιμοποιείται για την έκφραση της **συγκέντρωσης** ενός ξενοβιοτικού παράγοντα σε συνάρτηση της **τοξικής του δράσης**

# LD<sub>50</sub> θανατηφόρος δόση (Lethal Dose)

---

Αναπτύχθηκε το 1927

Είναι η δόση μιας ουσίας απο την οποία αναμένεται ο θάνατος του 50% των πειραματόζων.

Μέτρο σύγκρισης μεταξύ τοξικών ουσιών

Παρέχει μια αδρή αντίληψη για το πόσο δραστικό είναι ένα δηλητήριο



# LD<sub>50</sub> προσδιορισμός

---

Δοκιμασία οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα με διάφορες οδούς χορήγησης.

Διαφορετικές δόσεις - προσδιορισμός - ιστοπαθολογική εξέταση

# LD<sub>50</sub> προσδιορισμός

---

Εκτός από τον προσδιορισμό της LD<sub>50</sub>

Χαρακτηρισμός οργάνων εκδήλωσης οξείας τοξικότητας, προσδιορισμός αναστρεψιμότητας η μη της τοξικότητας, προσδιορισμός φάσματος δόσεων που προκαλούν τοξικότητα.

Η τοξική ουσία εφαρμόζεται και στο δέρμα και εξετάζεται η περιοχή του δέρματος για τυχόν τοξικότητα

# Εκλεκτική τοξικότητα

---

Υπάρχουν τοξικές ουσίες που προκαλούν γενικευμένη τοξικότητα και άλλες που προκαλούν τοξικότητα σε ένα όργανο ή ιστό. Παρόμοια λειτουργεί και η εκλεκτική δράση

Η εκλεκτική τοξικότητα οφείλεται σε τοξικοκινητικούς λόγους (διαφορές στην απορρόφηση, κατανομή, - εκλεκτική συσσώρευση σε ένα όργανο ή ιστό, μεταβολισμό και απέκκριση)

# Εκλεκτική τοξικότητα

---

Ένας από τους πιο σημαντικούς τρόπους έκφρασης της τοξικότητας είναι η NOAEL (No Observed Adverse Effect Level).

Αντίστοιχα υπάρχει και η LOAEL (Lowest Observed Effect Level).

Η LOAEL χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που δεν μπορεί να προσδιοριστεί με αξιοπιστία η NOAEL.

# Εκλεκτική τοξικότητα

---

Οριακή δόση (threshold): Εκφράζει τη δόση εκείνη κάτω από την οποία ο εκτειθέμενος οργανισμός δεν παρουσιάζει κάποια βιολογική απόκριση, χωρίς ωστόσο η τελευταία να θεωρείται επιβλαβής για τον οργανισμό.

## NO(A)EL, No observed (adverse) effect level

---

Ένας από τους πιο σημαντικούς τρόπους έκφρασης της τοξικότητας.

Εκφράζει τη μέγιστη δυνατή δόση στην οποία μπορεί να εκτεθεί ένας συγκεκριμένος οργανισμός χωρίς να εκδηλώνει ένα στατιστικά σημαντικό προκαθορισμένο τοξικό αποτέλεσμα.

## LO(A)EL, Lowest observed (adverse) effect level

---

Η χαμηλότερη δόση μιας ουσίας κατά την οποία μπορούν ακόμη να διαπιστωθούν βλαβερές αντιδράσεις

ή

Η μικρότερη δυνατή δόση στην οποία εάν εκτεθεί ένας συγκεκριμένος οργανισμός μπορεί να εκδηλώσει σε στατιστικά σημαντικά βαθμό το προκαθορισμένο τοξικό αποτέλεσμα.

