

Elintoksikologian perusteita

Neurotoksisuus

Hermosolut ovat erityisen herkkiä toksisten aineiden vaikutuksille useistakin syistä. Ne ovat energiansaannissaan ehdottoman riippuvaisia hapestasta ja glukoosia käyttävästä aerobisesta metaboliasta, ja ne poikkeavat rakenteeltaan ja toiminnaltaan selvästi muista soluista. Proteiinisynteesiä tapahtuu vain soomassa, ja sieltä lopputuotteet siirtyvät aksonaalisen kuljetuksen välityksellä hermopäätteisiin, ääreisherмоissa jopa toista metriä. Tiedonsiirto hermosolusta toiseen välittyy kemiallisesti välittäjäaineiden kautta. Molemmat tapahtumat ovat alttiita neurotoksisille vaikutteille. Lisäksi hermosoluja suojaava ja ruokkiva myeliinituppi on poikkeuksellisen lipidipitoinen. Aivoissa hermosolut eivät – toisin kuin muut solut – pysty myöskään uusiutumaan, vaan jokainen kuoleva neuronin kuluttaa varakapasiteettia. Ääreisherموjen vauriot saattavat jossakin määrin korjautua.

Koska hermokudos on näin haavoittuva, elimistö on suojannut aivot veri-aivoesteellä. Se estää tehokkaasti polaaristen, ionisoituneissa muodossa olevien yhdisteiden pääsyn aivoihin. Päästäkseen aivoihin aineen on kuljettava verisuonten endoteelisolun läpi, kun se muissa kudoksissa voi päästä helpommin solujen välistä. Siksi polaarilla aineilla, esimerkiksi penisilliinillä, (+)-tubokurariinilla ja ionisoituvilla torjunta-aineilla ei tavanomaisina annoksina ole keskushermostovaikutuksia, vaikka ne soluissa olisivat hyvinkin toksisia. Sen sijaan lipidiliukoiset aineet (monet liuottimet ja lääkkeet) diffundoituvat helposti veri-aivoesteen läpi, ja neurotoksiset aineet ovatkin tyypillisesti lipidiliukoisia. Veri-aivoeste ei ole aukoton polaarillekaan yhdisteille. Esimerkiksi aivolisäkkeen ja plexus chorioideuksen kohdalta veri-aivoeste puuttuu. Polaariset aineet voivat käyttää myös endogeenisten aineiden (sokerit, aminohapot) pumppumekanismeja päästäkseen soluun, jos niiden kemiallinen rakenne on läheinen tai ne muodostavat kuljettajaan sopivia komplekseja endogeenisten aineiden kanssa. Ionikanavat läpäisevät ilmeisesti jossain määrin myös toksisia metalleja (mangaani, lyijy). Ääreisherموja suojaa veri-neuronieste, mutta autonomisen hermoston ganglioidien kohdalta suoja puuttuu.

- *herkkyyden syyt*

- *veri-aivoeste*

- *neuronopatia* Neurotoksinen aine voi tuhota koko hermosolun, jolloin vauriota kutsutaan neuronopatiaksi. Useat neuronopatiaa aiheuttavat aineet ovat epäspesifisiä ja aiheuttavat diffuuseja vaurioita keskushermostossa. Jo muutaman minuutin kestävä hapenpuute (anoksia) aiheuttaa hermosolujen kuolemia aivoissa. Aivojen eri osien suhteellinen verenkierto määrää osittain sen, mihin anoksian aiheuttamat vauriot helpoimmin kohdistuvat. Hapenpuute voi olla primaarista, kun veri ei kuljeta riittävästi happea. Syynä voi olla hengityksen halvaantuminen (esim. (+)-tubokurariini, organofosfaatit) tai hapenkuljetuskyvyn häiriö (häkämurkitys, nitriittien aiheuttama methemoglobinemia). Toinen hapenpuutteen tyyppi on iskeeminen anoksia, jossa verenkierto pysähtyy esim. tromboosin tai sydämenpysähdysten takia. Kolmas laji on sytotoksinen anoksia, jolloin happea tulee kudokseen, mutta solu ei pysty sitä käyttämään (esim. entsyymien estäjien kuten syanidien ja atsidien vaikutuksesta). Hapenpuute saattaa johtaa myös lisääntyneeseen happiradikaalien tuotantoon aivoissa. Neuronopatiaa aiheuttavat mm. alumiini, metyylielohopea, MPTP (petidiini johdoksen epäpuhtaus), hiilimonoksidi (häkä) ja doksorubisiini.
- *“anoksinen anoksia”*
- *iskeeminen anoksia*
- *sytotoksinen anoksia*
- *aksonopatia* Toksinen vaikutus voi myös kohdistua ensisijaisesti aksoniin (aksonopatia). Vaurio alkaa jossakin aksonin kohdassa ja hermosäie kuolee siitä lähtien. Useimmiten lienee kyseessä aksonaalisen kuljetuksen estyminen; hermosäikeen loppuosaa ei saa tarvitsemaansa huoltoa. Aine tai sen metaboliitti sitoutuu kuljetukselle välttämättömiin mikrotubuluksiin ja neurofilamentteihin estäen niiden toimintaa. Aksonopatiaa aiheuttavia aineita ovat mm. heksaani, rikkihiili, eräät organofosfaatit, kolkisiini, vinka-alkaloidit ja taksoli.
- *myelinopatia* Myeliinituppi voi irrota aksonista myeliinin turpoamisen seurauksena tai tuhoutua kokonaan (myelinopatia). Ääreishermostossa myeliinivauriot aiheuttavat hermojen johtumisnopeuden hidastumista (esimerkiksi lyijy). Koska myeliinitupen muodostavat gliasolut (oligodendrosyytit keskushermostossa, Schwannin solut ääreishermostossa) pystyvät jakautumaan, myeliinivauriot ovat ainakin osittain korjautuvia. Myeliinin turvotus häviää, kun aiheuttaja poistuu solusta (trietyyllilyijy aivoista). Heksaklorofeeni aiheuttaa myelinopatiaa.
- *neurotransmissio* Kemiallisessa neurotransmissiossa on lukuisia vaiheita (välittäjä-aineen vapautuminen, reseptoriin sitoutuminen), joihin toksiset aineet voivat vaikuttaa. Ehkä parhaiten tunnetaan organofosfaattien aiheuttama asetyylikoliiniesteraasin inhibitioon perustuva asetyylikoliinin metabolian estyminen. Useiden kemikaalien on todettu vaikuttavan näihin prosesseihin in vitro, mutta niiden tarkkaa osuutta aivoissa on ollut vaikea osoittaa. Neurofarmakologiasta kuitenkin tiedetään, että jo pienetkin spesifiset muutokset voivat vaikuttaa huomattavasti hermosolujen toimintaan, joten lievät neurotoksiset vaikutukset voivat tulla tätä kautta. Useat luonnonaineet (bakteeri-, kala- ja käärmeenmyrkyt) vaikuttavat spesifisesti neurotransmissioon, erityisesti ionikanaviin (esim. tetrodotoksiini tukkii Na⁺-kanavat) ja ovat äärimmäisen myrkyllisiä. Glutamaatti on keskeinen

