

Μέρος Πρώτο

Εισαγωγή στους οργανικούς διαλύτες

Με τον όρο “διαλύτες” περιγράφεται μία ομάδα χημικών ενώσεων που ενώ διαφέρουν σημαντικά ως προς τις χημικές τους ιδιότητες και κατά συνέπεια και ως προς το μεταβολισμό και τη βιοχημική τους δράση, έχουν σημαντικές φυσικές ιδιότητες, όπως η υγρή τους κατάσταση και η πτητικότητά τους.

Μία πολύ σημαντική κοινή φυσική ιδιότητα των οργανικών διαλυτών είναι και ο ισχυρός λιπόφιλος χαρακτήρας τους που προκαλεί αυξημένες συγκεντρώσεις τους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).

Ήδη από τις αρχές του 20ού αιώνα, ο Έλληνας καθηγητής της Φαρμακολογίας Γ. Ιωακείμογλου, δημοσίευσε σε Γερμανικά περιοδικά εργασίες σχετικά με τη ναρκωτική δράση του χλωροφορμίου, του τριχλωροαιθυλενίου και άλλων οργανικών διαλυτών (Ιωακείμογλου 1953).

Η χρήση των οργανικών διαλυτών είναι ένα περίπλοκο και ακανθώδες θέμα για τη δημόσια υγεία, διότι είναι το πεδίο όπου συνδυάζονται η επαγγελματική έκθεση (στην οποία θα αναφερθούμε παρακάτω), η περιβαλλοντική έκθεση και η χρήση των διαλυτών ως ψυχοτρόπων ουσιών.

Η περιβαλλοντική έκθεση σε οργανικούς διαλύτες αποκτά στις μέρες μας ένα νέο περιεχόμενο, λόγω της εισαγωγής της αμόλυβδης βενζίνης, η οποία περιέχει βενζόλιο, σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τη μολυβδόχο βενζίνη, ως αντικροτικού παράγοντα (Κουτσελίνης, 1997, Αλεξόπουλος 2000).

Η εισαγωγή της αμόλυβδης βενζίνης, ενώ αντιμετωπίζει την έκθεση σε μόλυβδο, παράλληλα εκθέτει τους εργαζόμενους και το γενικό πληθυσμό σε υψηλότερα επίπεδα βενζολίου.

Η χρήση των διαλυτών ως ψυχοτρόπων ουσιών, ιδιαίτερα μεταξύ των νέων, εμφανίζει αυξητική τάση. Διάφοροι διαλύτες όπως κόλλες, sprays χρησιμοποιούνται για ψυχοτρόπους σκοπούς.

Στις ΗΠΑ το 1% των θανάτων από χρήση ουσιών οφείλεται σε χρήση εισπνεόμενων διαλυτών από χρήστες (Carlan and Sadocks 1998).

Η χρήση οργανικών διαλυτών ως ψυχοτρόπου ουσίας έχει συνδεθεί με έναν τύπο διαταραχής προσωπικότητας, την αντικοινωνική προσω-

2 *Επαγγελματική έκθεση σε οργανικούς διαλύτες και επιπτώσεις στην ψυχική υγεία*

πικότητα, αφού συχνά οι χρήστες εισπνεόμενων οργανικών διαλυτών εμφανίζουν αξιόποινη δράση και εγκληματικότητα.

Είναι ενδεικτικό ότι στην Ιαπωνία, όπου η χρήση εισπνεόμενων ουσιών έχει λάβει σημαντικές διαστάσεις, έχει καταβληθεί από ερευνητές προσπάθεια να κατηγοριοποιηθούν οι χρήστες, και ανάλογα με την κατηγορία στην οποία εντάχθηκαν να αντιμετωπισθούν (Morita et al 1996).

1 Χρήσεις των οργανικών διαλυτών

Οι οργανικοί διαλύτες έχουν ποικίλες εφαρμογές στο πλαίσιο της ανθρώπινης εργασίας.

Ενδεικτικά παραθέτουμε μερικές απ' αυτές:

- Ενδιάμεσες ενώσεις στη χημική βιομηχανία.
- Διαλύτες βαφών, βερνικιών, ελαίων, κεριών, ρητινών.
- Παραγωγή πλαστικών προϊόντων.
- Βελτιωτικά καυσίμων.
- Φαρμακευτική βιομηχανία.
- Καθαρτική και απολιπαντική χρήση.
- Χορηγούμενα αναισθητικά στους θαλάμους χειρουργείου.
- Στεγνοκαθαριστήρια.
- Προωθητικά αέρια σε αερολύματα (sprays).
- Μονιμοποιητικά ιστικών παρασκευασμάτων.
(Τροποποιημένο από Palmer 1998).

