

Chương IV
CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐỘC TÍNH

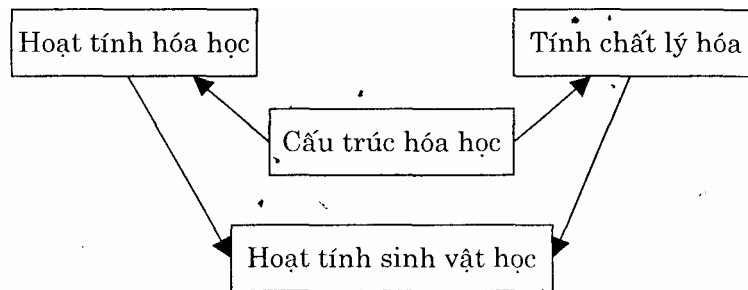
4.1. BẢN CHẤT HÓA HỌC VÀ BẢN CHẤT LÝ HÓA CỦA CHÚNG

Bản chất hóa chất và các đặc tính lý hóa của chúng sẽ xác định mức độ các hoạt tính sinh học. Các khí rất dễ dàng bị hấp thụ thông qua hệ thống hô hấp, đặc biệt là thông qua phổi để đi vào máu và các phản ứng của cơ thể đối với các chất khí này thường là phản ứng cục bộ (như đối với ôzôn) hay hệ thống (như đốt với các chất khí dùng gây mê). Hơi nước và các hạt bụi lỏng cũng có thể dễ dàng được hấp thụ từ hệ thống khí quản. Chúng có thể kết hợp với nước trong hệ thống khí quản và tạo ra những nguyên vật liệu cho phản ứng và gây nên những tổn thương cục bộ, như hơi formaldehyde, lưu huỳnh đi-ôxyt, ôxyt nitơ. Các hạt bụi có thể di chuyển đến phế nang và hạn chế sự trao đổi khí ở đây. Những hạt này bao gồm cả cacbon và silicat. Các hóa chất và ngay cả các vi sinh vật cũng có thể được hấp thụ vào các hạt bụi rồi đi vào cơ thể và gây ra những phản ứng mang tính cục bộ hay mang tính hệ thống. Các protein bị chuyển hóa trong hệ thống tiêu hóa và thông thường chúng mất hết hoạt tính.

Có nhiều yếu tố quyết định tác hại của các độc chất đối với cơ thể:

Cấu trúc hóa học

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 quy luật hoạt động các chất hóa học dựa vào cấu trúc hóa học:

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

pental (5C) độc hơn bu tan (4C)

Butylic (4C) độc hơn etylic (2C)

+ Trong những hợp chất có cùng số nguyên tố, 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 Carbon (CO) độc hơn carbonic (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:

Tetraclorucarbon (CCl_4) độc hơn Chlorofoc (CHCl_3)

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

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

Tính chất lý học của độc chất được đặc trưng bằng nhiệt độ sôi độ bay hơi, độ hoà tan, khả năng hấp phụ...

- Nhiệt độ sôi xác định các hàng số lý học khác như tính bay hơi và tốc độ bay hơi. Các chất bay hơi cao tạo ra nồng độ cao trong không khí.

- Các chất có tính bay hơi cao có khả năng tạo ra trong không khí của nơi làm việc một nồng độ cao. Mặt khác các chất có tính bay hơi cao sẽ làm tăng tỷ trọng không khí lên.
- Tính hòa tan: Các tính chất lý hóa kể cả dạng của hóa chất (chất bột, chất lỏng, chất khí) và độ hòa tan trong mỡ sẽ xác định tốc độ và cường độ vận chuyển hóa chất qua màng tế bào cũng như nồng độ hóa chất tại cơ quan tiếp nhận. Độc chất càng dễ hòa tan trong nước, trong dịch thể và mỡ thì càng độc. Các chất càng dễ tan trong mỡ thì độc tính cho hệ thần kinh càng cao. Các hóa chất tan được trong mỡ có thể dễ dàng đi qua màng tế bào hơn các hóa chất tan được trong nước. Độ hòa tan trong mỡ được biểu thị bằng hệ số Oerton Mayer là tỷ số giữa độ hòa tan của một chất trong mỡ so với nước. Ví dụ: Benzen có hệ số là 300 độc hơn rượu etylic có hệ số 2,5.