hermon välittäjäaine solukuolemista (iskemia, kouristukset). Se avaa postsynaptisen solun glutamaatista riippuvaisia ionikanavia (Ca^{2+} , Cl^-), ioneja kertyy ylimäärin soluun, solu turpoaa ja kuolee.

Neurotoksisuuden mekanismeja solutasolla ei vielä tunneta kuin muutamasta aineesta. Luultavasti niitä on jokaisella aineella useita. Koska monet solutoiminnot vaativat jatkuvasti energiaa (ionipumput, proteiinien fosforylaatio), mitokondrioiden energiantuotannon häiriintyminen (oksidatiivisen entsyymikoneiston pysähtyminen, ATP:n romahtaminen) lienee yksi tärkeä mekanismi. Proteiinisynteesin esto, solunsisäisen signaalinsiirron ja ionitasapainon häiriöt ja lipidiperoksidaation aiheuttamat membraanivauriot ovat muita tärkeitä mekanismeja.

Kliinisesti neurotoksisuus näkyy hyvin moninaisina oireina, jotka voivat olla sensorisia (esim. näkö-, kuulo-, tuntovauriot), motorisia (esim. halvaukset, ataksia), integraatio toimintoihin kohdistuvia (esim. muistin ja oppimisen häiriöt) tai psyykkisiä ja emotionaalisia (esim. ärtyisyys, psykoosit). Hermoston kompensatiokyky on melko suuri, joten selvistä morfologisista tai biokemiallisista vaurioista ei aina seuraa toiminnan muutosta (etenkään jos vaurio kehittyy hitaasti), ennen kuin reservikapasiteetti on kulutettu loppuun. Toisaalta toiminnan muutoksia (esim. ataksiaa, emotionaalisia muutoksia) saattaa ilmetä, vaikka havaittavia morfologisia tai biokemiallisia muutoksia ei olisikaan. Kehittyvään keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset ovat usein pysyviä, koska vauriot ovat rakenteellisia (estynyt hermosolujen migraatio). Kehittyvä hermosto onkin herkintä neurotoksisille vaikutuksille. Sikiöaikainen altistus saattaa aiheuttaa lapsessa pysyviä muutoksia, vaikka annokset eivät olisikaan vielä kovin toksisia äidille.

Neurotoksiset aineet ovat aiheuttaneet lukuisia joukkomyrkytyksiä (metyylielohopea kalan kautta Minamatassa ja viljanpeittäusaineena leipäjauhoissa Irakissa, aniliinilla denaturoitu ruokaöljy Espanjassa). Ympäristöperäisillä neurotoksisilla aineilla epäillään olevan osuutta myös eräisiin hyvin yleisiin tauteihin, kuten Alzheimerin tai Parkinsonin tautiin, mutta lopullinen näyttö tästä puuttuu.