2 Ταξινόμηση των οργανικών διαλυτών

Οι οργανικοί διαλύτες διακρίνονται:

- Ανάλογα με τη χημική τους δομή, σε αλειφατικούς, αλεικυκλικούς και αρωματικούς.
- Ανάλογα με το είδος της διαλυτότητας τους, σε λιποδιαλυτούς και υδατοδιαλυτούς.

Οι υδατοδιαλυτοί οργανικοί διαλύτες έχουν ως κύρια πύλη εισόδου στον οργανισμό, στο πλαίσιο της επαγγελματικής έκθεσης, το αναπνευστικό σύστημα.

Οι λιποδιαλυτοί έχουν δύο πύλες εισόδου, αυτήν του αναπνευστικού, αλλά και τη δερματική. (Στοιχείο που τους διαφοροποιεί από τους υδατοδιαλυτούς.) Λόγω της λιποφιλίας τους διαπερνούν το φραγμό κερατίνης-λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας και εισέρχονται μέσω του πλουσίου σε τριχοειδή χορίου στη συστηματική κυκλοφορία.

Οι λιποδιαλυτοί διαλύτες έχουν μεγάλη συγγένεια (εκλεκτική) με συστήματα πλούσια σε λιποειδή, όπως το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Αυτό αποτελεί και τη βάση για την ψυχοτρόπο και κατασταλτική δράση τους. Οι διαλύτες που δεν μεταβολίζονται, αποβάλλονται αναλλοίωτοι από τον οργανισμό με την αναπνοή ή με τη νεφρική λειτουργία. Οι διαλύτες που υφίστανται μεταβολισμό αποβάλλονται διά

της νεφρικής λειτουργίας στα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών (Ζημάλης 2002).

Οι αλειφατικοί υδρογονάνθρακες είναι ανοικτές ενώσεις του άνθρακα με υδρογόνο, κορεσμένες, π.χ. μεθάνιο, n-εξάνιο ή ακόρεστες, π.χ. τριχλωροαιθυλένιο.

Άτομα υδρογόνου είναι δυνατό να υποκατασταθούν από αλογόνα, οπότε προκύπτουν οι αλειφατικοί αλογονομένοι υδρογονάνθρακες.

Οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες (π.χ. βενζόλιο, τολουόλιο, ξυλόλιο) περιέχουν έναν ή περισσότερους αρωματικούς δακτυλίους.

Οι αλικυκλικοί υδρογονάνθρακες προέρχονται από τους αλειφατικούς και είναι κλειστές κορεσμένες (π.χ. κυκλοπεντάνιο, κυκλοεξάνιο) ή ακόρεστες ενώσεις του άνθρακα με υδρογόνο (π.χ. δ-λιμονένιο).

3 Στοιχεία φαρμακολογίας των οργανικών διαλυτών

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι οργανικοί διαλύτες είναι ενώσεις ισχυρά λιπόφιλες· λόγω της ιδιότητάς τους αυτής, εμφανίζουν την τάση να συγκεντρώνονται εκλεκτικά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, το οποίο είναι πλούσιο σε λιποειδή.

Η λιποφιλία αυτή των οργανικών διαλυτών αποτελεί τη βάση που ερμηνεύει τις ψυχοτρόπες και αναισθητικές δράσεις τους επί του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι οι οργανικοί διαλύτες επιδρούν στο κέντρο της ανταμοιβής (reward system) στον υποθάλαμο (Vanich 1994). Το εύρημα αυτό παρέχει μία πιθανή κατεύθυνση για την ερμηνεία της ψυχοτρόπου δράσης πολλών οργανικών διαλυτών.

Μάλιστα, ορισμένοι ερευνητές εκτιμούν ότι η ενεργοποίηση του κέντρου της ανταμοιβής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη των εθιστικών ιδιοτήτων των οργανικών διαλυτών (Lemmen 1996).