LO(A)EC, Lowest observed (adverse) effect concentration

---

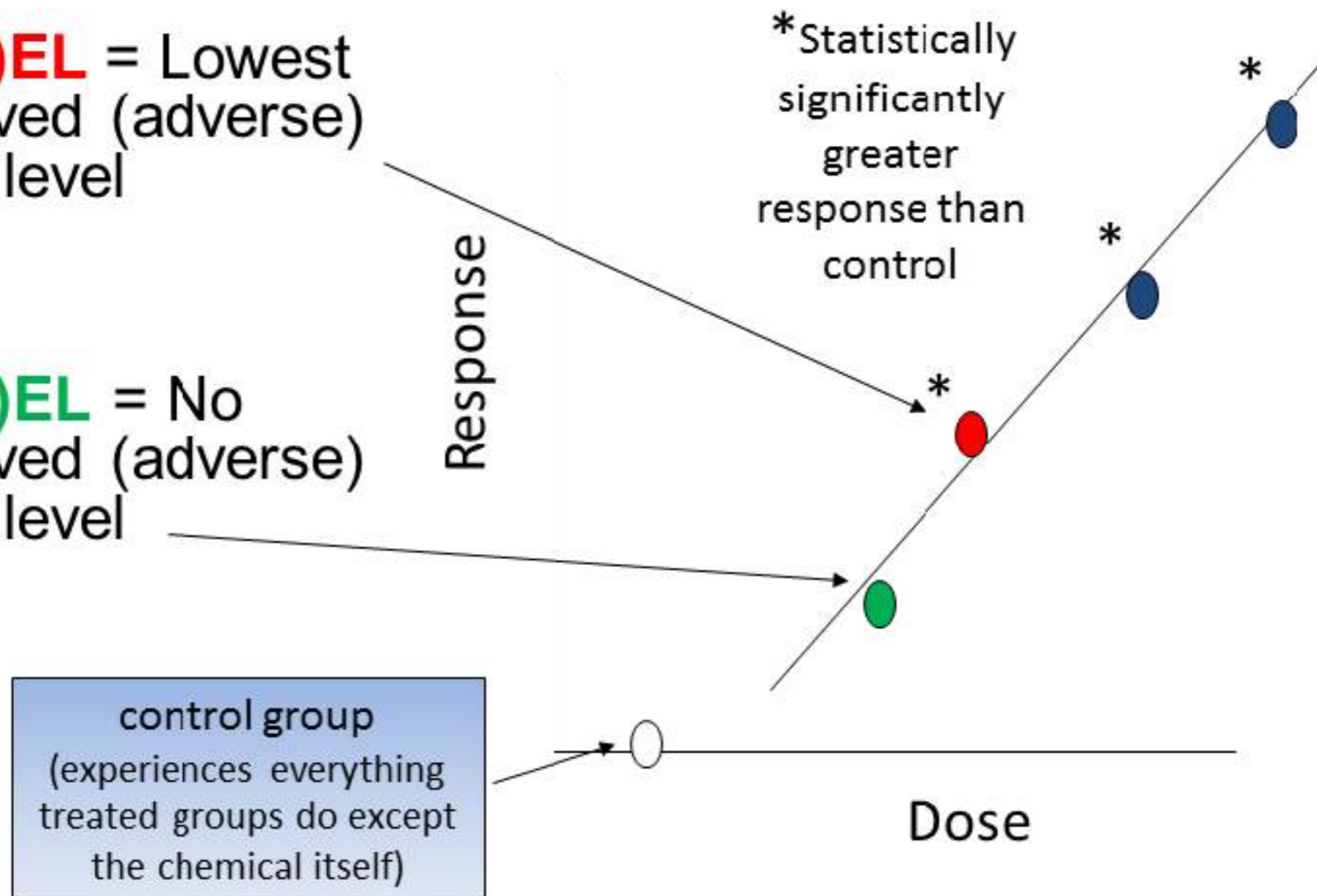
Η χαμηλότερη συγκέντρωση μιας ουσίας, κατά την οποία ακόμη μπορεί να παρατηρηθεί μια δράση

