

TRƯỜNG ĐẠI HỌC VÕ TRƯỜNG TOẢN
KHOA DU'ỢC



BÀI GIẢNG MÔN HỌC
ĐỘC CHẤT HỌC

Giảng viên biên soạn:

PGS.TS. Hoàng Trọng Sĩ.

ThS. Nguyễn Tấn Đạt.

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC VĨ TRƯỜNG TOẢN

BÀI GIẢNG MÔN HỌC

Tên môn học: Độc chất học

Trình độ: Đại Học.

Số tín chỉ: 1

Giờ lý thuyết: 15 tiết

Mục tiêu môn học:

Sau khi học xong học phần Độc chất học, sinh viên có khả năng:

Nắm được các kiến thức căn bản về các chất độc, tác dụng có hại của chúng với cơ thể, từ đó đề xuất cách phòng, chống.

Trình bày được các phương pháp phân lập chất độc khỏi mẫu thử, các phản ứng định tính và phương pháp định lượng các chất độc này.

Nội dung:

Tên bài học		Số tiết	
<i>Phần lý thuyết</i>		LT	TH
1	Đại cương về độc chất học	1	
2	Phương pháp phân tích chất độc	2	
3	Chất độc khí	2	
4	Chất độc vô cơ	2	
5	Chất độc hữu cơ phân lập bằng phương pháp cất theo hơi nước	2	
6	Chất độc hữu cơ phân lập bằng phương pháp chiết với dung môi hữu cơ trong môi trường kiềm	2	
7	Chất độc hữu cơ phân lập bằng phương pháp chiết với dung môi hữu cơ trong môi trường acid.	2	
8	Thuốc bảo vệ thực vật	2	
Tổng		15	

Phương pháp dạy và học:

Giảng thuyết. Thảo luận, trao đổi nhóm. Lượng giá trắc nghiệm MCQ và câu hỏi ngắn.

Nội dung bài giảng:

TaiLieu.vn

ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐỘC CHẤT HỌC

NHỮNG VẤN ĐỀ CƠ BẢN CỦA ĐỘC CHẤT HỌC

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐỘC CHẤT HỌC

1. ĐỘC CHẤT HỌC, NHIỆM VỤ VÀ CÁC LĨNH VỰC CỦA ĐỘC CHẤT HỌC

1.1. Định nghĩa: Độc chất học là một ngành khoa học nghiên cứu về các chất độc, các tác hại của chúng trên cơ thể con người và động vật, cách phòng, chống và ngăn cản các tác hại đó.

1.2. Nhiệm vụ cơ bản của độc chất học

- Nhiệm vụ đầu tiên của độc chất học là nghiên cứu phát hiện và xác định các chất độc, các tính chất độc hại của các chất hoá học có khả năng gây những biến đổi sinh lý trong cơ thể người và động vật. nghiên cứu các điều kiện chất độc có thể gây ngộ độc.

- Xác định vùng tác động của các chất độc: căn cứ vào **liều tối thiểu** gây ra sự rối loạn chức năng của cơ thể, người ta xác định vùng tác động của các chất độc.

- Nghiên cứu các dấu hiệu lâm sàng và bệnh học của những trường hợp ngộ độc mà các chất độc xâm nhập theo các đường khác nhau vào cơ thể. Cần xác định được bệnh cảnh và mức độ tác động...Việc xác định được chất độc tác động tới cơ quan nào đó có ý nghĩa quan trọng cả về lý thuyết lẫn thực tiễn. căn cứ vào đó có thể chẩn đoán được nguyên nhân gây ngộ độc, tiên lượng được quá trình diễn biến của ngộ độc, đưa ra được các phương pháp xử trí và điều trị, giảm thiểu các tác hại do các chất độc gây ra.

- Độc chất học cần xử lý các số liệu thực nghiệm trên cơ sở của phép ngoại suy để tính liều độc của các chất độc đối với người và động vật. Trên thực tế, khi nghiên cứu xây dựng liều độc của một loại thuốc cần phải thử độc tính của thuốc đó trên các động vật thí nghiệm, từ các kết quả thu được, nhiệm vụ của độc chất học là phải tính được liều độc của thuốc đó cho người.

- Độc chất học phải giải quyết các vấn đề có liên quan tới nhiều lĩnh vực, đặc biệt các ngành khoa học tự nhiên: hoá vô cơ, hoá hữu cơ, sinh lý, hoá sinh, di truyền, miễn dịch học...Dựa vào đó có thể đánh giá mức độ tác động của các chất độc lên các cơ quan, tổ chức, tế bào hoặc phân tử của cơ thể con người và động vật.

1.3. Các lĩnh vực của độc chất học

Theo quan niệm hiện nay, độc chất học bao gồm một số lĩnh vực:

- *Độc chất học đại cương*: nghiên cứu phát hiện các qui luật tác động của các chất độc lên các cơ quan của người và động vật.

- *Độc chất học dự phòng*: nghiên cứu xác định mức độ nguy hiểm, đưa ra các biện pháp xử trí, ngăn chặn và dự phòng các tác hại của chất độc đối với sức khoẻ con người, động vật và môi trường. bao gồm các lĩnh vực: cộng đồng, thực phẩm, công nghiệp, nông nghiệp và dịch vụ...

- *Độc chất học lâm sàng*: nghiên cứu các bệnh do chất độc gây nên. Bao gồm các ngộ độc cấp tính, ngộ độc mãn tính, nghiện ma túy, ngộ độc thuốc...

- *Độc chất học chuyên ngành*: nghiên cứu các ngộ độc đối với người và động vật trong những điều kiện và hoàn cảnh đặc biệt. Bao gồm các lĩnh vực: độc chất học quân sự, độc chất học hàng không và vũ trụ, độc chất học pháp y...

- *Kiểm nghiệm độc chất phục vụ công tác điều trị và tư pháp*: kiểm nghiệm độc chất giúp cho việc chẩn đoán, phát hiện nguyên nhân gây ngộ độc để điều trị kịp thời, đồng thời kiểm nghiệm độc chất có nhiệm vụ phục vụ các cơ quan tư pháp khi cần thiết.

2. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ CHẤT ĐỘC, ĐỘC TÍNH VÀ NGỘ ĐỘC

2.1. Chất độc. Trong độc chất học người ta quan niệm chất độc là những chất khi đưa vào cơ thể dù với một lượng nhỏ, trong những điều kiện nhất định sẽ gây ngộ độc cho người và động vật và có thể dẫn đến tử vong.

Trong thực tế cho thấy không phải lúc nào cũng có một ranh giới rõ nét để phân biệt chất độc và chất không độc. Nhiều nguyên tố vô cơ tồn tại trong cơ thể với một lượng nhất định có vai trò sinh lý; nếu vượt qua giới hạn đó sẽ gây rối loạn, Schwartz đã dùng thuật ngữ "ngưỡng nồng độ" (concentration window) để vạch ranh giới phân cách đó.

2.2. Ngộ độc. Ngộ độc là trạng thái bệnh lý do sự tác động của chất độc làm rối loạn các hoạt động sinh lý của cơ thể người và động vật.

Trong thực tế không tồn tại một chất độc tuyệt đối. Một chất chỉ có thể thành chất độc trong những điều kiện nhất định. Các điều kiện đó rất khác nhau và đa dạng.

