TOKSIKOLOGIJA

Dr Biljana Šljukić Paunković
Fakultet za fizičku hemiju

DEFINICIJA OTROVA

- **Otrov** je bilo koja supstanca koja uneta u organizam u određenoj količini i pod određenim uslovima izaziva strukturne ili funkcionalne poremećaje organizma i eventualno smrt.

- **Claude Bernard** (1813-1878) – Otrovi su supstance koje su po svojoj fizičkoj ili hemijskoj prirodi takve da kad uđu u krv i čovečiji organizam i tu ostanu, proizvode prolazne ili trajne poremećaje.

- **Levin** - Otrovi su hemijske supstancije stvorene van živog organizma, ili one koje luče živa bića (toksini), a koje unete u čovečji organizam mogu prouzrokovati, pod izvesnim okolnostima, bolest ili smrt.

DOZA OTROVA

Paracelsus (Teofrastus Filipus Aureolus Bombastus fon Hoenajm,1493-1541)

Utvrđeno je da su određene hemijske supstance odgovorne za toksičnost biljaka ili životinja.

Dokumentovano da je odgovor tela na te hemijske supstance zavisio od primljene doze.

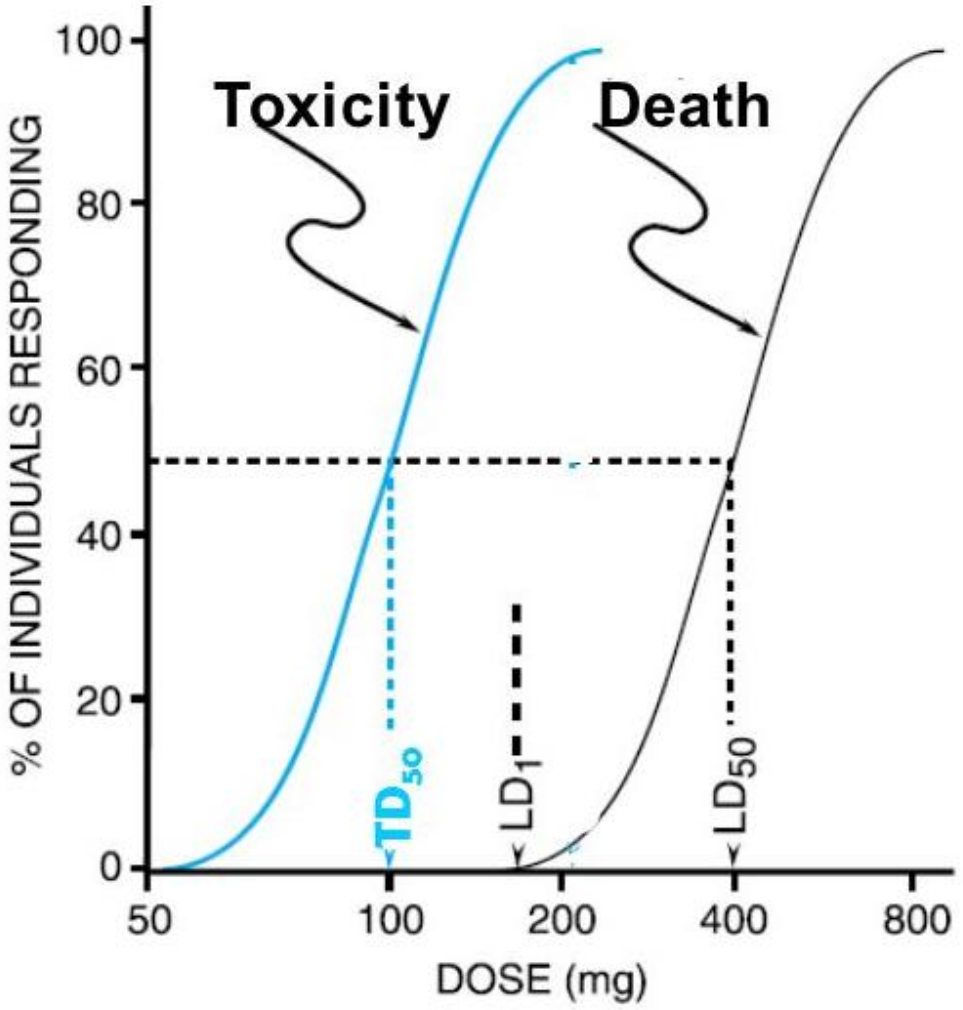
Studije su pokazale da male doze supstance mogu biti bezopasne ili korisne, dok veće doze mogu biti toksične.

Ovo je sada poznato kao **odnos doze i reakcije**, **glavni koncept u toksikologiji**.

"Sve supstance su otrovi, nema one koja nije otrov.
Prava doza razlikuje otrov i lek".

DOSIS SOLA FACIT VENENUM

DOZA OTROVA



- **Srednja toksična doza (TD50 ili TC50)** - izaziva toksične efekte kod 50% ispitivanih životinja
- **Srednja letalna doza (LD50 ili LC50)** je statistički dobijena pojedinačna doza supstance koja će izazvati smrt 50% ispitivanih životinja (npr. LD50 3000–8000 mg NaCl/kg (oralni unos kod miševa, pacova ili zečeva)
- Prihvatljiv dnevni unos (eng. **Acceptable Daily Intake**, **ADI**)
- Maksimalni dozvoljeni unos (eng. **Maximum Permissible Intake**, **MPI**)

Substance		Non-toxic or beneficial dose	Toxic dose	Lethal dose
Alcohol		0.05%	0.1% *(Ethanol blood levels)*	0.5%
Carbon monoxide		< 10%	20-30% *(% Hemoglobin bound)*	> 60%
Secobarbital (sleep aid)		0.1 mg/dL	0.7 mg/dL *(Blood levels)*	> 1 mg/dL
Aspirin		0.65 g *(2 tablets)*	9.75 g *(30 tablets)* (Acute Oral Dose)	34 g *(105 tablets)*
Ibuprofen		400 mg *(2 tablets)*	1,400 mg *(7 tablets)* (Acute Oral Dose)	12,000 mg *(60 tablets)*

DOSIS SOLA FACIT VENENUM

RAZVOJ SAVREMENE TOKSIKOLOGIJE

1787–1853

Mathieu Joseph Bonaventura Orfila (1787-1853) – rodonačelnik savremene toksikologije, odvojio toksikologiju od ostalih nauka