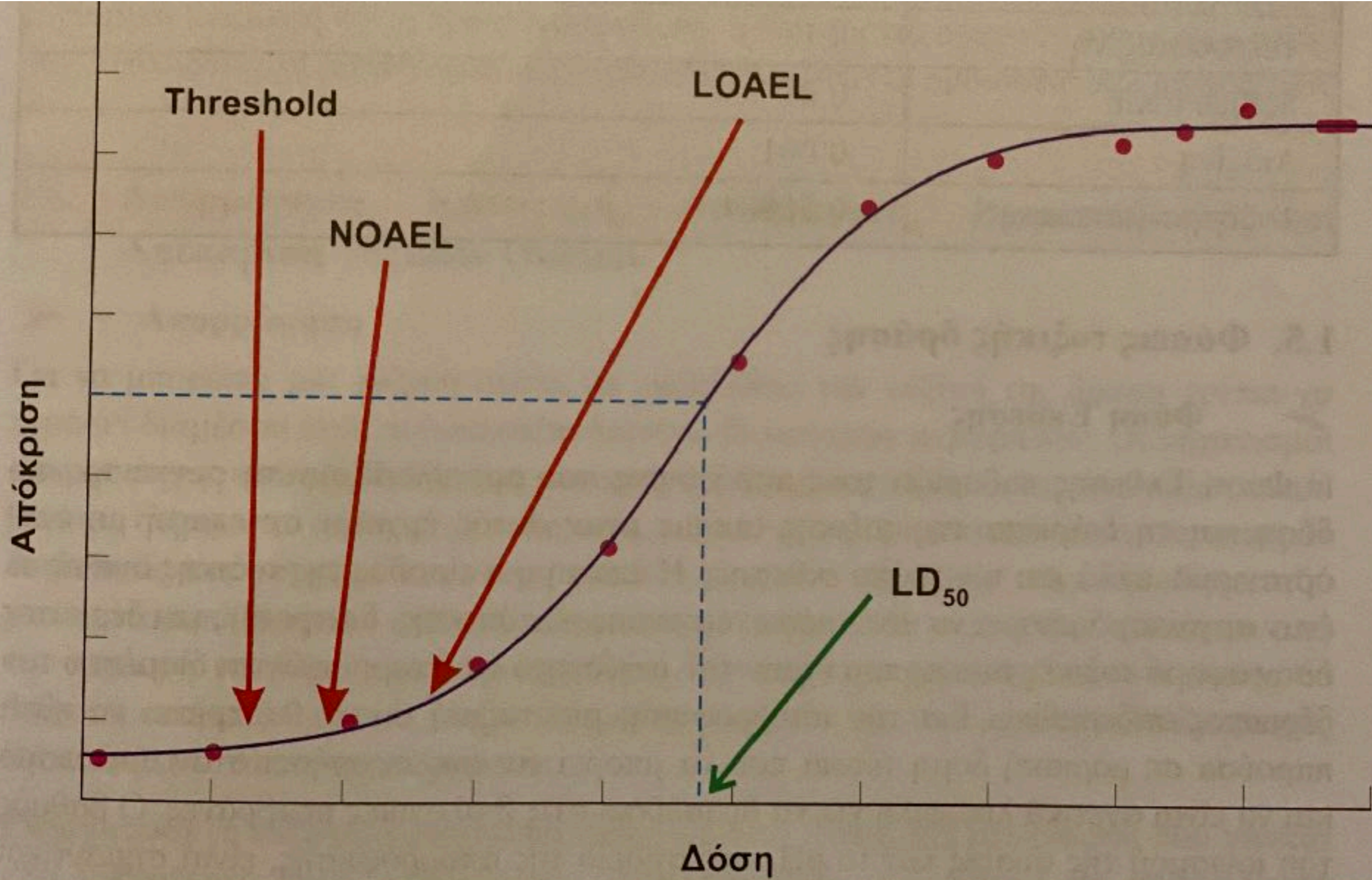


# Dose response curve, LOAEL, AND NOAEL

- **LO(A)EL** = Lowest observed (adverse) effect level

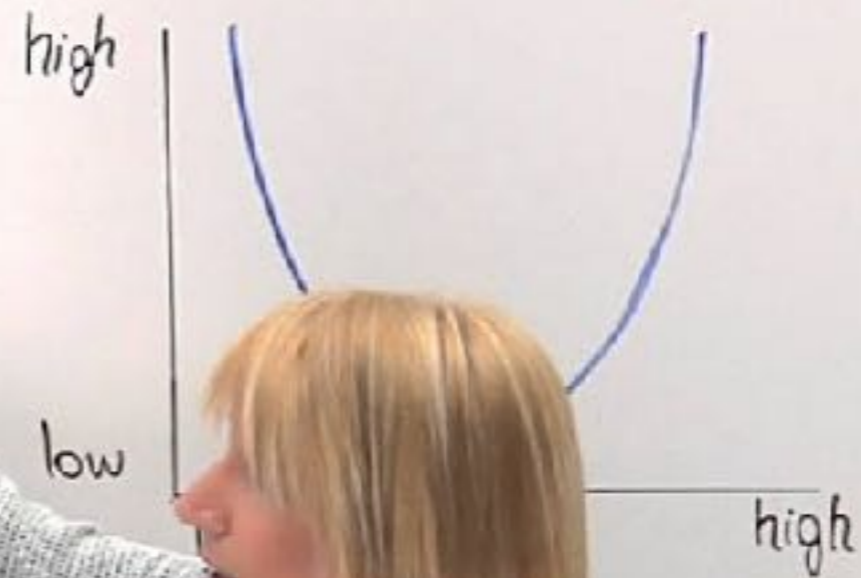
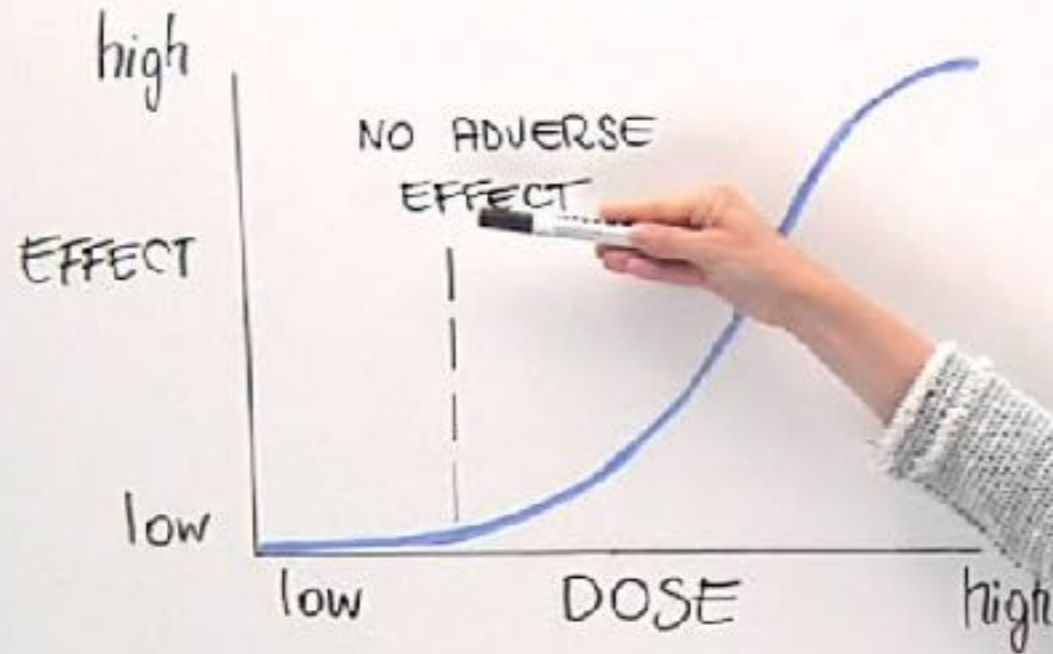
- **NO(A)EL** = No observed (adverse) effect level







# Low dose effects



"All substances are poisons.  
It's the dose that makes  
the poison." (PARACELSUS)

endocrine  
system  
GLANDS



Πίνακας 1.2. Τιμές LD<sub>50</sub> για διάφορες τοξικές ουσίες

Χημική Ουσία	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)
Αιθανόλη	9000
NaCl	4000
BHA/BHT	2000
Μορφίνη	900
Καφεΐνη	200
Φαινοβαρβιτάλη	150
DDT	100
Νικοτίνη	1
Τετροδοτοξίνη	0.1
Selfish toxin	0.01
Διοξίνη	0.001
Τοξίνη αλλαντίασης	0.00001