Một chất trở nên độc, trước tiên phụ thuộc vào liều lượng của nó trong cơ thể. Ví dụ: trong cơ thể người các hormon luôn được tiết ra để điều hoà chức năng các cơ quan, nếu vì một lý do nào đó hormon được tiết ra nhiều quá thì sẽ gây rối loạn hoạt động của cơ thể. Các nguyên tố I^- , F^- , Zn^{II} , Cu^{II} , Mn^{II} , Co^{II} ...là các nguyên tố vi lượng

trong cơ thể, chúng giữ vai trò nhất định trong hoạt động sống, nhưng nếu các chất này vượt quá ngưỡng sinh lý sẽ gây ngộ độc.

2.3. Độc tính (toxicity): là thuật ngữ dùng để mô tả những tác động xấu của chất độc lên cơ thể sinh vật. Tùy thuộc vào mức độ của độc tính, chất độc có thể gây chết, hoặc gây tác hại lên từng cơ quan của cơ thể. Độc tính là một khái niệm định lượng. Hầu như bất kỳ chất độc nào cũng đều gây tác hại với một liều (dose) nào đó tại cùng một thời điểm. Biên độ gây hiệu ứng độc của chất độc dao động rất lớn: từ liều gây độc mạn tính đến liều gây chết tức khắc.

* **Độc tính cấp:** biểu thị tác động xấu hay tử vong của sinh vật ngay sau khi tiếp xúc với chất độc. Độc tính cấp xảy ra do tiếp xúc với một hoặc nhiều chất độc trong phạm vi một thời gian ngắn (≤ 24 giờ)

* **Đánh giá độc tính cấp:** xác định khả năng gây hiệu ứng độc của chất độc. Đây là một đánh giá định lượng để phân định độc tính của từng loại hoá chất độc. Đánh giá độc tính cấp thường liên quan đến tính tử vong thông qua việc ước lượng LD50 hay LC50:

+ **LD50 (median lethal dose 50):** là liều ước lượng, khi chất độc được đưa trực tiếp vào động vật thí nghiệm mà kết quả là gây chết 50% quần thể đã tiếp xúc với chất độc dưới những điều kiện đã xác định của thử nghiệm. Giá trị LD50 được xem như là tiêu chuẩn để so sánh độc tính cấp giữa các chất độc với nhau.

+ **LC50 (median lethal concentration 50):** là nồng độ ước lượng trong môi trường mà động vật tiếp xúc và sẽ giết chết 50% quần thể đã tiếp xúc với chất độc dưới những điều kiện đã xác định của thử nghiệm. Bình thường người ta sử dụng LC50 để thay thế LD50 trong nghiên cứu độc học môi trường nước (aquatic toxicology) và độc học môi trường không khí (inhalation toxicology).

+ **ED50 và EC50.** Nếu như điểm cuối của thí nghiệm không gây chết động vật thí nghiệm mà các nồng độ thí nghiệm dẫn đến các tác động (bất động, biến đổi hành vi...) khác nhau đối với 50% động vật thí nghiệm thì gọi là liều tác động 50%: ED50 (median effective dose) hay nồng độ tác động 50%: EC50 (median effective concentration).

* **Độc tính mãn:** mô tả những hiệu ứng xấu xuất hiện sau một thời gian dài tiếp xúc với những liều lượng nhỏ chất độc. Phần lớn biểu hiện nghiêm trọng nhất của độc tính mãn là gây ung thư, tuy nhiên những biểu hiện khác của độc tính mãn cũng được biết, ví dụ như tác động đến sự sinh sản, hành vi...

3. TÁC DỤNG CỦA CHẤT ĐỘC

Các chất độc khi xâm nhập vào cơ thể bằng các con đường khác nhau và được phân bố tới các tổ chức, cơ quan. Nó tập trung ở các cơ quan, tổ chức nào nhiều hay ít, phụ thuộc vào tính chất lý hóa của chất độc và điều kiện xâm nhập vào cơ thể. Các chất độc tác động lên các tế bào và làm rối loạn hoạt động sinh lý của chúng. Nhìn chung các chất độc tác động tới một số cơ quan:

3.1. Tác dụng vào máu: Máu bao gồm huyết tương, hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu. các thành phần này đều có thể bị thay đổi bởi tác động của chất độc.

* Huyết tương: các thuốc mê như chloroform, ête, làm giảm pH, giảm dự trữ kiềm và tăng kali của huyết tương. Nọc rắn sẽ ảnh hưởng tới quá trình đông máu: nọc rắn của một số loài sẽ làm tan huyết, còn một số loài lại làm tăng khả năng đông máu, như một số loài rắn lục sẽ làm tăng khả năng đông máu.

* Hồng cầu: số lượng hồng cầu trong 1 cm^2 sẽ tăng khi nhiễm độc khí clo, photgen, chloropicrin gây phù phổi cấp và làm máu đặc lại do huyết tương thoát ra nhiều. Hồng cầu bị phá hủy khi: ngộ độc chì, nhiễm tia X, nhiễm độc benzen, các dẫn xuất của các amin thơm...

Khí cacbon oxit liên kết với hemoglobin tạo phức chất cacbonxyhemoglobin làm mất khả năng vận chuyển oxy của hồng cầu, có thể gây nên chết ngạt. Các dẫn xuất của nitro thơm, anilin nitrat... có thể oxi hóa Fe^{2+} trong nhân hemoglobin thành Fe^{3+} , chuyển nó thành dạng methemoglobin, làm máu không có khả năng vận chuyển oxi.

* Bạch cầu: số lượng bạch cầu bị thay đổi do tác động của các chất độc. Khi ngộ độc các kim loại nặng số lượng bạch cầu sẽ tăng, ngộ độc benzen số lượng bạch cầu giảm, gây thiếu máu.

* Tiểu cầu: khi ngộ độc benzen số lượng tiểu cầu sẽ hạ từ 200.000 - 400.000 xuống còn vài chục nghìn.

Mặc khác, dưới tác dụng của chất độc, một số thành phần mới xuất hiện trong máu: khi ngộ độc chì trong máu xuất hiện chất copropocphirrin, ngộ độc axit mạnh xuất hiện chất hematopocphirin. Dựa vào các chất này, người ta có thể chẩn đoán ngộ độc.

3.2. Tác dụng lên bộ máy tiêu hóa: Các chất độc khi xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hóa thường gây nôn mửa như ngộ độc thủy ngân, thuốc phiện, photpho hữu cơ... đó là phản ứng đầu tiên của cơ thể đối với chất độc, các chất độc tác dụng lên hệ thần kinh làm cơ hoành co bóp mạnh dẫn tới nôn mửa.

Chất độc làm tăng tiết nước bọt như khi ngộ độc các thuốc trừ sâu lân hữu cơ, nấm và một số kim loại như chì, thủy ngân, bitmut; hoặc ngược lại làm khô miệng như ngộ độc atropin hoặc các phế phẩm beladon. Các chất gây kích ứng đường tiêu hóa như các axit hoặc kiềm mạnh; gây chảy máu đường tiêu hóa như các thuốc chống đông máu, các dẫn xuất salixilat; có trường hợp gây khó tiêu hoặc tiêu chảy.

3.3. Tác dụng trên gan: Gan là một bộ phận nằm ở ngã tư đường tiêu hóa. Từ tĩnh mạch cửa, bên cạnh các chất do chuyển hóa thức ăn cung cấp, gan nhận tất cả các chất độc. Gan là cơ quan chuyển hóa chất độc của cơ thể. Nhờ hệ thống enzym của gan các chất độc được chuyển hóa từ các chất ban đầu thành các chất không độc hoặc có tính độc thấp hơn, thuận lợi hơn cho quá trình đào thải khỏi cơ thể.