1968

American Association of Poison Control Centers, AAPCC

Prva toksikološka odeljenja u Budimpešti i Kopenhagenu

1949

Centar za kontrolu trovanja, VMA

1996

VRSTE TROVANJA

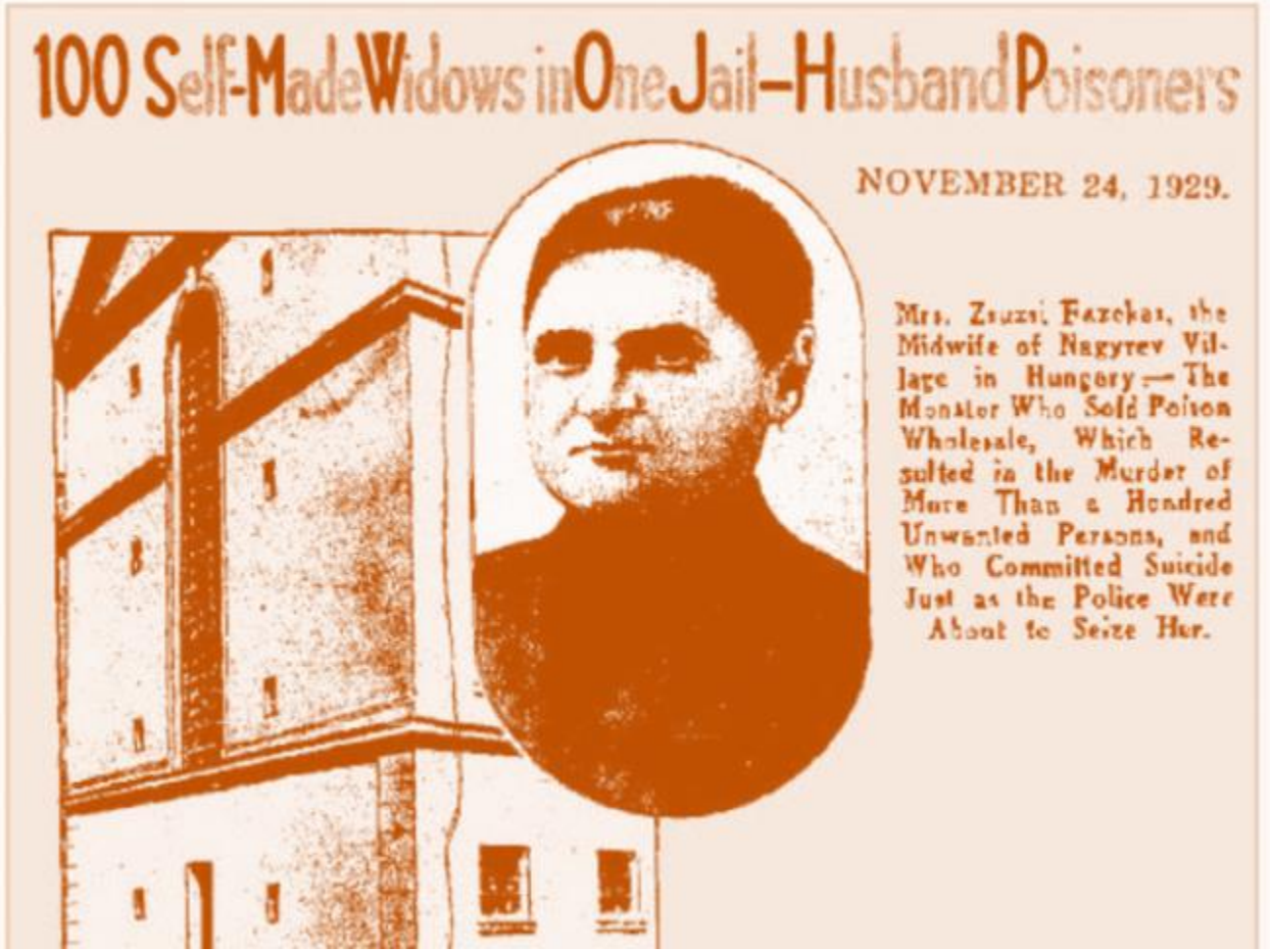
- **Slučajna (akcidentalna)**
  - Odrasli (CO, pesticidi...)
  - Deca (lekovi, kozmetika, sredstva za čišćenje, biljke…)
  - Masovna (prirodne katastrofe – vulkan;, trovanja hranom: As, organska Hg jedinjenja, Cd, CO, CH_3OH, Talidomid ...),
- **Samoubilačka (suicidna)** – npr. trovanja lekovima poput barbiturata nekada ili benzodiazepina danas
- **Zločinačka (kriminalna)**
  - Masovna (I sv. rat – iperit; II sv. rat – CO, CN; Vijetnam, Kambodža, Laos – T-2 mycotoxin i žute kiše, Tokio – sarin)
  - Pojedinačna (As_2O_3, jedinjenja Tl, NaOH, biljni toksini, CO…)
- **Medicinska**
- **Profesionalna i industrijska**
- **Bolesti zavisnosti**

ANUJKA DI PIŠTONJA (1837 – NEPOZNAT)

- 1928. godine u Vladimirovcu uhapšena je 90-togodišnja starica, vračara Anujka, i osuđena na 15 godina robije.
- „Đavolja vodica“
- Baba Anujka je u toku svoje trovačke aktivnosti, koja je trajala **preko 50 godina, usmrtila** nekoliko stotina ljudi, uglavnom iz Banata, ali i šire. Time je ušla u red najvećih masovnih ubica svih vremena.

SUSANA FAZEKAS, RODJENA OLAH

- Babica Žužana Olah, tetka Žuža, odgovorna za seriju trovanja u Mađarskoj u periodu 1914 - 1929.
- *Angel Makers of Nagyrév*
- Iz dva groblja za 162 leša (95% muških) je ustanovljeno da je uzrok smrti trovanje arsenikom
- Pred lice pravde, zbog ubistva 46 ljudi tokom 15 godina, našlo se 26 žena, a osuđeno je 20 žena (12 kazni zatvora i 8 smrtnih kazni (od toga 2 smrtne kazne izvršene)).


100 Self-Made Widows in One Jail—Husband Poisoners

NOVEMBER 24, 1929.

Mrs. Zsuzsi Fazekas, the Midwife of Nagyrev Village in Hungary — The Monster Who Sold Poison Wholesale, Which Resulted in the Murder of More Than a Hundred Unwanted Persons, and Who Committed Suicide Just as the Police Were About to Seize Her.

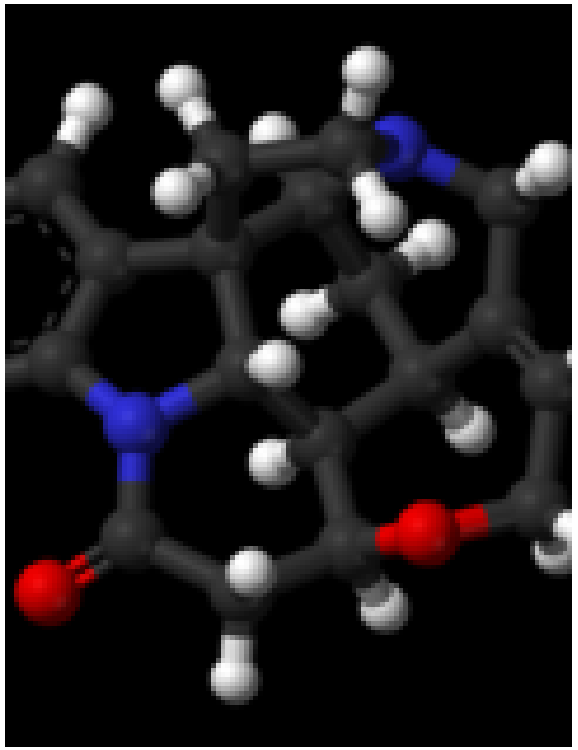
MASOVNO SLUCAJNO TROVANJE ARSENOM

- Tokom 1970-ih godišnje je do 250.000 dece u Bangladešu umiralo od dijareje, posledica korišćenja prljave površinske vode.
- Akcija UN, koju je finansirala Svetska banka, trebalo je da reši problem. Iskopani su bunari i postavljeni hidrofori širom zemlje.
- Novi izvori su pre kopanja testirani, ali nijedan nije bio ispitan na arsen, koji se nalazi u deltama reka Ganges i Brahmaputre, sve do ranih 1990-ih, kad je otkriveno da je polovina izvora kontaminirana arsenom,
- 1 od 5 smrti u Bangladešu (populacija 2017. god 165 000 000) povezana sa korišćenjem pijaće vode iz bunara sa koncentracijom arsena > 10 µg/l.

KLASIFIKACIJA OTROVA

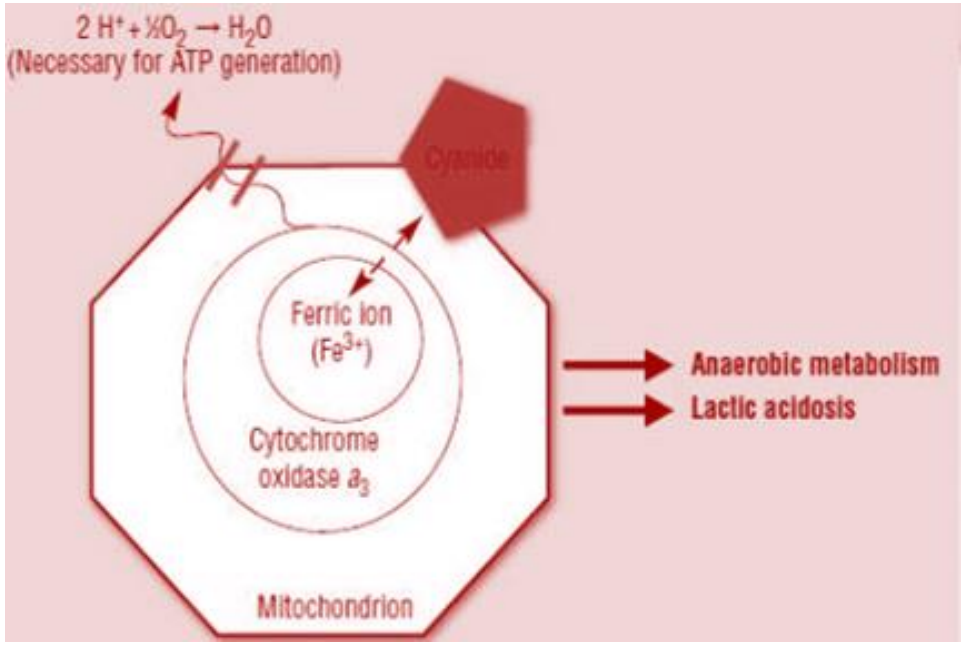
- Klasifikacija na osnovu hemijske strukture
- Klasifikacija na osnovu fiziološkog dejstva
- Klasifikacija na osnovu metoda za ekstrakciju otrova pre analize

- Anioni
- Korozivne supstance
- Gasovite supstance
- Metali i metaloidi
- Pesticidi
- Toksini
- Droge