# Χρόνος ημίσειας ζωής ( $t^{1/2}$ )

---

Η συνολική κάθαρση του σώματος, ως άθροισμα της νεφρικής και εξωνεφρικής κάθαρσης, καθορίζει τη ταχύτητα με την οποία μια ουσία με καθορισμένη συγκέντρωση στο πλάσμα εξουδετερώνεται

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αντιστοιχεί στο χρόνο στον οποίο η συγκέντρωση μιας ουσίας **μειώνεται στο 50% της αρχικής τιμής**

Είναι **ανεξάρτητος από την αρχική συγκέντρωση** και ισχύει για αντιδράσεις που ακολουθούν κινητική πρώτης τάξης

# Μέθοδοι ελέγχου

---

Πειραματική τοξικολογία

Συμπλήρωμα με μεθόδους που έχουν ως στόχο τις αιτίες μιας τοξικής δράσης σε βιοχημικό κυριώς επίπεδο

# Μέθοδοι in vivo

---

Απαιτούνται ζωντανοί οργανισμοί

Νομοθετικά πρέπει να έχει γίνει η έρευνα σε πειραματόζωα

Επίμυες, μύες, ινδικά χοιρίδια και κουνέλια και σε ορισμένες περιπτώσεις θηλαστικά



# Δοκιμασία οξείας τοξικότητας

---

Διενεργείται τμηματικά

Σε τρία πειραματόζωα χορηγείται αρχικά μια δόση προσανατολισμού, της οποίας η δράση καθορίζει την επιλογή της επόμενης δόσης

Εαν πεθάνουν λιγότερα απο 2 πειραματόζωα τότε η δόση πολλαπλασιάζεται επι 10, σε αντίθετη περίπτωση μειώνεται



# Δοκιμασία Draize

---

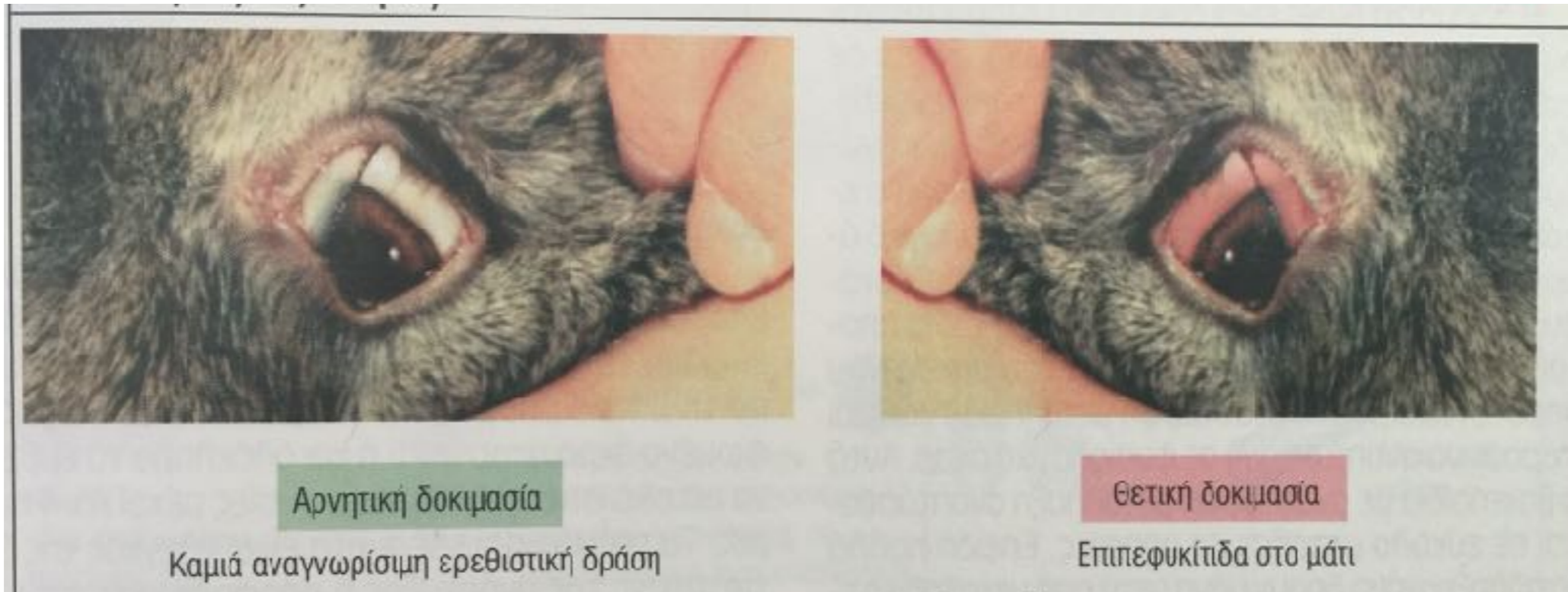
Αναγνώριση ερεθιστικών ουσιών οι οποίες οδηγούν σε τυπικές τοπικές αντιδράσεις όταν τοποθετηθούν στο δέρμα ή στους θόλους των επιπεφυκώτων ενός κουνελιού

