

ΕΓΚΛΗΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ - ΔΙΚΑΣΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

(FORENSIC CHEMISTRY – FORENSIC TOXICOLOGY)

Βασιλική Μπούμπα, Αναπληρωτρια Καθηγήτης

**Εργαστήριο Ιατροδικαστικής & Τοξικολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
vboumba@uoi.gr**



FORENSIC = ΔΙΚΑΣΤΙΚΟΣ / ΕΓΚΛΗΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ (?)

Από τη λατινική λέξη «Forum» = «Αγορά»,
(το μέρος όπου εκτός από εμπορικές και κοινωνικές
δραστηριότητες γινόταν και οι δίκες για αστικά και ποινικά
αδικήματα)



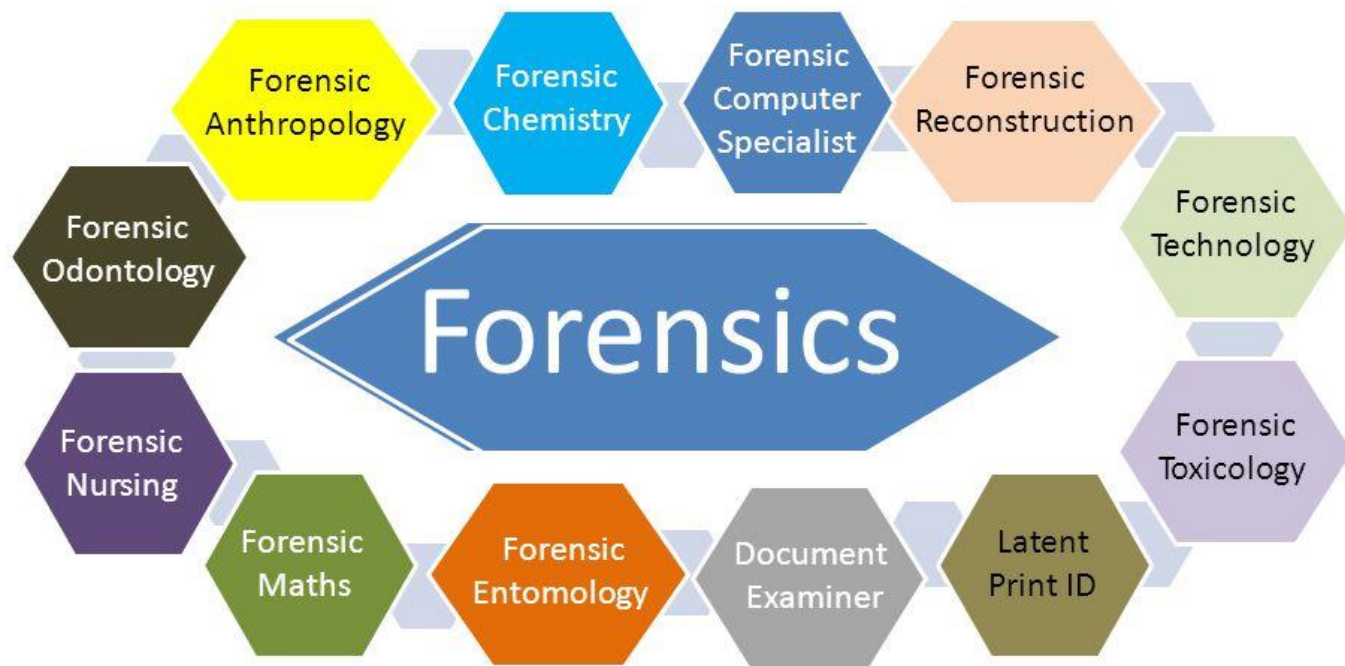
DEFINITION

- **FORENSICS** – The study of evidence discovered at a crime scene & used in court law.
- **FORENSIC SCIENCES** - Application of scientific knowledge and methodology to the legal problems and criminal investigation.

it encompasses many different fields of sciences, including chemistry, biology, toxicology, engineering, medicine and pathology.



Forensics | Fields



ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΕΓΚΛΗΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ:

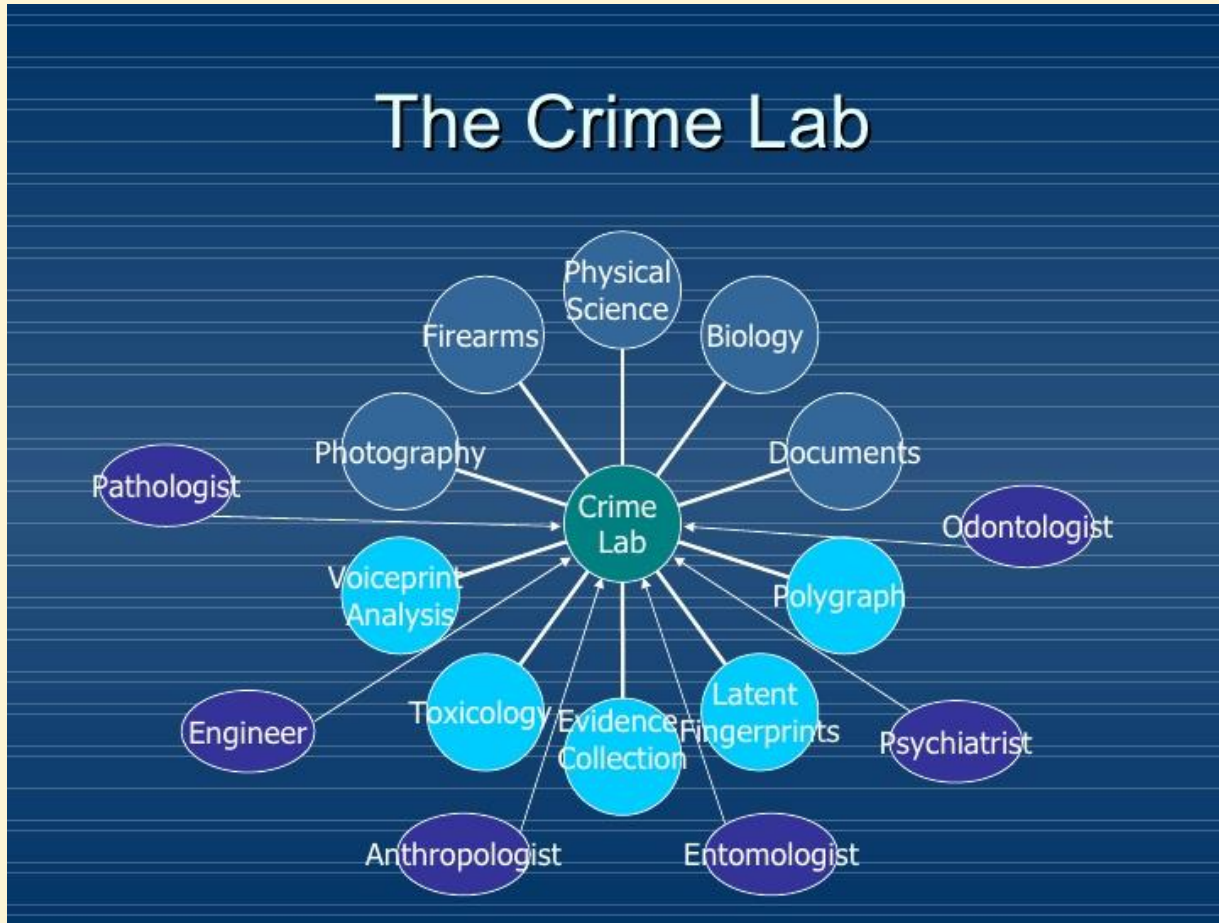
- Η εφαρμογή των διαφόρων επιστημών στην Υπηρεσία του Νόμου και της Δικαιοσύνης.

Στόχος εφαρμογής τους:

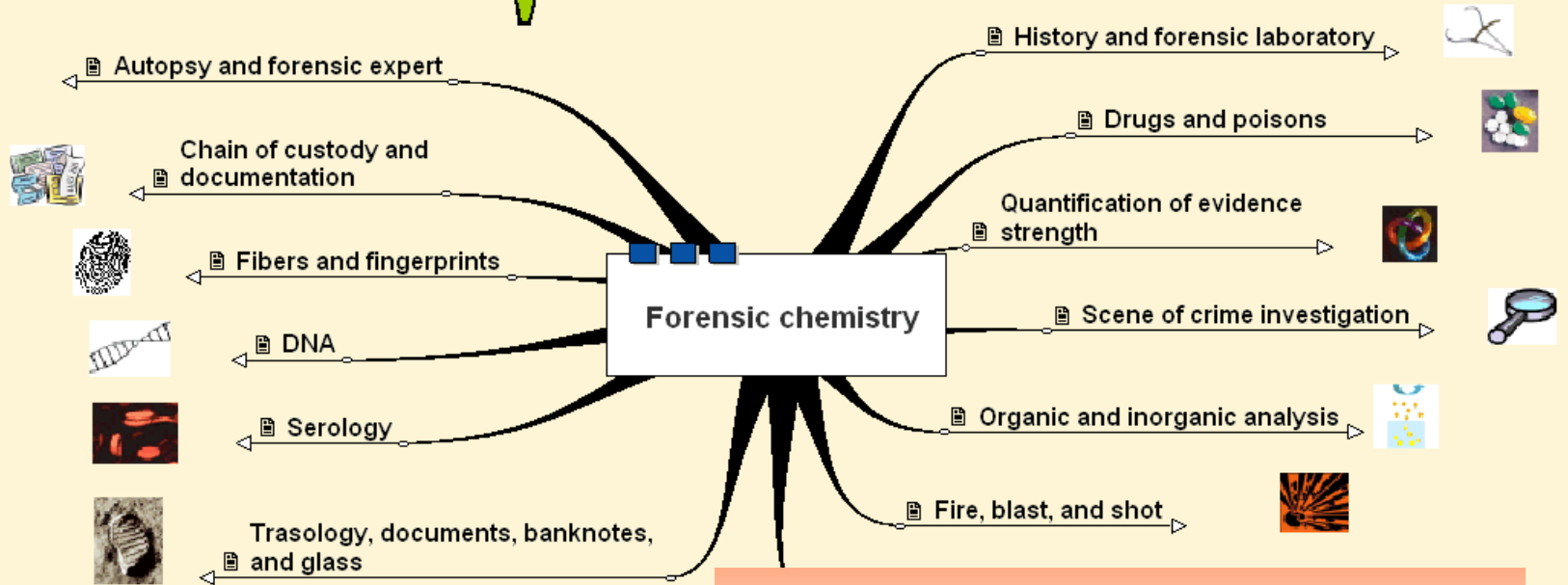
Προσδιορισμός της «προέλευσης» ενός «στοιχείου» ή «πειστηρίου» ή «βιολογικού δείγματος» (δηλαδή η συσχέτισή του με πρόσωπο ή τόπο ή γεγονός)



ΕΓΚΛΗΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ



«στοιχεία», πειστηρια
(γενικά μη βιολογικά δείγματα)



βιολογικά δείγματα είναι αντικείμενο
της Δικαστικής Τοξικολογίας



ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Η Τοξικολογία αποτελεί την επιστήμη που έχει αντικείμενο μελέτης τις επιβλαβείς δράσεις που επιφέρουν ουσίες διαφόρου δομής και προέλευσης (xenobiotics) στους ζωντανούς οργανισμούς και ιδιαίτερα στον άνθρωπο.

[ή η επιστήμη των δηλητηρίων / τοξικών ουσιών]

Η Τοξικολογία μελετά:

προέλευση-φύση-ιδιότητες- μηχανισμούς δράσης τοξικών ουσιών, κλινική εικόνα δηλητηριάσεων, θεραπευτική αντιμετώπιση, μεθοδολογία ανίχνευσης - ταυτοποίησης των τοξικών ουσιών, αξιολόγηση ασφαλείας και αποτίμηση των κινδύνων που απορρέουν από τη χρήση τους.

Συνδυάζει γνώσεις από την:

Βιοχημεία, Βιολογία, Χημεία, Γενετική, Μαθηματικά, Ιατρική, Φαρμακολογία, Φυσιολογία, Φυσική



ΚΛΑΔΟΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ:

Μηχανιστική, Περιγραφική, Ρυθμιστική, Δικαστική (Ιατροδικαστική), Κλινική, Περιβαλλοντική, Αναπτυξιακή, Αναπαραγωγική, Αναλυτική κλπ

- **Κλινική Τοξικολογία:** Ασχολείται με συμπτωματολογία δηλητηριάσεων, τα μέτρα θεραπευτικής αντιμετώπισης, τα αντίδοτα και τις διαδικασίες αποτοξίνωσης.
- **Αναλυτική Τοξικολογία:** Ασχολείται με την ανάπτυξη και εφαρμογή αναλυτικών μεθόδων για τον ταχύ και αξιόπιστο ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των τοξικών ουσιών σε διάφορα υποστρώματα.
- **Δικαστική Τοξικολογία** (Αναλυτική και Κλινική): η τοξικολογία στην υπηρεσία του νόμου – αναγνώριση επιβλαβών επιδράσεων των χημικών ουσιών (τοξικότητα) στον άνθρωπο και τα ζώα.



Ορισμοί

- **Δηλητήριο:** κάθε ουσία ή παράγοντας ικανός να επιφέρει επιβλαβείς επιδράσεις ή και θάνατο (με μια λέξη ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ) σε έναν ζώντα οργανισμό ή στους απογόνους του.
- **Δηλητηρίαση:** η κλινική έκφραση της διαταραχής μιας θεμελιώδους λειτουργίας του οργανισμού εξαιτίας της επίδρασης ενός δηλητηρίου (οξεία-χρόνια-θανατηφόρος).
- **Τοξικότητα** μιας ουσίας: η ικανότητα επηρεασμού ζωτικών λειτουργιών ενός ζώντος οργανισμού.

Απαιτείται, για εκδήλωση τοξικότητας:

Πρόσβαση της ουσίας σε θέση-στόχο, επαρκής συγκέντρωση της ουσίας στη θέση στόχο, επίδραση για επαρκές χρονικό διάστημα

Εξαρτάται, η τοξικότητα: κυρίως από τη **δόση της ουσίας**
(*δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα – Παράκελσος*).



*«Τίποτε δεν είναι
δηλητήριο, τα πάντα
είναι δηλητήριο.
Η δόση κάνει το
δηλητήριο»*



ΠΑΡΑΚΕΛΣΟΣ (1493-1541)
ΕΛΒΕΤΟΣ ΙΑΤΡΟΣ,
ΑΣΤΡΟΛΟΓΟΣ, ΑΣΤΡΟΝΟΜΟΣ,
ΑΛΧΗΜΙΣΤΗΣ ΚΑΙ ΘΕΟΛΟΓΟΣ

*(θεωρείται πατέρας
της Τοξικολογίας)*



ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΟΥΣΙΑΣ

- **Τι είναι;** Η ικανότητα επηρεασμού ζωτικών λειτουργιών ενός ζώντος οργανισμού.
- **Γιατί εκδηλώνεται;**
Επειδή υπάρχει: δυνατότητα αλληλεπίδρασης, επαρκής ποσότητα, έκθεση για κατάλληλο χρονικό διάστημα.
- **Πώς εκδηλώνεται;** Με τον αντίστοιχο βιοχημικό μηχανισμό τον οποίο επηρεάζουν διάφοροι παράγοντες τοξικότητας (σχετικοί με την ουσία, με τις συνθήκες έκθεσης, με ενδογενείς και εξωγενείς συνθήκες).



ΔΟΣΗ: ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΟΥΣΙΑΣ ΙΚΑΝΗ ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΕΣΕΙ ΚΑΠΟΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ (ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ/ ΑΠΟΚΡΙΣΗ)

○ Προϋποθέτει:

- Μοριακή θέση-στόχο
- Απόκριση λόγω της ουσίας και ανάλογη της συγκέντρωσης στη θέση-στόχο.
- Συγκέντρωση στη θέση-στόχο ανάλογη της ληφθείσας δόσης.



Συναφείς έννοιες με απόκριση σε τοξική ουσία

- **Υπεραντιδραστικότητα:** ασυνήθιστα χαμηλή δόση παράγει το αναμενόμενο αποτέλεσμα
- **Υπερευαισθησία:** άτομα αλλεργικά
- **Υποαντιδραστικότητα:** απαιτούνται μεγάλες δόσεις για φαρμακολογικό αποτέλεσμα
- **Ανοχή:** υποαντιδραστικότητα μετά από χρόνια έκθεση στο φάρμακο
- **Διασταυρούμενη ανοχή:** φάρμακα διαφορετικών τάξεων που παράγουν το ίδιο αποτέλεσμα
- **Ανοσία:** υποαντιδραστικότητα λόγω αντισωμάτων
- **Ιδιοσυγκρασία:** ασυνήθιστο αποτέλεσμα σε μικρό ποσοστό ασθενών, ανεξάρτητο της δόσης που χορηγήθηκε



ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΜΕ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΤΟΞΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

- **Αθροιστικό αποτέλεσμα:** ένα δεύτερο φάρμακο δρα μαζί με το πρώτο για να παράγει αποτέλεσμα ίσο με το αλγεβρικό άθροισμα των δύο
- **Συνέργεια:** αποτέλεσμα δράσης 2 φαρμάκων, μεγαλύτερο από το αλγεβρικό τους άθροισμα
- **Ανταγωνισμός:** αποτέλεσμα δράσης 2 φαρμάκων, μικρότερο από το αλγεβρικό τους άθροισμα
- **Αγωνιστής:** συνδέεται με τον υποδοχέα και τον ενεργοποιεί
- **Ανταγωνιστής:** συνδέεται με τον υποδοχέα, δεν τον ενεργοποιεί και ταυτόχρονα εμποδίζει τη δράση του αγωνιστή
- **Συναγωνιστικός ανταγωνισμός:** αυξανόμενες συγκεντρώσεις του ανταγωνιστή προοδευτικά αναστέλλουν τη δράση του αγωνιστή
- **Μη συναγωνιστικός ανταγωνισμός:** όσο και να αυξηθεί η συγκέντρωση του αγωνιστή, δεν παρακάμπτεται ο ανταγωνιστής



ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ:

Α. ΟΔΟΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΘΕΣΗ ΔΡΑΣΗΣ

- Οι τοξικές ουσίες εισέρχονται από το: ΓΕΣ (κύρια το στόμα), δέρμα, πνεύμονες ή παρεντερικά.
- Η παρεντερική είσοδος προκαλεί ταχύτερη και αποτελεσματικότερη δράση.
- Η τοξικότητα εξαρτάται επίσης και από το φορέα μεταφοράς της τοξικής ουσίας, π.χ. αν ο φορέας είναι λιπόφιλος ή υδρόφιλος που μπορεί να αυξήσει ή να διευκολύνει την απορρόφηση της τοξικής ουσίας.



B. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΚΘΕΣΗΣ

Έκθεση πειραματοζώων: Οξεία (<24 ώρες) συνήθως μια δόση και υποξεία (<1 μήνα), υποχρόνια (<3 μήνες), χρόνια (>3 μήνες) επαναλαμβανόμενη έκθεση

- Οξείες δηλητηριάσεις παρατηρούνται μέσα σε 24 ώρες ή και νωρίτερα, συνήθως μετά από εφάπαξ χορήγηση της τοξικής ουσίας.
- Χρόνιες δηλητηριάσεις μπορεί να εμφανισθούν μετά από ημέρες, μήνες ή έτη, μετά την έκθεση του οργανισμού στην τοξική ουσία με ποικίλη συχνότητα - κάθε ημέρα, εβδομάδα, μήνα ή έτη.
- Στην χρόνια τοξικότητα παίζει ρόλο η **διάρκεια και συχνότητα** έκθεσης καθώς και ο **βαθμός συσσώρευσης** της τοξικής ουσίας στον οργανισμό.

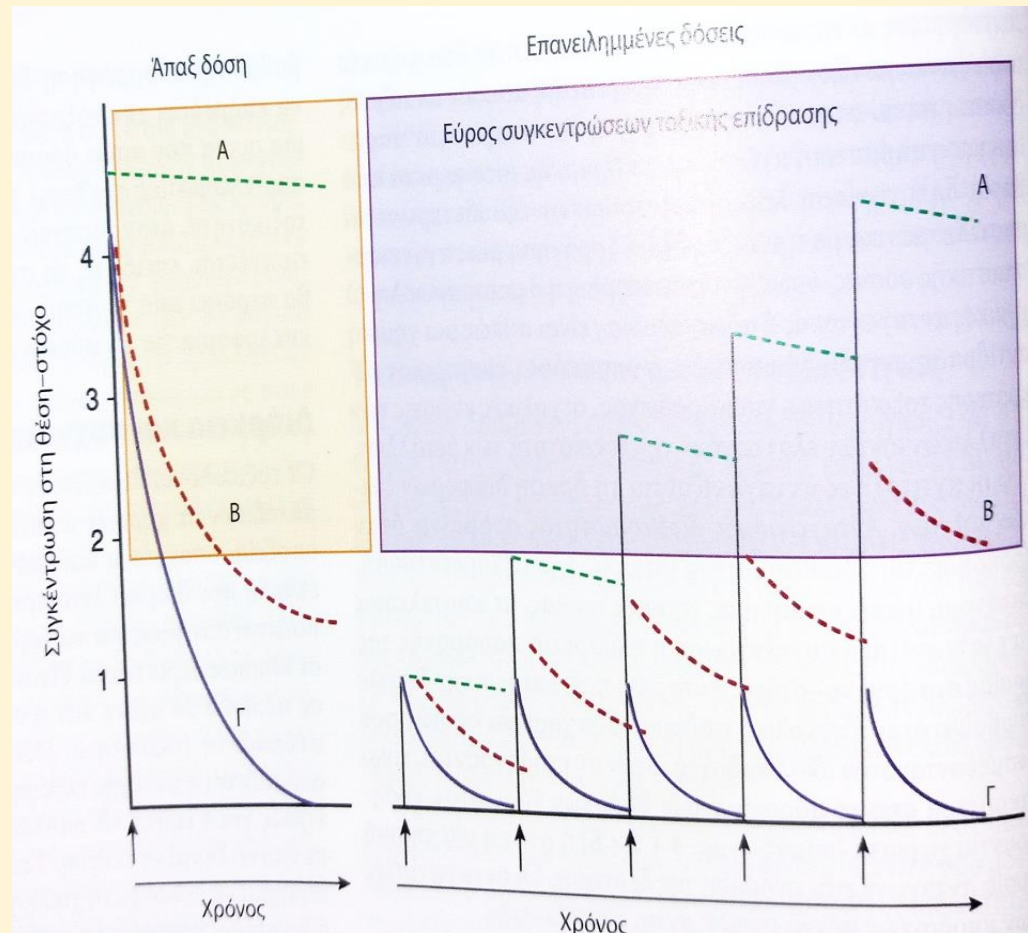


ΣΧΕΣΗ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Γραμμή A: πολύ αργός ρυθμός απομάκρυνσης

Γραμμή B: ρυθμός απομάκρυνσης ίσος με το ρυθμό χορήγησης

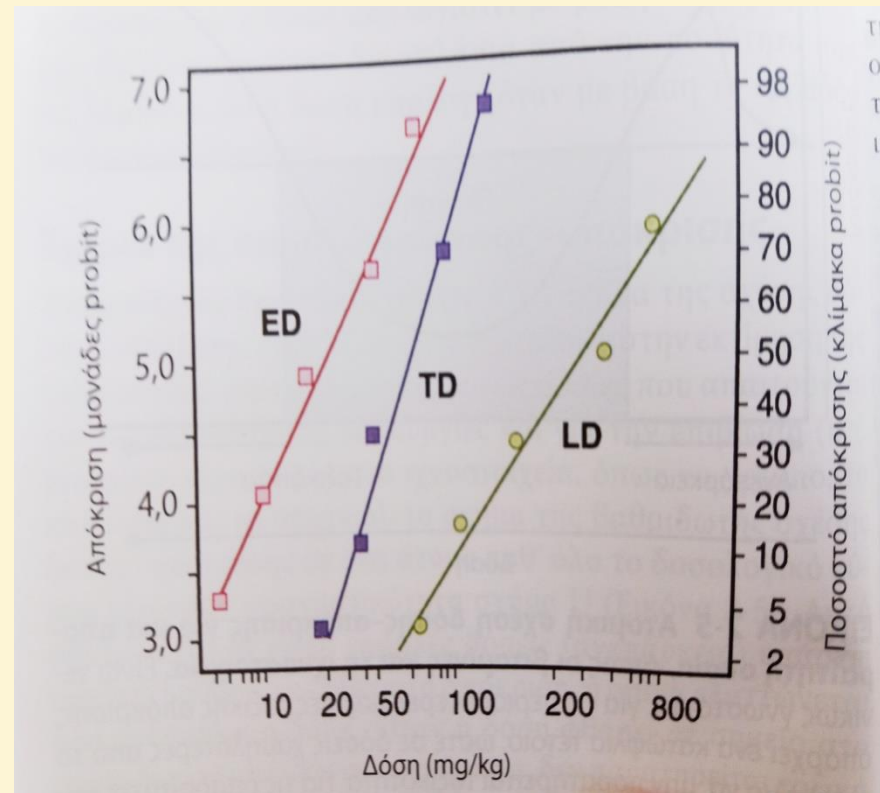
Γραμμή Γ: ρυθμός απομάκρυνσης ταχύτερος από τον ρυθμό χορήγησης



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ - ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

- Αποτελεσματική Δόση (ED) αυτή που προκαλεί μια επιθυμητή απόκριση (πχ αναισθησία)
- Τοξική Δόση (TD) αυτή που προκαλεί μια τοξική απόκριση (πχ ηπατοπαθεια)
- Θανατηφόρος Δόση (LD) αυτή που προκαλεί θανατηφόρο απόκριση

(5 probit μονάδες ή 50% ποσοστό απόκρισης, στατιστικό μέγεθος)



ΜΕΣΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ ΔΟΣΗ (LD₅₀)

- Αποτελεί την εφάπαξ δόση μιας τοξικής ουσίας που προκαλεί θάνατο στο 50% των πειραματόζωων. Αποτελεί την πρώτη πειραματική διαδικασία ελέγχου της τοξικότητας μιας χημικής ουσίας.
- Η LD₅₀ είναι δείκτης μόνο της οξείας τοξικότητας και δεν εφαρμόζεται στην χρόνια τοξικότητα. Μερικές ουσίες σε ποσότητες μικρότερες της LD₅₀ μπορούν να δρουν σαν καρκινογόνα, τερατογόνα ή αλλεργιογόνα.



ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ LD₅₀

Τοξικότητα	Ουσία	LD ₅₀ (mg/kg)
Μικρή (5-15 g/kg)	Αιθανόλη	8.000
Μέση (0,5-5 g/kg)	Χλωριούχο νάτριο	4.000
	Θεικός σίδηρος	1.500
	Μαλαθείο	1.300
	Μεθανόλη	1.000
Μεγάλη (50-500 mg/kg)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	300
	Ακεταμινοφαίνη	300
	Diazinon	200
	Φαινοβαρβιτάλη	150
	Ιμπραμίνη	65
Πολύ μεγάλη (5-50 mg/kg)	Θεοφυλλίνη	50
	Διφαινυδραμίνη	25
Εξαιρετικά μεγάλη (<5 mg/kg)	Κυανιούχο κάλιο	3
	Στρυχνίνη	2
	Νικοτίνη	1
	Διγοξίνη	0.2
	Τετροδοτοξίνη	0.01
	TCDD (διοξίνη)	0.001
	Βοτουλινοτοξίνη	0.00001



ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

- **Θεραπευτικός Δείκτης: $TI = LD_{50} / ED_{50}$ ή TD_{50} / ED_{50}**

(Όπου ED_{50} η μέση αποτελεσματική δόση και TD_{50} η μέση τοξική δόση)

Θεραπευτικός δείκτης (TI): ένδειξη σχετικής ασφάλειας ενός φαρμάκου,

Όσο μεγαλύτερος είναι ο θεραπευτικός δείκτης τόσο μεγαλύτερο είναι το εύρος ασφαλείας της τοξικής ή φαρμακευτικής ουσίας.