Mức độ lớn hóa cũng làm ảnh hưởng đến di chuyển của hóa chất. Sự lắng đọng sinh học cũng phụ thuộc vào những tính chất này. Sự lắng đọng sinh học ở đây bao gồm cả hấp thụ, phân bố, chuyển hóa sinh học, đào thải và cơ cấu tĩnh động học của những quá trình này. Trong quá trình chuyển hóa sinh học, cơ thể thường chuyển hóa các hợp chất tan trong mỡ sang một dạng khác để đào thải và ít hoạt tính hơn dưới dạng hóa chất tan được trong nước.

- Khả năng hấp phụ là khả năng tập trung những chất ở dạng khí, bụi, hơi trên bề mặt một chất rắn. Mức độ hấp phụ tùy thuộc vào khả năng hấp phụ của vật liệu xây dựng, nhiệt độ không khí, nồng độ độc chất và thời gian tiếp xúc.

Tác dụng phối hợp của độc chất

Trong thực tế khi có nhiều độc chất cùng tồn tại thì tính độc sẽ thay đổi, có thể tăng cường và cũng có thể tiêu giảm độ độc.

4. 2. ĐIỀU KIỆN TIẾP XÚC

Ngoài bản chất của hóa chất và các đặc tính lý hóa của

chúng, phản ứng đối với một hóa chất thường bị ảnh hưởng bởi điều kiện tiếp xúc bao gồm liều lượng hay nồng độ, dòng tiếp xúc và thời gian tiếp xúc. Liều lượng có thể tiếp nhận được về phương diện sinh học của tác nhân, nồng độ tại cơ quan tiếp nhận sẽ xác định cường độ phản ứng. Có thể nói "liều lượng làm các chất trở thành độc chất". Đường tiếp xúc cũng là một yếu tố đáng kể ảnh hưởng đến phản ứng. Ví dụ động vật tiếp xúc với methylene chloride qua đường hô hấp sẽ bị ung thư, nhưng các động vật cũng tiếp xúc với hóa chất này qua con đường tiêu hóa thì không bị. Tiếp xúc trong một thời gian ngắn thường chỉ bị những tác động gây hại mang tính có thể phục hồi được, nhưng nếu tiếp xúc trong một thời gian dài sẽ bị những tác hại không thể phục hồi được. Ví dụ tiếp xúc với rượu trong một thời gian ngắn có thể làm cho gan không thể lọc nổi mỡ trong một thời gian nhất định, nhưng nếu tiếp xúc trong một thời gian dài thì sẽ dẫn đến bệnh xơ gan.

Phản ứng đối với một hóa chất có thể được xác định bởi độ lớn của mối liên kết với cơ quan tiếp nhận, đó là số lượng các cơ quan tiếp nhận riêng biệt được hóa chất chiếm giữ và thời gian tương tác giữa hóa chất - cơ quan tiếp nhận. Đó là hàm số của bản chất mối liên kết hóa học (hydrogen hay Van der Waals) và nồng độ hóa chất tại cơ quan tiếp nhận. Liều lượng hay nồng độ càng lớn thì số cơ quan tiếp nhận tham gia càng nhiều, sự liên kết lâu hơn, phản ứng gây ra lớn hơn và trong một thời gian dài hơn.

Ví dụ, người ta tính toán liều lượng caffeine trong 100 tách cà phê có thể gây chết người; lượng solanine tìm thấy trong 180 kg khoai tây có thể gây chết người. Liều lượng hóa chất được biểu thị như mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc mg/m² diện tích bề mặt cơ thể.

Đường tiếp xúc ảnh hưởng đến phản ứng của hóa chất do chúng sẽ xác định một lượng lớn như thế nào được thâm nhập vào cơ thể. Con đường tiếp xúc thông thường là qua miệng vào đến hệ tiêu hóa, qua da, qua hệ hô hấp. Ví dụ, khi ta tiếp xúc với

nước qua miệng hay qua da, điều này chẳng gây nên một tác động xấu nào, nhưng nếu ta tiếp xúc với nước qua phổi thì điều này có thể làm chết người.

Các vật chất có thể được hấp thụ qua miệng. Một số hóa chất bị phân hủy do các axit có sẵn trong dạ dày, trong khi đó các hóa chất khác lại có thể dễ dàng bị hấp thụ trong dạ dày (ví dụ như rượu). Sự có mặt của thực phẩm (loại và khối lượng thực phẩm) trong hệ tiêu hóa, tồn tại của các bệnh và trạng thái các vi sinh vật cũng gây ảnh hưởng đến hấp thụ.