Strihnin

ANIONI



Mehanizam toksičnog dejstva CN^-: vezuje se za Fe^{3+} u enzimima i tako inhibira više od 40 enzima

Najvažniji sistem enzima citohromoksidaza – citohrom aa3 kompleks; prekida se transport elektrona sa Cyt. a3 na molekul O_2

- Anioni sadržani u sredstvima protiv korova, sredstava za izbeljivanje i insekticidima.
- Cijanidi (CN^-) – jedni od najotrovnijih aniona (npr. u slučaju oralnog unosa, letalna doza KCN-a je 2.8 mg/kg telesne mase
- Fluoridi (F^-), bromidi (Br^-), jodidi (I^-), perhlorati (ClO^-), nitriti (NO_2^-), nitrati (NO_3^-), oksalati ($C_2O_4^-$) i sulfiti (SO_3^-) – manje toksični anioni

CIJANIDI

30. januar 2000. god, **trovanje Tise cijanidom**, izlivenim iz bazena sa jalovinom rumunskog rudnika zlata

Uzrok - topljenje snega

Ispušteno 120 t vode zagađene cijanidom i teškim metalima

Akutni toksični efekat na ribe, oko 15 t mrtve ribe je izvađeno iz Tise

400 mg CN^-/L

KOROZIVNE SUPSTANCE

- Korozivne supstance oštećuju tkiva prilikom kontakta.
- Dejstvo zavisi od prirode i koncentracije supstance, kao i od vremena kontakta.
- Unos gutanjem dovodi do površinskih oštećenja usne duplje i crevnog trakta, ali u slučaju dubljeg prodiranja u tkiva, može doći i do perforacije creva
- Bez odgovarajućeg i brzog tretmana, korozivni otrovi mogu biti fatalni.
- Danas se ređe koriste s obzirom da ih je lako detektovati

<u>Primeri korozivnih otrova</u>

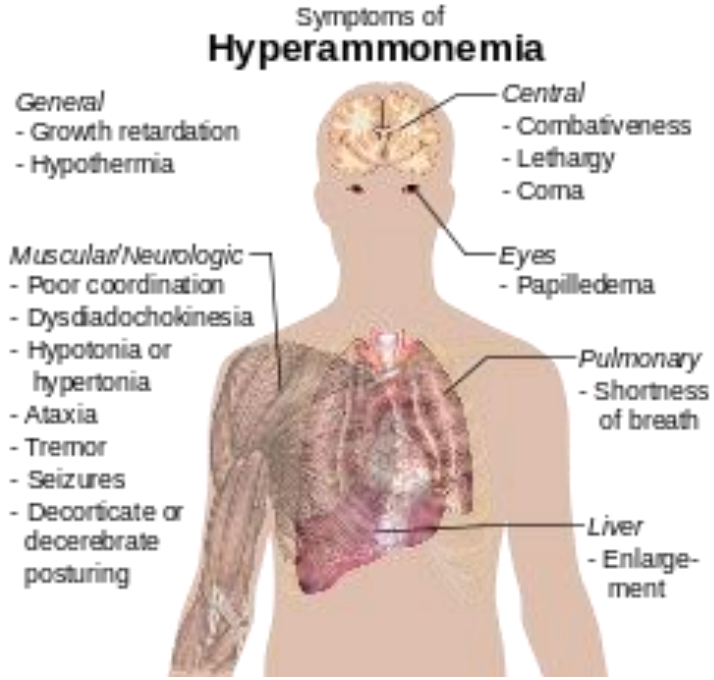
- Jake neorganske (HCl, HNO_3, H_2SO_4) i organske (CH_3COOH, $(COOH)_2$) kiseline
- Jake baze (KOH i NaOH)
- Soli teških metala i neki jaki deterdženti

AMONIJAK

- Industrija đubriva
- Hladnjače
- Klizališta
- Transport

Efekti

- Kod nižih koncentracija nadraživanje sluznica disajnih puteva i očiju uz kašalj i suze.
- Kod viših koncentracija jaki kašalj uz mogući grč bronhija ili larinksa. Oštećenja sluznica uz moguće kasnije infekte.
- Gušenje, edem pluća i smrt ili teška oštećenja pluća.



GASOVITE I LAKO ISPARLJIVE SUPSTANCE

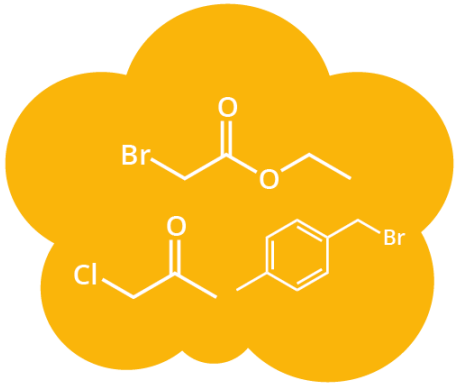
- Otrovni gasovi – ugljen monoksid (CO), cijanovodonik (HCN)

- Isparljivi otrovi – supstance koje lako isparavaju na ambijetalnoj temperaturi i pritisku proizvodeći otrovne pare (raspršivači u aerosol bocama-sprejevima poput onih za dezodoranse ili lakove za kosu, boje i razređivači, lepak itd.)

CHEMICAL WARFARE WORLD WAR I

WORLD WAR I IS SEEN AS THE DAWN OF MODERN CHEMICAL WARFARE, WITH A VARIETY OF DIFFERENT CHEMICAL AGENTS BEING EMPLOYED ON A LARGE SCALE, RESULTING IN APPROXIMATELY 1,240,000 NON-FATAL CASUALTIES, AND 91,000 FATALITIES. A VARIETY OF POISONOUS GASES WERE USED THROUGHOUT THE CONFLICT, WITH EACH HAVING DIFFERING EFFECTS UPON VICTIMS.

OTROVNI GASOVI



TEAR GASES

(ethyl bromoacetate, chloroacetone & xylyl bromide)

SMELL & APPEARANCE

Both ethyl bromoacetate and chloroacetone are colourless to light yellow liquids with fruity, pungent odours. Xylyl bromide is a colourless liquid with a pleasant, aromatic odour.

EFFECTS

Tear gases are what is known as 'lachrymatory agents' - they irritate mucous membranes in the eyes, mouth, throat & lungs, leading to crying, coughing, breathing difficulties, and temporary blindness.

FIRST USED

1914 In August 1914, the French forces used tear gas grenades against the German army, to little effect.

ESTIMATED CASUALTIES

0 fatal These gases were used to incapacitate enemies rather than to kill; symptoms commonly resolved within 30 minutes of leaving the affected area.

CHLORINE

SMELL & APPEARANCE

Chlorine is a yellow-green gas with a strong, bleach-like odour. Soldiers described its smell as 'a distinct mix of pepper and pineapple'.

EFFECTS

Chlorine reacts with water in the lungs, forming hydrochloric acid. It can cause coughing, vomiting, and irritation to the eyes at low concentrations, and rapid death at concentrations of 1000 parts per million.

FIRST USED

1915 Used by German forces at Ypres in April 1915. British forces used it for the first time at Loos in September.

ESTIMATED CASUALTIES

>1,100 number of fatalities in first use of chlorine at Ypres Chlorine was devastating as troops were initially unequipped to deal with it. Later, gas masks limited its effectiveness.

PHOSGENE & DIPHOSGENE

(carbonyl dichloride & trichloromethane chloroformate)

SMELL & APPEARANCE

Phosgene is a colourless gas with a musty odour comparable to that of newly mown hay or grass. Diphosgene is a colourless, oily liquid.

EFFECTS

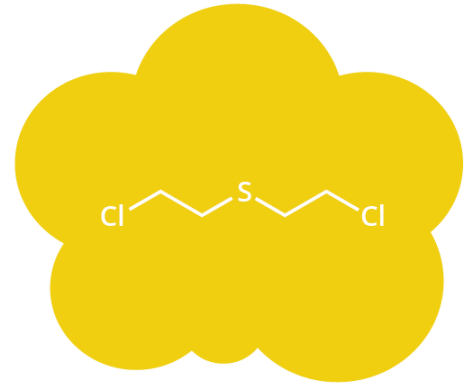
React with proteins in lung alveoli, causing suffocation. Cause coughing, difficulty breathing and irritation to the throat & eyes. Can cause delayed effects, not evident for 48hrs, including fluid in the lungs & death.

FIRST USED

1915 In December 1915, the German forces used phosgene against the British at Ypres.

ESTIMATED CASUALTIES

85% of all gas-related fatalities in WWI It's estimated 85% of all gas-related fatalities in World War I resulted from phosgene and disphosgene, which were both used to fill artillery shells.



MUSTARD GAS

(bis(2-chloroethyl) sulfide)

SMELL & APPEARANCE

When pure, mustard gas is a colourless and odourless liquid, but it's used as a chemical agent in impure form. These are yellow-brown in colour and have an odour resembling garlic or horseradish.