- *kliininen ilmeneminen*

Maksatoksisuus

Maksa altistuu toksisille aineille keskimääräistä enemmän, koska ruoansulatuskanavasta imeytyvät aineet tulevat konsentroituneina suoraan porttilaskimon kautta maksaan. Vierainemetabolialla on vilkkaainta maksassa, ja lähes poikkeuksetta vakavat maksavauriot ovat aineesta syntyvän metaboliitin tai reaktiivisen välituotteen aiheuttamia. Tällaisen metaboliitin osuus voi olla häviävän pieni aineen kokonaismetaboliassa (esim. 4-en-valproaatti valproaatilla). Lisäksi aineen erityksen sappeen voi saturoitua ja sen seurauksena pitoisuus

- *suora maksavaurio*

maksasoluissa kasvaa suhteettomasti (furosemidin maksatoksisuus). Koska metaboliitit ovat toksisuuden kannalta keskeisiä, interaktiot (metabolian induktio, inhibitio) voivat vaikuttaa huomattavasti toksisuuteen. Haitalliset vaikutukset voivat kohdistua maksaan suoraan tai syntyä yliherkkyyden vuoksi. Tyypillinen suora maksamyrky on hiilitetrakloridi. Samaan ryhmään kuuluu monia muita työympäristön liuottimia ja muita aineita, myös muutama lääkeaine (esim. kloroformi, bromobentseeni, etanoli, aflatoksiini, fosfori, tetrasykliini, parasetamoli ja valproaatti). Syntyvä vaurio voi olla rasvan kertyminen soluihin (rasvamaksa), solukuolema (apoptoosi, nekroosi, tietoruutu L7), sappiteiden vauriot ja sapenkulun esto (kolestaasi), yhdessä tai erikseen. Vaurio tulee kaikille yksilöille ja myös koe-eläimille, ja vaurioituminen alkaa usein jo muutamien minuuttien kuluttua altistuksesta. Vaurion paikka maksassa on ainekohtainen. Sentrilobulaarinen alue on herkintä metabolisen aktivaation vaativille aineille, koska sytokromi P450-aktiivisuus on siellä suurin.

- *mekanismi*

Suoran toksisen maksavaurion mekanismit ovat osittain selvittämättä, vaikka niistä on kokeellista tietoa runsaasti. Ensimmäinen hiilitetrakloridin annon jälkeen todettava muutos on lipidiperoksidation lisääntyminen (noin 5 minuutissa). Sitä seuraa proteiinisynteesin ja sytokromi P450:n aktiivisuuden väheneminen sekä solunsisäisen vapaan Ca^{2+} :n pitoisuuden kasvu endoplasmisen verkoston vaurion vuoksi (30 minuutissa). Lipidit kertyvät maksasoluun (1–3 tunnissa), koska niiden erityis solusta verenkiertoon pysähtyminen, ilmeisesti lipoproteiinikantajaproteiinin synteesin estyessä. Samalla plasman lipidipitoisuus pienenee. Näin syntyy rasvamaksa. Liittyvätkö kaikki tapahtumat maksavaurion syntyyn, ei ole selvää. Hiilitetrakloridista syntyy reaktiivisia välituotteita, jotka pystyvät sitoutumaan kovalenttisesti proteiineihin ja käynnistämään lipidiperoksidation. Nekroottiseen solukuolemaan liittyy aina tulehdus, mikä pahentaa vauriota. Aktivoituneista tulehdussoluista pääsee vapautumaan kudosta tuhoavia proteaaseja ja haitallisia reaktiivisia happiradikaaleja, jotka tuhoavat myös viereisiä soluja.

Isoniatsidi ja halotaani aiheuttavat lieviä suoria maksamuutoksia 10–20 %:lle käyttäjistä ja hyvin vakavia maksavaurioita yliherkkyyden takia, tavallisesti useamman altistumiskerran jälkeen (halotaanilla jopa 1:3 700 potilaasta). Koska solut pystyvät puolustautumaan reaktiivisia metaboliitteja vastaan jossain määrin, suora maksavaurio syntyy vasta tietyn kynnyspitoisuuden jälkeen.

- *yliherkkyysmaksavaurio*

- *kolestaattinen maksavaurio*

Yliherkkyyteen liittyvän maksavaurion yhteydessä tavataan usein muitakin allergisia reaktioita. Vaurioita ei kyetä toistamaan koe-eläimissä, suhde annokseen ja aikaan on vaihteleva, ja vaurio tulee vain pienelle osalle väestöstä. Myös histologinen kuva on vaihteleva, mutta usein siihen liittyy kolestaasi. Sapen kulku estyy joko sapen viskositeetin lisääntymisen tai sappiteiden vaurioitumisen ja turpoamisen vaikutuksesta. Sapen kulun pysähtyessä sappihapot konsentroituvat ja ilmeisesti vaurioittavat jossain määrin suoraan sappiteitä. Tämän kolestaattisen maksavaurion voivat aiheuttaa useat lääke-