Các vật chất, nhất là các chất tan trong mớ khí tiếp xúc với một lớp da nguyên lành có thể gây nên những phản ứng có tính chất hệ thống hoặc chỉ gây ra những tác động cục bộ.

Nhưng nếu như da bị xây xước thì các chất rất dễ thấm qua, vào cơ thể vì lúc này barie ngăn cản khuếch tán của vật chất qua da đã bị làm cho kém hiệu quả.

Việc hấp thụ qua hệ thống hô hấp phụ thuộc vào tính chất lý hóa của hóa chất, kể cả kích cỡ hạt (chiều dài và đường kính), tính hoà tan trong nước và phụ thuộc vào tốc độ và độ sâu khi thở. Ví dụ, những người vì nghề nghiệp phải tiếp xúc với gỗ và các dung môi hữu cơ, nikel, các loại dầu bôi trơn, crom có thể sẽ bị mắc bệnh lở loét hay thậm chí ung thư mũi, vì mũi phải lọc các chất này hàng ngày. Các hạt không hòa tan được thì có thể gây hại đến hệ thống hô hấp. Ví dụ các sợi amiăng, các bụi than silic có thể gây lên bệnh viêm xơ phổi và thậm chí amiăng còn gây nên ung thư phổi. Các dạng hạt chất trên có thể bị các hóa chất hay các vi sinh vật bám vào bề mặt.

Các hạt với đường kính ít hơn vài micron không hấp thụ mà được đẩy ra theo hơi thở, các hạt với đường kính nhỏ hơn 7 micron thì tồn tại trong khí quản và phổi, các hạt có đường kính lớn hơn 7 micron các lông mũi chặn lại hay đẩy lại lên mũi theo một cơ chế đặc biệt, quá trình này gọi là quá trình làm sạch, sau đó được chuyển vào cuống họng và bị nuốt vào thực quản. Trong hệ tiêu hóa, các hạt này có thể tương tác với thành ruột và

có thể trực tiếp gây ra tổn thương. Hóa chất hay vi sinh vật bám trên hạt cũng có thể tương tác với thành ruột và gây tổn thương, hoặc làm rối loạn hoạt động bình thường của các vi sinh vật đường ruột, hậu quả gây tổn thương hay thay đổi chức năng của chúng.

Phần nhiều những tiếp xúc với hóa chất ngấy ra đồng thời do nhiều đường, nhưng không phải tất cả các hóa chất đều được hấp thụ qua tất cả mọi đường. Ví dụ các thuốc trừ sâu nhóm lân hữu cơ nhìn chung hấp thụ vào cơ thể qua tất cả các đường và gây độc như nhau không phân biệt về con đường thâm nhập. Uống vitamin D với nồng độ cao có thể gây độc, nhưng nếu tiếp xúc với vitamin D qua da thì không gây nên độc tính nào. Thủy ngân kim loại không độc nếu bị thâm nhập qua tất cả các đường; nếu thâm nhập qua đường thức ăn nó sẽ được thải nguyên vẹn ra ngoài. Song nếu hơi của thủy ngân bị hít vào qua phổi hay tiếp xúc với hơi qua da thì nó sẽ bị hấp thụ và gây nên độc tính rất lớn.

4.3. LOÀI, GIỚI TÍNH, ĐỘ TUỔI VÀ CÁC YẾU TỐ DI TRUYỀN TẠI THỜI ĐIỂM TIẾP XÚC.

Phản ứng đối với một hóa chất mang tính đặc thù riêng về loài. Ví dụ methanol rất độc hại đối với con người và các loài động vật linh trưởng, nó có thể gây mù cho những loài này, nhưng không gây mù cho các loài khác. Chất triorthocresyl phosphate (TOCP) gây bệnh demyelination cho người và cho gà nhưng không gây các bệnh này cho các loài khác. Nitrobenzen gây nên bệnh về máu gọi là methemoglobineme và nó rất độc đối với con người nhưng lại không độc đối với khỉ, chuột hay thỏ. Aflatoxin B₁ có thể gây nên ung thư cho cá hồi. 1,2-dichloroethane gây ung thư phổi chuột nhất nhưng không gây ung thư cho chuột to. Cơ quan nội tạng mà độc chất tác động vào cũng khác nhau đối với những loài khác nhau. Ví dụ, dibutyl nitrosamine gây ung thư gan chuột lớn và cho lợn nhưng lại gây ung thư bàng quang và ung thư thực quản chuột nhất.