EFFECTS

Powerful irritant and vesicant (blistering agent) that can damage the eyes, skin, & respiratory tract. Causes chemical burns on contact with skin. Forms intermediates that react with DNA leading to cell death.

FIRST USED

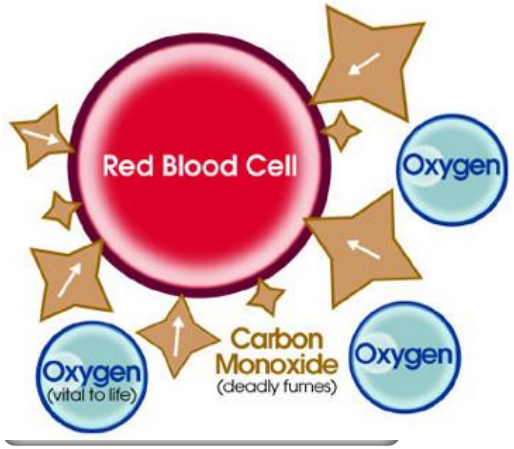
1917 On 12th July 1917, German forces used mustard gas against the British at Ypres.

ESTIMATED CASUALTIES

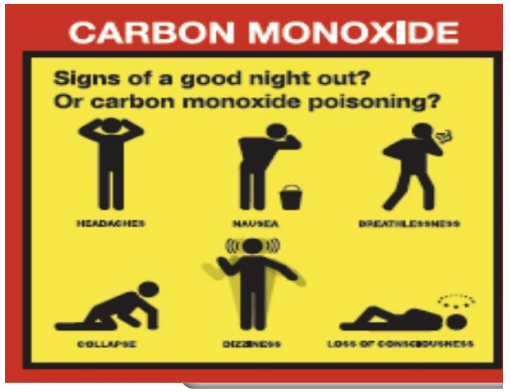
2-3% mortality rate of mustard gas casualties The mortality rate of mustard gas casualties was low, but its effects were debilitating, and patients required elaborate care.

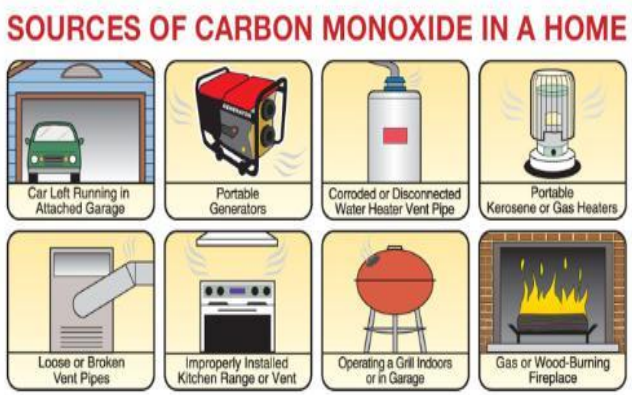
UGLJEN MONOKSID

- Gas bez boje i mirisa, izuzetno otrovan za ljude
- Hemoglobin ima veći afinitet vezivanja za CO, nego za O_2 pri čemu nastaje karboksihemiglobin.
- Smanjen sadržaj kiseonika u krvi – smrt usled gušenja
- Svetlo crvena boja kože preminulog – trovanje CO-om.
- Tamno crvena boja boja kože preminulog – trovanje HCN-om.



- Proizvod nepotpunog sagorevanja fosilnih goriva
- Izvori CO: oštećene ventilacione cevi, oštećeni bojleri ili kamini na gas, požari, izduvni gasovi automobila
- Slučajna i namerna trovanja CO-om
- Akutna ekspozicija (jednom i ne više od 24 h)
- Hronična ekspozicija CO (dugotrajna ekspozicija, niskim dozama - urban način života



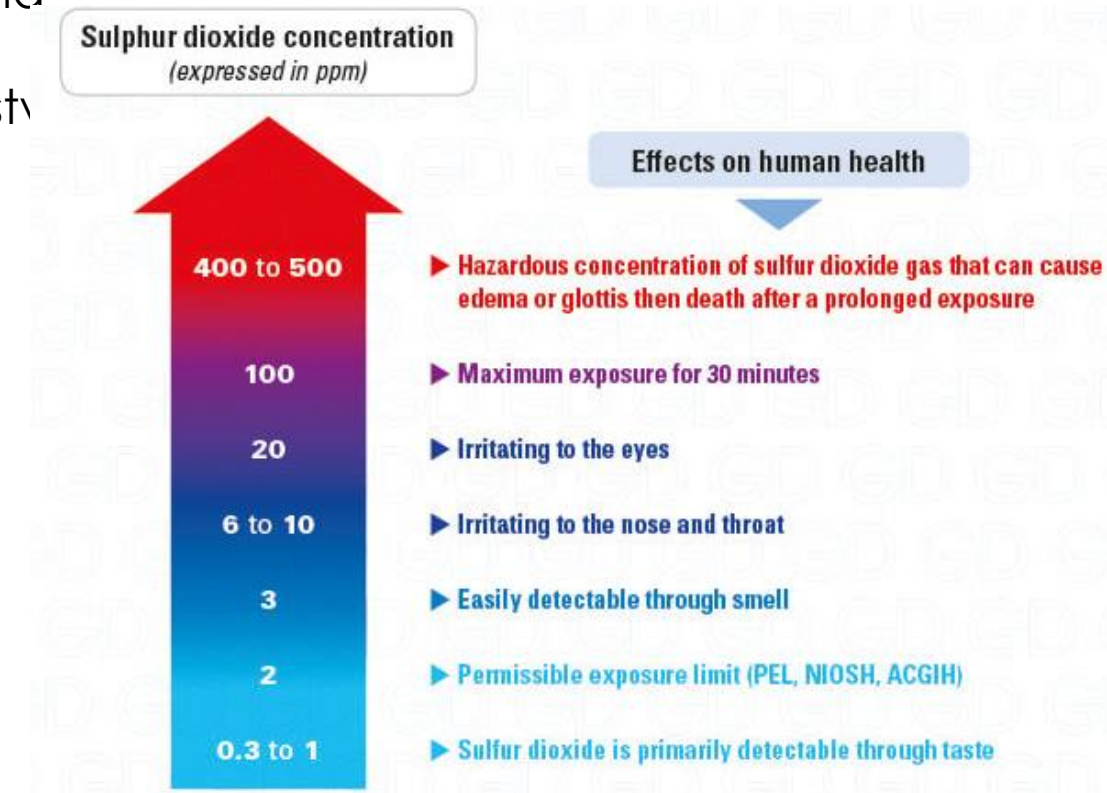


0,01 ppm normalan sadržaj CO u vazduhu;
600 -800 ppm – opasno po zdravlje;
1000-2000 ppm ozbiljna akutna trovanja

SUMPOR DIOKSID

- Izgaranje organskih materijala
- Vulkani
- Retka upotreba u domaćinst

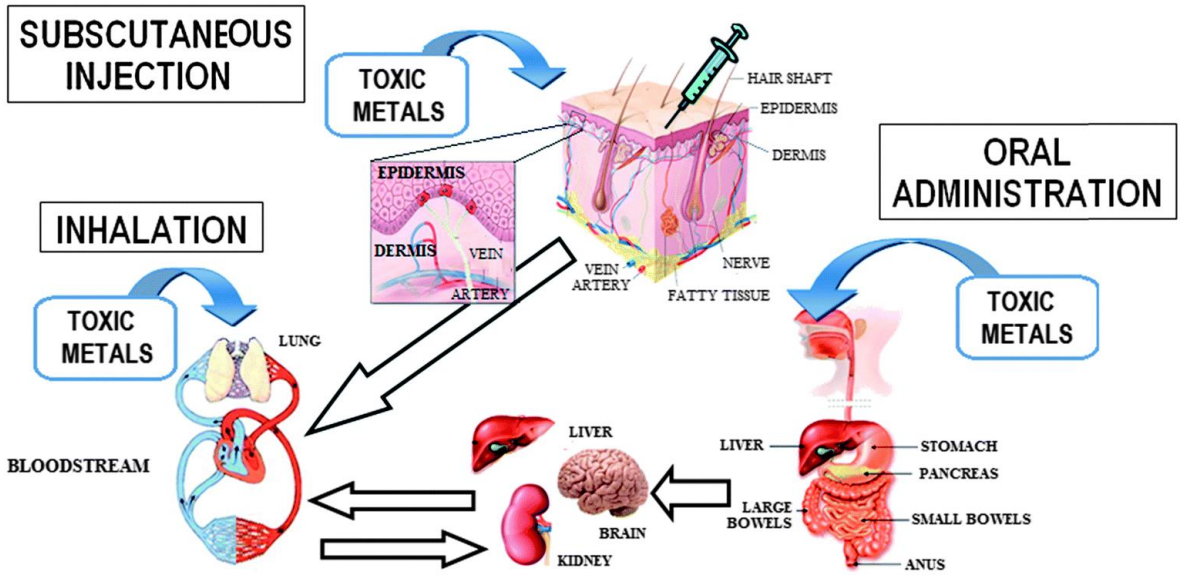
KISELE KIŠE I
BOLESTI PLUĆA!