Άλλοι ερευνητές εκτιμούν ότι οι οργανικοί διαλύτες δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, μέσω του νευρομεταβιβαστικού συστήματος του γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) (Kaplan and Sadocks 1998).

3.1 Αλληλεπιδράσεις των οργανικών διαλυτών

Στο πλαίσιο της φαρμακοδυναμικής και τοξικοδυναμικής των οργανικών διαλυτών, έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον τρεις αλληλεπιδράσεις τους:

3.1.Α Η αλληλεπίδραση οργανικών διαλυτών/φαρμάκων

Η επαγγελματική έκθεση σε χημικούς παράγοντες σε συνδυασμό με τη λήψη κάποιας φαρμακευτικής αγωγής ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής φύσης. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι δυνατό να επηρεάσουν την απέκκριση του/ ή των (χημικών) τοξικών παραγόντων.

Η τροποποίηση της απέκκρισης των τοξικών παραγόντων μπορεί

να οδηγήσει σε συστηματικά σφάλματα κατά την αξιολόγηση της βιολογικής παρακολούθησης της έκθεσης των εργαζομένων σε αυτούς τους τοξικούς παράγοντες. Μερικές κατηγορίες φαρμάκων που είναι δυνατό να επηρεάσουν την απέκκριση ενός τοξικού παράγοντα, στον οποίο εκτείνονται επαγγελματικά εργαζόμενοι, είναι οινόπνευμα, αντιβιοτικά, αναλγητικά, διουρητικά, βιταμίνες, στεροειδή, αναληπτικά και ηρεμιστικά (Borgm 1988).

Για παράδειγμα, έκθεση σε τολουόλιο και ταυτόχρονη από του στόματος λήψη παρακεταμόλης έχει ως φαρμακολογικό αποτέλεσμα την αναστολή του μεταβολισμού του τολουολίου, με αύξηση της συγκέντρωσης του τολουολίου στο αίμα και μείωση των επιπέδων του μεταβολίτη του τολουολίου, ιππουρικού οξέως στα ούρα. Το παραπάνω εύρημα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη κατά την εκτίμηση του κινδύνου από την επαγγελματική έκθεση σε τολουόλιο, δεδομένου ότι τα επίπεδά του στο αίμα είναι δυνατό να αυξηθούν λόγω λήψης ενός κοινού αναλγητικού, όπως η παρακεταμόλη (Lof 1990).

3.1.B Αλληλεπιδράσεις διαλυτών

Σήμερα, σε ένα ευρύ φάσμα παραγωγικών δραστηριοτήτων και εργασιακών χώρων χρησιμοποιούνται περισσότερο μίγματα διαλυτών παρά μεμονωμένοι διαλύτες. Το γεγονός αυτό προκάλεσε αύξηση του ερευνητικού ενδιαφέροντος, προκειμένου να διερευνηθεί αν οι εργαζόμενοι που εκτείνονται σε μίγματα οργανικών διαλυτών διατρέχουν κινδύνους για την υγεία τους, ακόμη και αν η συγκέντρωση του κάθε επιμέρους διαλύτη του μίγματος είναι εντός των ορίων των οριακών τιμών έκθεσης. Επομένως, ο καθορισμός οριακών τιμών έκθεσης για την έκθεση σε μίγματα οργανικών διαλυτών είναι ένα ακανθώδες και περίπλοκο ζήτημα. Βάση αυτής της περιπλοκότητας είναι η αρχή ότι όταν αλληλεπιδρούν πολλές ουσίες η εκτίμηση του τελικού φαρμακολογικού αποτελέσματος είναι δυσχερής (Βαρώνος 1987).

Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης οργανικών διαλυτών στα πλαίσια ενός μίγματος απαιτεί τη μελέτη ποικίλων τοξικολογικών φαινομένων τοξικοκινητικής φύσης (απορρόφηση, κατανομή, βιοσχηματισμός, απέκκριση) και τοξικοδυναμικής φύσης (ανεξάρτητα φαρμακολογικά αποτελέσματα του κάθε ξεχωριστού διαλύτη, αθροιστική, συνεργική, ανταγωνιστική δράση των επιμέρους διαλυτών που απαρτίζουν το μίγμα).

