

# Yleistoksikologiaa

## Toksikologia tieteenalana

Toksikologia on oppi vieraiden aineiden haitallisista vaikutuksista eläviin organismeihin. Nykymuodossaan se ei ole ”myrkkyoppia” eli oppia omaan luokkaansa kuuluvien erityisten aineiden (”myrkkyjen”) vaikutuksista ja ominaisuuksista. Myös muilla kuin yleisesti myrkkyinä pidetyillä aineilla (kuten torjunta-aineilla, raskasmetalleilla, liuottimilla) on haitallisia vaikutuksia sen mukaan, millaisina annoksina ja millaisissa tilanteissa niitä käytetään. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi monet koti- ja työympäristössä käytetyt aineet, lääkkeet, vitamiinit, kivennäisaineet ja jopa ravintoaineet. Haitallisuus ei riipu liioin siitä, onko aine synteettinen kemikaali vai luonnontuote.

Kaikkien aineiden potentiaalisen haitallisuuden periaatteen ilmaisi ensimmäisenä selvästi Paracelsus, kun häntä syytettiin potilaiden myrkyttämisestä hänen käytettyään elohopeayhdisteitä lääkkeenä. Hän kirjoitti v. 1564 ilmestyneessä kirjassa: ”Was ist das nit giff ist: alle ding sind giff und nichts ohn giff. Allein die dosis macht das ein ding kein gift ist” (Ei ole myrkytöntä ainetta, vain annos ratkaisee, onko aine myrkky vai ei). Annos on kyllä tärkeä mutta kuitenkin vain yksi aineen haitallisuuteen vaikuttava tekijä.

Toksikologia jaetaan usein yleiseen toksikologiaan ja ekotoksikologiaan. Ekotoksikologia keskittyy erityisesti luontoon (kasvit, kalat, linnut) kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin. Yleisen toksikologian osa-alueita on nimetty sen mukaan, mistä ongelmat ovat peräisin (työtoksikologia, ympäristötoksikologia, kliininen toksikologia).

Välittömien tavoitteidensa perusteella toksikologia voidaan jakaa deskriptiiviseen, mekanistiseen ja säännöstelevään toksikologiaan. Deskriptiivisellä eli kuvailevalla toksikologialla tarkoitetaan toksisuuden kuvaamista ja määrittämistä eli toksisuuden testausta in vitro- ja eläinkokein. Sitä käyttää ennen kaikkea lääkkeitä ja torjunta-aineita valmistava teollisuus pyrkiessään varmistamaan ja myös osoittamaan rekisteröintiviranomaisille, että tuote on tarkoitukseensa nähden turvallinen. Myös muista uusista kemikaaleista vaaditaan toksisuustiedot ennen niiden käyttöönottoa.

Mekanistinen toksikologia pyrkii selvittämään, mitkä ovat toksisuuden mekanismit ja kuinka olosuhteet voivat näihin vaikuttaa

### Toksikologian kehitys

Toksikologia erillisenä tieteenalana on nuori. Joskin jo keskiaikainen myrkkysten käyttö murhavälineenä voidaan lukea toksikologian piiriin, vasta USA:n viranomaisvaatimukset lääkkeiden paremmasta testaamisesta ennen käyttöönottoa ja organofosfaattipohjaisten taistelukaasujen kehittäminen Saksassa 1930-luvun loppupuolella ovat olleet merkittäviä sysäyksiä alan kehitykselle. Talidomidikatastrofi ja työtoksikologian korostuminen 1960-luvulla sekä useat kemikaaliohjelmat sen jälkeen (Minamatan metyylielohopeamyrkytykset, Severson TCDD-onnettomuus, Bhopalin metyyli-isosyanaattionnettomuus) ovat lisänneet toksikologian merkitystä. Mekanistinen toksikologia on katsottu erityisen tärkeäksi, koska luotettava toksisuuden riskien arviointi edellyttää aineen vaikutusmekanismien tuntemusta. Toksikologiassa on järjestetty systemaattista jatkokoulutusta Suomessa 1980-luvun alkupuolelta lähtien.

- *deskriptiivinen toksikologia*

- *mekanistinen toksikologia*

Suurin osa yliopistojen ja tutkimuslaitosten toksikologian tutkimuksesta kuuluu tähän alaan. Tällaisessa tutkimuksessa ongelmien selvittämiseksi joudutaan käyttämään hyvin monien tieteenalojen apua, tärkeimpinä patologia, farmakologia, fysiologia, biokemia, genetiikka, molekyylibiologia, analyttinen kemia, ekologia ja monet biologian alat. Viime vuosina ovat yhä tärkeämmiksi käyneet myös kansanterveystiede ja epidemiologia, koska etenkin ympäristön aineiden toksisia vaikutuksia ei kyetä näkemään yksilöissä vaan ainoastaan tilastollisesti, esimerkiksi sairastuvuutena joihinkin tauteihin, kuten syöpään.