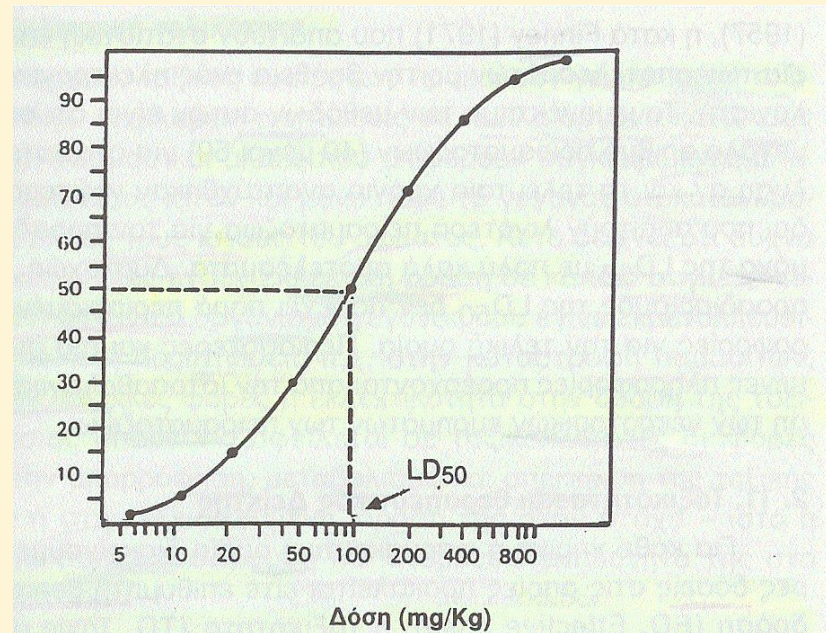


ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΧΕΣΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

No Observed Adverse Effect Level, NOAEL: δόση στην οποία δεν παρατηρούνται καθόλου δυσμενείς επιδράσεις

Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL: η κατωτάτη δόση όπου παρατηρούνται δυσμενείς επιδράσεις

Acceptable Daily Intake: αποδεκτή ημερήσια δόση



ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

- Από πρακτική άποψη ο κρίσιμος παράγοντας για την εμφάνιση της τοξικότητας δεν αποτελεί η ίδια η τοξικότητα της ουσίας, αλλά ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση της ουσίας.
- Ως *κίνδυνος ορίζεται η πιθανότητα πρόκλησης επιβλαβών επιδράσεων από κάποια ουσία σε συγκεκριμένες συνθήκες.*
- Αντίθετα, ως *ασφάλεια ορίζεται η πιθανότητα ότι η ουσία δε θα προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις.*
- Έτσι, πολύ τοξικές ουσίες μπορεί να μην προκαλούν τοξικές ενέργειες όταν δεν χρησιμοποιούνται ή όταν χρησιμοποιούνται κάτω από συνθήκες ασφαλείας.
- Ο βαθμός επικινδυνότητας εξαρτάται από τις συνθήκες υπό τις οποίες χρησιμοποιείται μια τοξική ουσία.



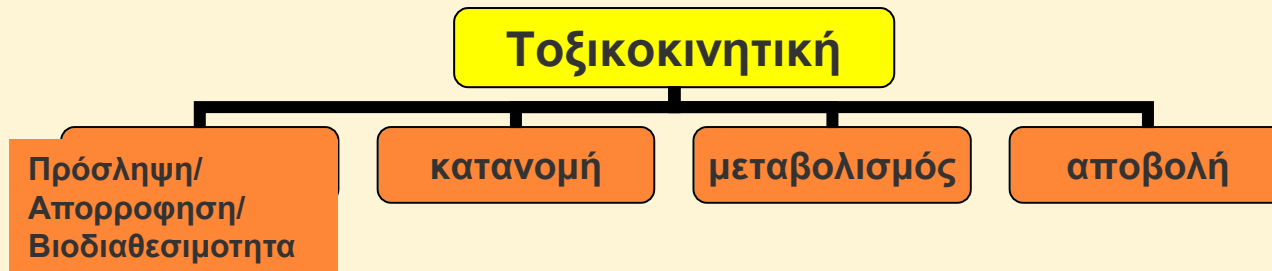
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

- Φαρμακοκινητική είναι η ποσοτική μελέτη των μεταβολών που υφίσταται το φάρμακο, ή γενικά μια τοξική ουσία, (και οι μεταβολίτες του) μέσα στον οργανισμό
- Η Φαρμακοκινητική μελετά τη σχέση μεταξύ
 - της **δόσης** του φαρμάκου
 - της **συγκέντρωσής** του στους ιστούς
 - και του **χρόνου** από τη χορήγησή το**«τι κάνει το σώμα στο φάρμακο»**

«φάρμακο» = «τοξική ουσία»



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ



- **Πρόσληψη (uptake)/απορρόφηση (absorption) /βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability)**
- **Κατανομή (distribution)**
- **Μεταβολισμός (metabolism)**
- **Αποβολή (elimination)**



ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Εξαρτάται από την οδό χορήγησης που μπορεί να είναι:

- από το στόμα
- από τους βλεννογόνους (υπογλωσσίως, ενδορρινικώς)
- από το ορθό
- από το περιτόναιο
- με εισπνοή
- στον υπαραχνοειδή χώρο
- στον επισκληρίδιο χώρο
- Ενδοδερμικά
- Υποδόρια
- Ενδοφλέβια

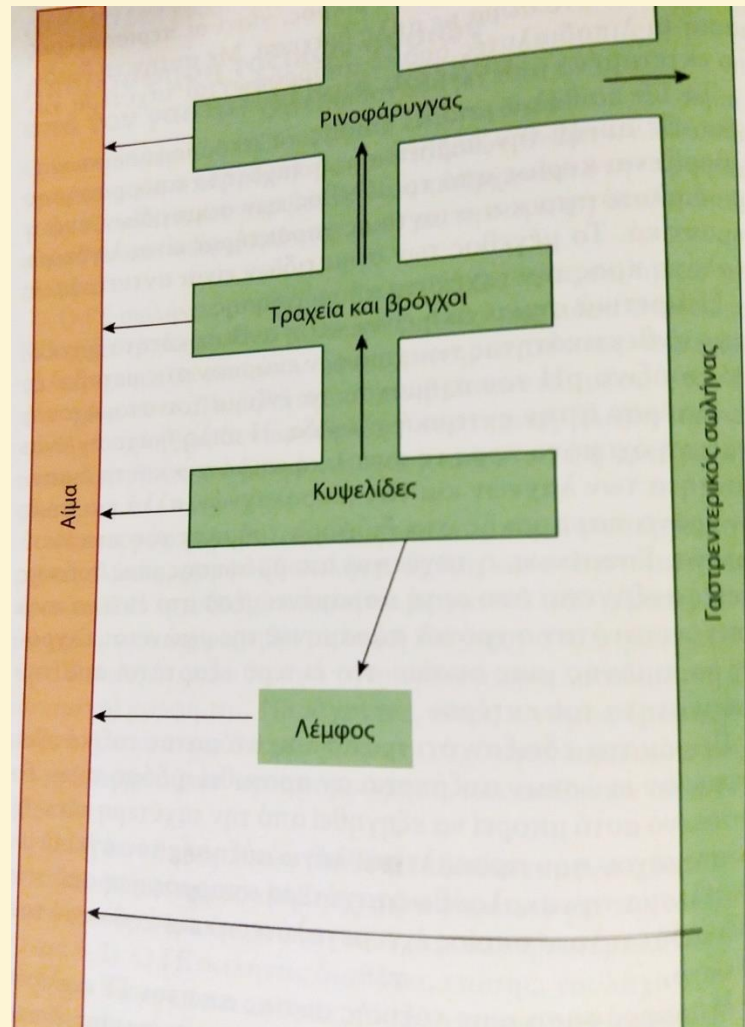


ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **(Συστηματική) Απορρόφηση:** η διαδικασία με την οποία το φάρμακο εισέρχεται από τη θέση χορήγησης στο αίμα
- Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση
 - α) τα φυσικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου:**
λιποδιαλυτότητα, ιονισμός (τα λιποδιαλυτά και τα μη-ιονισμένα απορροφώνται καλύτερα)
 - β) τα χαρακτηριστικά της θέσης χορήγησης:**
pH, κυκλοφορία, έκταση επιφάνειας
 - **Υπογλώσσια:** ταχεία απορρόφηση
 - **Από του στόματος:** first-pass hepatic metabolism effect, γαστρικό pH
 - *Η ενδοφλέβια χορήγηση παρακάμπτει την απορρόφηση διότι το φάρμακο εισέρχεται κατ' ευθείαν στο αίμα.*
 - *Η λαμβανόμενη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (Cp) εξαρτάται από ταχύτητα έγχυσης και καρδιακή παροχή.*