CIJANATNI joni $[OCN]^-$

1984. god, katastrofa u indijskom gradu Bopalu u fabrici američkog hemijskog koncerna Union carbide
Uzrok – tehnički kvar, pri čemu je više tona otrovnog gasa metilizocijanata dospelo u atmosferu.
Oko 4000 ljudi umrlo od posledica trovanja gasom.
Hiljade drugih trajno obolelo od udisanja otrovnog gasa.
Najveća do tada zabeležena hemijska katastrofa u svetu i jedna od najpoznatijih ekoloških nesreća u ljudskoj istoriji.

METALI I METALOIDI



- Metaloidi: arsen (As) i antimon (Sb)
- Metali: olovo (Pb), litijum (Li), živa (Hg) i talijum (Tl)

- Simptomi trovanja: povraćanje i dijareja, grčevi i paraliza
- Smrt može nastupiti u toku 24 h, ali se češće dešava nakon nekoliko dana ili čak nedelja
- Slučajna (industrijska ili trovanja u životnoj sredini) i namerna (gutanje)

POISON CHEMISTRY - WHITE ARSENIC

Arsenic is a notorious poison; colourless, odourless white arsenic was a popular choice for poisoners, and was commonly known as 'The King of Poisons'.

HISTORY

White arsenic has been known for centuries. In Ancient Rome, Nero's supposed use of it to poison his brother & become emperor is one of the first documented cases.

In the 17th & 18th centuries, white arsenic's use as a poison was widespread, and earned it the nickname 'inheritance powder'. However, its usage as a poison rapidly declined after the development of chemical tests.

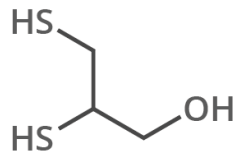
Around 50,000 tonnes of arsenic trioxide are still produced annually, and used as a precursor to a range of compounds. It's also been used as a treatment for some leukaemias.

As_2O_3

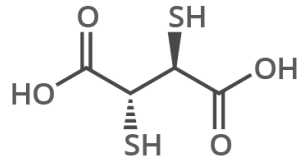
ARSENIC (III) OXIDE

MEDIAN LETHAL DOSE: 15.1mg/kg

TREATMENT



DIMERCAPROL



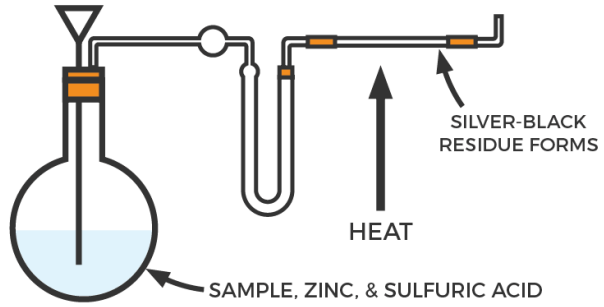
DIMERCAPTOSUCCINIC ACID

Chelating agents, such as the above compounds, bind the arsenic ions and prevent them from inhibiting enzymes. However, chelation therapy itself can have side effects. Dimercaprol has been largely superseded by 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid.

EFFECTS

Symptoms usually appear around 30 minutes after ingestion. Arsenic interferes with cell enzymes, respiration and mitosis. The skin, lungs, kidneys and liver are the major organs affected, with death occuring either from circulatory inefficiency, or liver or kidney failure.

DETECTION



The Marsh Test involves reaction of a sample with zinc and acid. If arsenic is present, it is converted to arsine gas. Heating arsine decomposes it; a silver-black deposit of arsenic is formed on cooling. Modern spectroscopic methods are now used instead of this test.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

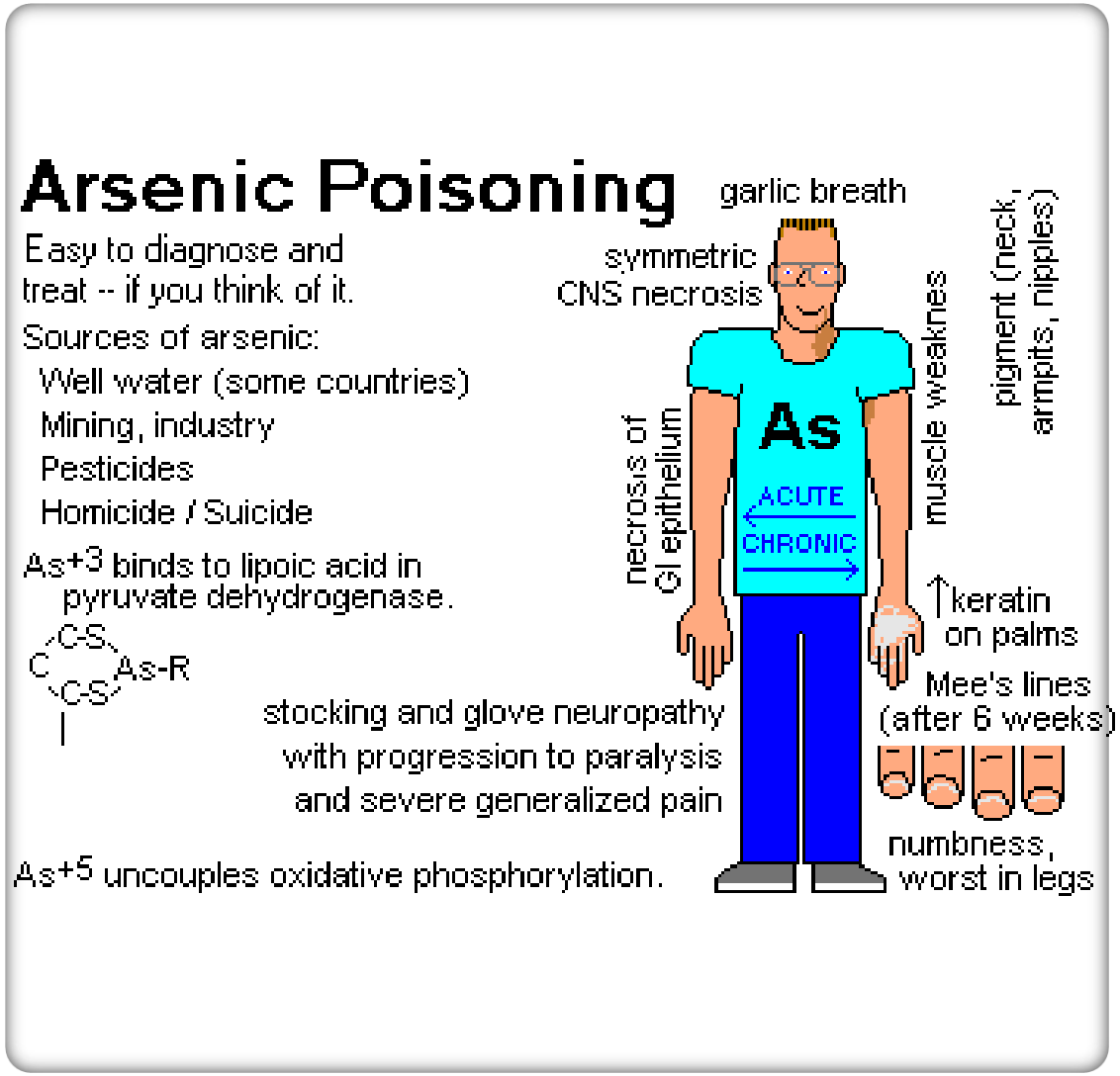
ARSEN

- As u zemljinoj kori zastupljen u mineralima
- Rastvaranjem minerala prirodnim procesima dospeva do podzemnih i površinskih voda
- Arsenati mogu da zamene fosfate u mnogim reakcijama.
- Znaci trovanja arsenom

AKUTNA TROVANJA: Dijareja, pad krvnog pritiska, oštećenje bubrega, oštećenje srca

HRONIČNA TROVANJA: Promene na koži, hiperpigmentacija (arsenova melanodermija), eritemi, ulceracije, hiperkeratoza, promene na noktima...nervni poremećaji, bolovi u ekstremitetima, otežan hod, slabost mišića

- Letalna doza za decu 2 mg/kg



ARSEN

WHO: maksimalna dozvoljena koncentracija As u vodi za piće: 10 µg/l

U Vojvodinije najčešći uzročnik zagađenja vode povećana koncentracija As

- U 61% ispitivanih bunara u severnom i srednjem Banatu zabeležen je povećan sadržaj As.
- U zapadnoj i severnoj Bačkoj: 58% bunara
- U Sremu: 29% bunara

Masovna trovanja arsenom

- Manastir Svetog Mihaila na Prevlaci 1445. god
- Mančester 1900. god, 600 osoba otrovano; 70 osoba umrlo; uzrok: pivo koje je sadržalo i do15 mg As/kg.
- Japan, 1955. god:12 000 beba otrovano mlekom u prahu; 120 beba umrlo; uzrok natrijum fosfat, korišćen kao stabilizatori,onečišćen sa As_2O_3.

