CZĘŚĆ IX

Toksykologia

ROZDZIAŁ 56

Wprowadzenie do toksykologii zawodowej i środowiskowej

Daniel T. Teitelbaum, MD*

Współcześni ludzie przebywają w środowisku, w którym wdychają, połykają lub absorbują przez skórę wiele różnych substancji chemicznych. Toksykologia jest nauką, która zajmuje się szkodliwym wpływem tych substancji na organizmy żywe. W dziedzinie biomedycyny toksykologia zajmuje się głównie działaniami niepożądanymi substancji chemicznych na organizm ludzki, jak również określa bezpieczeństwo i zagrożenie wynikające z ich stosowania.

Toksykologia zawodowa

Toksykologia zawodowa zajmuje się substancjami chemicznymi obecnymi w miejscu pracy. Głównym zadaniem toksykologii zawodowej jest zidentyfikowanie czynników zagrażających oraz określenie ostrych i przewlekłych chorób, które mogą być przez nie wywoływane. Toksykologia zawodowa zajmuje się również określeniem warunków, w których substancje toksyczne mogą być używane bezpiecznie oraz działaniami mającymi na celu zapobieganie ich wchłanianiu. Toksykolodzy zawodowi opracowują i realizują programy nadzorujące pracowników i środowisko, w którym pracują. Limity stężeń oraz inne wytyczne zostały opracowane w celu przywrócenia bezpiecznego poziomu związków chemicznych występujących w miejscu pracy. Rządowe i pozarządowe instytucje na całym świecie wygenerowały zasady bezpieczeństwa i higieny w miejscu pracy, w tym wartości graniczne krótko- i długoterminowego narażenia pracowników. Te dopuszczalne wartości graniczne narażenia, zwane PEL (*permissible exposure limits*), mają moc prawną. Wykazy norm Amerykańskiej Agencji Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy (*Occupational Safety and Health Administration* – OSHA) można znaleźć na stronie internetowej http://www.osha.gov, zaś wykazy norm Amerykańskiej Agencji Bezpieczeństwa i Zdrowia w Kopalniach (*Mine Safety and Health Administration* – MSHA) zamieszczone są na http://www.msha.gov.

Dobrowolne organizacje, takie jak Amerykański Instytut Higieny (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* – ACGIH), okresowo przygotowują listę zalecanych **dopuszczalnych wartości progowych (TLV)** dla wielu substancji chemicznych. Wytyczne te są okresowo aktualizowane, natomiast prawne imperatywy w Stanach Zjednoczonych nie są zmieniane, z wyjątkiem pewnych nadzwyczajnych okoliczności. TLV są przydatne jako punkty odniesienia w ocenie potencjalnego narażenia w miejscu pracy. Egzemplarze aktualnych list TLV można znaleźć na stronie internetowej http://www.acgih.org.

* Autor dziękuje za współpracę Gabrielowi L. Plaa, PhD, poprzedniemu autorowi tego rozdziału.

Bioakumulacja i biomagnifikacja

Jeśli podaż substancji zanieczyszczającej przewyższa zdolność do jej metabolizowania i wydalania, to gromadzi się ona w tkankach organizmu. Jest to **bioakumulacja**.

Nawet jeśli stężenie substancji zanieczyszczającej jest praktycznie niewykrywalne w wodzie, może być ono powiększone setki lub tysiące razy, przechodząc przez łańcuch troficzny. Jest to **biomagnifikacja**.

Biomagnifikacja pozostałości polichlorowanych bifenyli (PCB) w regionie Wielkich Jezior Ameryki Północnej przedstawiona jest poniżej. Dane pochodzą z rządowej instytucji zajmującej się ochroną środowiska, a raport został opublikowany przez rząd Kanady.

Tak więc biomagnifikacja tych substancji w łańcuchu pokarmowym, począwszy od fitoplanktonu, a kończąc na mewie srebrzystej, jest prawie 50 000-krotna. Ludzie oraz zwierzęta domowe mogą jeść ryby z Wielkich Jezior, w wyniku czego do ich organizmów trafiają również pozostałości PCB.