Cơ sở của tính đặc thù đối với các loài phụ thuộc nhiều về sự chuyển hóa sinh học, khác nhau về sinh lý (ví dụ: Các loài gặm nhấm không bao giờ nôn, nhưng chó và mèo thì lại nôn rất dễ dàng hay quá trình trao đổi chất, hô hấp của các loài gặm nhấm cao hơn so với người), khác nhau về hệ tiêu hóa giữa các sinh vật.

khác nhau về hình thù (da của chó khác với da người nên chó không bị toát mồ hôi), khác nhau về kích thước, khối lượng hay diện tích bề mặt cơ thể.

Tác động của các hóa chất trong cơ thể người, chỉ được đánh giá khi có đủ các số liệu độc chất học thu được từ các thí nghiệm dựa trên cơ sở động vật. Nói chung, các loài động vật phân loại gần người có thể được coi là loài phù hợp hơn để nghiên cứu độc chất học. Trong một số trường hợp nghiên cứu có thể sử dụng đến các loài động vật mang tính nhạy cảm cao.

Phản ứng đối với hóa chất có thể bị ảnh hưởng bởi độ tuổi của cơ thể tại thời điểm tiếp xúc. Ví dụ, DDT không có tính độc hại tức thời đối với những con chuột mới sinh nhưng chúng sẽ trở nên độc hại hơn rất nhiều đối với những con chuột có tuổi đời lâu hơn; Parathion lại độc hại hơn đối với những con chuột mới sinh hơn là những con chuột có tuổi đời lâu hơn; Boric axít độc với chuột mới sinh hơn là với chuột có tuổi đời lâu hơn...

Cơ sở của những khác biệt trong phản ứng có thể liên quan đến kích thước cơ thể, trọng lượng, bề mặt, thành phần cấu tạo cơ thể, khả năng chuyển hóa sinh học, hay các yếu tố khác chưa được xác định.

Phản ứng với hóa chất còn phụ thuộc nhiều đến giới tính.

Ví dụ, chuột đực nhạy cảm hơn chuột cái gấp 10 lần khi bị tiếp xúc lâu với DDT. Một số các hợp chất photpho hữu cơ độc hơn đối với chuột Phấn cái và chuột cái to trong khi một số hợp chất khác lại độc hơn đối với chuột đực. Do những sự khác nhau về giới tính thường bị mất đi khi bộ phận sinh dục bị cắt bỏ và

những khác nhau này cũng chỉ được thể hiện ở những cá thể trưởng thành, cơ chế hoạt động ở đây là cơ chế hoạt động do hormon điều khiển.

4.4. TÌNH TRẠNG CỦA SINH VẬT TẠI THỜI ĐIỂM TIẾP XÚC

Tình trạng sức khỏe của sinh vật, trong đó tình trạng bệnh tật có thể gây ảnh hưởng trực tiếp đến các phản ứng của hóa chất. Thông thường điều này gây nên những ảnh hưởng xấu đến tồn đọng của hóa chất trong cơ thể sinh vật. Thức ăn có đầy đủ protein và các chất vi lượng (ví dụ như vitamin) có thể bảo vệ cơ thể khỏi độc tính của một số tác nhân. Các loại chuột nhắt và chuột to khi được ăn thức ăn đủ dinh dưỡng nhưng ít về khối lượng, cho thấy có những khối u phát triển trong cơ thể chúng. Thiếu vitamin có thể kéo dài thời gian hoạt động của hóa chất (ví dụ, bệnh thiếu vitamin C kéo dài thời gian hoạt động của pentobarbital).

Khi gan bị bệnh (ví dụ như khi bị tiếp xúc với các hydrocarbon bị halogen hóa) thì phản ứng của gan đối với rượu có thể bị kéo dài hơn do cơ chế chuyển hóa sinh học của rượu trong gan bị thay đổi. Sự tồn tại các bệnh về gan hay phải làm tăng các tác động có hại của các tác nhân gây độc đối với gan và phổi. Sự tồn tại của các bệnh về thận gây ảnh hưởng đến sự đào thải các hóa chất và kéo dài thời gian hoạt động của các hóa chất này trong cơ thể.