- *säännöstelevä toksikologia*

- *riskin arviointi*

Säännöstelevä ja valvova toksikologia edustaa varsinaista toimeenpanoa. Siihen kuuluu deskriptiivisen ja mekanistisen toksikologian antamiin tietoihin pohjautuva riskin arviointi, joka on ihmisen turvallisuuden kannalta tärkein toksikologisen tiedon synteesivaihe. Koska joudutaan lähtemään siitä, että kaikilla aineilla on ainakin joissakin olosuhteissa haitallisia vaikutuksia, ei asioita voida ratkaista kategorisesti luokittelemalla aineita vaarallisiksi ja vaarattomiksi, vaan riskin suuruus on arvioitava suhteessa aineen käyttötarkoitukseen ja siitä saatavaan hyötyyn. Hyväksyttävän riskin (tai ehkä paremminkin siedettävän riskin) ratkaisevat ennen muuta vaihtoehdot. Kun penisilliiniä ei ollut, käytettiin mm. syfiliksen hoitoon varsin myrkyllisiä elohopea- ja arseeniyhdisteitä, mutta nyt niiden käyttö olisi täysin epäeettistä. Hyväksyttävä riski määräytyy myös käyttötarkoituksen mukaan. Vaikka syöpälääkkeissä on varsin toksisia yhdisteitä, niiden riskejä ei kuitenkaan katsota kohtuuttomiksi taudin riskeihin verrattuna, mutta sen sijaan elintarvikeväristä ei voida hyväksyä minkäänlaisia vaaroja terveydelle.

- *hyväksyttävä riski*

- *standardit*

Riskin arviointiin osallistuvat viranomaiset ja toksikologian asiantuntijat. Säännöstelevään toksikologiaan kuuluu myös erilaisten standardien laatiminen. Viranomaiset määräävät toksisten aineiden enimmäispitoisuudet työpaikan ilmalle, juomavedelle, elintarvikkeille jne. Nämä standardit perustuvat usein varsin pitkälle kansainvälisiin Maailman terveysjärjestön WHO:n, Euroopan Unionin ja muiden järjestöjen tekemiin arvioihin.

- *farmakologia ja toksikologia*

Farmakologian oppikirjassa on paikallaan määritellä myös farmakologian ja toksikologian suhteita. Nämä kaksi tieteenalaa ovat historiallisesti liittyneet läheisesti toisiinsa, koska kummassakin on kyse vieraiden aineiden vaikutusten tuntemisesta. Siksi useimpien maiden yliopistoissa farmakologian ja toksikologian opetus ja tutkimus toimivat samoissa laitoksissa. Viime vuosina on yleismaailmallisesti haluttu selvästi erottaa nämä kaksi alaa sillä perusteella, että lääkeainetoksikologia on vain pieni osa toksikologiaa. Toisaalta toksikologiaa ei ole mielekäästä jakaa osiin toksisten aineiden käyttötarkoituksen perusteella. Kloroformin vaikutukset elimistössä ovat samat, käytettiinpä sitä liuottimena tai nukutusaineena, samoin organofosfaattien, käytettiinpä niitä hyönteismyrkkyinä tai glaukoomalääkkeinä. Ennen muuta näitä tieteenaloja yhdistävät yhteiset tutkimusmenetelmät ja tieteelliset periaatteet: Annos-vaikutussuhteiden ymmärtäminen on olennaista molemmissa, vieraiden aineiden imeytymisen, jakaantumisen, metabolian ja erityksen periaatteet ovat samat ja yhtä tärkeitä molemmille. Aineiden vaikutusmekanismien periaatteet ovat myös samanlaisia. Sekä farmakologien että toksikologien tulee ymmärtää vieraiden aineiden vaikutukset reseptoreihin, elimistön entsyymeihin, solukalvoihin, immunologisiin mekanismeihin, perintöteki-

jöihin jne. Siksi molemmat tarvitsevat perusteelliset tiedot elimistön normaalista toiminnasta.