Źródło	Stężenie PCB (ppm)[1]	Stężenie względem fitoplanktonu
Fitoplankton	0,0025	1
Zooplankton	0,123	49,2
Stynka amerykańska	1,04	416
Pstrąg	4,83	1932
Mewa srebrzysta	124	496 000

[1] Źródła: *Environment Canada*, *The State of Canada's Environment*, 1991, Government of Canada, Ottawa; i inne publikacje.

Zagadnienia dotyczące środowiska

Chemiczne i fizyczne cechy substancji toksycznych pozwalają określić ich potencjalnie negatywny wpływ na środowisko. Te cechy to: biodegradacja; mobilność za pośrednictwem powietrza, wody i gleby; bioakumulacja, transport i biomagnifikacja w łańcuchu zależności troficznych (patrz ramka: „Bioakumulacja i biomagnifikacja"). Substancje, które są słabo degradowane (przez czynniki abiotyczne lub biotyczne), wykazują trwałość w środowisku i tym samym mogą się akumulować. Typowymi przykładami takich substancji są trwałe zanieczyszczenia organiczne (POP), takie jak polichlorowane bifenyle i podobne substancje. Substancje lipofilowe, takie jak dawniej rozpowszechnione pestycydy chloroorganiczne (np. DDT), mają tendencję do bioakumulacji w tkance tłuszczowej. Powolne uwalnianie w czasie tych substancji i ich metabolitów może mieć przewlekłe niekorzystne skutki, takie jak zaburzenia endokrynologiczne. Biomagnifikacja występuje wówczas, gdy substancja toksyczna jest włączona do łańcucha troficznego i jeden gatunek żywi się innymi, gromadząc tym samym ją w sobie. Ludzie stoją na szczycie łańcucha troficznego. Mogą być narażeni na silnie skoncentrowane ładunki zanieczyszczeń, jeśli występuje zjawisko bioakumulacji i biomagnifikacji. Zanieczyszczenia, które mają największy wpływ na środowisko, trudno ulegają rozkładowi, są stosunkowo mobilne w powietrzu, wodzie i glebie; wykazują bioakumulację oraz biomagnifikację.

Specyficzne związki chemiczne

Zanieczyszczenia powietrza

Pięć głównych substancji stanowi około 98% wszystkich zanieczyszczeń powietrza. Są to: tlenek węgla (CO, około 52%), tlenki siarki (ok. 14%), węglowodory (ok. 14%), tlenki azotu (ok. 14%) oraz pył (ok. 4%). Źródła tych substancji to przede wszystkim transport, przemysł, wytwarzanie energii elektrycznej, ogrzewanie pomieszczeń i wywóz śmieci. Ditlenek siarki i dym powstające z niecałkowitego spalania węgla są powodem ostrych działań niepożądanych, szczególnie u osób starszych oraz osób z istniejącymi chorobami krążenia i układu oddechowego. Otaczające nas zanieczyszczenia powietrza są czynnikami powodującymi zapalenie oskrzeli, obturacyjną chorobę płuc, rozedmę płuc, astmę oskrzelową oraz raka płuc. Normy EPA dla tych substancji dotyczą środowiska, natomiast normy OSHA związane są z narażeniem w miejscu pracy.

Tlenek węgla

Tlenek węgla (CO) jest bezbarwnym, bezsmakowym, bezwonnym i niedrażniącym gazem, będącym ubocznym produktem niecałkowitego spalania. Średnie stężenie CO w atmosferze wynosi około 0,1 ppm; w ciągu intensywnego ruchu drogowego stężenie CO może przekraczać 100 ppm. Dopuszczalne wartości progowe w 2008 roku (TLV-TWA i TLV-STEL) przedstawiono w tabeli 56-1.

RYCINA 57-1. Zmiany skórne związane z przewlekłym przyjmowaniem arsenu obecnego w wodzie pitnej. (Zdjęcie dzięki uprzejmości: Dipankar Chakraborti, PhD).

ekspozycji na arsen, dlatego jeśli w oparciu o objawy podejrzenie zatrucia jest wysokie, leczenie nie powinno być wstrzymane na kilka dni do kilku tygodni, które często są niezbędne do otrzymania wyników badań laboratoryjnych.

Sukcymer również był skuteczny w modelach zwierzęcych i ma on wyższy indeks terapeutyczny niż dimerkaprol. Ponieważ jednak jest on dostępny w Stanach Zjednoczonych tylko do podawania doustnego, jego zastosowanie może nie być wskazane w początkowej fazie leczenia ostrego zatrucia arsenem, kiedy poważne objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz obrzęk trzewny mogą ograniczyć jego wchłanianie tą drogą.