Συμπτώματα: ερυθρότητα, φουσαλίδες, νέκρωση, θόλωση κερατοειδούς, αντιδράσεις ίριδας, διήθηση επιπεφυκότητα, παραγωγή δακρύων



# Δοκιμασία Draize

---



# Δοκιμασία σε αυγά όρνιθας

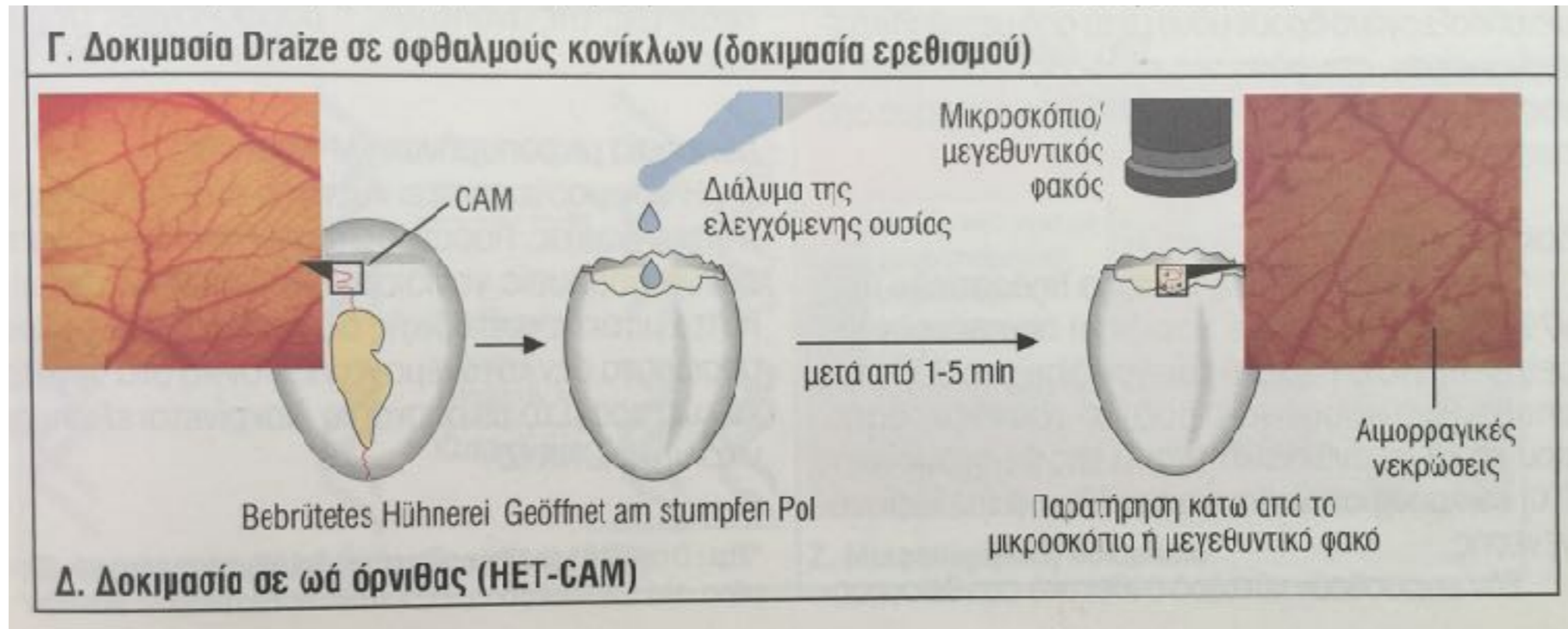
---

Απάντηση ερωτημάτων σχετικά με την ερεθιστική δράση

Αξιολόγηση αντιδράσεων λευκώματος

Συμπλήρωμα της Draize

# Δοκιμασία σε αυγά όρνιθας



# Αποτοξίνωση

---

Διαδικασία μηχανικής απομάκρυνσης εξωγενώς εισαχθέντων δηλητηρίων

Επίσης μετατροπή, σε ακίνδυνες, τοξικών ουσιών που σχηματίζονται ενδογενώς μέσω της μετατροπής τους σε εύκολα αποβαλλόμενες ουσίες

# Biomonitoring

---

Μέτρηση της εσωτερικής και εξωτερικής έκθεσης σε ξένες ουσίες (επιβάρυνση) και των συνεπειών τους σε μεμονωμένα άτομα

# Βιοσυγκέντρωση

---

Συγκέντρωση ουσιών απο το περιβάλλον σε μικροοργανισμούς, φυτά, ζώα, και στον άνθρωπο μέσω των οδών επιβάρυνσης

# Γονιδιοτοξικότητα

---

Τοξικές επιδράσεις στο γενετικό υλικό κυττάρων ή τμημάτων κυττάρων

<https://www.youtube.com/watch?v=3Nq9czc9duw>



# GENOTOXICITY



## MAN-MADE



## CHEMICALS IN FOOD



## NATURALLY OCCUR



## TESTING



- New products
- Monitoring
- Re-evaluation

# Εμβρυοτοξικότητα

---

Βλάβη του εμβρύου κατά την οργανογένεση π.χ. αποχημικές ουσίες, οι οποίες οδηγούν σε θάνατο, επιβράδυνση της εξέλιξης, βλάβη των λειτουργιών των οργάνων