APOPTOOSI

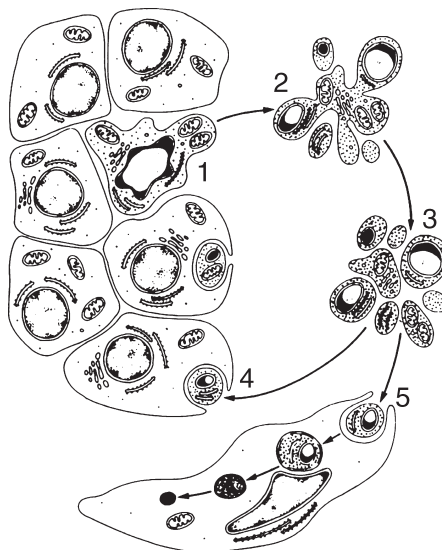
Vaurioitunut solu voi tuhoutua apoptoosin (ohjelmoitunut solukuolema) tai nekroosin kautta. Nekroosia esiintyy vasta toksisten aineiden suurten annosten vaikutuksesta. Apoptoosi ja nekroosi poikkevat toisistaan solussa näkyviltä muutoksiltaan, mekanismeiltaan ja myös seuraamuksiltaan.

Nekroosiin joutuva solu ja sen sisärakenteet (mitokondriot, endoplasmaattiset kalvot) turpoavat ennen solun hajoamista ja solun sisältö vapautuu ympärivään kudokseen. Käynnistyy tulehdusreaktio, joka pahentaa vauriota. Useita soluja kuolee samanaikaisesti ja syntyy pitkään näkyvä arpikudos. Solutason mekanismeja on lukuisia, ja niistä solukalvon vauriot, soluhengityksen pysähtyminen ja ATP:n puute lienevät pahimpia.

Apoptoosi on fysiologinen, jokaisen solun geeneihin ohjelmoitunut nopea (30–60 min) ja hallittu tapahtuma. Se vaatii energiaa (ATP) ja edellyttää uutta RNA- ja proteiinisynteesiä. Apoptoosin avulla elimistö hävittää normaalit tarpeettomat solut (tavanomainen solukierto, kudosten muovautuminen sikiökaudella, ”käytettyjen” immuunijärjestelmän solujen tuhoutuminen), mutta myös solut, jotka eivät näytä elinkelpoisilta.

Solu, jossa apoptoosi on käynnistynyt, menettää aluksi kontaktin ympäröiviin soluihin (Kuva A, vaihe 1). Solu kutistuu, kromatiini pakkautuu tiiviisti tumakalvoa vasten ja soluseinä muuttuu poimuiseksi. Endonukleaasientsyymi pilkkoo DNA:n 180–200 emäsparin kerrannaisiin pätkiin (ns. DNA-portaat) ja soluseinämän pöimut kuroutuvat erilleen (2). Solu pilkkoutuu solukalvon ympäröimiksi pieniksi rakkuloiksi (apoptotic bodies) (3). Lopulta muut ympäröivät solut (4) ja makrofagit (5) nielevät rakkulat sisäänsä ja tuhoavat ne. Tulehdusreaktio ei käynnisty eikä kudokseen jää pysyviä jälkiä.

Apoptoosin voivat käynnistää useat eri mekanismit, mutta solun hajoamisen mekanismit ovat aina samat. Esimerkiksi kasvutekijöiden puute (sikiönkehitys), solukalvossa olevien kuolemareseptorien aktivoituminen (CD95, TNFR1 immunologisissa soluissa) tai mito-



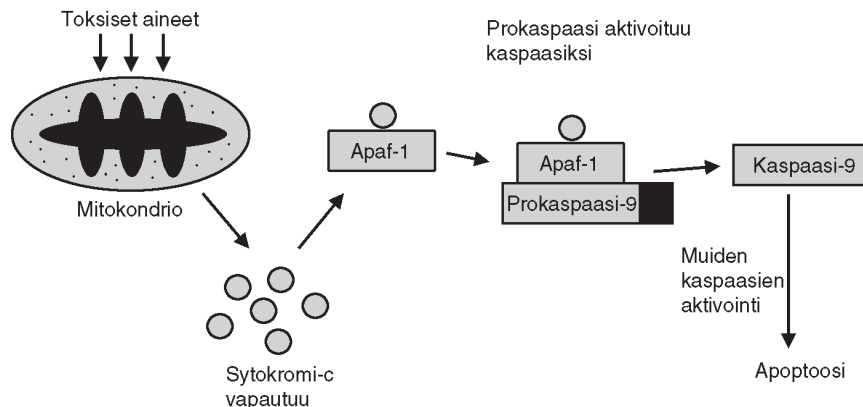
Kuva A. Apoptoosin vuoksi hajoavan solun vaiheet.

kondriovaurio käynnistävät sen. Apoptoosin solunsisäinen säätely tunnetaan vasta osittain ja siinä on kudokohtaisia eroja. Monet onkogeenit tehostavat (*c-myc*, *p53*) tai estävät (*bcl-2*) sitä. Mitokondriosta irtoava hengitysketjun entsyymi sytokromi-c on yksi apoptoosin käynnistävä signaali (Kuva B). Solun hajotustyön tekevät proteaasientsyymit, kaspasit. Ne toimivat ketjussa pilkkoen toisiaan aktiiviseen muotoon esias-teistaan ja muita apoptoosia sääteleviä proteiineja.