4.5. SỰ CÓ MẶT CỦA CÁC HÓA CHẤT TRONG CƠ THỂ SINH VẬT, TRONG MÔI TRƯỜNG VÀ TRONG THỜI GIAN TIẾP XÚC

Công việc đánh giá độc tính của hỗn hợp các loại hóa chất sử dụng trong cuộc sống là việc khó khăn đối với các nhà nghiên cứu độc chất học.

Nhìn chung, một số mối tương tác giữa các hóa chất, như giữa các dược phẩm với nhau, giữa dược phẩm với thực phẩm

(việc hạn chế sử dụng các sản phẩm từ sữa khi đang sử dụng kháng sinh tetracycline do sự liên kết của canxi với tetracycline và tạo thành những hợp chất không tan.) cũng đã được khẳng định. Những nghiên cứu cần thực hiện để thiết lập nội quy, hướng dẫn sử dụng hóa chất một cách an toàn... đã và đang được thực hiện.

Các ví dụ về môi tương tác trong độc chất học như: tăng độc tính của carbon tetrachloride do phenobarbital, tăng các phản ứng của phổi đối với các tác nhân gây ung thư do việc hút thuốc, hít các khí tiềm năng gây ung thư.

Tương tác có thể được phân ra: dạng *tương tác hoá học* và *tương tác sinh học*. Tương tác sinh học gây ảnh hưởng đến một hóa chất trong quá trình tồn đọng sinh học, hoặc hoạt tính cơ quan tiếp nhận một hóa chất khác. Tương tác hóa học liên quan đến các phản ứng giữa các hóa chất, gây nên hậu quả trong việc hình thành các chất có hoạt tính và không có hoạt tính về phương diện sinh học. Mặt khác tương tác hóa học có thể xảy ra bên ngoài hoặc bên trong cơ thể.

Các yếu tố ảnh hưởng đến tương tác bao gồm: địa điểm tương tác, mối liên quan giữa liều lượng - đáp ứng của các chất tham gia tương tác, mối liên hệ với thời gian, những đặc tính về phương diện lý hóa học và tình trạng của đối tượng tiếp xúc.

Tương tác hóa học có thể xảy ra bên ngoài cơ thể (*exvivo*), trong không khí (ví dụ: sự tạo thành axit sulphuric từ khí ôxít lưu huỳnh và nước), trong nước (như tạo thành trihalomethane từ axit humic và chlorin), và trong thực phẩm (như hấp thụ các chất vi lượng). Tương tác sinh học có thể xuất hiện bên trong cơ thể (*exvivo*) và thường liên quan đến sự lắng đọng sinh học (bao gồm hấp thụ, phân bố, chuyển hóa sinh học, đào thải v.v...), hoặc hoạt tính của cơ quan tiếp nhận.

Tương tác xảy ra trong cơ thể có thể liên quan đến hấp thụ các chất tham gia tương tác và có thể bị ảnh hưởng bởi các tác nhân lý hóa (như pH, pK_a , tính tan, cỡ hạt, kích thước phân tử, sự

liên kết), hấp phụ, cạnh tranh để có các địa điểm di chuyển qua màng tế bào, đồng nhất của bề mặt hấp thụ. Vận chuyển của các chất tương tác thường liên quan đến các yếu tố lý hóa, các protein liên kết (như albumin), các phân tử có kích thước lớn và sự lưu chuyển của máu. Phân bố và tích trữ của các chất tham gia tương tác liên quan đến các yếu tố lý hóa, các protein liên kết, các phân tử có kích thước lớn và sự lưu chuyển của máu. Chuyển hóa sinh học của các chất tương tác liên quan đến đồng nhất của các mô tham gia chuyển hóa, các enzym kích thích, hoặc các enzym ức chế và sự lưu chuyển của máu. Sự đào thải các chất tương tác liên quan đến các yếu tố lý hóa, đồng nhất của cơ quan tham gia đào thải, cạnh tranh để có được địa điểm lưu chuyển máu. Mức độ hoạt động của cơ quan tiếp nhận các chất tương tác liên quan đến các yếu tố lý hóa, môi liên kết (tính đặc thù/ tính chọn lọc/ ái lực). Sự tương tác với các cơ quan tiếp nhận tích cực có thể tạo thành phản ứng. Sự tương tác với các cơ quan tiếp nhận không tích cực không gây nên phản ứng mà đôi khi các chất tương tác lại tích trữ lại trong cơ thể.