Mặt khác, động mạch trên gan đưa máu vào gan và tưới đều khắp. Do đó các chất chứa trong máu qua hệ thống đại tuần hoàn đều có tác dụng tới gan. Khi nghiện rượu làm xơ gan, teo gan; ngộ độc một số loài nấm gây viêm gan, ung thư gan, ngộ độc asen gây tổn thương các tổ chức gan, thoái hóa mỡ; vàng da khi ngộ độc AsH_3 .

3.4. Tác dụng lên hệ tim mạch. Nhìn chung các chất độc khi xâm nhập vào cơ thể có ảnh hưởng rất lớn đến hệ tim mạch: có chất làm tăng nhịp tim như cafein, adrenalin, amphetamin... các chất làm giảm nhịp tim: digitalin, các thuốc trừ sâu lân hữu cơ. Khi ngộ độc các chất từ gan và nhựa mủ cóc làm mạch không đều. Ngộ độc quinidin, imipramin có thể gây ngừng tim ...

Một số chất ảnh hưởng đến mạch máu: acetylcholin gây giãn mạch, nhưng khi ngộ độc các alkaloid của nấm cựa lửa mạch sẽ làm co mạch.

3.5. Tác dụng trên thận. Các chất độc chủ yếu được thải qua thận bằng nước tiểu ra ngoài. Do vậy thận là cơ quan quan trọng trong quá trình thải độc, các chức năng của thận đều bị tác dụng của các chất độc khi bị ngộ độc. Thủy ngân, chì, cadimi làm tăng urê và anbumin niệu. Axit oxalic, thuốc chống đông máu, cantharid gây sỏi ra máu. các dung môi hữu cơ có chlor như chloroform, dichlorometan gây viêm thận. Nhiều chất gây vô niệu như thủy ngân, sunfamid, mật cá trắm...

Nước tiểu là một loại mẫu thử quan trọng trong kiểm nghiệm độc chất.

3.6. Tác dụng lên hệ thần kinh. Hầu hết các chất độc đều ít nhiều tác dụng lên hệ thần kinh, gây rối loạn chức năng vận động hoặc cảm giác.

Các thuốc mê như: ête, chloroform tác dụng lên não và tủy sống làm mất phản xạ, có thể gây ngừng thở do chúng tác dụng tới hành não. Ngộ độc rượu, thuốc ngủ, thuốc phiện có thể dẫn tới hôn mê do ức chế thần kinh trung ương. Các chất kích thích thần kinh nhóm amphetamin, long não, các thuốc trừ sâu nhóm chlor hữu cơ kích thích

thần kinh gây trạng thái vật vã, thao cuồng. Ngộ độc stricnin, mã tiền gây trạng thái co cứng do kích thích tủy sống quá mức.

Các chất tác dụng lên hệ thần kinh giao cảm gây giãn đồng tử như adrenalin, ephedrin. Ngược lại một số chất làm co đồng tử như axetylcholin, prostigmin do cơ chế thần kinh - thể dịch, tác dụng vào các chất trung gian nhạy cảm dẫn truyền thần kinh hoặc trực tiếp tác dụng lên các thụ thể.

3.7. Tác dụng lên bộ máy hô hấp. Khi các chất độc xâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp có thể gây các tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các tác dụng tại chỗ lên đường hô hấp của chất độc biểu hiện: gây hắc hơi, ho, tăng tiết nước mũi, nước bọt do các chất độc kích ứng đường hô hấp như CS_2 , các chất khí gây ngạt.

Các chất độc gây ngạt ức chế hô hấp tế bào gây tím tái như khí CO, ngộ độc khí CN, ngộ độc sắn... Ức chế hô hấp gây ngạt thở như thuốc phiện, thuốc ngủ... Một số chất có thể gây phù phổi cấp: H_2S các thuốc trừ sâu nhóm lân hữu cơ.

4. CÁC YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH TÁC HẠI CỦA CHẤT ĐỘC

Có nhiều yếu tố quyết định tác hại của chất độc đối với cơ thể, trong đó những yếu tố quan trọng nhất là: cấu trúc hoá học, tính hoà tan, tính bay hơi, nồng độ và thời gian tác dụng của chất độc...

4.1. Cấu trúc hoá học của chất độc

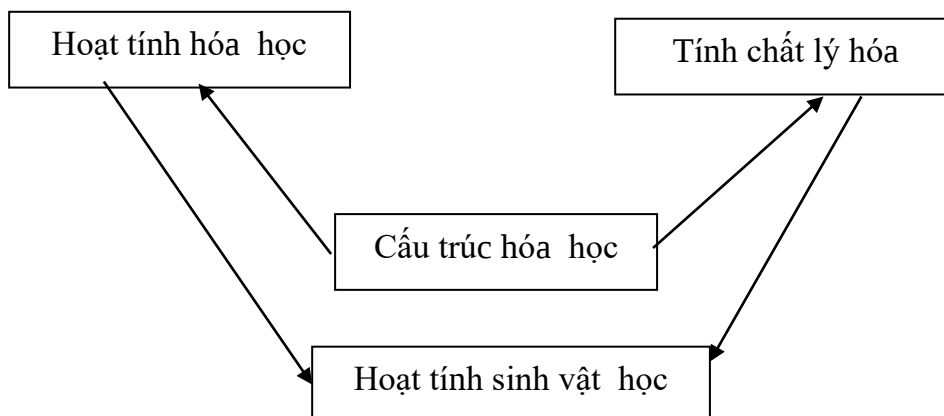
Theo Lazarev, cấu trúc hóa học quyết định tính chất lý hóa và hoạt tính hóa học của độc chất. Những tính chất trên lại quyết định hoạt tính sinh vật học của độc chất.

Visacscon đưa ra qui luật hoạt động các chất hóa học dựa vào cấu trúc hóa học:

+ Các hợp chất cacbonhydro có tính độc tăng tỷ lệ thuận với số nguyên tử cacbon có trong phân tử, thí dụ:

Pental (5 C) độc hơn butan (4 C); Butylic (4 C) độc hơn etylic (2 C)

+ Trong những hợp chất có cùng số nguyên tử, những hợp chất chứa ít nguyên tử độc hơn các hợp chất chứa nhiều nguyên tử, thí dụ:



Nitrit (NO_2) độc hơn nitrat (NO_3), oxyt cacbon (CO) độc hơn cacbonic (CO_2)

+ Khi nguyên tố halogen thay thế cho hydro nhiều bao nhiêu trong các hợp chất hữu cơ thì độc tính tăng lên bấy nhiêu, thí dụ: tetracoloruacacbon (CCl_4) độc hơn chloroform (CHCl_3)

+ Gốc nitơ ($-\text{NO}_2$) và gốc amino ($-\text{NH}_2$) thay thế cho H trong các hợp chất cacbua vòng bao nhiêu thì tính độc tăng lên bấy nhiêu, thí dụ:

Nitrobenzen ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$) độc hơn Benzen (C_6H_6)

4.2. Tính hòa tan

Các chất dễ hòa tan trong nước càng dễ gây độc.

Ví dụ : As_2O_3 tan gấp 3 lần so với As_2S_3 nên có tính độc hơn. Các chất dễ tan trong dịch thể và trong mỡ lại càng làm tăng tính độc. Để đánh giá mức độ độc hại , người ta dùng hệ số Owerton-Mayer, là tỷ số giữa mức hòa tan trong mỡ và mức hòa tan trong nước. Hệ số đó càng cao tính độc càng nhiều. Ví dụ: Benzen có hệ số O.M là 300 độc hơn êtylic chỉ có hệ số O.M = 2.5, do đó benzen thâm nhập và trong mỡ của tổ chức thần kinh nhanh hơn.