Apoptoosin merkitys toksikologiassa on vasta avautumassa. Apoptoosi esimerkiksi tuhoaa mutaatioita sisältäviä soluja kaikissa syövän kehitysvaiheissa ja pyrkii siten estämään syövän syntyä.

Hannu Komulainen

Kuva B. Apoptoosin käynnistyminen mitokondrioiden vaurion seurauksena.



o *massiivinen maksavaurio*

aineet, kuten klooripromatsiini ja muut fentiatsiinin johdokset, tri-sykliset masennuslääkkeet, monet steroidihormonit, diureetit ja sulfonamidit. Toinen yliherkkyyden aiheuttaman maksavaurion tyyppi on massiivinen virushepatiitin kaltainen reaktio ja maksanekroosi. Tätä aiheuttaa mm. isoniatsidi, mutta harvinaisena sivuvaikutuksenaan useat muutkin lääkeaineet.

Koska yliherkkyyden aiheuttamaa maksavauriota on vaikea tutkia eläinkokein, sen patogeneesiä ei tunneta. Luultavasti allergeeninen aine muodostaa sappiteiden proteiinien kanssa addukteja, jotka toimivat hapteneina ja käynnistävät allergisen reaktion.

• *kirroosi*

Riippumatta maksavaurion luonteesta krooninen altistuminen maksatoksiksille aineille aiheuttaa kirroosia. Tämä on seurausta maksasolujen tuhoutumisesta ja vähittäisestä korvautumisesta sidekudoksella. Ylivoimaisesti tärkein kirroosia aiheuttava maksamyrkky on etyylialkoholi.

Maksassa todetaan myös syöpää (aflatoksiini, vinyylkloridi). Hyvin monet yhdisteet (klofibraatti, ftalaatit, trikloorietikkahappo) aiheuttavat peroksisomien lisääntymistä (proliferaatiota) ja ilmeisesti siihen liittyen maksasyöpää koe-eläimissä. Näitä muutoksia ei ole kuitenkaan todettu ihmisissä, eikä peroksisomien lisääntymistä aiheuttavia aineita pidetä maksasyöpää aiheuttavina ihmisille.

Maksatoksisuus heijastuu herkästi veren kliiniskemiallisiin parametreihin. Suurentuneet γ -GT- ASAT- ja ALAT-arvot viittaavat maksavaurioon ja lisääntynyt bilirubiini kolestaasiin.

Munuaistoksisuus

• *herkkyys toksisuudelle*

Munuainen on useista syistä hyvin herkkä toksisten aineiden vaikutuksille. Sen verenkierto on suuri (25 % minuuttivolyyminä), joten elimistöön tulevat aineet pääsevät sinne tehokkaasti. Munuainen tarvitsee runsaasti energiaa, joten energiantuotantoa häiritsevät aineet vaikuttavat herkästi, samoin verenkierron heikkeneminen esim. verenpaineen laskun takia. Glomeruluksessa suodattunut primaarivirtsä väkevöityy tubuluksessa (noin 125 ml:sta noin 1 ml:aan minuutissa), ja ellei suodattunut vierasaine imeydy elimistöön takaisin, sen pitoisuus suurenee yli 100-kertaiseksi (aineen erittyessä aktiivisesti suuremmaksikin) plasmassa olevaan pitoisuuteen verrattuna. Etenkin proksimaalisen tubuluksen soluissa on myös aktiivisesta kuljetuksesta huolehtivia pumppumekanismeja, jotka saattavat väkevöidä vieraita aineita solun sisään. Niinpä suhteellisen vähänkin myrkylliset aineet voivat epäspesifisesti aiheuttaa munuaisten soluissa häiriöitä.

• *tubulusvaurio*

Myös munuaisten vierasainemetabolia on vilkkainta proksimaalissa tubuluksissa. Niinpä useimmiten munuaisten herkkä osa on juuri proksimaalinen tubulus. Sen vaurioituessa mm. glukoosia ja aminohappoja pääsee virtsaan ja syntyy polyuriaa. Vaikeassa myrkytyk-

7. Elintoksikologian perusteita

sessä solut kuolevat, ja tällöin tubuluksiin kertyy proteiinia ja kuolleita soluja ja kehittyy anuria. Usein myrkytykseen liittyy suoran soluvaurion ohella verisuonten supistuminen, josta seuraa hapenpuute ja sekundaarinen soluvaurio. Vaurio voi kohdistua myös Henlen linkoon (fenasetiini), distaaliin tubuluksiin (sisplatiini) tai koko munuaistiehyestöön (amfoterisiini). Myös munuaiskeräsen suodatuskyky voi heikentyä, jolloin kokonaisia proteiineja pääsee virtsaan.

Munuaiset pystyvät kompensoimaan syntyneitä vaurioita varsin hyvin. Toiminnalliset muutokset paljastuvat vasta, kun varakapasiteetti on kulutettu loppuun. Munuaisten toiminnan vaje voi olla välitöntä (suuret kerta-annokset) tai kroonista (esim. ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden jatkuva käyttö). Välittömät vaikutukset ovat useimmiten ohimeneviä, mutta krooninen vajaatoiminta jää pysyväksi.