# Καρκινογόνος

---

Ουσία, της οποίας η επίδραση στα ζώα ή στον άνθρωπο οδηγεί σε δημιουργία όγκων

# Μεταλλαξεογένεση

---

Η ιδιότητα μιας ουσίας να μπορεί να προκαλεί μεταλλάξεις

# Τερατογόνος δράση

---

Η ιδιότητα μιας ουσίας να μπορεί να οδηγεί σε βλάβες κατά την εξέλιξη του εμβρύου (στο πρώτο τρίμηνο)

# ADI (Acceptable Daily Intake, Αποδεκτή Ημερήσια Πρόσληψη)

---

Η δόση μιας βλαπτικής ουσίας, η οποία σύμφωνα με το επίκαιρο επίπεδο γνώσεων σε περίπτωση ισόβιας καθημερινής πρόσληψης δεν οδηγεί σε βλάβες της υγείας

Εκφράζεται σε mg ουσίας/ Kg σωματικού βάρους ανά ημέρα

# TDI (Tolerable Daily Intake)

---

Ανεκτή ημερήσια δόση μιας βλαβερής ουσίας, η οποία σε ισόβια καθημερινή πρόσληψη δεν προκαλεί βλάβες στην υγεία (παρόμοια με την ADI)

# Φάσεις τοξικής δράσης

---





# Φάσεις δηλητηρίασης

Πηγή, απελευθέρωση, μεταφορά δηλητηρίου

Εκθεση:  
εξωτερική - εσωτερική

Τοξικοκινητική φάση:  
Πρόσληψη, Κατανομή, Βιομετασχηματισμός, Απέκκριση

Τοξικοδυναμική φάση:  
Τοξική επίδραση δηλ. οξεία ή χρόνια

# Έκθεση

---

Συγκέντρωση/δοσολογία - Διάρκεια επαφής - Τρόπος έκθεσης

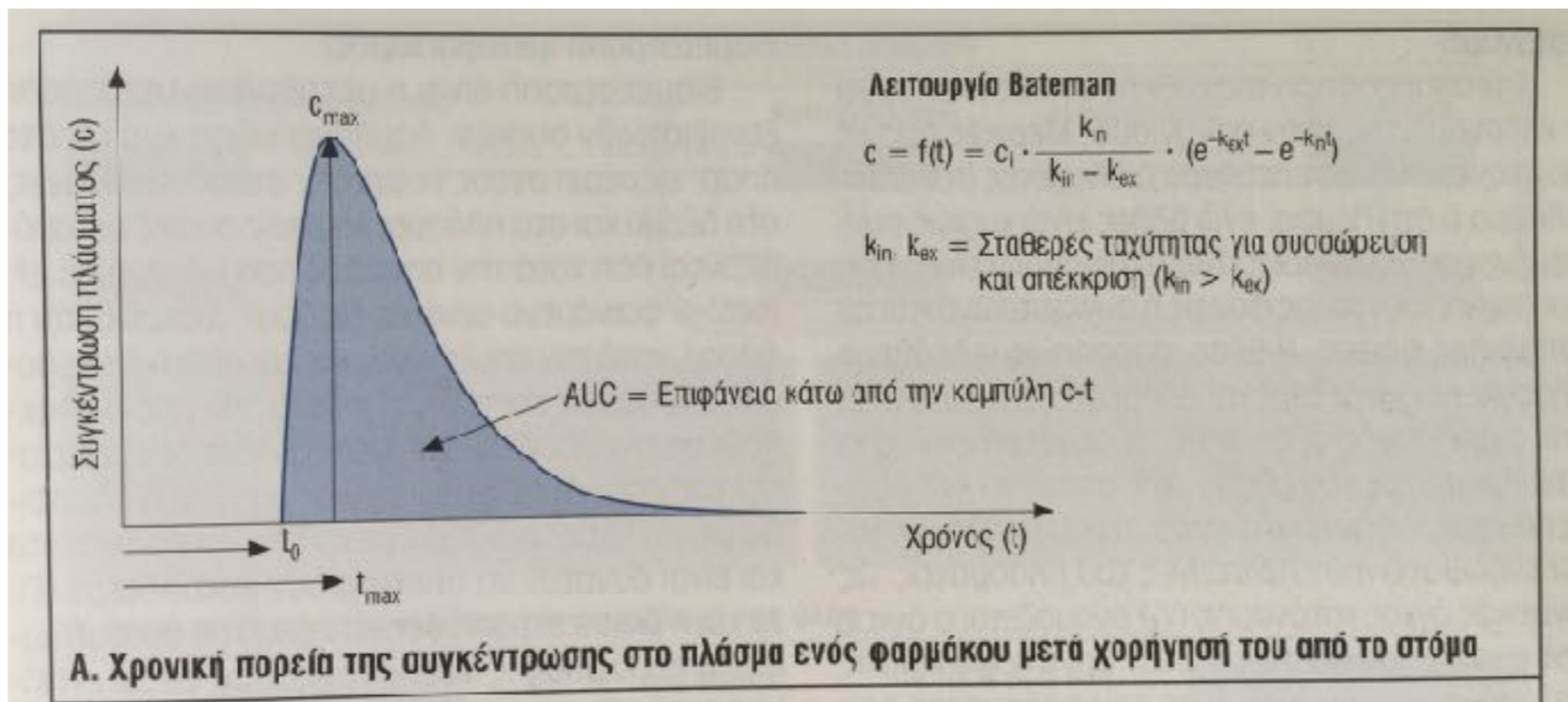
Εισπνοή - Κατάποση - Διατροφή - Δέρμα/οφθαλμοί