ARSEN

Pariska (ubojita) zelena – bakar acetoarsenit

►Iako u prirodi postoje zeleni minerali, slikari su masovno koristili boju, nazvanu Sheelovo zelenilo (bakar arsenit)

►U prvoj polovini 19. veka dvojica Nemaca pokušala su da poboljšaju Scheelovo zelenilo.

Rezultat je bio izrazito toksičan pigment nazvan Parisko ili SMARAGDNO zelenilo. Kombinacija bakar acetata I bakar arsenita, ova je svetlozelena boja odmah postala hit među slikarima, dizajnerima odeće i tapeta.

►Zanimljiv je i primer kuvara iz 1860. god koji je hteo da spremi spektakularni zeleni puding. Od lokalnog dobavljača naručio je Parisko zelenilo. Troje konzumenata je nedugo zatim umrlo.

POISON CHEMISTRY - THALLIUM SULFATE

Sometimes referred to as 'the poisoner's poison', thallium sulfate is colourless, odourless, and tasteless. It is slow-acting, and difficult to diagnose.

HISTORY

Thallium was discovered in 1861 by William Crookes, and its toxicity was quickly noted. It is especially toxic in its bivalent compounds, including thallium sulfate, acetate, and carbonate.

In the late 1800s, thallium sulfate was used to treat some medical conditions, including syphilis, gonorrhoea, & gout. The side effects meant that it was not widely used, however.

Thallium sulfate was often employed as a rodenticide and insecticide, making it easy for would-be poisoners to obtain. Its usage in rat poisons has been banned in many countries since the 1970s, however.

Tl_2SO_4

THALLIUM (I) SULFATE

MEDIAN LETHAL DOSE: 10-15mg/kg

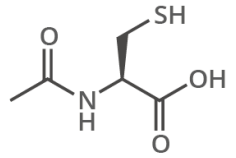
TREATMENT

$Fe_7(CN)_{18}$

PRUSSIAN BLUE

NaI

SODIUM IODIDE



N-ACETYLCYSTEINE

No substance can remove thallium which has already been absorbed, but Prussian blue and sodium iodide help remove unabsorbed thallium from the intestinal tract. As thallium binds to sulfhydryl groups, N-acetylcysteine has also been suggested as a treatment.

EFFECTS

CONSTIPATION

ABDOMINAL PAIN

VOMITING & NAUSEA

PAIN IN EXTREMITIES

'MEES' LINES' ON NAILS

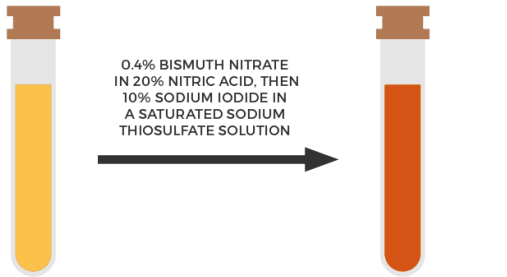
HAIR LOSS

INCREASED HEART RATE

CONVULSIONS, COMA & DEATH

Initial symptoms indistinct. Large doses kill before some effects are apparent, but with lower doses, hair loss occurs 2-3 weeks after poisoning. Damage to nerves, causing pain, is also characteristic. Toxicity is due to the similarity between potassium & thallium ions.

DETECTION



URINE

RED PRECIPITATE OF THALLIUM BISMUTH IODIDE

Qualitative testing for thallium in urine can be carried out as detailed above, though this method can produce false positive results. More common is the use of atomic absorption photospectrometry of a urine sample, which uses absorption of light to identify thallium.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

PESTICIDI

Pesticid – bilo koja hemijska supstanca koja ubija organizme označene kao štetočine

Klasifikacija na osnovu mete: fungicidi, insekticidi, herbicidi i rodenticidi

Upotreba u poljoprivredi, hortikulturi i u domaćinstvima

Primeri najotrovnijih pesticida:

- Insekticidi: Organofosfati (npr. malation i paration) > organohlorini (dihlorodifeniltrihloroetan, DDT)
- Herbicidi: Parakvat ($C_{12}H_{14}Cl_2N_2$)

Slučajna (tokom proizvodnje pesticida ili njihove upotrebe, usled kontakta sa površinama na koje je nanesen pesticid, unošenjem otrovane hrane) i namerna trovanja

- **Glavni simptomi trovanja** pesticidima: konvulzije i povraćanje

Categorisation of pesticides

Depiction				
Colour of lower triangle	Bright red	Bright yellow	Bright blue	Bright green
Toxicity class	Extremely toxic	Highly toxic	Moderately toxic	Slightly toxic
Oral LD_{50} value (mg/kg	<50	51-500	501-5000	>5000
Signal words (Upper half)	POISON (In red)	POISON (In red)	DANGER	CAUTION
Warning words (Outside the diamond)	Keep out of reach of children. If swallowed or symptoms of poisoning occur, call doctor.	Keep out of the reach of children.	Keep out of the reach of children.	---

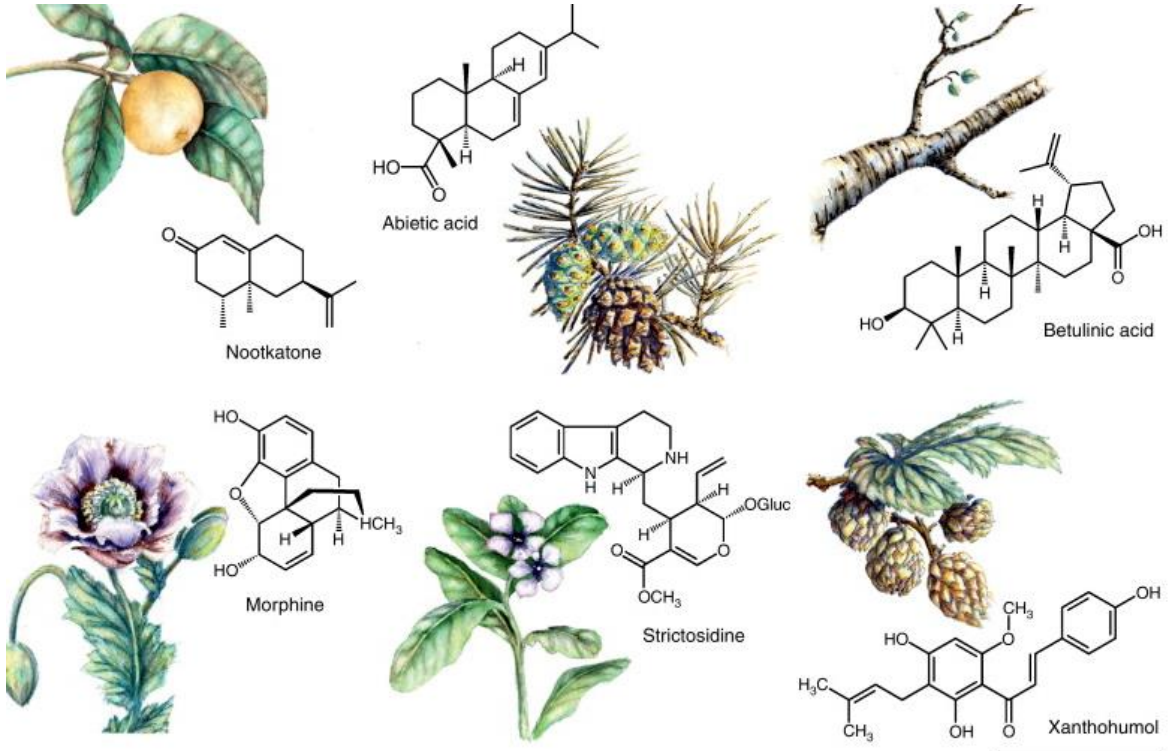
TOKSINI

- Toksin – bilo koja otrovna supstanca koju proizvodi organizam bilo da je biljni, životinjski, gljivični ili mikrogranizam
- Raznolika grupa u pogledu hemijske strukture i dejstva na biološke sisteme
- Slučajno trovanje (hrana, zamena identiteta), samoubistva i ubistva