Tyypillisiä munuaismyrkyjiä ovat raskasmetallit (mm. elohopea ja kadmium), eräät halogenoituneet hiilivedyt (kloroformi, trikloorietyleeni) sekä useat lääkkeet (aminoglykosidiantibiootit, siklosporiini). Raskasmetallit sitoutuvat entsyymien -SH-ryhmiin ja aiheuttavat etenkin oksidatiivisen metabolian häiriöitä. Hiilivedyistä syntyy aktiivisia metaboliitteja. Metaboliaketju voi alkaa jo maksassa ja lopullinen toksinen metaboliitti syntyy vasta munuaisissa (haloalkaanit ja -alkeenit kuten trikloorietyleeni).

Ei-steroidiset kipulääkkeet aiheuttavat verisuonten supistumisen estämällä prostaglandiinisynteesiä. Tämä johtaa iskemiaan ja kudoksen nekroosiin. Pitkäaikainen käyttö suurin annoksin aiheuttaa papillanekroosia. Antibiootit, kuten aminoglykosidit ja kefalosporiinit, kertyvät proksimaalisten tubulusten soluihin hyvin suurina pitoisuuksina. Aminoglykosidit estävät useita fosfolipaaseja ja ilmeisesti muuttavat membraanien fosfolipidikoostumusta. Kefalosporiinit lisäävät lipidiperoksidaatiota. Kummankin aineryhmän solun kannalta kriittinen vaikutus kohdistuu ilmeisesti mitokondrioihin.

Munuaisperäinen syöpä on varsin harvinainen. Epidemiologisten tutkimusten mukaan klooratun juomaveden pitkäaikainen käyttö lisää virtsarakko- ja munuaissyöpäriskiä.

- *kompenzaatio*

- *aineita ja mekanismeja*

Vereen ja verta muodostaviin kudoksiin kohdistuva toksisuus

Verisolujen määrään kohdistuvat vaikutukset

Luuytimen soluihin kohdistuva toksisuus ja sen vaikutukset veren solumääriin (tavallisimmin granulositytopenia, trombositytopenia tai pansytopenia) voivat johtua suorista toksisista vaikutuksista tai syntyä yliherkkyyden pohjalta. Riittävän suuret määrät alkyloivia aineita

ta, antimetaboliitteja tai bentseeniä aiheuttavat niin vakavan suoran soluvaurion, että kaikkien solujen muodostuminen loppuu ja seuraa aplastinen anemia. Syynä on yleensä joko aineen itsensä (esim. alkyloiva aine) tai syntyvän reaktiivisen metaboliitin (esim. bentseenin parabentsokinoni) sitoutuminen kovalenttisisidoksella DNA-molekyyliin. Joissakin tapauksissa mukana voi olla immunologisia mekanismeja (kloramfenikoli, kulta). Useimmiten luuydin toipuu suorasta soluvauriosta, kun altistus päättyy. Yliherkkyyden vuoksi syntyvässä vauriossa elimistössä syntyy vasta-aineita joko itse ainetta kohtaan (penisilliini, kefalosporiinit) tai aine toimii esimerkiksi verisoluun sitoutuneena haptteenina. Syntyvät vasta-aineet hajottavat solun sitoutuessaan antigeeniin.

- *granulosytopenia* Spesifisistä soluvaurioista vakavin on agranulosytoosi, joka yleensä seuraa luuydinvaurioita (klooripromatsiini), mutta harvinaisissa tapauksissa se johtuu solujen perifeerisestä tuhoutumisesta yliherkkyyden vuoksi (sulfapyridiini, levamisoli). Luuydintoksisuuden muotona voidaan pitää myös akuuttia myelooista leukemiaa, jota aiheuttavat mm. bentseeni, fenyylibutatsoni ja alkyloivat syöpälääkkeet sekundaarivaikutuksenaan. Trombosytopenia voi olla osa yleistä luuydinsuppressiota (esim. syöpälääkkeet) tai syntyä autoimmunimekanismilla (kinidiini, kulta), jolloin perifeeriset trombosyytit tuhoutuvat normaalia nopeammin.
- *leukemia*
- *trombosytopenia*
- *anemia* Punasolujen määrä voi vähentyä paitsi muodostuksen vähentymisen takia (toksinen tai allerginen aplastinen anemia, foolihappoantagonistien aiheuttama megaloblastinen anemia), myös hemolyysin takia. Hemolyysin taustalla voi olla suora pinta-aktiivinen (esim. saponiinit) tai oksidatiivinen vaikutus, geneettisestä glukosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutteesta johtuva hemolyysi (primakiini) tai yliherkkyyteen perustuva reaktio (esim. metyyliidopa, asetaniididi).