4.3. Tính bay hơi

Các hợp chất dễ bay hơi sẽ tạo thành trong không khí nơi làm việc một nồng độ cao làm tăng tỷ trọng của không khí lên 25%; (dicloretan, carbon disunfua); trong đó tốc độ rơi xuống của hỗn hợp hơi sẽ tăng lên; vì thế chúng sẽ tích lũy chủ yếu ở khắp cùng làm việc.

4.4. Nồng độ và thời gian tác dụng của chất độc

Nồng độ chất độc trong không khí càng cao thời gian gây nhiễm độc càng nhanh. Thời gian tác dụng cũng ảnh hưởng đến mức độ nhiễm độc, mức tiếp xúc càng lâu thì hấp thụ chất độc càng nhiều.

Trong thực tế sản xuất, đôi khi ở nơi làm việc cùng một lúc có nhiều chất độc, chúng gây ra tác dụng tổng hợp, thường gặp trong công nghiệp khai thác chế biến dầu mỏ, công nghiệp sợi visco...

Tác dụng tổng hợp của chất độc rất quan trọng, căn cứ vào đó người ta quy định nồng độ tối đa cho phép. Nồng độ tối đa cho phép là nồng độ không gây ra nhiễm độc cấp tính và tiếp xúc trong một thời gian dài cũng không gây ra nhiễm độc mạn tính.

Khi ở môi trường lao động có hai chất cùng tồn tại và chúng có tác dụng tổng hợp thì nồng độ tối đa không vượt quá 50% tổng số nồng độ tối đa cho phép của 2

chất. Ví dụ: nồng độ cho phép của benzen là 0,05mg/l là toluen là 0,1 thì nồng độ cho phép của 2 chất là $0,025 + 0,05 = 0,075\text{mg/l}$

Trường hợp có 2 hoặc nhiều chất độc tác dụng người ta quy định nồng độ tìm thấy trong không khí của các chất này so với tổng số nồng độ tối đa tương ứng không được vượt quá 1, biểu thị theo công thức.

$$\frac{C_1}{t_1} + \frac{C_2}{t_2} + \dots + \frac{C_n}{t_n} < 1$$

Trong đó : C_1, C_2, C_n : nồng độ chất độc tìm thấy trong không khí

t_1, t_2, t_n : là nồng độ tối đa cho phép tương ứng

Tác hại của chất độc còn phụ thuộc vào cách sử dụng chất độc, tình trạng sức khoẻ và tuổi tác. Nhiều khi một chất sẽ trở nên độc hơn khi có mặt của chất khác (synergie): bacbiturat tăng khả năng tác dụng khi có mặt rượu; hoặc trở nên ít độc hơn (antagonism): hợp chất photpho hữu cơ giảm độc tính khi có mặt atropin.

5. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

Trong thực tế, có nhiều nguyên nhân dẫn đến ngộ độc, sau đây là một số nguyên nhân chủ yếu

5.1. Nghề nghiệp. Trong quá trình làm việc thường xuyên tiếp xúc với các chất độc có thể dẫn đến ngộ độc, trong trường hợp này, thường gọi là bệnh nghề nghiệp; ví dụ như công nhân làm việc trong nhà máy acqui chì bị nhiễm độc chì, công nhân trong nhà máy xi măng bị bệnh bụi phổi...

5.2. Ô nhiễm môi trường. Sống hàng ngày trong môi trường (không khí, nước, đất...) bị ô nhiễm.

5.3. Sử dụng thuốc. Khi sử dụng thuốc có thể do nhiều lý do gây ngộ độc. Có trường hợp vì quá mẫn cảm nên bị ngộ độc ngay ở liều điều trị. Nhưng thông thường ngộ độc là do dùng quá liều, dùng nhầm thuốc hoặc bị dị ứng thuốc.

5.4. Thức ăn. Thức ăn ôi thối, có độc tố do vi khuẩn tiết ra gây ngộ độc.

5.5. Cố tình tự sát hay bị đầu độc

- Do bị đầu độc: kẻ gian chủ động dùng thuốc để đầu độc bằng nhiều thủ đoạn
- Do tự tử: nạn nhân chủ động dùng thuốc để tự đầu độc.

6. SỰ HẤP THU, PHÂN BỐ, CHUYỂN HOÁ VÀ ĐÀO THẢI CÁC CHẤT ĐỘC

6.1. Sự hấp thu chất độc. Các chất độc có thể xâm nhập vào cơ thể bằng nhiều đường khác nhau: đường tiêu hoá, đường hô hấp, đường da và niêm mạc.

6.1.1. Đường tiêu hoá. Đa số các chất độc được hấp thu qua đường tiêu hoá theo các cơ chế khác nhau. Các chất độc có thể được hấp thu ngay khi vào miệng, hoặc qua

niêm mạc miệng và sau đó qua niêm mạc dạ dày, đặc biệt là hấp thu qua niêm mạc ruột bằng cơ chế khuếch tán qua màng, cơ chế thẩm thấu hoặc cơ chế vận chuyển tích cực qua màng. Các chất độc vào máu rồi đến các cơ quan tổ chức.

Sự hấp thu của các chất độc qua đường tiêu hoá phụ thuộc rất nhiều vào tính chất lý, hoá học của chúng. Các chất dễ hoà tan trong dầu mỡ có thể được hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Các chất thuộc loại axit yếu như các thuốc ngủ nhóm barbiturat, các dẫn xuất salixylat, các nitrat được hấp thu tốt ở dạ dày. Các chất có tính kiềm như aminazin, các alkaloid: mocphin, codein, resecpin, ephedrin...dễ dàng hấp thu qua ruột. Sự hấp thu chất độc còn phụ thuộc vào trạng thái và chức năng các cơ quan: dạ dày do có độ pH thấp nên chỉ thích hợp cho việc hấp thu các chất có tính axit yếu, còn pH của ruột cao hơn và có hệ thống enzym có thể nhũ hoá các chất tan trong dầu, mỡ nên thích hợp cho việc hấp thu các chất có tính kiềm và các chất tan trong trong dầu mỡ tốt hơn. Mặt khác dạ dày cũng rất khó hấp thu các phức hợp có tính bền vững của các chất độc với protid như phức của các kim loại nhóm kiềm thổ với protein.

6.1.2. Đường da. Khi các chất độc rơi vào da chúng có thể hấp thụ qua niêm mạc da, qua lỗ chân lông và đường thoát của tuyến mồ hôi, tuyến nhờn. Hấp thụ qua da có một ý nghĩa quan trọng vì chúng thường xuyên xảy ra trong thực tế sản xuất và đời sống, có sự tiếp xúc với các hoá chất độc hại.

Các chất độc có thể tan trong dầu mỡ dễ dàng được hấp thu qua niêm mạc da: các thuốc trừ sâu lân hữu cơ, benzen, tetrachlorocacbon, anilin...Một số muối của các kim loại nặng như thuỷ ngân, thallium cũng được hấp thụ qua da do chất nhờn của các tuyến tiết ra nhũ hoá, giúp chúng có thể thẩm qua niêm mạc da hoặc theo các lỗ chân lông và các tuyến vào cơ thể.