Τέτοιες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η ταυτόχρονη έκθεση σε χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία μπορεί να μεταβάλλει την τοξικότητα των συστατικών του μίγματος. Επίσης είναι δυνατό να επηρεάσει σημαντικά τη σχέση μεταξύ του επιπέδου των τοξικών ουσιών στο χώρο εργασίας (που σχετίζεται με τις οριακές τιμές έκθεσης) και του επιπέδου της μητρικής τοξικής ουσίας ή των μεταβολιτών της σε βιολογικά δείγματα του οργανισμού (δείκτες βιολογικής έκθεσης).

Παράδειγμα αλληλεπίδρασης οργανικών διαλυτών είναι η αναστολή του μεταβολισμού του βενζολίου από το τολουόλιο. Επίσης, συν-έκ-

θεση (co-exposure) σε ξυλόλιο, τολουόλιο, βενζόλιο με ταυτόχρονη έκθεση σε αιθυλκετόνη έχει ως αποτέλεσμα την επαύξηση του μεταβολισμού των τριών πρώτων διαλυτών. Παράδειγματα αλληλεπίδρασης ακόμη είναι η επαύξηση (enhance) των νευροτοξικών αποτελεσμάτων του εξανίου ή της μεθυλβουτυλκετόνης με συνέκθεση σε μεθυλαιθυλκετόνη, καθώς και η ανασταλτική δράση του τολουολίου έναντι της νευροτοξικότητας του εξανίου (Alessio 1996, Ζημάλης 2002).

3.1.Γ Αλληλεπιδράσεις διαλύτη/αιθανόλης

Μία από τις αλληλεπιδράσεις που έχουν ιδιαίτερη σημασία στην Επαγγελματική και βιομηχανική τοξικολογία είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ άλλων οργανικών διαλυτών και αιθυλικής αλκοόλης. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές σχετίζονται κυρίως με το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P-450, στο οποίο η αιθανόλη προκαλεί επαγωγή (induction). Επίσης, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι στην αλληλεπίδραση εμπλέκεται και το ενζυμικό σύστημα της αλκοολδεϋδρογενάσης (Fisegona- Bergerona 1993, Hoog 2003).

Η μορφή της αλληλεπίδρασης εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο αίμα της αιθυλικής αλκοόλης και του διαλύτη και κυρίως από τη χρονική στιγμή της χορήγησης. Έτσι, για 15-30 λεπτά μετά την ταυτόχρονη χορήγηση αιθανόλης και τολουολίου, η συγκέντρωση του τολουολίου στο αίμα είναι υψηλότερη σε σχέση με αυτή της αλκοόλης, ενώ η απέκκριση του μεταβολίτη (στα ούρα) του τολουολίου ιππουρικού οξέως σημειώνει σημαντική μείωση, έως και 2 ώρες μετά τη συγχορήγηση (Takahashi et al, 1987). Ανάλογες αλληλεπιδράσεις έχουν διαπιστωθεί μεταξύ της αιθυλικής αλκοόλης και των οργανικών διαλυτών ξυλόλιου και στυρολίου, με την ταυτόχρονη λήψη αιθυλικής αλκοόλης να αναστέλει τον μεταβολισμό τους. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια εργασιών που απαιτούν έκθεση στους διαλύτες αυτούς (Κουτσελίνης 1997).

Προτού παραθέσουμε ορισμένα στοιχεία σχετικά με τις φυσικές και χημικές ιδιότητες, το μεταβολισμό, τα βιοχημικά αποτελέσματα και τις κλινικές εκδηλώσεις από τη δράση ορισμένων οργανικών διαλυτών (αλειφατικών, αλικυκλικών και αρωματικών) και τα μέτρα πρόληψης, και με δεδομένο τον χαρακτήρα των οργανικών διαλυτών ως ξενοβιοτικών χημικών ουσιών (ξενοβιοτική ορίζεται μία χημική ουσία που κανονικά δεν ανευρίσκεται στο φυσικό περιβάλλον και είναι προϊόν της ανθρώπινης δραστηριότητας), θεωρούμε σκόπιμο να αναφερθούμε στις έννοιες των οριακών τιμών έκθεσης και των δεικτών βιολογικής έκθεσης.

4 Σχετικά με την έννοια των οριακών τιμών έκθεσης και των δεικτών βιολογικής έκθεσης

“Επομένως, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι από κάθε δραστηριότητα που ο άνθρωπος πιστεύει ότι αντλεί τροφή, για να παρατείνει τη ζωή