Mức độ phản ứng đối với hóa chất trong hệ thống sinh học là hàm số lượng hóa chất có hoạt tính sinh học tại cơ quan tiếp nhận, tại mô tế bào được tiếp nhận, thời gian tương tác giữa hóa chất và cơ quan tiếp nhận; phản ứng đối với một hóa chất là hàm số của liều lượng và điều kiện tiếp xúc, kể cả thời gian tiếp xúc. Mức độ của mỗi tương tác độc chất học phụ thuộc vào liều lượng.

Mức độ của mỗi tương tác trong độc chất học phụ thuộc vào mối liên quan với thời gian tiếp xúc; cơ hội của các mối tương tác tăng lên nhiều khi mật độ tiếp xúc bị tăng. Nếu như các tiếp xúc xảy ra đồng thời, tác động lên lắng đọng sinh học là rất quan trọng..

Các yếu tố lý hóa gây ảnh hưởng đến quá trình ton hóa, kích thước hay độ hòa tan sẽ gây ảnh hưởng đến vận chuyển qua màng tế bào, phản ứng đối với hóa chất.

Tình trạng sức khỏe và dinh dưỡng của đối tượng tiếp xúc sẽ ảnh hưởng đến phản ứng đối với hóa chất.

Tác động của hai hay nhiều hóa chất đồng thời hoạt động cùng nhau có thể là: tác động tương đương, tác động lớn hơn hay tác động nhỏ hơn.

Cộng thêm các tác động xuất hiện khi kết hợp tác động của hai hay nhiều hóa chất gây ra một phản ứng, chúng bằng tổng các tác động riêng biệt cộng lại. Cơ chế hoạt động của các chất tương tác có thể giống hệt nhau, tương tự hay khác hẳn nhau.

Ví dụ $A + B \rightarrow$ phản ứng; 1 mức độ tác động + 3 mức độ tác động = 4 mức độ tác động. Khi hai loại thuốc trừ sâu: lân hữu cơ được đưa đồng thời, thì tác hại gây ức chế enzym cholinesterase thường được tăng theo phép tính cộng.

Gia tăng vượt bậc xuất hiện khi kết hợp tác động hai hay nhiều hóa chất gây ra một phản ứng lớn hơn nhiều lần của tổng phản ứng từng hóa chất kết hợp lại; độ đó có nghĩa là phản ứng lớn hơn nhiều tổng số học các tác động đơn lẻ. Ví dụ, $A + B \rightarrow$ phản ứng; 1 mức độ tác động + 1 mức độ tác động = 5 mức độ tác động.

Gia tăng vượt bậc xảy ra khi hai hóa chất cùng tác động vào một cơ quan nội tạng. Ví dụ $A + B \rightarrow$ phản ứng; 1 mức độ tác động + 3 mức độ tác động = 10 mức độ tác động; ethanol làm tăng vượt bậc độc tính của tetrachloride hoặc chloroform.

Gia tăng vượt bậc cũng xuất hiện khi một hóa chất không gây tác động nào đối với một cơ quan nào đó, nhưng sự có mặt của nó làm tăng lên hoạt tính của một hóa chất khác trong cơ quan đó. Ví dụ, $A + B \rightarrow$ phản ứng; 0 mức độ tác động + 3 mức độ tác động = 5 mức độ tác động; rượu isopropyl làm tăng vượt bậc độc tính của carbon tetrachloride.

Suy giảm

xuất hiện khi có mặt một hóa chất làm ảnh hưởng đến hoạt động của một hóa chất khác. Khi tác động được kết hợp của hai

hay nhiều hóa chất thì nhỏ hơn tác động của tổng từng hóa chất. Điều đó có nghĩa là tác động được kết hợp nhỏ hơn tổng số học của từng tác động riêng biệt.

Ví dụ, $A + B \rightarrow$ phản ứng; 1 mức độ tác động + 3 mức độ tác động = 2 mức độ tác động; hay 1 mức độ tác động + 3 mức độ tác động = 0 mức độ tác động.

Suy giảm có thể liên quan đến tính chức năng, sinh lý, hóa học, lắng đọng sinh học, sinh hóa học.

Suy giảm chức năng hoặc suy giảm sinh lý xuất hiện khi hai hay nhiều hóa chất tạo ra một tác động ngược lại trên cùng một cơ quan và làm trung hòa các tác động (ví dụ, thuốc giảm đau được dùng để không chế những cơn co giật), hoặc trên các cơ quan khác nhau tạo ra những tác động tương tác về sinh lý (ví dụ, histamin gây nên hiện tượng giảm áp suất máu và norepinephrine gây tăng áp suất máu); các hóa chất thường có mặt đồng thời.