6.1.3. Đường hô hấp. Đa số các chất độc bay hơi và các chất ở trạng thái hơi có thể hấp thụ qua đường hô hấp. Các chất độc sẽ được hấp thụ ngay từ đường hô hấp trên, nhưng sự hấp thu tốt nhất sẽ xảy ra ở phế nang của phổi, do diện tích của các phế nang rất lớn từ 100-150 m². Các chất độc được hấp thu qua đường hô hấp chủ yếu theo cơ chế khuếch tán đơn giản từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Tốc độ của quá trình hấp thu phụ thuộc vào tính chất lý, hoá học của các chất độc, vào nhịp thở của bệnh nhân và lưu lượng máu trao đổi qua phổi. Hấp thu qua đường hô hấp thường gặp trong các trường hợp: ngộ độc các chất độc quân sự, các khí độc như: CO, CO₂, SO₂, khí metan, các thuốc trừ sâu, rượu và ete...

6.2. Sự phân bố các chất độc. Sau khi các chất độc xâm nhập vào cơ thể, chúng đi vào máu, một phần tồn tại trong máu dưới dạng tự do, một phần tham gia liên kết với protein của huyết thanh. Tỷ lệ tham gia liên kết với protein của chất độc khác nhau có thể dao động từ 1 - 99% phụ thuộc vào tính chất lý, hoá học của chính các chất độc đó

Từ huyết thanh các chất có thể tan trong dầu mỡ, các chất không ion hoá nhanh chóng xâm nhập vào các mô, các tế bào của các cơ quan. Các chất tan trong nước, các chất có khả năng ion hoá, cũng như các chất phân cực xâm nhập vào các cơ quan, tổ chức chậm hơn. Tốc độ xâm nhập của các chất độc còn phụ thuộc vào lượng máu tưới cho các cơ quan đó, đặc biệt một số cơ quan có lượng máu tưới đáng kể: não, thận, tim, phổi... Các cơ quan, tổ chức khác có lượng máu tưới ít hơn nên tốc độ xâm nhập của các chất độc có chậm hơn. Cần lưu ý cơ và mỡ chiếm tỷ lệ lớn trọng lượng của cơ thể nên một số chất độc có thể tích lũy đáng kể trong cơ, các chất có khả năng tan trong dầu mỡ tập trung một lượng đáng kể trong mỡ, đặc biệt các loại thuốc ngủ, thuốc mê: ete, cloroform, các loại thuốc ngủ benzodiazepin, barbiturat...

Tuy nhiên, còn tùy thuộc tính chất và chức năng của các cơ quan, tổ chức, tính chất của các chất độc mà có sự phân bố không giống nhau ở các cơ quan, tổ chức: rượu dễ tan nên được phân bố trong hầu hết các cơ quan và chủ yếu lưu thông trong máu. Các thuốc mê, thuốc ngủ tan trong dầu mỡ nên nó tập trung nhiều ở mô thần kinh, gan, thận. Asen và các kim loại nặng được giữ lại nhiều ở các tổ chức sừng: móng tay, móng chân, tóc. Các thuốc trừ sâu chor hữu cơ tập trung ở các tổ chức mỡ, benzen tập trung ở tuỷ, fluor ở răng, rượu methylic tập trung ở thần kinh thị giác, digitalin ở tim.

Sự phân bố của các chất độc tới các cơ quan, tổ chức còn phụ thuộc vào tình trạng ngộ độc cấp tính hay trường diễn. Khi ngộ độc cấp tính thường thấy chỉ ở gan, thận, nhưng khi ngộ độc trường diễn lại thấy tập trung ở tuỷ, xương, tóc.

6.3. Sự chuyển hoá của các chất độc trong cơ thể. Trong cơ thể có sự tác động của quá trình sinh học, các chất độc bị biến đổi theo nhiều cơ chế khác phụ thuộc vào bản chất của chất độc. Các chất độc sau khi trải qua quá trình biến đổi đa số sẽ biến thành chất không độc hoặc ít độc hơn tạo điều kiện thuận lợi để đào thải ra ngoài. Tuy nhiên có một số chất, tính độc hại tăng cao. Quá trình chuyển hoá của các chất độc trong cơ thể có thể gặp một số dạng như sau:

Thông thường, các phản ứng chuyển hóa chất độc được chia làm hai pha:

♦ **Chuyển hóa pha I:** gồm chủ yếu các phản ứng oxy hóa khử, thủy phân và hydrat hóa epoxid. Các phản ứng này sẽ tạo ra một nhóm chức phân cực yếu trên cấu

trúc các xenobiotics (chất từ bên ngoài vào cơ thể), để có thể liên hợp được trong quá trình chuyển hóa ở pha II

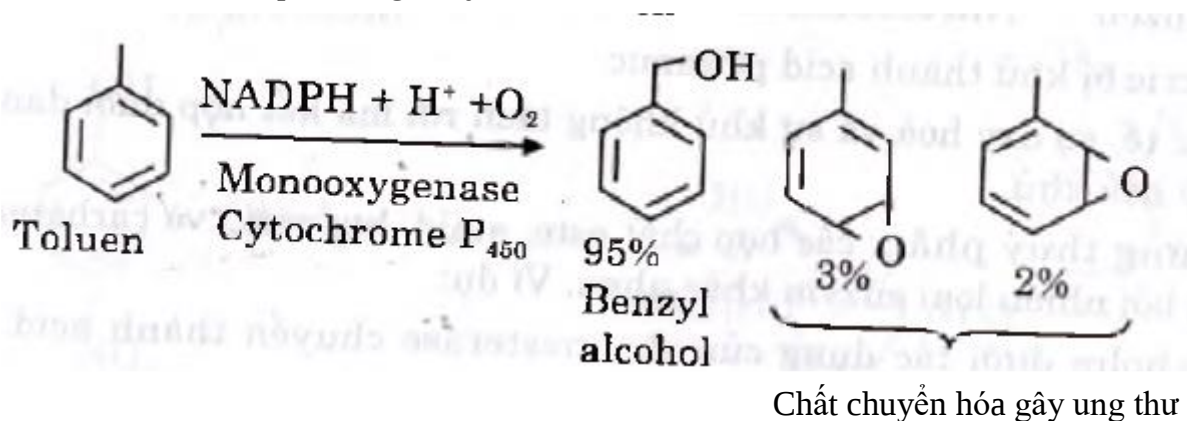
6.3.1. *Phản ứng oxy hoá*: là dạng thông thường nhất của phản ứng chuyển hoá sinh học, gồm oxy hoá rượu và aldehyt thành các axit tương ứng. Oxy hoá các alkyl thành các alcol, oxy hoá các hợp chất lưu huỳnh thành sunfoxid và sunfone... Sự oxy hoá chia thành hai loại:

- Sự oxy hoá do gắn oxy trực tiếp vào cacbon, nitơ, sunfur...
- Sự oxy hoá nhờ sự khử hydro

Sự oxy hoá có thể làm tăng độc tính của một số chất, điển hình là sự oxy hoá alcol methylic thành aldehyt formic hay là sự oxy hoá anen (các chất có nhân thơm như benzen). Ở đây có sự gắn oxy vào hai nguyên tử cạnh nhau trong một vòng để hình thành gốc epoxide. Chất này rất không bền có hoạt tính cao hơn chất ban đầu, được coi là tiền đề gây ung thư.

