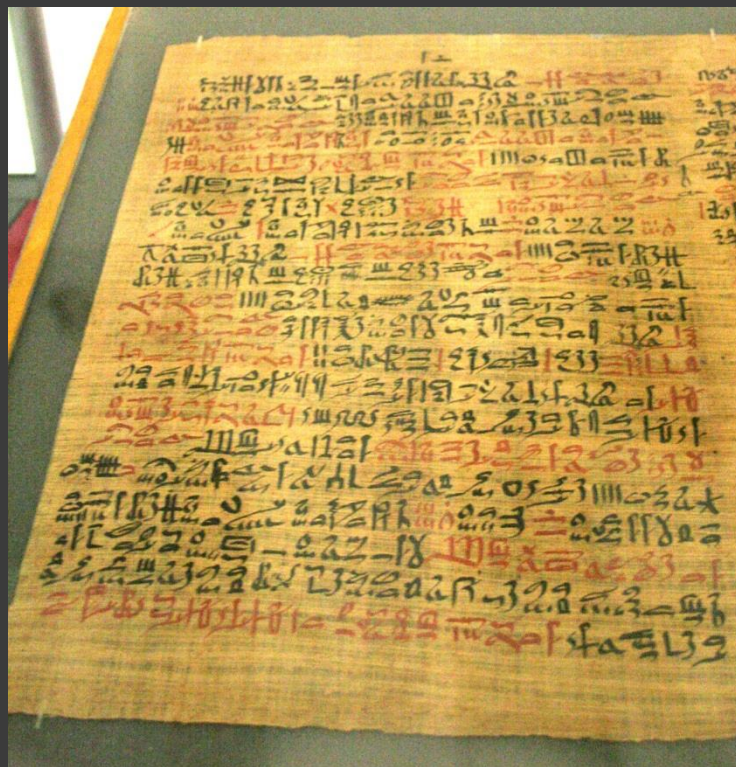


TOKSIKOLOGIJA

OPŠTA TOKSIKOLOGIJA

- Toksikologija proučava neželjene štetne efekte ksenobiotika.
- Ksenobiotici: dolazi od grčke reči *xeno* (ξένo) za strano i *bios* (βίoς) za život.

Istorijski razvoj toksikologije



Ebers Papyrus (1550 BC)

- **Antička Grčka je bila poznata po korišćenju otrova za ubistva, samoubistva i posebno politička ubistva.**



- ◎ **Discorides (50-100 AD) je napisao *MATERIA MEDICA*, klasifikovao otrove i prvi prepoznao značaj primene emetika.**
- ◎ **Srednji vek, brojna pre svega politička trovanja (*Borgias, Toffana, Catherina de Medici*)**

- ⦿ **Ova disciplina zapravo ima svoje korene u drevnim trovanjima.**
- ⦿ **Sada je njen obim je mnogo širi.**
- ⦿ **Ispitivanjem štetnih efekata otrova na žive organizme.**

◎ **Hazard = toksičnost x kontaminacija x vreme**

◎ **Procena rizika**

- Kvantitativna procena potencijalnih efekata na zdravlje ljudi i životinja procena mogućnosti za izloženost različitim vrstama otrova na primer reziduama pesticida na hrani, zagađivačima u vodi za piće.

Današnji status toksikologije

⊙ KLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

- **Uzroci, klinička slika, dijagnostika i tretman trovanja.**

⊙ EKSPERIMENTALNA TOKSIKOLOGIJA

- **Štetni efekti ksenobiotika na žive organizme, mehanizam dejstva otrova, dispozicija, analitičke procedure.**

⊙ EKOTOKSIKOLOGIJA

- **Štetni efekti na žive organizme u okolini, na funkcionisanje ekosistema.**

◎ TOKSIKOLOGIJA HRANE

- Pre svega opanost rezidua hemijskih materija u hrani.

◎ OSTALE SPECIJALNE OBLASTI TOKSIKOLOGIJE

- Industrijska toksikologija
- Forenzička toksikologija
- Regulatorna toksikologija

⦿ Štetni efekti

- predstavljaju svaku promenu iz normalnog stanje nekog organizma i zavise od koncentracije aktivnog jedinjenja na ciljnoj lokaciji za potrebno vreme.