B. Przewlekłe zatrucia nieorganicznymi związkami arsenu

Przewlekłe zatrucie nieorganicznymi związkami arsenu również powoduje wieloukładowe objawy podmiotowe i przedmiotowe. Jawne objawy, niezwiązane z karcynogenezą, mogą być widoczne po przewlekłej absorpcji powyżej 0,01 mg/kg/d (500-1000 μg/d u dorosłych). Czas pojawienia się objawów zależy od dawki oraz tolerancji osobniczej. Mogą wystąpić ogólne objawy zmęczenia, utrata masy ciała oraz osłabienie, w połączeniu z anemią, niespecyficznymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi oraz czuciowo-ruchową neuropatią obwodową, obejmującą przede wszystkim ręce i stopy w postaci „rękawiczek i skarpetek". Zmiany skórne, będące najbardziej charakterystycznymi objawami, zwykle rozwijają się po latach od ekspozycji i obejmują hiperpigmentację przypominającą „krople deszczu" oraz nadmierne rogowacenie dłoni i stóp (ryc. 57-1). Mogą również wystąpić choroby naczyń obwodowych i nadciśnienie wrotne bez rozpoznanej marskości wątroby. Badania epidemiologiczne wskazują na prawdopodobny związek między nadciśnieniem, cukrzycą, przewlekłą nienowotworową chorobą płuc i niekorzystnym wpływem na wyniki reprodukcyjne. Rak płuc, skóry, pęcherza oraz innych organów może pojawić się po latach od ekspozycji na dawki arsenu, które nie są wystarczająco wysokie, aby wywołać objawy zatrucia.

Podawanie związków trójwartościowego arsenu w chemioterapii przeciwnowotworowej, zazwyczaj w dawkach dobowych wynoszących 10-20 mg przez okres od kilku tygodni do kilku miesięcy, związane jest z wydłużeniem odcinka QT w obrazie EKG, a w niektórych przypadkach doprowadziło do arytmii komorowych typu *torsades de pointes*.

Rozpoznanie przewlekłego zatrucia arsenem obejmuje powiązanie wyników objawów klinicznych z potwierdzeniem ekspozycji. Stężenie sumy nieorganicznych związków arsenu i ich podstawowych metabolitów MMA i DMA w moczu przyjmuje wartość w populacji ogólnej poniżej 20 μg/l. Wysoki poziom w moczu związany z jawnymi działaniami niepożądanymi może wrócić do normy po kilku dniach lub tygodniach od zakończenia ekspozycji. Z uwagi na obecność dużych ilości nietoksycznych organicznych związków arsenu należy unikać pokarmów zawierających owoce morza przynajmniej na 3 dni przed pobraniem moczu w celach diagnostycznych. Zawartość arsenu we włosach i paznokciach (zazwyczaj poniżej 1 ppm) może czasem ujawnić podwyższoną ekspozycję w przeszłości, jednakże wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na możliwość skażenia zewnętrznego.

Postępowanie w przypadku przewlekłego zatrucia arsenem obejmuje zakończenie ekspozycji oraz nieswoiste leczenie podtrzymujące. Chociaż krótkotrwałe leczenie empiryczne za pomocą doustnej chelatacji **unithiolem** lub **sukcymerem** u pacjentów z objawami zatrucia i podwyższonym poziomem arsenu w moczu może zostać rozważone, to z takiego postępowania, poza samym zakończeniem ekspozycji, nie ma udowodnionej korzyści. Wstępne badania sugerują, że u pacjentów narażonych na arsen suplementacja kwasu foliowego, będącego prawdopodobnie kofaktorem metylacji arsenu, może przynieść korzyści. Szczególnie jest to widoczne w przypadku mężczyzn, którzy jednocześnie mają niedobór kwasu foliowego.

C. Zatrucie arsyną

Zatrucie arsyną powoduje charakterystyczne objawy toksyczne zdominowane przez głęboką hemolizę. Po okresie bezobjawowym, który może trwać od 2 do 24 godzin od zakończenia inhalacji (w zależności od wielkości narażenia), może wystąpić masywna hemoliza