Η μοριακή δομή της ουσίας θα πρέπει να επιτρέπει την κυκλοφορία της στον οργανισμό και να είναι λιπόφιλη για να διεισδύσει στις βιολογικές μεμβράνες

# Τοξικοκινητική

Η τοξικότητα μιας ουσίας εξαρτάται το μέγεθος της και την ταχύτητα με την οποία φτάνει στον τόπο δράσης **(υποδοχέας)** του οργανισμού

Η τοξικοκινητική προσφέρει μια ποσοτική περιγραφή (χρονικά, τοπογραφικά) των σημαντικών διεργασιών **πρόσληψης, κατανομής, αλληλεπιδράσεων μεταβολισμού και αποβολής.**



# Βιοδιαθεσιμότητα

---

Το μέγεθος και η ταχύτητα με την οποία η ουσία φτάνει μετά την απορρόφησης της στον τόπο δράσης της.

π.χ ενδοφλεβια χορήγηση σημαίνει 100% βιοδιαθεσιμότητα

# Απορρόφηση

---

Πρόσληψη ξενοβιοτικών: **γαστρεντερικό** εισπνοή, δέρμα

Η ταχύτητα απορρόφησης επηρεάζεται από τη **φυσική κατάσταση** της ουσίας (πχ υγρή ή στερεή), από το **βαθμό διάχυσης** και τη **διαλυτότητα**

Επίσης σημαντικό ρόλο έχουν: pH, μέγεθος σωματιδίων, η ταχύτητα διέλευσης από το γαστρεντερικό σωλήνα και η ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Ο οργανισμός επηρεάζει την απορρόφηση μέσω της επιφάνειας απορρόφησης των διαφόρων οργάνων (πνεύμονες, γαστρεντερικό σωλήνας)

# Κατανομή

---

Την απορρόφηση της τοξικής ουσίας ακολουθεί η κατανομή της στον οργανισμό

Μερικές ουσίες βρίσκονται κυρίως ελεύθερα διαλυμένες στο αίμα-πλάσμα ή λέμφο, ενώ άλλες είναι κυρίως συνδεδεμένες σε μόρια πρωτεϊνών ή λιποπρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται ως φορείς ή συγκεντρώνονται σε λιπόφιλες φάσεις

# Βιομετατροπή

---

Μεταβολική μετατροπή των ξενοβιοτικών

Γίνεται κυρίως στο ήπαρ, εν μέρει στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στο δέρμα και στο πλάσμα

# Απέκκριση

---

Νεφρική και εξωνεφρική (πχ ιδρώτας)

Νεφρική σημαντική για υδατοδιαλυτές ουσίες



# Ταξινόμηση τοξικών ουσιών βάση τοξικής ισχύος

---



# Ταξινόμηση - Τοξική ισχύ

---

Η ταξινόμηση με βάση την τοξική ισχύ δεν είναι πάντα εύκολη και αποτελεί αντικείμενο μελέτης και προβληματισμού.

Η τοξικότητα είναι έννοια σχετική που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες.

# Ταξινόμηση - Τοξική ισχύ

---

Η σύγκριση τοξικότητας μεταξύ δυο ή περισσότερων ουσιών θα πρέπει να περιγράφεται με βάση τις αντίστοιχες σχέσεις δόσης αποτελέσματος.

Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση η σύγκριση είναι εφικτή όταν οι κλίσεις των καμπύλων είναι πανομοιότυπες, δηλαδή τα ευθύγραμμα τμήματα είναι παράλληλα.

# Ταξινόμηση - Τοξική ισχύ

**Πίνακας 1.3:** Γενική κατηγοριοποίηση των ξενοβιοτικών ουσιών με βάση ευρύτερα κριτήρια.

Κατηγορίες τοξικότητας	Συγκέντρωση ουσίας ανά kg βάρους σώματος
Πολύ υψηλής τοξικότητας	$\leq 1\text{mg/kg}$
Υψηλής τοξικότητας	1-50 mg/kg
Μέτριας τοξικότητας	50-500 mg/kg
Ελάχιστης τοξικότητας	0,5-5 g/kg
Πρακτικά μη τοξικές	5-15 g/kg
Σχετικά αβλαβής	$> 15\text{ g/kg}$

# Ταξινόμηση - Τοξική ισχύ

---

Για όλες τις ουσίες μπορεί να σχηματιστούν καμπύλες δόσης - αποτελέσματος, στις οποίες μπορούν να προσδιοριστούν οι αντίστοιχες τιμές  $LD_{50}$  ή  $TD_{50}$

Συνεπώς όλες οι ουσίες μπορούν να προκαλέσουν δυνητικά τοξικότητα ή θνησιμότητα, αλλά διαφοροποιούνται στη δόση που απαιτείται για την εκδήλωση του συγκεκριμένου αποτελέσματος.



Πίνακας 1.4: Τιμές LD<sub>50</sub> για κοινές τοξικές ουσίες.