Sekä farmakologin että toksikologin tulee ymmärtää, että yksilöt eivät ole samantaisia, vaan herkkyys vieraalle aineelle voi olennaisesti vaihdella yksilöittäin iän, sukupuolen, ravitsemustilan, sairauksien tai geneettisten erojen takia. Molemmat joutuvat myös tekemään hyvin pitkälle päätelmiä eläinkokeiden perusteella, ja heidät koulutetaan ymmärtämään sekä näiden ekstrapolaatioiden mahdollisuudet että rajoitukset. Molempien tulee ymmärtää, mitä tarkoittaa vaikutuksen selektiivisyys, joka on yksi lääkeaineiden farmakologisia vaikutusperiaatteita: antibiootit ovat toksisia bakteereille mutta eivät nisäkäsoluille, syöpälääkkeet vahingoittavat enemmän syöpäsoluja kuin normaaleja soluja, diureetit vaikuttavat häiritsemällä valikoivasti munuaistiehyiden ioninkuljetusmolekyylejä, atropiini häiritsee kolinergisten reseptorien toimintaa. Monet tehokkaat terapeuttiset vaikutukset ovat siis kudosten tai molekyylien selektiivistä häiritsemistä eli itse asiassa toksisia vaikutuksia. Kun niistä on kuitenkin koko elimistön kannalta hyötyä, niitä kutsutaan terapeuttisiksi.

Käytännön työssä farmakologian ja toksikologian yhdistää myös kliininen toksikologia ja myrkytysten hoito. Lääkeaineet ja alkoholi aiheuttavat myrkytyksiä ylivoimaisesti enemmän kuin kaikki muut aineet yhteensä, eivätkä myrkytysten yleiset hoitoperiaatteet muutu sen mukaan, onko kyseessä lääke vai muu kemiallinen aine.

## Toksisuuden luonne

Toksisuus ilmenee elimistössä biokemiallisina, rakenteellisina ja toiminnallisina muutoksina. Toksisuus voi ilmetä myös hyvin epäsuorasti, vasta jonkin ajan kuluttua aineelle altistumisesta. Biokemialliset muutokset ovat seurausta toksisen aineen vaikutuksesta entsyymeihin (esim. koliiniesteraasi tai solun aineenvaihdunnasta vastaavat entsyymit), reseptoreihin (esim. hermon välittäjäaine-reseptorit), ionikanaviin (esim. Na<sup>+</sup>-kanavat) ja muihin keskeisiin solujen osiin ja toimintoihin. Solujen toiminnan häiriöt muuttavat koko elimistön biokemiallista tasapainoa ja säätelyjärjestelmiä, kuten hormonitasapainoa (esim. prolaktiinipitoisuuden lisääntyminen neuroleptien vaikutuksesta), happo-emästasapainoa tai immuunivastetta, ja tästä seuraa haitallisia elimistön toiminnallisia muutoksia. Biokemialliset muutokset korjautuvat useimmiten, kun myrkytyksen aiheuttanut aine poistuu elimistöstä, mutta toissijaisesti voi seurata pysyviä muutoksia (esim. muurahaihashapon aiheuttama verkkokalvon vaurio metanolimyrkytyksessä tai hapenpuutteen aiheuttama aivovaurio häämyrkytyksessä).

Biokemialliset muutokset solutasolla voivat olla niin vakavia, että soluihin ja kudoksiin tulee myös rakenteellisia, morfologisia muutoksia. Muutokset ovat todettavissa mikroskooppisesti, joskus jopa makroskooppisesti paljain silmin. Paikallisesti morfologisia muutoksia aiheuttavat monet syövyttävät ja ärsyttävät aineet, kuten hapot, emäkset, aldehydit, alkoholit, orgaaniset liuottimet ja kaasut (esim. formaldehydi ja rikkidioksidi). Systeemisesti soluvaurioita aiheuttavat hyvin monet aineet eri mekanismeilla, joko suoraan ärsyttäen tai syövyttäen tai aiheuttamalla anoksiaa tai myrkyllisten aineenvaihduntatuotteiden kertymistä. Vaikutukset voivat olla ohimeneviä, kuten punoitus, turvotus tai rasvan kertyminen maksasoluun, tai ne voi-