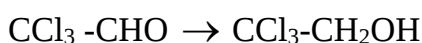
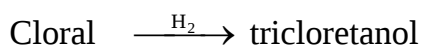
Phản ứng oxy hoá được xúc tác bởi các enzym của microsom gan (monooxygenase), đặc biệt là cytochrom P₄₅₀ và monooxygenase chứa flavin

Điển hình là phản ứng chuyển hóa của toluen



6.3.2. *Phản ứng khử*. Ít gặp hơn oxy hoá, bao gồm:

- Aldehyt và cetone bị khử thành alcol

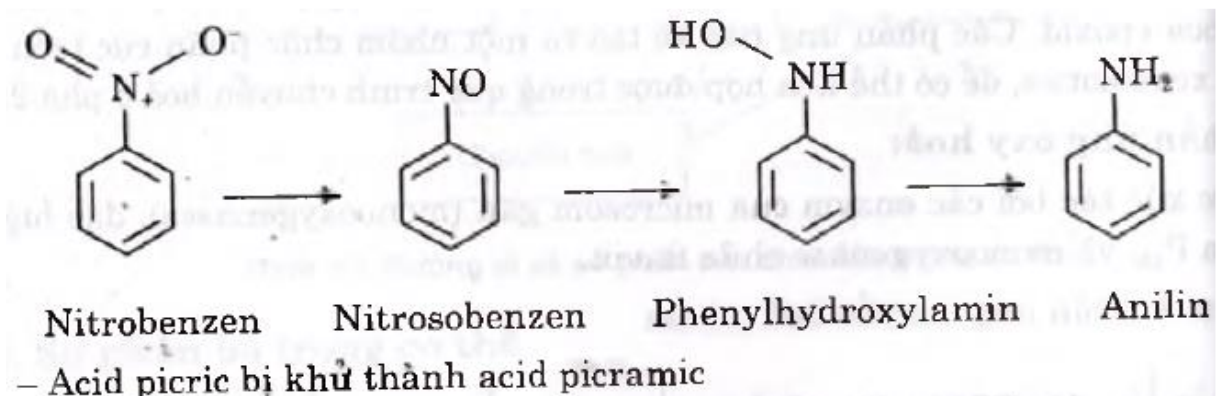


Các nhóm nitro (-NO₂) của các chất thơm được khử thành amin (-NH₂)



Một số nhóm chức như nitro, diazo, carbonyl, anken, disulfid, sulfoxid... đều có khả năng bị khử:

Trong cơ thể quá trình oxy hoá khử thường liên quan với nhau và được thực hiện nhờ hệ thống enzym oxy hoá khử.

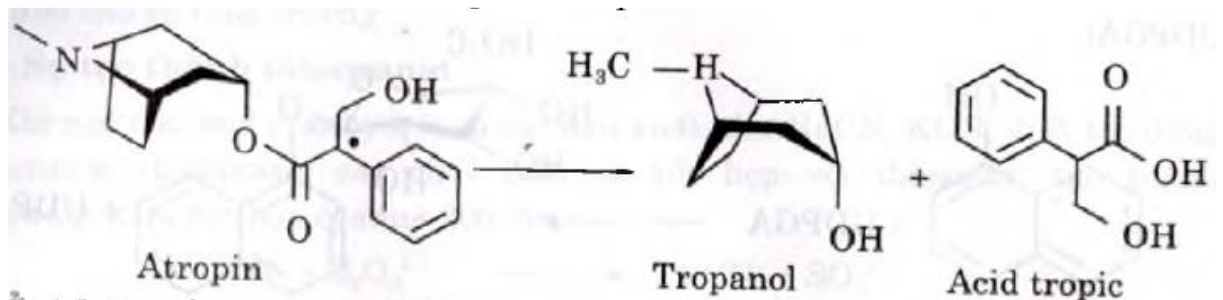


6.3.3. *Phản ứng thủy phân.* Với sự tham gia của phân tử nước đối với các chất hữu cơ, quá trình thủy phân nhờ enzym, với các chất vô cơ là phản ứng hoá học thông thường. Thủy phân các hợp chất cacbon, sulfur, nito và photphat thành axit và rượu. Các nitril thơm bị thủy phân thành axit cacbonxilic tương ứng, ngược lại nitril mạch thẳng chủ yếu chuyển thành cyanide, do đó nó có tính độc cao hơn.

Các hợp chất ester, amid, hydrazid và cacbamat đều bị thủy phân bởi nhiều loại enzym khác nhau. Ví dụ:

+ Acetylcholin dưới tác dụng của cholinesterase chuyển thành axit acetic và cholin.

+ Atropin là ester của axit tropic và tropanol



Ở thỏ, huyết thanh và tế bào gan có enzym thủy phân atropin thành những chất koong độc, ở chó cũng có nhưng yếu hơn, ở người không có enzym này. Điều này giải thích lý do độc tính của atropin tăng lên rất nhiều ở người so với thỏ.

♦ Chuyển hóa pha II

Sản phẩm chuyển hóa ở pha I và các xenobiotics chứa nhóm chức –OH, amino, –COOH, halogen, epoxid có thể tiếp tục tham gia các phản ứng liên kết với các chất chuyển hóa nội sinh (đường, axit amin, glutathion, sulfat...), tạo thành các sản phẩm

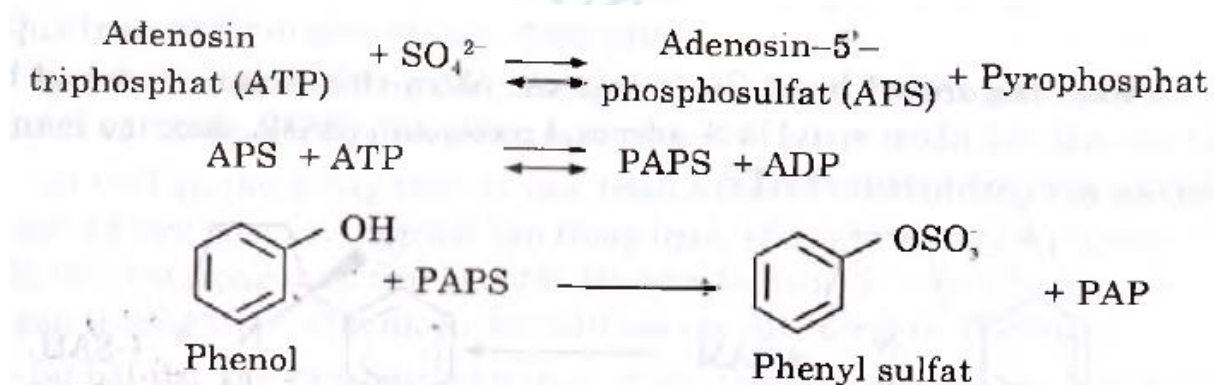
thường phân cực hơn, ít độc hơn và dễ đào thải hơn các chất độc ban đầu. Tất cả phản ứng ở pha II đều cần năng lượng và được chia thành 2 nhóm:

Nhóm 1: tác nhân liên hợp được hoạt hóa rồi phản ứng với chất độc (hoặc chất chuyển hóa ở pha I).

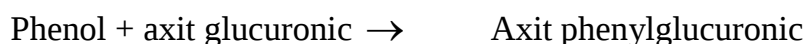
Nhóm 2: chất độc ((hoặc chất chuyển hóa ở pha I) được hoạt hóa rồi liên hợp với 1 axit amin, chủ yếu là glycine.

Phản ứng liên hợp có hai đặc tính quan trọng cơ bản trong khí độc. Đó là, nhìn chung trở thành chất ít độc hơn nguyên uỷ của nó (trừ vài ngoại lệ) và dễ dàng bị đào thải ra nước tiểu.