Suy giảm tính chất hóa học xuất hiện khi hai hay nhiều hóa chất tương tác và phản ứng tạo thành một hợp chất kém hoạt tính hơn; ví dụ: chất tạo thành Ca với tetracycline. **Suy giảm lắng đọng sinh học và tính chất sinh hóa** xảy ra khi một hóa chất thay đổi lắng đọng sinh học của hóa chất khác và do vậy làm giảm nồng độ chất đó tại cơ quan tiếp xúc và suy giảm hiệu quả hay độc tính của hóa chất (ví dụ, các enzym kích thích làm thay đổi cơ cấu chuyển hóa sinh học làm thay đổi độc tính hay hiệu quả của hóa chất).

Giảm các cơ quan tiếp nhận xuất hiện khi hai hay nhiều hóa chất cùng cạnh tranh cho một cơ quan tiếp nhận, kết quả là tác động cuối cùng bị suy giảm hay chỉ còn tạo ra ở một khoảng (lược). Sự suy giảm các cơ quan tiếp nhận thường được dùng để đề cập đến như các mốc (ví dụ, O_2 và CO. Cùng cạnh tranh trên cùng một cơ quan tiếp nhận Hb), các hóa chất thường có mặt đồng thời..

Phương pháp xét duyệt đơn giản để xác định những tương tác có thể có bao gồm việc xác định đường cong liều lượng - phản ứng và xác định LD₂₀ cho mỗi hóa chất. Sau đó kết hợp số liệu lại với nhau và đánh giá khả năng gây tử vong. Nếu khả năng gây tử vong vượt quá 40%, có thể giả thiết đó là sự tăng trưởng vượt bậc; nếu như khả năng gây tử vong ít hơn 40% thì giả thiết đó là suy giảm; nếu khả năng gây tử vong bằng 40% có thể giả thiết tương tác là cộng thêm.

Những môi tương tác giữa các hóa chất của môi trường

Các hóa chất của môi trường bao gồm những hóa chất tìm thấy trong không khí, nước và thực phẩm. Trong không khí, chúng bao gồm các loại khí (ví dụ CO, SO₂, NO_x, O₃, CO₂, NH₃) Các dung môi hay các hơi dung môi (như CCl₄, CHCl₃, 1,1,1- trichloroethane, tetrachloroethylene, các hydrocarbon vòng thơm, thuốc BVTV, các kim loại và các chất hạt như bụi, khói). Các hóa chất tìm thấy trong nước bao gồm các chất tồn tại một cách tự nhiên (các kim loại, các khoáng chất), các chất có nguồn gốc nhân tạo từ nông nghiệp và công nghiệp. Các hóa chất tìm thấy trong thực phẩm bao gồm các chất có tự nhiên và nhân tạo trong quá trình chăn nuôi, trồng trọt, xử lý, chế biến và lưu kho.

Sự tương tác giữa các tác nhân trong môi trường được tóm tắt trong bảng 7. Việc phân tích những số liệu này chỉ ra rằng kết quả của các tương tác thường không thể dự đoán từ cấu trúc hóa học hay từ hoạt tính dược học hay độc chất học.