Type of toxin	Examples
Plant toxin	Alkaloids, e.g. atropine (from deadly nightshade, *Atropa belladonna*) and coniine (from hemlock, *Conium maculatum*); ricin (from castor oil plant, *Ricinus communis*); digitalin (from foxglove, *Digitalis purpurea*); fluoroacetate (first isolated from leaves of *Dichapetalum cymosum*)
Animal toxin	Physalitoxin (from the Portuguese man-of-war jellyfish, *Physalia physalis*); tetrodotoxin (found in pufferfish); venom (from poisonous snakes such as rattlesnakes, *Crotalus* spp., and spiders such as the black widow, *Latrodectus mactans*); formic acid (found in ants)
Microbial toxin	Botulinum toxin (produced under anaerobic conditions by the bacterium *Clostridium botulinum*); alpha toxin (produced by the bacterium *Clostridium perfringens*)
Fungal toxin	Aflatoxins (from the mould *Aspergillus flavus*); phallotoxins and amatoxins (e.g. from the death cap mushroom, *Amanita phalloides*)

TOKSINI - PODRGUPA ALKALOIDA

- Podrgupa biljnih alkaloida
- **Alkaloid** – bilo koja grupa organskih baza koja se može naći u billjkama i gljivicama, a koja sadrži azot
- Često imaju medicinsko ili toksično dejstvo u zavisnosti od doze
- Droge iz grupe alkaloida – kokain i heroin, derivat morfina
- Primeri najotrovnijih biljnih alkaloida: akonitin ($C_{34}H_{47}NO_{11}$, Aconitum napellus ili đavolji šlem), atropin ($C_{17}H_{23}NO_3$, Atropa belladonna) i strihin ($C_{21}H_{22}N_2O_2$, Strychnos nux vomica)
- Slučaj bugarskog disidenta Georgi Markov-a



UTVRĐIVANJE TROVANJA

1. Posebne okolnosti slučaja - ukazuju na mogućnost trovanja

-brza smrt posle jela i pića

-smrt osoba profesionalno izloženih otrovima

-smrt više osoba iz iste okoline

-sumnjive okolnosti i sumnjiv nalaz na mestu pronalaženja leša

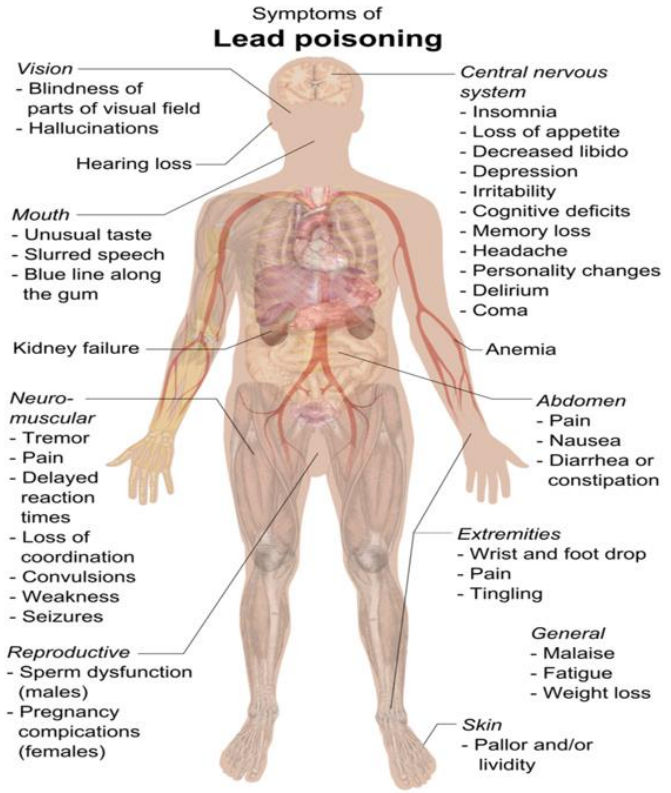
2. Kliničke pojave

Opšte (nespecifične) -muka, gađenje, povraćanje, poremećaji svesti, koma, grčevi

Specifične karakteristike (kod trovanja olovom: olovne kolike –bolovi u trbuhu, olovni rub –prebojenost desni, paralize -viseća šaka i viseće stopalo) mogu biti uočene od strane osoba iz okoline otrovanog ukoliko je osoba bolnički lečena –medicinska dokumentacija

3. Toksikološko pretraživanje

4. Obdukcioni nalaz



ANALIZA OTROVA

1. Materijal - vazduh, voda, zemljište, polietilenska ambalaža, hrana, biološki materijal (krv, plazma, serum, urin, kosa..)
2. Uzorkovanje (trenutno, kontinuirano, automatski)
3. Transport, prijem i čuvanje uzoraka, zahtev za toksikološku analizu
4. Priprema materijala
5. Kvalitativna analiza
6. Kvantitativna analiza
7. Obrada i tumačenje rezultata
8. Toksikološki izveštaj

MATERIJAL ZA ANALIZU

Sa lica mesta treba uzeti i dostaviti sve uzorke koji bi mogli imati veze sa trovanjem, npr. sve posude sa sumnjivim sadžajem kao što su ostaci hrane ili povraćeni sadržaj, bočice sa lekovima, igle, špriceve i dr.

Uzorak	Žive osobe	Leševi
krv	+	+
mokraća	+	+
povraćeni sadr.	+	+
izmet	+	+
kosa i nokti	+	+
likvor	+	+
unutrašnji org.		+
žuč		+

PRIPREMA UZORKA ZA ANALIZU

Podela otrova prema metodi pripreme:

- Isparljive organske i neorganske supstance (destilacija)
- Neisparljive organske supstance (ekstrakcija – tečno-tečna i ekstrakcija iz čvrste faze)
- Organske i neorganske supstance, posebno anioni (dijaliza)
- Metali (mineralizacija)

Priprema uzoraka → Instrumentalna analiza

Cilj pripreme uzoraka

- Prevođenje uzorka u odgovarajući oblik (tečnost) koji može da se unese u instrument i u koncentraciji koja daje merljiv odgovor
- Uklanjanje mogućih interferencija

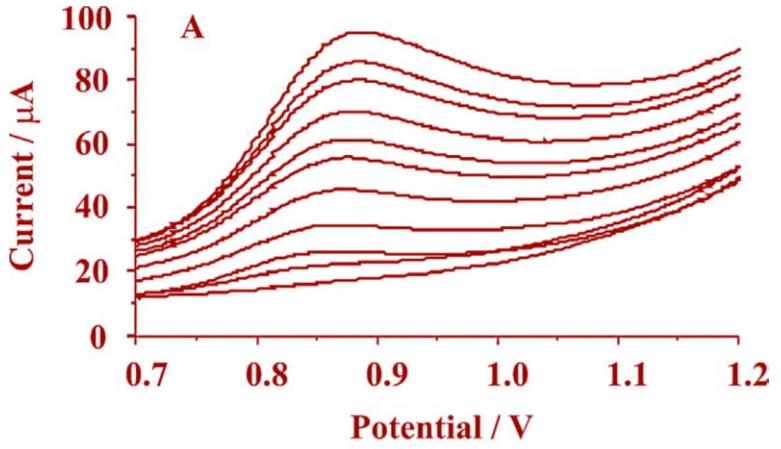
Načini pripreme uzoraka

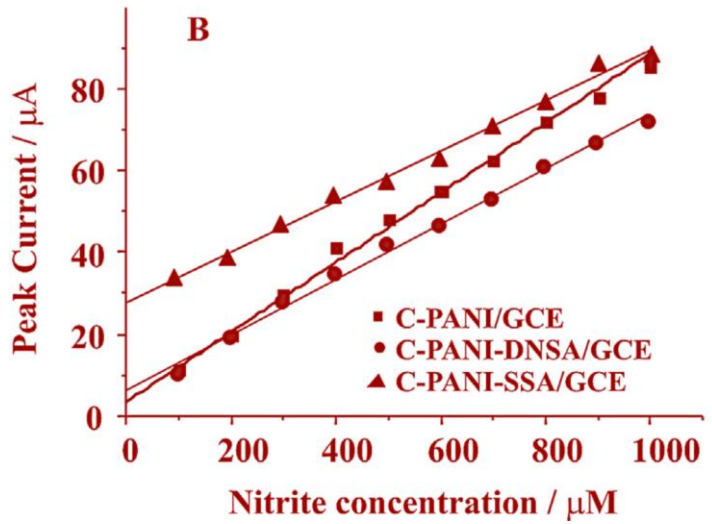
KVALITATIVNA ANALIZA

- Spektroskopske metode,
- Hromatografske metode
- UPLC
- LC-MS
- GC-MS
- Imunohemijske metode
- Elektrohemijske metode...