Hapenkuljetuskykyyn liittyvä toksisuus

- *häkä* Hemoglobiinin hapensitomiskyky voi muuttua joko kilpailevan sitoutuvan aineen takia tai hemoglobiinin rakenteen muuttuessa. Tyypillisin esimerkki kilpailutilanteesta on häkämyrkytys. Hiilimonoksidi sitoutuu hemoglobiiniin 245 kertaa tehokkaammin kuin happi. Siksi pienetkin hiilimonoksidipitoisuudet syrjäyttävät suuren määrän happea. Hiilimonoksidin sitoutuminen on täysin ohimenevä, eikä aine sinänsä aiheuta vaurioita. Toksisuus siis johtuu hapenpuutteesta.
- *nitriitit* Tyypillinen esimerkki hemoglobiinin rakenteen muuttumisesta on methemoglobinemia. Mm. nitriitti aiheuttaa kaksiarvoisen raudan hapettumisen kolmiarvoiseksi, ja tällöin hemoglobiini muuttuu methemoglobiiniksi, joka ei kykene sitomaan happea. Punasolujen oman suhteellisen vähäisen pelkistyskyvyn ohella metyleenisini kykenee pelkistämään methemoglobiinia takaisin hemoglobiiniksi. Vastasyn-

tyneet lapset ovat erityisen herkkiä methemoglobinemialle.

Hapenpuute – tai oikeammin kyvyttömyys käyttää happea – voi seurata myös hengitysentsyymien toiminnan estyessä. Tällä tavalla vaikuttavat syanidi ja rikkivety. Molemmat estävät elektronien siirron sytokromientsyymiketjussa. Myös hiilimonoksidin vaikutuksista osa perustuu hengitysketjun hemiä sisältävien sytokromientsyymien estoon.

- *syanidit, rikkivety*

Hengityselimiin kohdistuva toksisuus

Hengityselimistö on toksikologiassa keskeinen lähinnä vieraiden aineiden reittinä elimistöön (luku 4), mutta eräät toksiset vaikutukset kohdistuvat suoranaisesti itse hengityselimiin. Myös systeeminen altistuminen voi aiheuttaa muutoksia. Keuhkoperfuusio on 100 % sydämen pumppaamasta verimäärästä, happipitoisuus on suuri ja metabolia on joiltakin osin vilkkaampaa kuin maksassa. Työtoksikologian kannalta hengitystiet on merkittävä altistumisreitti ja ilmansaasteiden kohde-elin. Hengitysteitä suojaavat useat mekanismit, lima, värekarvatoiminta, fagosytoosi ja immunologiset mekanismit, mutta ne eivät pysty estämään haitallisia vaikutuksia. Hyvää tarkoittavat immunologiset vasteet paljastuvat usein kiusallisena allergiana (hengitysteiden supistus, astma). Suorat ärsyttävät vaikutukset hengityselinten limakalvoihin ovat tavallisimpia (rikkidioksidi, typen oksidit, aldehydit kuten formaldehydi, otsoni, kadmiumhuuru). Ne johtavat hengitysteiden supistumiseen ja lisääntyneeseen limaneritykseen ja limakalvojen turvotukseen. Muita haitallisia vaikutuksia ovat värekarvatoiminnan hidastuminen, mikrobien fagosytoosin väheneminen, tulehdusreaktiot, kudosten hyperreaktiivisuus endogeenisille aineille ja soluvauriot. Pitkäaikainen ärsytys hengitysteissä aiheuttaa sidekudoksen muodostumista ja lopputuloksena fibroosia (kvartsipölyn tai asbestin aiheuttama pölykeuhko eli pneumokonioosi).

- *ärsytys*

Systeemisesti hengityselimiä vaurioittavat mm. keuhkoihin aktiivisesti kertyvä kasvintorjunta-aine parakvatti ja monet syöpälääkkeet (bleomysiini, mitomysiini, karmustiini). Reaktiivisilla happiradiikaaleilla epäillään olevan yhteys näiden aineiden toksisuuteen.

Allergiaan johtava altistus kohdistuu suoraan keuhkoihin (esim. orgaanisen pölyn aiheuttama maanviljelijän homepölykeuhko, itiöt), mutta myös systeemisen allergian (esim. penisilliinianafylaksia) monet oireet ilmenevät astmaattisina oireina. Hitaasta allergisesta reaktiosta on esimerkkinä nitrofurantoiinista aiheutuva keuhkojen eosinofiilinen infiltraatio.

- *allergia*

Kliinisesti hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset ilmenevät lisääntyneinä hengitystieperäisinä infektioina (flunssa, keuhkoputken tulehdukset), astman pahenemisena, emfyseemana (ilmapöhö), kroonisena bronkiittina (tulehdus, krooninen yskä) ja keuhkosyö-

pänä. Keuhkosityöpä oli pitkään miesten yleisin syöpä. Tupakansavu on ylivoimaisesti sen yleisin aiheuttaja, mutta esimerkiksi monet metallit aiheuttavat myös keuhkosityöpää (kromi, nikkeli, arseeni). Myös asbesti on tunnettu keuhkosityövän aiheuttaja (keuhkopussin mesotelioma).