⦿ Otrov (Poison)

- svaki agens koji može proizvesti štetan odgovor u biološkom sistemu.

⦿ Živi organizam!

ŠTA JE OTROV?

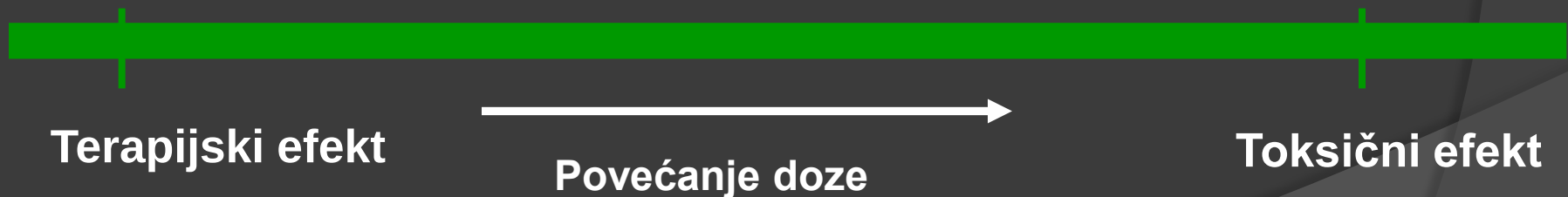
- Sve supstance su otrovi, nema nijedne koja nije otrov, samo doza razlikuje otrov od leka.



Paracelsus (1493-1541)

Doza

- Doza determiniše da neka supstanca postaje otrov!
- Paracelzus se fokusirao na značaj "toksikona"-osnovnog toksičnog agensa i jednog hemijskog entiteta.
- Ovo je u suprotnosti sa prethodnim školama, koje su uključivale koncept dejstva smeša.



Doza otrova je količina neke supstance koja uđe organizam!

Najčešće se izražava u mg/kg i zavisi od:

- **Koncentracije otrova u okolini**
- **Karakteristika toksikanta**
- **Učestalosti izloženosti**
- **Dužini izloženosti**
- **Načinu izloženosti**

Kakav je odgovor organizma na unet otrov?

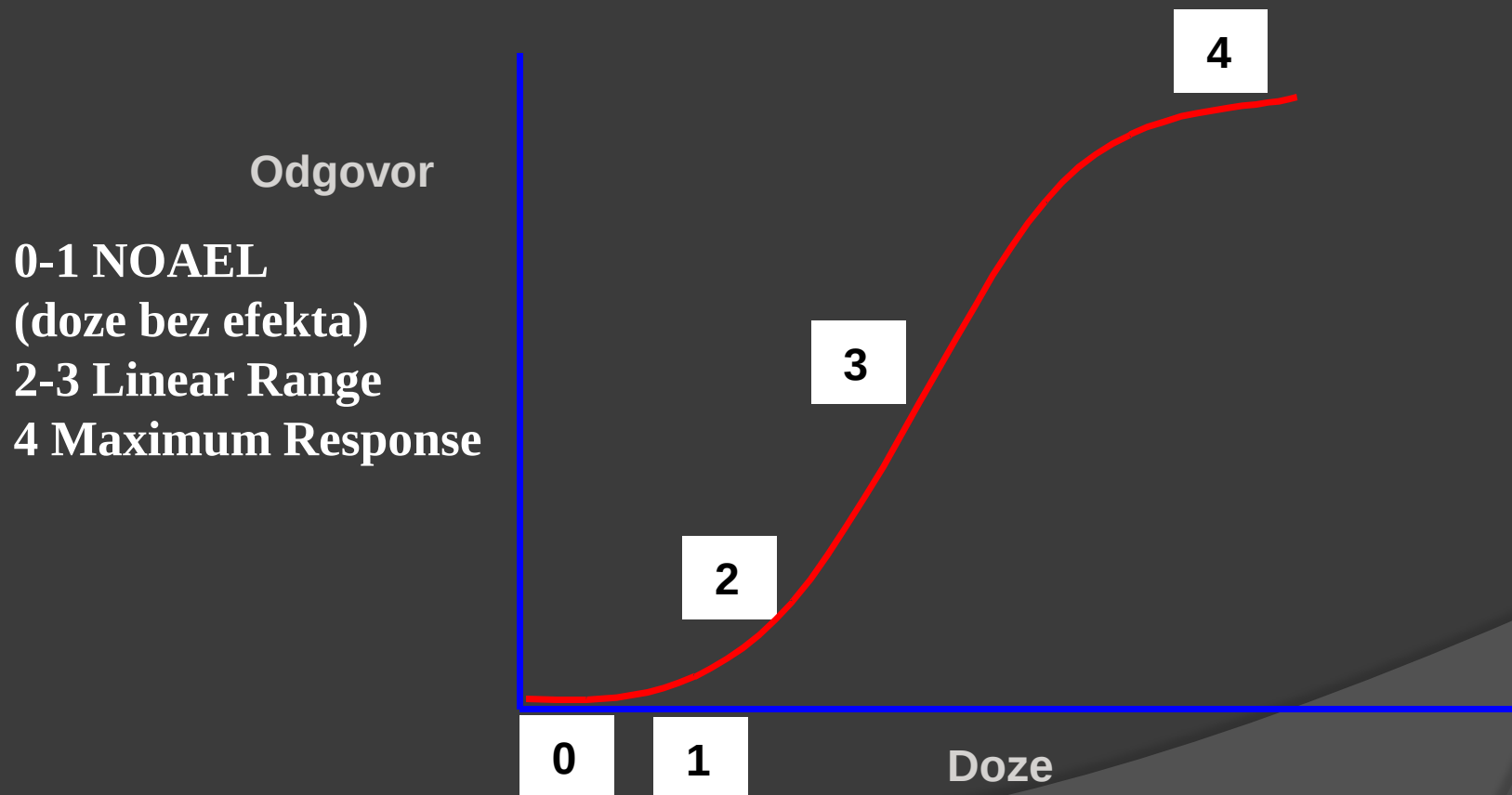
- ◎ **Stepen i spektri odgovora zavisi od doze i organizma.**
- ◎ **Promena u odnosu na normalno stanje može biti na molekularnom, ćelijskom nivou, na nivou funkcije organa ili na nivou čitavog organizma.**