Ουσία	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)
Αιθανόλη	9.000
NaCl	4.000
BHA/BHT	2.000
Μορφίνη	900
Καφεΐνη	200
Φαινοβαρβιτάλη	150
DDT	100
Νικοτίνη	1
Curare	0,5
Τετροδοξίνη	0,1
Selfish toxin	0,01
Διοξίνη	0,001
Τοξίνη αλλαντίασης	0,00001

## Ταξινόμηση - Τοξική ισχύ

---

Ξενοβιοτικά με  $LD_{50}$  μεγαλύτερη από 2 g/kg/bw θεωρούνται ελάχιστα τοξικές.

Στην περίπτωση αυτή ένας ενήλικας θα έπρεπε να λάβει μεγάλες ποσότητες ( $75\text{Kg bw} * 2\text{ g} = 150\text{ g}$  ουσίας) προκειμένου να εκδηλωθεί η τοξική δράση της ουσίας.

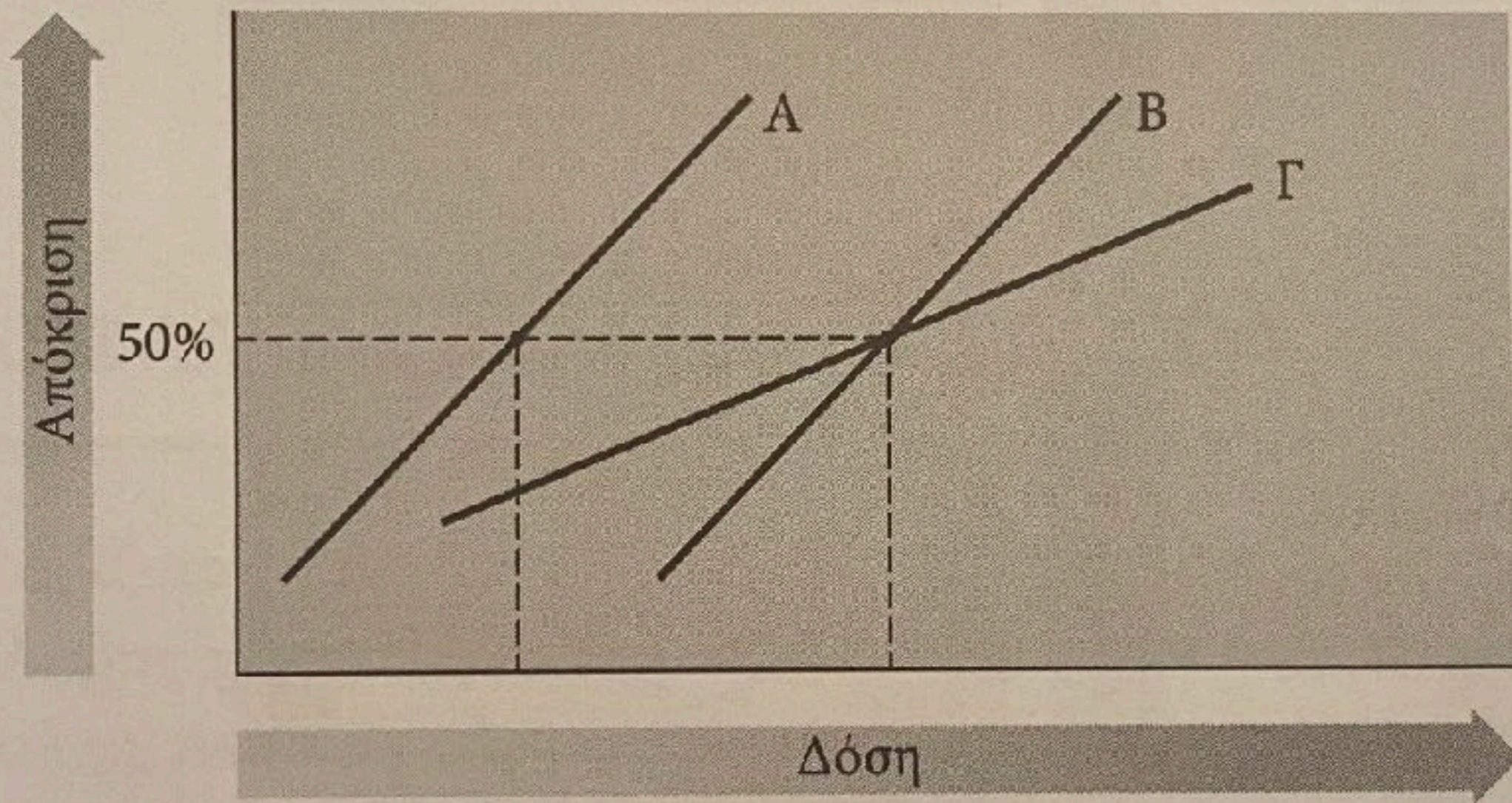
# Ταξινόμηση - Τοξική ισχύ

---

Ξενοβιοτικά με  $LD_{50}$  μικρότερη από  $1 \text{ mg/kg/bw}$  θεωρούνται εξαιρετικά τοξικές.

Στην περίπτωση αυτή ένας ενήλικας θα έπρεπε να λάβει ελάχιστες ποσότητες ( $75\text{Kg bw} * 1 \text{ mg} = 75 \text{ mg}$  ουσίας) προκειμένου να εκδηλωθεί η τοξική δράση της ουσίας ενδεικτικά σταγόνες





**Σχήμα 1.8:** Σύγκριση της τοξικότητας με βάση την καμπύλη δόσης-αποτελέσματος.