Lisääntymiskykyyn kohdistuva toksisuus

Lisääntymiskykyä säätelee herkkä ja monimutkainen järjestelmä (hormonit, autonominen hermosto), joka on altis toksisille vaikutuksille. Muita altistavia tekijöitä ovat vilkas solujen jakaantuminen siittiönkehityksessä, kivesten huonohko perfuusio ja muista kudoksista osittain poikkeava energiantuotanto (laktaatti energianlähteenä). Munasolujen esiasteet ovat alttiina vaurioille heti syntymästä saakka. Hyvin monen kemikaalin (torjunta-aineet, raskasmetallit) ja myös lääkeaineen on todettu vaikuttavan haitallisesti koe-eläinten lisääntymiskykyyn, mutta vain harvojen aineiden haitoista on selvä näyttö ihmisestä, osittain ilmeisesti tutkimusmenetelmien puutteisiin liittyvistä syistä.

Lisääntymiskyky voi vaurioitua useilla mekanismeilla, esim. kemikaalien suorista vaikutuksista sukusoluihin tai niitä muodostaviin solukkoihin, hormonitasapainon häiriöistä joko sukurauhasissa tai hypothalamus-hypofyysitasolla tai vaikutuksista toissijaisesti sukupuolielimiin, kuten eturauhasen tai vesicula seminalisten eritystoimintaan. Seurauksena voivat miehillä olla genotoksiset muutokset siittiöissä, sperman laadun heikkeneminen (vähäinen siittiöiden määrä, epänormaalit siittiöt) ja potenssihäiriöt, naisilla taas kuukautiskierronhäiriöt ja hedelmättömyys. Parhaiten tunnetaan alkyloivien syöpälääkkeiden (syklofosfamidi, klorambusiili, busulfaani) vaikutukset, koska niitä joudutaan käyttämään kaikenikäisten potilaiden hoidossa. Vaikutukset vaihtelevat potilaan iän, käyttävän annoksen ja hoidon keston mukaan. Alkyloivat aineet estävät ohimenevästi munarakkulan (follikkelin) kehittymistä tytöillä, mutta aikuisiässä annettuna ne saattavat tuhota munasolut ja aiheuttaa pysyvän steriliiteetin ja ennenaikaiset vaihdevuodet. Myös ionisoiva säteily ja vinka-alkaloidit voivat tuhota munasolut. Miehillä siittiöiden muodostus estyy tai vähenee ja sperman laatu heikkenee. Vaikeat genotoksiset vauriot johtavat väistämättä raskauden keskeytymiseen. Periaatteessa sukusoluihin kohdistuva geneettinen vaurio periytyy, mutta tästä ei ole toistaiseksi luotettavaa näyttöä kemiallisten aineiden osalta.

Länsimaisten miesten spermassa siittiöiden lukumäärän on väitetty vähentyneen 1940-luvulta lähtien. Ilmiön syytä ja seurauksia ei vielä tiedetä. Syyksi on epäilty elämäntapatekijöitä ja ympäristömyrkkyyä.

Muut elimet

Ihoon kohdistuvat toksiset vaikutukset ovat useimmiten suoria, kuten ihoärsytys ja syövytys (hapot, emäkset), mutta myös allergiset reaktiot ovat tavallisia (nikkelin aiheuttama allerginen kosketusihottuma). Ihoärsytyksenä ilmenevä fototoksisuus johtuu ultraviolettivalon ja aineen (tetrasykliini, PAH) reaktiosta, jonka seurauksena syntyy reaktiivisia happiradikaaleja tai johdoksia. Dioksiini-supermyrkyn näkyvin vaikutus ihmisessä on akne.

- *iho*

Silmään kohdistuvista haitoista suurin osa on limakalvoärsytystä (silmien kirvely, aldehydit), mutta uloinna olevaan sarveiskalvoon voi myös tulla haavaumia (hapot, emäkset). Sarveiskalvon läpi pääsevät aineet voivat aiheuttaa tulehduksia silmässä (iriitti). Silmään voi kohdistua harvinaisena myös systeemistä toksisuutta (metanolin ja klorokiinin aiheuttama verkkokalvon vaurio).

- *silmä*

Kemialliset aineet saattavat aktivoita (yliherkkyysoireet, autoimmuunitaudit) tai heikentää immuunijärjestelmää (immunosuppressio). Herkkyys on hyvin yksilöllistä. Yliherkkyysoireet näkyvät useimmiten allergiana (esim. penisilliini). Harvinaisempi kemikaalien aiheuttama autoimmuunivaste kehittyy jotain elimistön omaa proteiinia kohtaan (punasoluja hajottavat vasta-aineet metyyli-dopalääkityksessä). Immunosuppressio altistaa toistuvasti infektioille. Se saattaa edistää myös syövän kehittymistä. Useat aineet ovat immunosuppressiivisia koe-eläimissä (TCDD, lyijy, bentso[a]pyreeni), mutta vaikutuksia ihmisissä on todettu harvoin vähäisen altistumistason vuoksi. Alkyloivat syöpälääkkeet ovat immunosuppressiivisia.

- *immunotoksisuus*

Hannu Komulainen ja Jouko Tuomisto