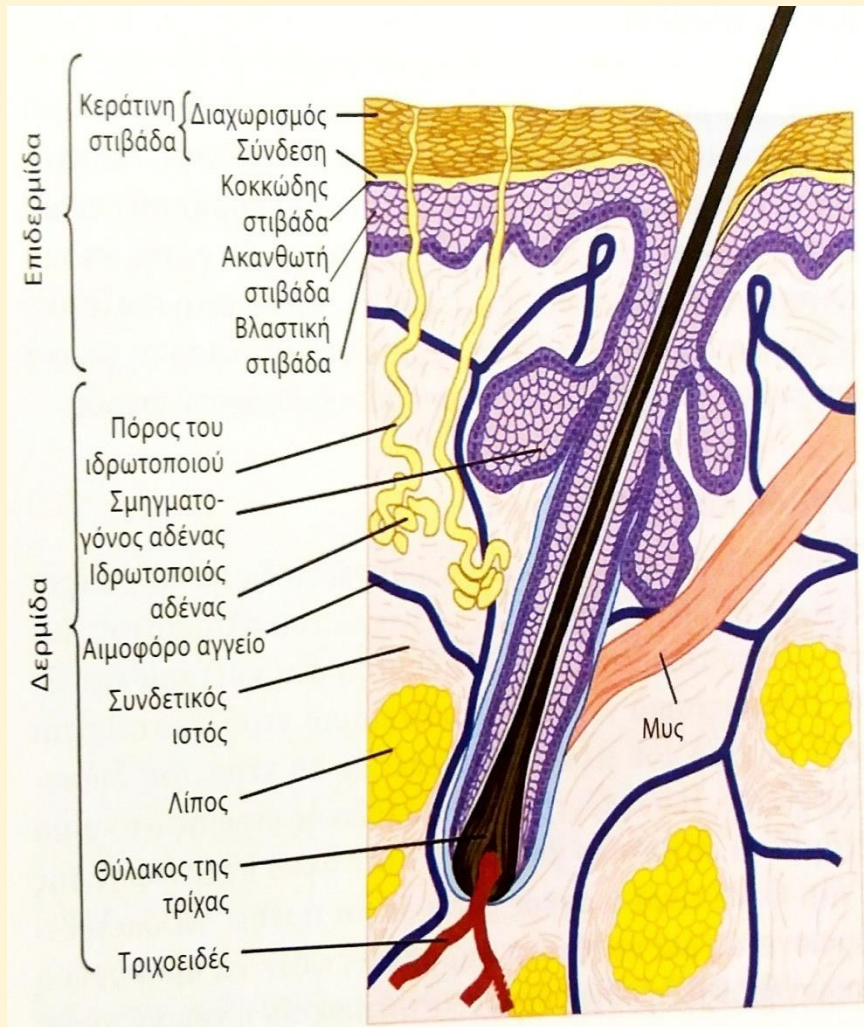
Π.χ. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ



- Αέρια
- Ατμοί πτητικών ενώσεων
- Αερολύματα



Π.Χ. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΔΕΡΜΑ



Φραγμός η κερατίνη στιβάδα:
Παθητική διάχυση τοξικών ουσιών που αυξάνεται από διαταραγμένη ακεραιότητα, αυξημένη ενυδάτωση, αυξημένη θερμοκρασία, χαμηλή διαλυτότητα τοξικής ουσίας, μικρό μέγεθος.



Κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς

Εξαρτάται από:

- Βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες
- Υπαρξη ή όχι υποδοχέων
- Περιεκτικότητα σε λίπος
- Λιποφιλικότητα ουσίας
- Βαθμός ιοντισμού ουσίας στο πλάσμα
- Μοριακό βάρος ουσίας
- Ασθένειες
- Αλληλεπίδραση με άλλες ουσίες

αιμάτωση των ιστών

συντελεστής κατανομής
φαρμάκου

σύνδεση με πρωτεΐνες

βαθμός ιοντισμού

μέγεθος του μορίου

ενεργητική μεταφορά



ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

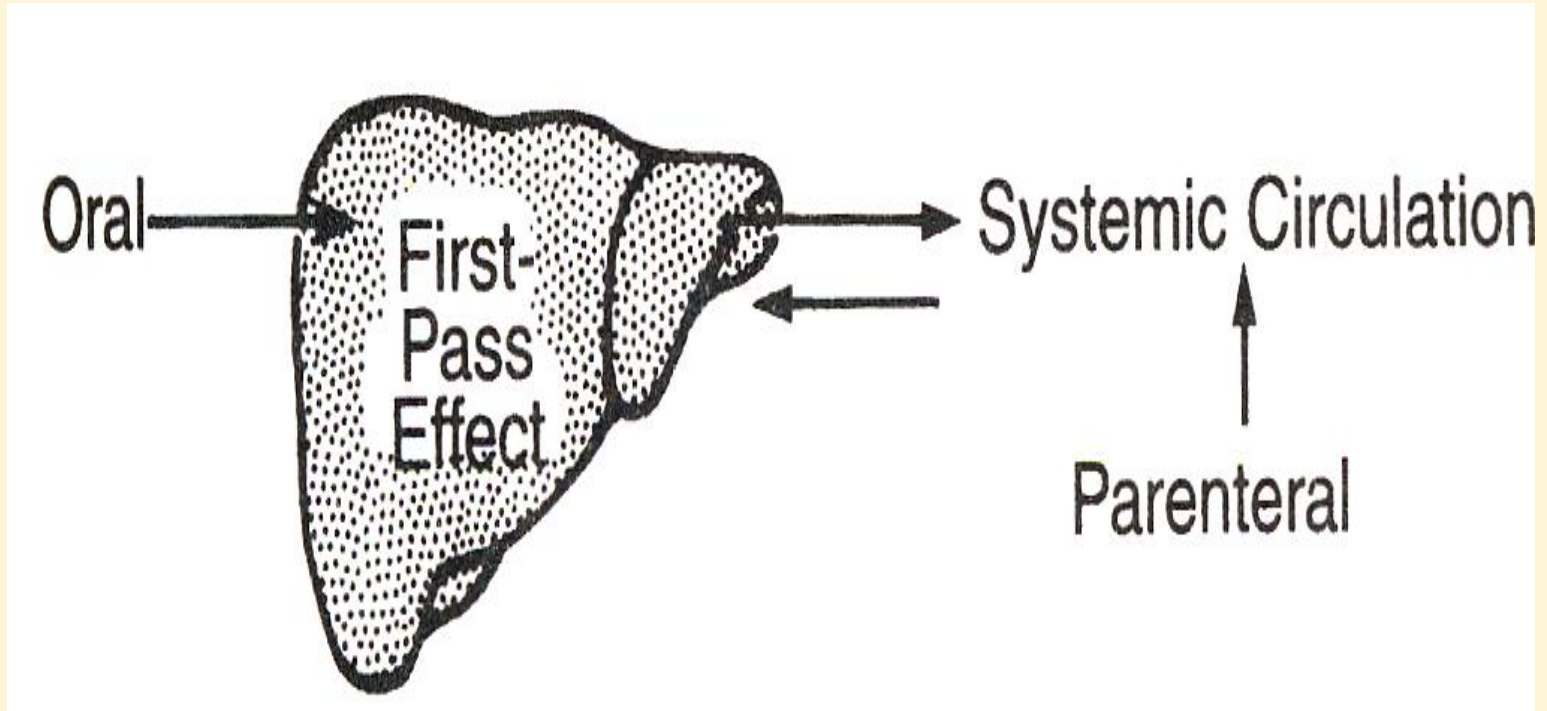
- Κλάσμα της δόσης της ουσίας που φτάνει αναλλοίωτη στη συστηματική κυκλοφορία και κατανέμεται στους ιστούς ανεξάρτητα από την οδό εισόδου.

Εξαρτάται:

- Ουσία
- Δόση
- Ποσοστό απορρόφησης
- Μεταβολισμός αρχικής διάβασης

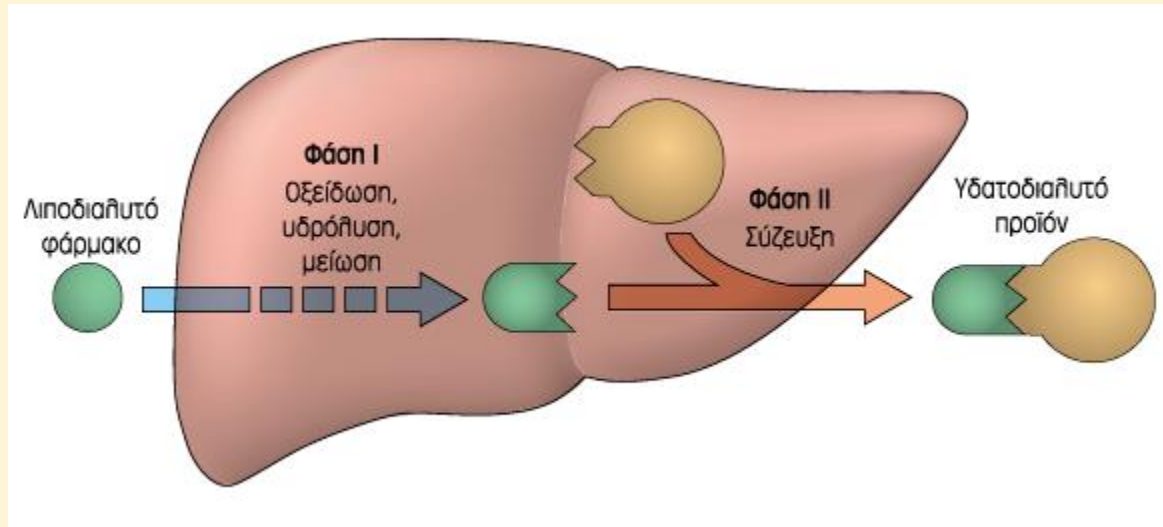


FIRST-PASS HEPATIC METABOLISM EFFECT



ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ▣ Αντιδράσεις μεταβολισμού
 - **Φάσης I** (βιομετατροπή σε πολικότερα μόρια)
 - **Φάσης II** (αδρανοποίηση του φαρμάκου)



ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ στο ήπαρ


ΦΑΣΗ I

Αποκάλυψη ή προσθήκη λειτουργικών ομάδων μέσω:

- Οξείδωσης (oxidation):
αφυδρογονάσεις, οξειδάσεις, φλαβινικές μονοοξυγενάσεις, κυτόχρωμα P450 κλπ
- Αναγωγής (reduction):
αναγωγάσεις κλπ
- Υδρόλυσης (hydrolysis):
εστεράσεις, υδρολάσεις, πεπτιδάσεις κλπ

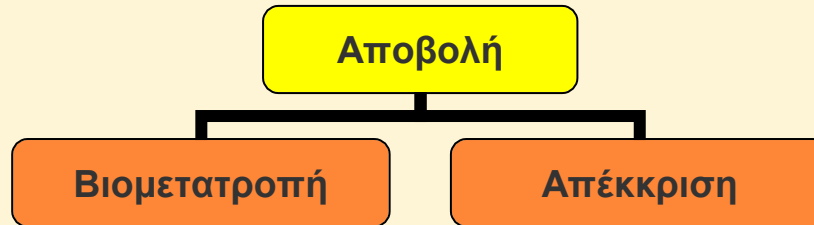
ΦΑΣΗ II

Μετατροπή σε λιγότερο πολικούς μεταβολίτες με αντιδράσεις σύνθεσης ή σύζευξης

- Σύζευξη με ενδογενές υπόστρωμα (κυρίως με γλυκουρονικό οξύ):
 - Γλυκουρονιδίωση
 - Σουλφούρωση
 - Ακετυλίωση (acetylation)
 - Μεθυλίωση (methylation)
 - Σύζευξη με γλουταθειόνη
 - Σύζευξη με αμινοξέα
- 

ΑΠΟΒΟΛΗ (Elimination)

Η διαδικασία απομάκρυνσης του φαρμάκου από τον οργανισμό



- **Βιομετατροπή (biotransformation)**: η τροποποίηση του φαρμάκου μέσω μεταβολικών διαδικασιών.