- *biokemiallinen toksisuus*

- *rakenteellinen toksisuus*

- *ohimenevät*

- o *pysyvät* vat olla primaarisesti pysyviä, kuten syöpymät ja hermosolujen kuolema.
- *toiminnallinen toksisuus*
  - Elimistön toiminnallisiin muutoksiin ei aina pystytä osoittamaan biokemiallisia ja morfologisia syitä. Näin käy usein hermostollisten tai psyykkisten ilmenemismuotojen (päänsärky, pahoinvointi, uneliaisuus, humala, sekavuus, hallusinaatiot jne.) ja sisäelimistön häiriöiden kohdalla (sydämen rytmihäiriöt, suolen motiliteetin häiriöt jne). Vaikutukset voivat silti kohdistua hyvin spesifisiin kohtiin kudoksissa ja välittyä monimutkaisten säätelyjärjestelmien kautta. Toimintahäiriöt yleensä korjaantuvat, kun toksisuuden aiheuttaja poistuu elimistöstä. Ne eivät kuitenkaan ole välttämättä vaarattomia, ja seurauksena voi olla mm. korjautumattomia vaurioita (esim. vaikeista rytmihäiriöistä johtuva aivovaurio tai sydämen hapenpuute).
  - Allergiset, karsinogeeniset, mutageeniset sekä teratogeeniset vaikutukset ilmenevät epäsuorasti, vaikka taustalla on hyvin spesifisiä solutason muutoksia. Niille on tyypillistä se, että vain vähemmistö yleensä reagoi, ja siksi annos-vaikutussuhteiden määrittäminen on vaikeaa. Toksisuuden ilmenemiseen kuluu tietty aika, joka ei ole riippuvainen aineesta vaan elimistön reaktioista, ja ilmenemismuoto on tyypillinen pikemminkin elimistölle kuin aineelle. Allergisen vaikutuksen edellytys on vasta-aineen muodostuminen elimistössä (ks. luku 49) ja hyvin monet erilaiset aineet aiheuttavat samantaisia oireita (ks. luku 63). Mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden tärkein mekanismi lienee genotoksinen vaikutus DNA-molekyyleihin, ja varsinaiset seuraukset näkyvät vasta seuraavassa sukupolvessa (mutaatio) tai muuttuneiden solujen hillitsemättömän kasvun aiheuttamina oireina (syöpä). Epämuodostumia saattaa aiheuttaa lyhyenä kriittisenä ajankohtana tapahtuva vähäinen altistus, vaikka aine ei muutoin olisi enempää sikiölle kuin äidillekään toksinen.
  - Aineen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet ratkaisevat, kuinka toksinen aine on ja millaista toksisuutta se aiheuttaa. Siksi toksiset annokset ja pitoisuudet ovat ainekohtaisia ja vaihtelevat muutamasta mikrogrammasta kymmeneen grammaan kiloa kohti.
- *vähemmistön reaktio*
  - *latenssiaika*
  - *ei ainetyypillinen*

## Toksisuuden aikaperspektiivi

- *välitön toksisuus*

Ajallisesti toksisuus voi ilmetä välittömästi altistumisen jälkeen (välitön, akuutti toksisuus) tai vasta usean toistuvan altistumiskerran jälkeen (krooninen toksisuus). Suuret annokset (onnettomuudet, itsemurhatarkoituksella) aiheuttavat sekä välittömiä että pitkäaikaisvaikutuksia. Pitkäaikaisvaikutukset ovat seurausta vaurion asteittaisesta pahenemisesta tai toksisen aineen asteittaisesta kertymisestä elimistöön (kumulaatio). Jo suhteellisen vähäinen altistuminen jatkuvana, jopa vuosikymmeniä kestäväenä voi johtaa pysyviin kroonisiin muutoksiin (esim. kadmiumin munuaistoksisuus). Työ- ja ympä-
- *viivästynyt toksisuus*

ristöperäisten altisteiden (ilmansaasteet) vaikutukset ovat usein tyyppillisesti pitkäaikaisvaikutuksia.

Hyvin usein vasta elimistössä syntyvä metaboliitti aiheuttaa aineen haitalliset vaikutukset. Toksisuus määräytyy tällöin metaboliitin syntynopeudesta ja sitä eliminoivien mekanismien (metabolian) tehokkuudesta. Metabolian induktio voi tällöin lisätä tai vähentää toksisuutta sen mukaan, mikä entsyymi on induktion kohteena.

- *metaboliitti*

### Toksisten vaikutusten kohteet

Toksiset vaikutukset jaetaan vaikutuskohteen mukaan kahteen pääryhmään: paikalliseen toksisuuteen ja systeemiseen toksisuuteen. Paikallisella toksisuudella tarkoitetaan vaikutuksia siihen kohteeseen, mihin toksinen aine elimistössä ensiksi joutuu, ts. lähinnä ihoon, ruoansulatuskanavan tai hengitysteiden limakalvoon. Systeemisellä toksisuudella tarkoitetaan vaikutuksia, jotka edellyttävät aineen imeytymistä elimistöön. Systeemisen toksisuudenkin ilmenebismuodot ovat usein paikallisia siinä mielessä, että toksisuus kohdistuu vain yhteen elimeen tai kudokseen, mutta vaikutus ei kohdistu siihen, mihin aine ensiksi joutuu.