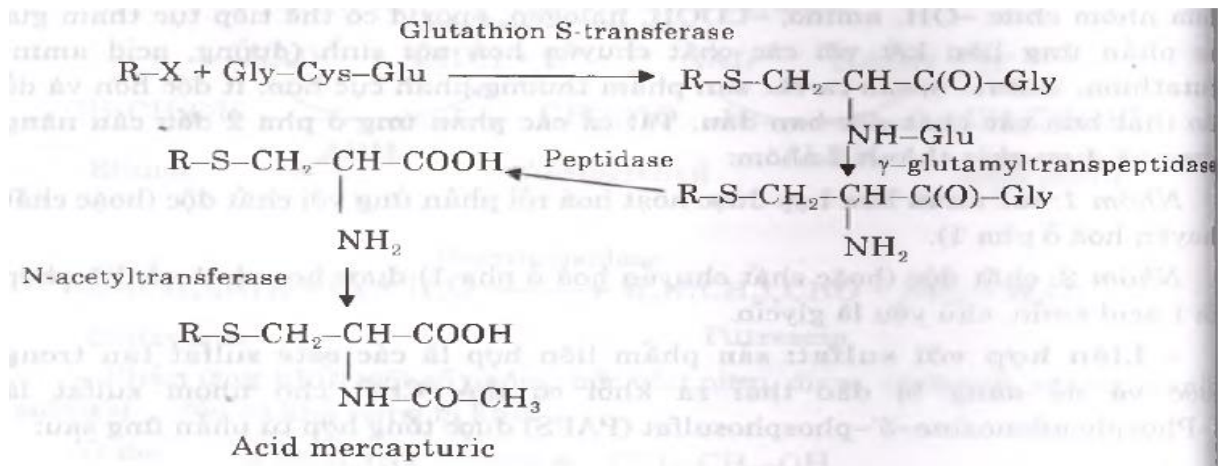
- Liên hợp với sulfat: sản phẩm liên hợp là các ester sulfat tan trong nước và dễ dàng bị đào thải ra khỏi cơ thể. Chất cho nhóm sulfat là 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfat (PAPS) được tổng hợp từ phản ứng sau:



- Liên hợp glucuronic. Rất nhiều chất được đào thải dưới dạng liên hợp với axit glucuronic (do trong phân tử axit glucuronic có nhóm adehyt chuyển thành dạng bán axetal nên chúng có thể liên hợp với các nhóm hydroxyl của các chất khác như rượu, các axit để tạo các ester): phenol và dẫn xuất, alcaloid, steroid



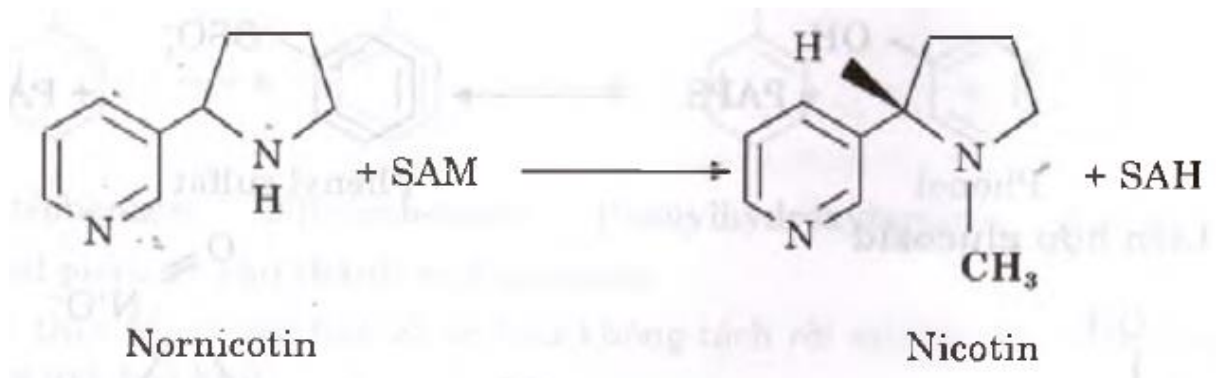
- Liên hợp với glutathion: khử độc tính của các chất ưa điện tử (hydrocacbon thơm, dẫn xuất halogen của hydrocacbon, epoxid...)



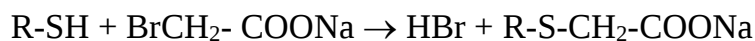
- Liên hợp với nhóm methyl: Chất cung cấp nhóm methyl cho phản ứng liên hợp là methionin, một axit amin cần thiết cho cơ thể. Khi bị ngộ độc pyridin, qua phản ứng methyl hoá tạo ra methylhydroxypyridin ít độc hơn

Pyridin $\rightarrow$ methylhydroxypyridin

Phản ứng methyl hóa xảy ra trên các nhóm chức amino, hydroxyl hoặc thiol với chất cho nhóm methyl là S-adenosyl methionin (SAM), được tạo thành từ phản ứng giữa methionin và ATP



- Liên hợp với các nhóm thiol (-SH): một vài chất độc có thể liên hợp với nhóm thiol (cystin, cystein...) gây ra sự rối loạn phản rứng enzym và quá trình oxy hóa khử của tổ chức. Ví dụ các kim loại nặng, asen, thủy ngân, axit hữu cơ có halogen, benzen:

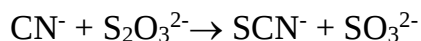


Trường hợp ngộ độc này kéo dài dẫn đến sự thiếu cystein là một axit amin cần thiết cho sự tăng trưởng.

- Liên hợp với lưu huỳnh (sự tạo thành thiocyanat). Axit và muối cyanua liên hợp với lưu huỳnh để tạo thành thiocyanat không độc và được đào thải theo nước tiểu

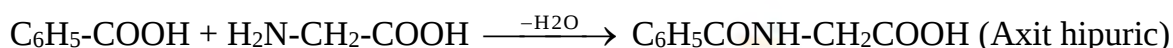


Khi ngộ độc axit cyanhydric (HCN) và các dẫn xuất như NaCN, KCN, dưới tác dụng của enzym rhodanase, các chất trên sẽ kết hợp với thiosulfat tạo thành thiocyanat kém độc hơn cyanua 200 lần:



- Liên hợp với H_2SO_4 . Như trường hợp phenol liên hợp với axit sunfuric tạo thành phenylsunfuric ít độc hơn. Nội tiết tố Steroid và dẫn xuất được đào thải dưới dạng liên hợp sunfuric

- Liên hợp với glyocol. các hợp chất có chứa nhóm chức cacbonxyl ($-\text{COOH}$) có thể phản ứng với nhóm chức amin của glyocol tạo ra các hợp chất ít độc



6.4. Sự đào thải chất độc. Chất độc được đào thải tự nhiên qua nhiều đường khác nhau.

* Đào thải các chất độc qua thận. Thận đóng vai trò hết sức quan trọng trong quá trình đào thải các chất độc. Chất độc được thải nguyên dạng hoặc phổ biến hơn dưới dạng liên hợp. Bằng cách theo dõi nước tiểu chúng ta có thể biết cơ chế tác dụng của chất độc, phương pháp khử độc của cơ thể. Vì thế nước tiểu thường được dùng để phân tích chất độc.

* Đào thải các chất độc qua đường tiêu hoá: là cơ quan đào thải nhiều loại chất độc. Từ cơ thể các chất độc được chuyển qua gan, mật và nhanh chóng tới ruột rồi được đào thải qua phân ra ngoài.

* Đào thải các chất độc qua đường hô hấp. Bộ máy hô hấp đào thải một số loại chất độc, trong đó chủ yếu là loại khí độc như khí CO, H_2S , HCN, Rượu và thuốc mê...