Reakcija na unešeni otrov može biti:

- ⦿ **Lokalna ili Sistemska**
- ⦿ **Reverzibilna ili Ireverzibilna**
- ⦿ **Trenutna ili Odložena**
- ⦿ **Graduelna ili Kvantna (sve ili ništa)**

ODNOS DOZE I EFEKTA:

Kako se povećava doza otrova povećava se i odgovor (efekt).



DOSE DETERMINES THE BIOLOGICAL RESPONSE

Merenje toksičnosti:

Srednja letalna doza i koncentracija

Srednja letalna doza LD₅₀

- ⦿ Doza koja se dobija iz ispitivanja kvantnog odnosa doze i efekta!
- ⦿ Predstavlja dozu koja izaziva uginuće 50% životinja polulacije.
- ⦿ Na osnovu vrednosti LD₅₀ većina supstanci je klasifikovana po toksičnosti.

LD₅₀ nekih supstanci:

Chemical	LD ₅₀ (mg/kg)
Ethyl Alcohol	10,000
Sodium Chloride	4,000
Ferrous Sulfate	1,500
Morphine Sulfate	900
Strychnine Sulfate	150
Nicotine	1
Black Widow	0.55
Curare	0.50
Rattle Snake	0.24
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.0001

Srednja letalna koncentracija LC₅₀

- To je koncentracija supstance u okolini (najčešće vazduh, voda, hrana) koja dovodi do smrti 50% izloženih životinja jedne populacije mg/L.
- Najčešće se izražava u mg supstance na litar ili kilogram (ili kao ppm).