Toksisuus kohdistuu tavallisesti useaan eri elimeen, mutta kullekin aineelle voidaan osoittaa toksisuuden kohde-elin, johon vakavin haittavaikutus kohdistuu. Keskushermosto on hyvin usein systeemisen toksisuuden kohde-elin (liuottimet, metyylielohopea). Myös perifeerinen hermosto on toksisten aineiden tärkeä vaikutuskohde. Maksa ja munuaiset ovat alttiina runsaan systeemisen altistumisen vuoksi. Keuhkot altistuvat sekä verenkierron välityksellä että hengitettäessä suoraan ilman epäpuhtauksille. Vereen ja verenkiertoelimistöön kohdistuu myös usein haitallisia vaikutuksia, sukupuolielimiin vähäisemmässä määrin. Silmiin ja ihoon kohdistuu tavallisimmin paikallisia vaikutuksia. Kaikkein harvimmin toksisuus kohdistuu lihakseen ja luuhun.

- *paikallinen toksisuus*
- *systeeminen toksisuus*

- *hermosto*
- *sisäelimet*
- *muut*

### Toksisuuden selektiivisyys

Toksisuus voi olla hyvin epäspesifistä ja kohdistua samanlaisena kaikkiin elimistön soluihin, joskin eri solujen herkkyys yleensä vaihtelee. Etenkin paikallisesti vaikuttavien aineiden vaikutus on usein epäspesifistä; syövyttävät ja ärsyttävät aineet vaikuttavat kaikkiin kudoksiin suunnilleen samalla tavalla.

Monien aineiden toksisuus on kuitenkin selektiivistä: ne vaikuttavat aina tai enimmäkseen samaan elimeen tai kudokseen, annettiinpa ne mitä tietä tahansa. Selektiivisyys perustuu pääasiassa kahteen

- *epäspesifinen toksisuus*
- *selektiivinen toksisuus*

mekanismiin, pitoisuuden erilaisuuteen eri kudoksissa tai kohde-elinten herkkyyteen.

o *suuri pitoisuus*

Tyypillinen elin, jossa monien aineiden pitoisuus on paljon suurempi kuin muissa elimissä, on munuaisten verenkierro on vilkas ja se on erikoistunut erittämään vieraita aineita pois elimistöstä. Jo pelkästään suuren glomerulusfiltraation ja siitä johtuvan veden takaisinimeytymisen takia vieraita aineita kertyy nefronin luumeniin, mikäli ne eivät polaarisuutensa takia pääse imeytymään elimistöön takaisin (esim. oksaalihappo). Tällöin pitoisuus voi olla hyvinkin satakertainen plasman pitoisuuteen verrattuna. Lisäksi aktiiviset kuljetusmekanismit konsentroivat monia aineita tubulus-soluihin (esim. kefalosporiinit).

Jos pääasiallinen toksinen muoto ei ole aine itse vaan sen metaboliitti, pitoisuus saattaa metaboloivassa kudoksessa olla paljon suurempi kuin muualla elimistössä. Tyypillinen tällainen elin on maksa (esim. parasetamolimyrrytys).

o *kudoksen herkkyys*

On kuitenkin harvinaista, että myrkylliset vaikutukset kohdistuvat tiettyyn elimeen suuren pitoisuuden takia. Useimpien aineiden pitoisuus oireisessa kudoksessa ei ole suurempi kuin muualla, päänvas-toin esimerkiksi rasvakudoksessa pitoisuus saattaa olla paljon suurempi kuin hermostossa, ja silti oireet syntyvät hermostossa. Kudokset reagoivat siis eri tavoin toksisiin aineisiin. Tähän johtavia mekanismeja on monia. Aineen vaikutus voi olla hyvin spesifinen ja herkkä. Kohteena voivat olla esimerkiksi reseptorit (esim. atropiini muskariinireseptoreissa, kurare nikotiinireseptoreissa), entsyymit (esim. antikoliinieraasien vaikutus asetyylikoliinieraasiin), ionikanavat (esim. tetrodotoksiini  $\text{Na}^+$ -kanavissa) tai kuljetusmolekyylit (hiilimonoksidi sitoutuu hemoglobiiniin). Myös solujen suoja- ja korjausmekanismit (glutationi, antioksidantit) saattavat olla tehokkuudeltaan erilaisia eri kudoksissa.

*Hannu Komulainen ja Jouko Tuomisto*