Npr. **preporučene metode za određivanje toksičnih elemenata**

►Aluminijum AAS, ICP-MS µmol/L
►Arsen HGAAS, GFAAS, ICP-MS mol/L
►Kadmijum GFAAS
►Živa HGAAS, amalgamiranjem (AAS) nmol/L





KOJOM METODOM SE ODREĐUJU TEŠKI METALI?

U laboratorijama za kontrolu kvalilteta vode, vazduha, zemljišta, hrane, toksikološkim laboratorijama preporučeno je više instrumentalnih metoda, ali dve instrumentalne fizičkohemijske metode se najviše koriste za identifikaciju arsena/metala

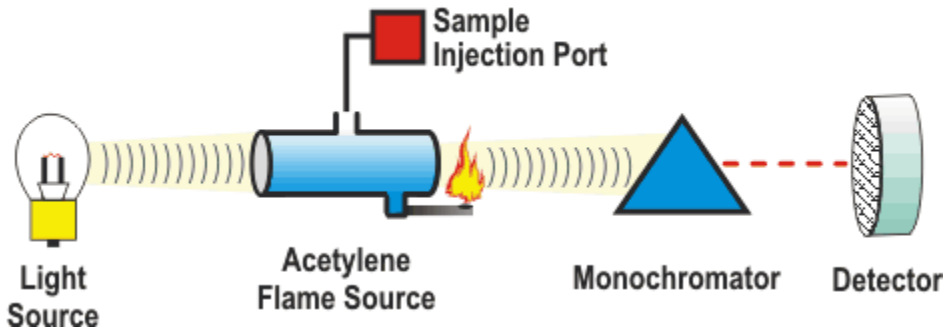
Plamena atomska apsorpciona spektroskopija (PAAS)

Induktivno spregnuta plazme (ICP) - AAS

Instrumentalne fizičkohemijske metode su brze, osetljive i pouzdane.

ATOMSKA APSORPCIONA SPEKTROSKOPIJA

Apsorpciona metoda koja meri smanjenje intenziteta monohromatskog zračenja pri prolasku kroz atomsku paru uzorka.



Danas se uglavnom koriste dva tipa atomizera:

- Plameni
- Elektrotermalni atomizeri

Plamen kao atomizer (uzorak se unosi kroz raspršivanje razblaženih rastvora)

- preciznost oko 1%
- osetljivost reda 1ppm (srednja osetljivost)
- zahteva puno uzorka
- Brza
- jeftina

Elektrotermalni atomizeri
(Sinonimi bezplamena AAS, tehnika grafitne kivete, AAS sa grafitnom kivetom)

- Tačna,
- Precizna,
- Reproduktivna,
- Relativno brza,
- Visoke osetljivosti,
- **Pogodna za biološki materijal**

HIDRIDNA AAS

Metali **As, Al, Se, Sb, Bi, Pb** formiraju **lakodisusujuće hidride** koji se onda disosuje u kvarcnoj cevi koja se greje plamenom i u kojoj se meri atomska apsorpcija.

►Zagrevanjem sa kiselinama, pre dodatka redukcionog sredstva, postiže se da sve različite forme jednog metala prisutne u uzorku (As^{3+}, As^{5+}, organska jedinjenja As) pređu u najreaktivniju formu koja se meri

►Mogućnost razlikovanja netoksične i toksične forme As – meri se samo toksikološki najznačajnija forma As^{3+}

- Jednostavna aparatura – dodatak na osnovni PAAS
- Osetljiva metoda
- Granica detekcije 1ppb i niža
- Spora
- Traži pripremu uzorka
- Nije mikrometoda

ATOMSKA EMISIONA SPEKTROFOTOMETRIJA (AES) SPEKTROMETRIJA SA INDUKTIVNO SPREGNUTOM PLAZMOM (ICP)

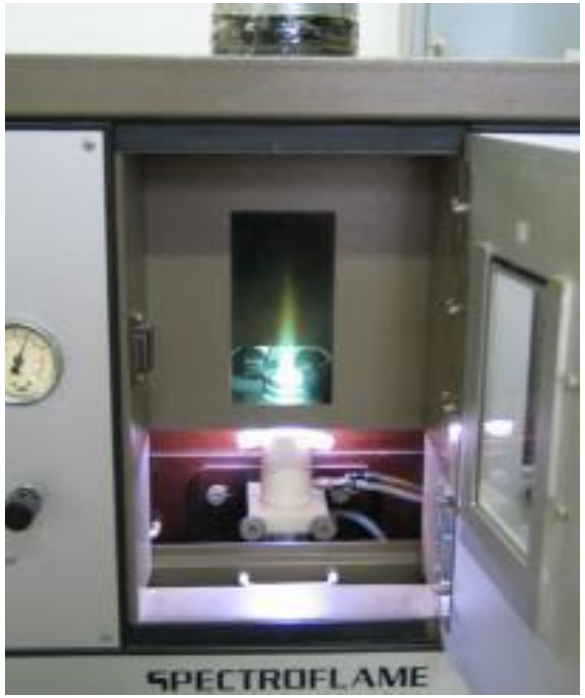
Izvor pobuđivanja- induktivno spregnuta plazma za formiranje pobuđenih atoma i jona koji emituju EM talase na talasnim dužinama koje su karakteristične za atome arsena

Granica detekcije As - 50 ppb (μg/dm^3)

Analiza više metala istovremeno

Primer: toksični metali u krvi ETAAS, bioelementi ICP-AE

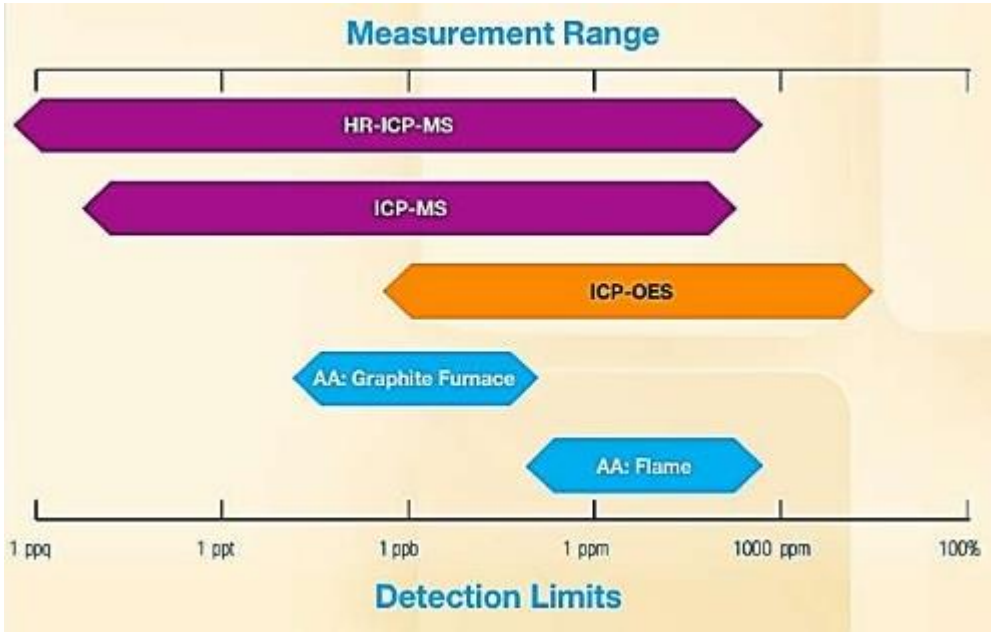
Opseg merenja u flaširanoj vodi, vodi za piće **0.001-1mg/l**
Hrana i prehrambeni proizvodi **0.01-1mg**/kg



INDUKOVANO SPREGNUTA PLAZMA – MASENA SPEKTROMETRIJA ICP-MS

Visoka temperatura u plazmi – elementi se jonizuju i usmeravaju u maseni spektrometar gde se odvajaju u magnetnom polju

- Joni se dele na osnovu odnosa masa-naelektrisanje (m/z)
- Simultano merenje velikog broja metala
- Velika osetljivost –slična ili viša od ETAAS (naročito za **teške metale uključujući aktinide, npr. uranijum**)
- Mogućnost merenja izotopa
- Nije u širokoj upotrebi u profesionalnoj, kliničkoj i forenzičkoj toksikologiji (za sada) –cena, teško rukovanje



ANALIZA

- Definitivno tumačenje rezutata toksikološke analize obavlja lekar specijalista sudske medicine.

- Pozitivan nalaz otrova ne dokazuje nesumnjivo trovanje: neki otrovi su normalni sastojci tela; otrovi mogu od ranije doživotno dospeti u telo hranom, pićem, lekovima; moguće je I posmrtno dospevanje otrova u telo.

- Negativan nalaz otrova ne isključuje trovanje: brzo metabolisanje, izbacivanje i izlučivanje otrova iz organizma; raspadanje otrova usled truležnih promena; neki otrovi i njihovi metaboliti se teško dokazuju.