Το ήπαρ είναι το πρωταρχικό όργανο βιομετατροπής

Συνήθως τα τελικά προϊόντα της βιομετατροπής (μεταβολίτες) είναι αδρανή και υδατοδιαλυτά και αποβάλλονται από τους νεφρούς (ΑΠΟΤΟΞΙΝΩΣΗ)

- **Απέκκριση (excretion)** γίνεται κυρίως από τους νεφρούς



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Τροποποίησης φαρμακολογικής δράσης ουσίας μέσω μεταβολισμού

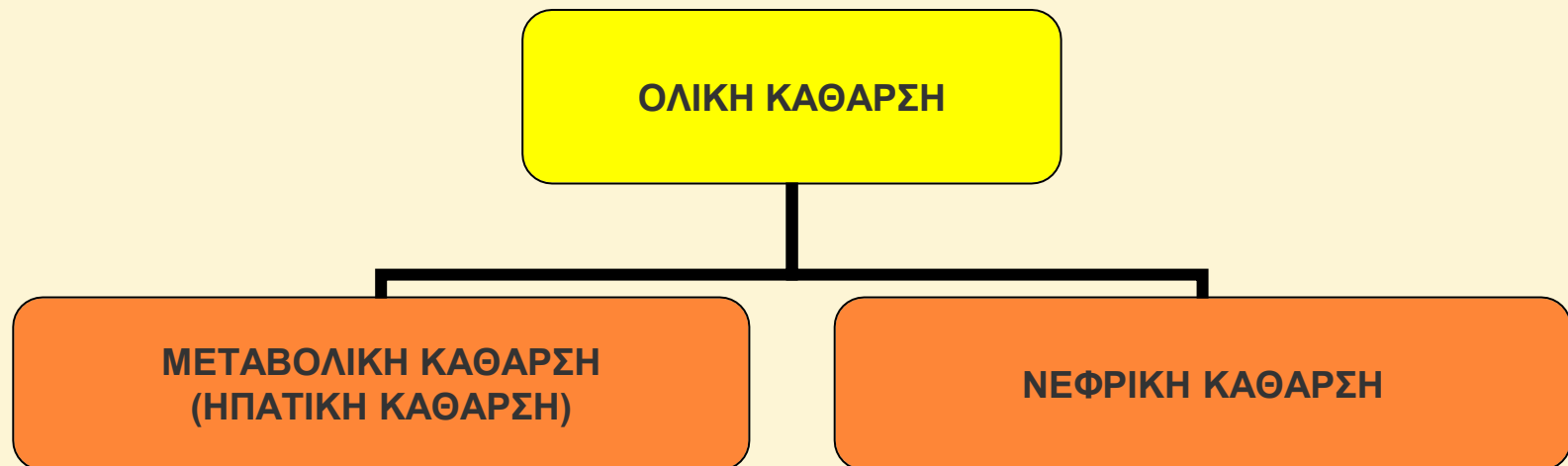
- Αδρανής ουσία σε ενεργό μεταβολίτη
- Δραστική ουσία σε δραστικούς μεταβολίτες
- Δραστική ουσία σε αδρανείς μεταβολίτες



ΑΠΟΒΟΛΗ - ΚΑΘΑΡΣΗ (CLEARANCE)

ΟΛΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ: ο όγκος του πλάσματος που απαλλάσσεται από τη δεδομένη ουσία στη μονάδα του χρόνου

Ρυθμός Χορήγησης = Ρυθμός Κάθαρσης
(για να μην αθροίζεται το φάρμακο στο σώμα)



ΗΠΑΤΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ (Cl_H)

Η **ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ** μειώνει την ηπατική κάθαρση επειδή προκαλεί:

1. **Μείωση** της ηπατικής αιματικής ροής
2. **Μείωση** της ενζυμικής δραστηριότητας του ήπατος
3. **Μείωση** των πρωτεϊνών
4. **Μείωση** του αριθμού των θέσεων σύνδεσης



ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ (Cl_R)

- Σπειραματική διήθηση και Σωληναριακή απέκκριση εξαρτάται από:
 σύνδεση με πρωτεΐνες,
- Παθητική επαναρρόφηση στα νεφρικά σωληνάκια εξαρτάται από:
 λιποδιαλυτότητα, pH ούρων, ροή ούρων

Η **ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ** προκαλεί:

1. **Μείωση** της νεφρικής αποβολής (αυξημένη τοξικότητα)
2. **Μείωση** της συγγένειας των φαρμάκων για τις πρωτεΐνες του πλάσματος



ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ:

ΠΟΥ;

- Νεφροί -ούρα, κυρίως μικρά υδατοδιαλυτά μόρια
- Χολή, πολικές ενώσεις $MB > 300$ κόπρανα
- Πνεύμονες, κυρίως πτητικές και αέριες ενώσεις
- Γαστρεντερικός σωλήνας
- Γάλα
- Ιδρώτας
- Δάκρυα
- Σπέρμα
- Σίελος



ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Όγκος κατανομής (V_d):

«ουσία στον οργανισμό» / «ουσία στο πλάσμα», κατά την ισορροπία.

Καθορίζει τη **δοση εφοδου** για φάρμακο.

Χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$): χρόνος για να μειωθεί στο μισό η ποσότητα της ουσίας.

Καθορίζει τη **διάρκεια** της δράσης



ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ/ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΟΥΣΙΩΝ (ACCUMULATION)

- Λιπώδης ιστός- λιποδιαλυτές ουσίες
- Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα- κολλοειδή
- Οστά- βαρέα μέταλλα



Φαρμακολογική ενέργεια (αρχή, διάρκεια, ένταση δράσης)

προϋποθέτει:

- Είσοδο στην κυκλοφορία του αίματος
- Μεταφορά στη θέση-στόχος

Εξαρτάται από:

- Ρυθμό
- Συγκέντρωση στη θέση-στόχο



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ή ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

- ❖ Αλληλεπίδραση με μόριο στόχο (φαρμακοδυναμική ή τοξικοδυναμική φάση)
- ❖ Ενεργοποίηση συστήματος δεύτερου αγγελιοφόρου
- ❖ Βιοχημικό ή φυσιολογικό αποτέλεσμα

Έκθεση – Δόση - Τοξικό αποτέλεσμα

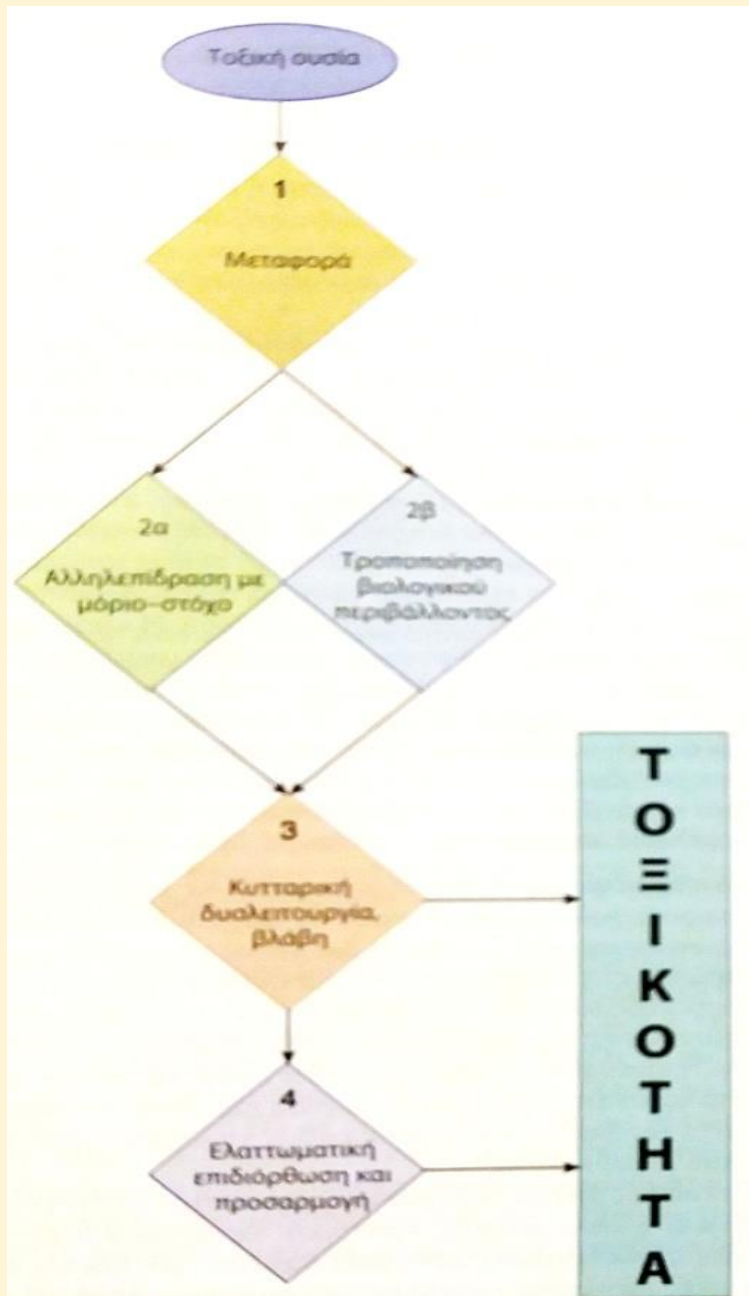


Πώς οι τοξικές ουσίες προκαλούν τοξικότητα;