Važni odnosi u toksikologiji



**Za vodu standardne temperature
[23°C] i pritiska [15 psi] važi da je**

$$1 \text{ cc} = 1 \text{ ml} = 1 \text{ g}$$



Što znači da je:

1 litar vode = 1 kg

1 mg / kg = 1 ppm

1mm³ / litar = 1 ppm

1 mg / litar = 1 ppm

◎ OTROV = TOKSIKANT

- Mogu biti organskog ili neorganskog porekla
- Biološkog porekla (nikotin, botulinosni toksin)
- Prirodni hemijski elementi (Cu, Pb)
- Sintetisane supstance (pesticidi)
- Proizvodi hemijsko fizičkih procesa (CO)

METALI I METALOIDI

- Živa (Hg) Bakar(Cu)
- Olovo (Pb) Gvožđe(Fe)
- Arsenik (As) Cink (Zn)
- Selen (Se)

PESTICIDI

⊙ Insekticidi

- Organohlorni
- Organofosfati - karbamati
- Piretrini i piretroidi

⊙ Herbicidi

- Nitrofenoli - hlorofenoli
- Fenoksiacid derivati
- Dipiridili

⊙ **Fungicidi**

- Ditiokarbamati

⊙ **Moluscicidi**

- Metaldehid

⊙ **Rodenticidi**

- Antikoagulanti

⊙ **Rodenticidi sa akutnim dejstvom**

- Fosfini, strihnin, soli talijuma

◎ TOKSIKANTI KOJI SE POJAVLJUJU U HRANI I VODI

- Urea
- Nitrati i nitriti
- Natrijum hlorid
- Jonoformi antibiotici
- Mikotoksini

◎ **INDUSTRIJSKI TOKSIKANTI**

- **Fluoridi**
- **Kadmijum**
- **Dioksini**
- **Polihlorovani bifenili**

KUĆNE HEMIKA LIJE I DRUGI PROIZVODI

- ⦿ Korozivi i iritanti (kiseline i alkalije)
- ⦿ Etilen glikol
- ⦿ Kućni lekovi
 - Paracetamol, salicilati/NSAID
- ⦿ Kofein i proizvodi

TOKSIČNI GASOVI

- ⦿ CO, CO₂, H₂S, SO₂, NO₂, Cl

◎ OTROVNE BILJKE I ŽIVOTINJSKI OTROVI



Putevi izloženosti otrovima:

- Ingestija (gastrointestinalni trakt)
- Inhalacija (pluća)
- Dermalna/Topikalna (koža)
- Injekcije
 - intravenska, intramuskularna, intraperitonealna

⦿ Efektivnost ekspozicije

iv > inh > ip > im > ingest > topikalna

Dužina izloženosti:

Akutna	< 24hr	najčešće jednokratno
Subakutna	1 mesec	ponovljene doze
Subhronična	1-3 meseca	ponovljene doze
Hronična	> 3meseca	ponovljene doze

Toksikologija

- Toksikodinamika
- Toksikokinetika

⦿ Mere zaštite od trovanja

- NOEL – doza bez efeketa
- ADI – prihvatljivo dnevno unosenje
- MRL – maksimalna dozvoljena količina

Dijagnostika trovanja

- Dijagnostika trovanja podrazumeva preduzimanje dijagnostičkih postupaka koji su u principu isti kao i kod drugih bolesti uz neke specifične procedure.
- **Antemortem dijagnoza**
 - Dijagnostikovanje trovanja samo na osnovu kliničkih simptoma je najčešće nemoguće.
 - Mnoga trovanja daju sličnu kliničku sliku.
 - Neka trovanja imaju istu ili sličnu kliničku sliku sa infektivnim bolestima ili metaboličkim poremećajima.

- Trovanja mogu biti akutna, subakutna ili hronična a kliničko ispoljavanje varira u zavisnosti od načina unošenja otrova u organizam, dužine i frekvencije ekspozicije, vrste životinje i dr.
- Da bi se postavila tačna dijagnoza trovanja objedinjavaju se rezultati:
 - Anamneze,
 - Kliničke slike,
 - Biohemijskih i hematoloških ispitivanja,
 - Hemijsko toksikološke analize biološkog i drugog materijala (krv, urin, pljuvačka, povraćeni sadržaj, hrana i dr.).

Onovni principi terapije trovanja

Tretman trovanja se sastoji od nekoliko faza:

- Prva faza podrazumeva stabilizaciju vitalnih fizioloških procesa u organizmu pacijenta (ukoliko su ugroženi)!
- Druga faza je detaljni klinički pregled!
- Treća faza podrazumeva sprečavanje daljeg kontakta sa otrovom!
- Četvrta primenu antidota!
- Peta olakšavanje uklanjanja resorbovanog otrova iz organizma!
- Šesta faza je suportivna terapija.