* Đào thải qua một số tuyến ngoại tiết. Một số tuyến ngoại tiết cũng tham gia vào quá trình đào thải chất độc: tuyến sữa, tuyến mồ hôi, tuyến nước bọt...

Tốc độ đào thải các chất độc phụ thuộc vào nhiều yếu tố: bản chất của các chất độc, khả năng hoạt động của các cơ quan, phụ thuộc vào môi trường chung quanh: nếu chất độc không có tính tích lũy, các cơ quan của nạn nhân hoạt động tốt, môi trường đã được tẩy rửa thì tốc độ đào thải các chất độc được thuận lợi nhiều.

7. CÁC NGUYÊN TẮC CƠ BẢN ĐỂ CHẨN ĐOÁN NGỘ ĐỘC

Chẩn đoán ngộ độc có ý nghĩa quan trọng trong thực tế lâm sàng, giúp tìm ra được nguyên nhân, đề ra được cách thức, phương pháp xử trí, cấp cứu và điều trị ngộ độc

7.1. Chẩn đoán lâm sàng. Dựa trên dữ kiện tiền sử, các kết quả quan sát tại hiện trường xảy ra ngộ độc, các theo dõi lâm sàng đối với bệnh nhân ngộ độc. Chẩn đoán

lâm sàng nhằm phát hiện ra các triệu chứng điển hình, đặc trưng của các chất độc hoặc nhóm các chất độc tác dụng vào cơ thể hoặc cơ quan tổ chức nhất định.

Trong ngộ độc xuất hiện các rối loạn tâm thần, hôn mê, thao cuồng, các dấu hiệu tổn thương não. Các triệu chứng đó đặc trưng cho các chất hướng thần kinh như các chất ma túy và đặc biệt các chất kích thích thần kinh trung ương nhóm amphetamin, các thuốc giảm đau, gây nghiện, ngộ độc các thuốc ngủ barbiturat

Chẩn đoán ngộ độc dựa theo các triệu chứng lâm sàng cần thận trọng, nên xem xét theo nhiều hướng, các khía cạnh khác nhau để tránh những sai sót, cần kết hợp với các phương pháp khác trong chẩn đoán để đảm bảo chính xác hơn. Trong chẩn đoán lâm sàng cần xác định được thời điểm, vị trí chất độc tác dụng. Khẳng định được các dữ liệu đó có thể cho phép khẳng định được các nguyên nhân gây ngộ độc, từ đó đề ra được các biện pháp cấp cứu, điều trị.

Khi bệnh nhân trong trạng thái hôn mê, thì các quan sát tại hiện trường xảy ra ngộ độc sẽ giúp rất nhiều trong chẩn đoán ngộ độc. Có thể tìm thấy các dấu hiệu của các chất độc để lại trong bao bì, dụng cụ còn lại tại hiện trường. Các mẫu, vật thu tại hiện trường ngộ độc cần gửi phân tích, xét nghiệm có thể tìm được các nguyên nhân gây độc, bổ sung cho các dấu hiệu lâm sàng

7.2. Chẩn đoán bằng các thiết bị máy móc. Các máy móc chuyên dụng giúp ích rất nhiều trong chẩn đoán ngộ độc.

* Phương pháp điện não đồ. Dựa vào sự biến đổi điện sinh học của não có thể cho phép chẩn đoán được một số chất độc, đặc biệt là các chất độc thần kinh. Phương pháp này thuận lợi trong tình trạng hôn mê, không cho phép hỏi hoặc khám lâm sàng, phương pháp có thể tiên lượng được mức độ ngộ độc

* Phương pháp điện tâm đồ. Được dùng để chẩn đoán một số trường hợp ngộ độc đặc biệt với các chất độc tới tim. Khi các chất gây ngộ độc đối với tim, gây một số rối loạn, được phản ánh qua điện tâm đồ.

* Xác định các chỉ số về huyết học. Một số chỉ số về huyết học cần được xét nghiệm để giúp cho chẩn đoán ngộ độc: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các chỉ số khác của huyết học.

* Xác định chức năng của hệ hô hấp. Dùng một số phương tiện để xác định chức năng của hệ hô hấp có bình thường không, qua xét nghiệm có thể chẩn đoán được một số trường hợp ngộ độc, cụ thể là chất độc ảnh hưởng đến hệ hô hấp.

7.3. Tiến hành phân tích tìm các chất độc. Đây là phương pháp quan trọng để chẩn đoán ngộ độc. Dựa vào mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân, các mẫu thu xảy ra nơi ngộ

độc, được tiến hành phân tích tại các phòng thí nghiệm phân tích độc chất để tìm các nguyên nhân gây độc. Tùy điều kiện của trang thiết bị của phòng thí nghiệm mà có thể tiến hành các phân tích sau:

* Các phản ứng đặc hiệu: Dựa vào tính chất lý, hoá học của các chất, các nhóm chất độc sẽ cho phản ứng với các thuốc thử đặc hiệu. Dựa vào đó ta có thể chẩn đoán được các nguyên nhân gây ngộ độc hoặc cần tiến hành các phân tích sâu để khẳng định

* Có thể sử dụng các phương pháp phân tích công cụ hiện đại để phân tích mẫu vật cần xác định chất độc: phương pháp sắc ký lớp mỏng, phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại, phương pháp quang phổ hồng ngoại, phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử, phương pháp điện hoá, phương pháp sắc ký khí, sắc ký hiệu năng cao (HPLC), phương pháp phân tích sinh học (bioassay)...

7.4. Chẩn đoán pháp y. Căn cứ vào giải phẫu tử thi, dựa vào các hậu quả để lại của các chất độc tác dụng vào các cơ quan, có thể chẩn đoán được các nguyên nhân gây ngộ độc. Để chẩn đoán ngộ độc trường diễn thường gặp nhiều khó khăn do đặc điểm các dấu hiệu ngộ độc không bùng phát, không dữ dội, thường các dấu hiệu rất mờ nhạt... Cần phải kết hợp nhiều phương pháp quan sát từ lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá chức năng các hệ cơ quan, đặc biệt là các đánh giá trên các máy móc chuyên dụng như xét nghiệm các chỉ số sinh hoá, điện não đồ, đánh giá chức năng hô hấp... để đưa ra kết luận chính xác.

8. CÁC PHƯƠNG PHÁP CẤP CỨU VÀ ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC

Khi xảy ra ngộ độc cấp tính phải nhanh chóng tổ chức cấp cứu chống độc. Các phương pháp điều trị nhằm mục đích:

- Loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể
- Phá huỷ hoặc trung hoà chất độc
- Điều trị các hậu quả của ngộ độc

Điều trị các triệu chứng ngộ độc, nâng cao sức đề kháng của cơ thể là biện pháp quan trọng nhất và bao giờ cũng áp dụng trước tiên.

8.1. Loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể. Việc loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể có thể được thực hiện qua các con đường: tiêu hoá, tiết niệu, qua phổi và qua thận

8.1.1. Phương pháp loại bỏ chất độc qua đường tiêu hoá. Hiệu quả của phương pháp này phụ thuộc nhiều vào thời gian hấp thu, phụ thuộc vào chất độc... nhưng nên tích cực loại chất độc qua đường này nếu không có các chống chỉ định cụ thể.

- Gây nôn: Nếu không có các chống chỉ định như uống phải chất ăn da, ngộ độc stricnin, xăng dầu hoặc bệnh nhân hôn mê sâu... thì phải gây nôn. Trường hợp