Για να προκαλέσουν

τοξικότητα πρέπει να φθάσουν στην θέση δράσης

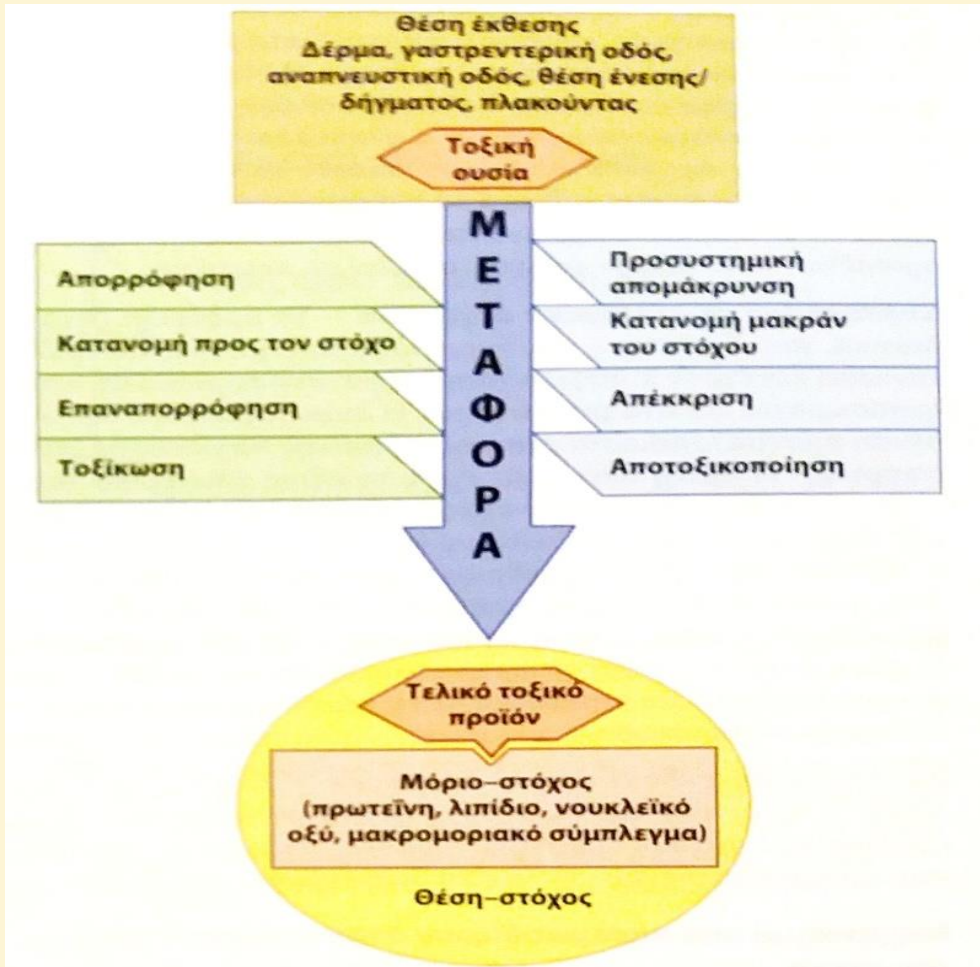




ΣΤΑΔΙΑ (4) ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ



1ο ΣΤΑΔΙΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ: ΜΕΤΑΦΟΡΑ



η μετακίνηση της τοξικής ουσίας από **την θέση έκθεσης** προς τη **θέση δράσης** της σε ενεργή μορφή, **ΕΥΝΟΪΤΑΙ** από τις διεργασίες που αναφέρονται στα αριστερά και **ΠΑΡΕΜΠΟΔΪΖΕΤΑΙ** από τις ενέργειες στα δεξιά.



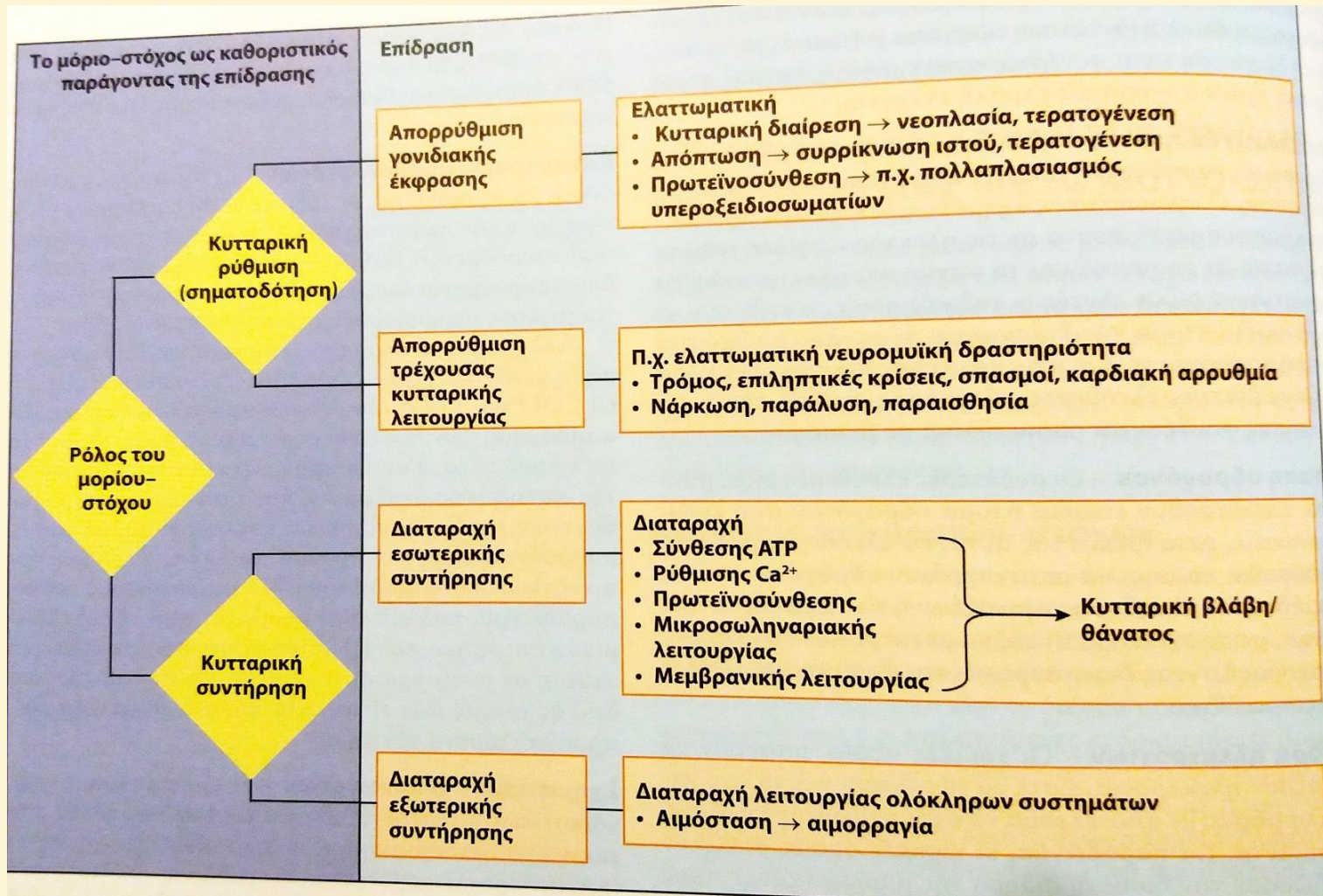
2^ο ΣΤΑΔΙΟ: ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΜΕ ΤΟ ΜΟΡΙΟ ΣΤΟΧΟ

Κυρίως τα:

- Νουκλεϊνικά οξέα –ιδίως DNA
- Πρωτεΐνες
- Μεμβράνες (λιποειδή)



3ο ΣΤΑΔΙΟ: ΤΡΟΠΟΙΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ή ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ



4^ο ΣΤΑΔΙΟ: ΕΠΙΤΥΧΗΣ Ή ΛΑΝΘΑΣΜΕΝΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ

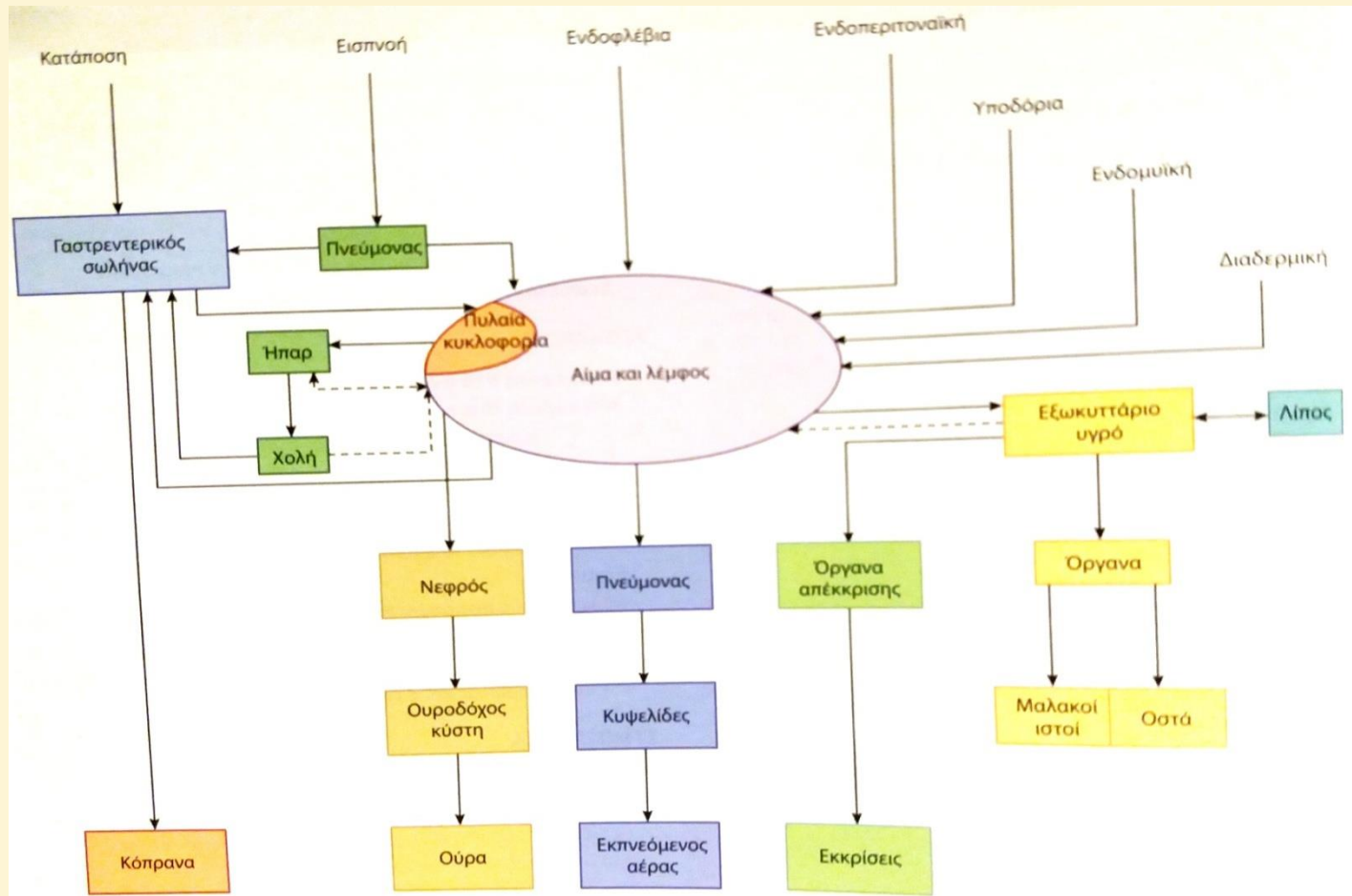
- Μοριακή επιδιόρθωση
- Κυτταρική επιδιόρθωση: στους περιφερειακούς νευρώνες
- Ιστική επιδιόρθωση: απόπτωση, πολλαπλασιασμός/ αναγέννηση ιστών
- Προσαρμογή
- Λανθασμένη επιδιόρθωση = τοξικότητα: ιστική νέκρωση, ίνωση, καρκινογένεση



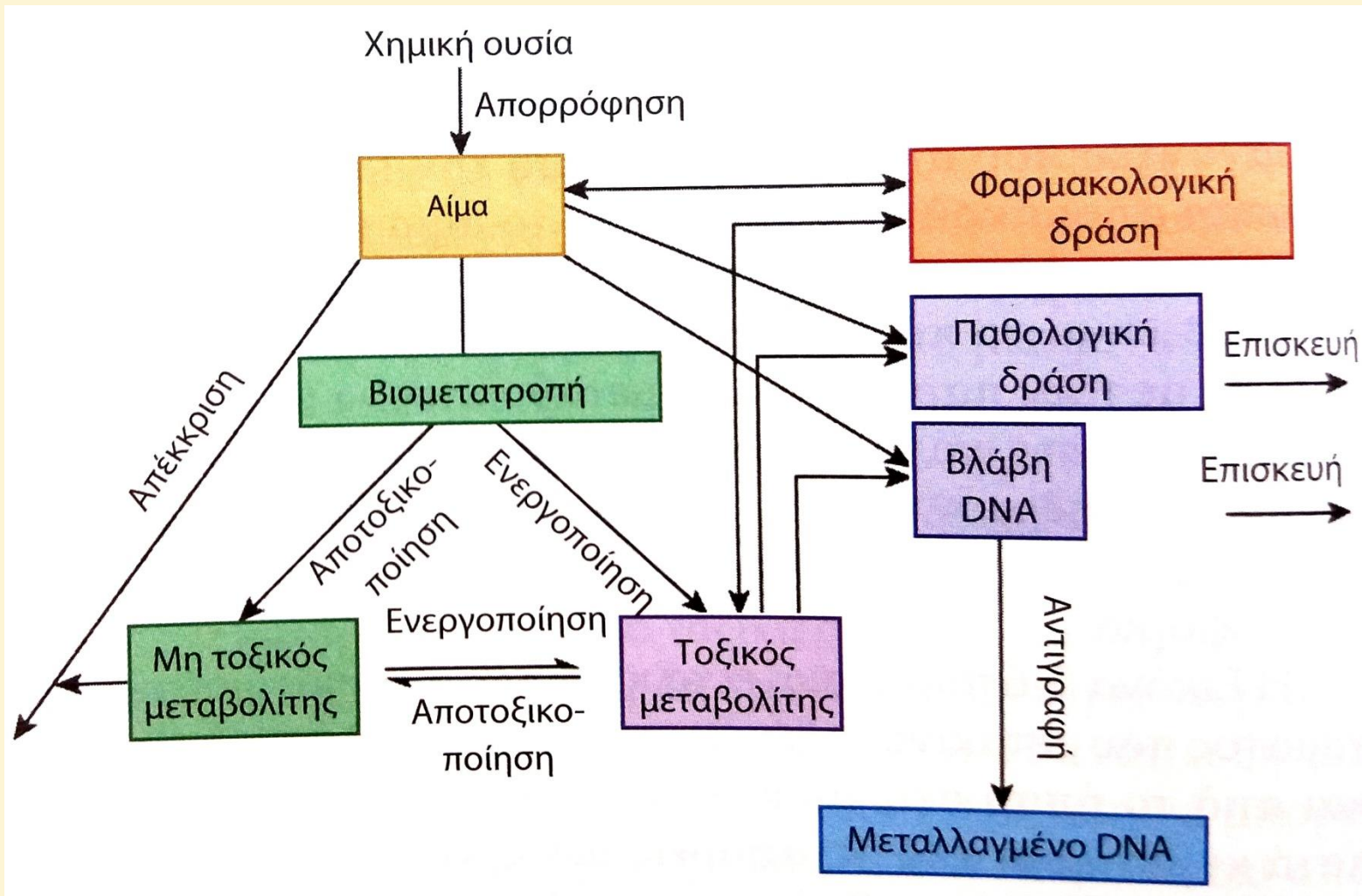
ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ – ΤΟΞΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ:

Ο ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗΣ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Οδοί ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ, ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ, ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ τοξικών ουσιών στο σώμα



ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΤΟΞΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ



ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- ▣ Τοξική μητρική ουσία, μεταβολισμός σε αδρανείς μεταβολίτες
- ▣ Αδρανής μητρική ουσία, μεταβολισμός σε τοξικούς μεταβολίτες
- ▣ Τοξική μητρική ουσία, μεταβολισμός σε τοξικούς μεταβολίτες

«ΑΠΟΤΟΞΙΝΩΣΗ»→

- Μείωση ικανότητας κατανομής,
- Μείωση επαναπορρόφησης (νεφρικής και εντερικής),
- Αύξηση απέκκρισης



ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

- Νεκροτομικό υλικό: διερεύνηση αιτίας θανάτου
- Βιολογικά υλικά κλινικών περιστατικών για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς



ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

- Η τοξικολογική διερεύνηση ενός περιστατικού έχει ως σκοπό την απομόνωση του τοξικού παράγοντα, την ταυτοποίησή του, τον ποσοτικό του προσδιορισμό και την επιβεβαίωση απουσίας άλλων τοξικών παραγόντων.
- Η διάγνωση μιας δηλητηρίασης στηρίζεται στο ιστορικό, τη συμπτωματολογία του ασθενούς, τα νεκροψιακά και νεκροτομικά ευρήματα (για θανόντα) και στην ανίχνευση του τοξικού παράγοντα στα βιολογικά υλικά του θύματος.



ΕΡΓΟ ΤΟΥ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΟΥ ΕΙΝΑΙ

- Η αξιολόγηση του ιστορικού και των παραχθειςών πληροφοριών.
- Η εφαρμογή μεθόδων αναλυτικής χημείας και αναλυτικής τοξικολογίας.
- Η συνεργασία με κλινικούς γιατρούς, ιατροδικαστές, παθολογοανατόμους, και τις Αστυνομικές και Δικαστικές Αρχές.
- Ο προσδιορισμός της αιτιώδους συνάφειας μεταξύ των ανιχνευθέντων τοξικών παραγόντων και των τοξικών εκδηλώσεων του θύματος, αλλά και τις συνθήκες του περιστατικού.



Ευχαριστώ!