Bảng 7. Những môi tương tác giữa các tác nhân trong môi trường

<i>Các chất tương tác</i>	<i>Loài</i>	<i>Điểm tác động cuối</i>	<i>Kết quả</i>
SO ₂ /NO ₂	Con người Chuột	Chức năng hô hấp Biểu mô phế quản	Không tương tác Không tương tác
SO ₂ /O ₃	Con người Con người Con người Lợn	Chức năng hô hấp Chức năng hô hấp Chức năng hô hấp Đau rát, sưng tấy	Tác động lớn hơn Không tương tác Tác động nhỏ hơn Không tương tác
O ₃ /NO ₂	Con người Chuột nhất Chuột to	chức năng hô hấp Các tác động sinh hóa Các tác động sinh hóa	Không tương tác Tác động lớn hơn Tác động
O ₃ /CO	Con người	Chức năng hô hấp	Không tương tác
O ₃ /H ₂ SO ₄	Thỏ	Chức năng hô hấp	Chưa xác định
Cd/Hg	Chuột	Tác nhân gây quái thai	Tác động nhỏ hơn
Cd/Pb	Con người Chuột Chuột Chuột	Tác động đến thận Tác động đến thận Tăng huyết áp Tác nhân gây quái thai	Không tương tác Tác động nhỏ hơn Không tương tác Tác động nhỏ hơn
<i>Các chất tương tác</i>	<i>Loài</i>	<i>Điểm tác động cuối</i>	<i>Kết quả</i>
Cd/CCl ₄	Chuột	Tác động đến gan	Tác động nhỏ hơn
Cd/ Ethanol	Chuột	Tác động đến gan	Tác động nhỏ hơn
Pb/Cu	Chuột	Gây độc nói chung	Tác động lớn hơn
Pb/Benzen	Thỏ	Tác động đến tim	Tác động lớn hơn
Pb/Ethanol	Con người Chuột	Gây độc tính nói chung Gây độc tính nói chung	Tác động lớn hơn Tác động lớn hơn
Co/Ethanol	Con người Chuột	Gây tác động đến tim Gây tác động đến tim	Tác động lớn hơn Tác động lớn hơn
Ethanol			
Ethanol/Alfl atoxin	Chuột	Tác động đến gan	Tác động lớn hơn
Ethanol/Alfl atoxin	Chuột	Tác động đến gan	Tác động lớn hơn

Pb/Cu	Chuột	Gây độc nói chung	Tác động lớn hơn
Ethanol/Benzene	Chuột	Tác động đến máu	Tác động lớn hơn
Ethanol/CS ₂	Con người Chuột	Tác động đến gan Tác động đến gan/hệ TK	Tác động lớn hơn Tác động lớn hơn
Ethanol/CO	Chuột	Gây độc tính tức thời	Tác động lớn hơn
Ethanol/CCl ₄	Con người Chuột	Tác động đến gan Tác động đến gan	Tác động lớn hơn Tác động lớn hơn
<i>Các chất tương tác</i>	Con người Chuột	Tác động đến gan Tác động đến gan	Tác động lớn hơn Tác động lớn hơn
Thuốc trừ sâu L hữu cơ/ Lân hữu cơ			
Ethanol Ethylenglycol	Con người Khi, chuột	Gây độc tính nói chung Gây độc tính nói chung	Tác động nhỏ hơn Tác động nhỏ hơn

4.6. CHẤP NHẬN HAY THÍCH ỨNG

Chấp nhận hay thích ứng là giảm bớt tính phản hồi (đáp ứng) đối với một hóa chất khi cá thể tiếp tục phải tiếp xúc với hóa chất. Cơ sở của việc thích ứng thường là kích thích enzy/n tham gia đến quá trình chuyển hóa sinh học. Ví dụ: Một số người thích ứng với chất nicotine, caffeine và rượu.

4.7. CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG CÓ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG ĐỐI VỚI MỘT HÓA CHẤT

Các yếu tố môi trường có thể gây ảnh hưởng đến đáp ứng của

một cơ thể đối với một hóa chất bao gồm nhiệt độ, độ ẩm, áp suất, các thành phần cấu thành môi trường xung quanh tại thời điểm tiếp xúc, ánh sáng và các loại tia phóng xạ khác, tình trạng nhà ở, tiếng ồn, các yếu tố xã hội... Cơ chế các yếu tố này ảnh hưởng đến phản ứng bao gồm biến đổi quá trình tồn đọng sinh học, thay đổi sinh lý học kể cả những thay đổi về hoặc *môn* và những tương tác có thể có về hóa học và vật lý.

Chương V

ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN

5.1. GIỚI THIỆU CHUNG

Quá trình đánh giá sự an toàn là đánh giá độc tính tiềm năng của một tác nhân hóa học hay lý học trên cơ thể sinh vật (thông thường là động vật) và sau đó là đánh giá trên cơ thể người; Việc làm đó mang đầy tính khoa học.

Bởi các số liệu sau đó sẽ là căn cứ suy đoán một cách khoa học để áp dụng cho con người. Tính an toàn không phải là một tính chất sinh học cố định của tác nhân. Sự an toàn là một khái niệm tương đối và áp dụng trong trường hợp cá thể tiếp xúc với tác nhân trong một điều kiện nhất định nào đó mà không thấy gây nên tác hại cho sức khỏe. An toàn chỉ được đánh giá đầy đủ khi xem xét đến điều kiện tiếp xúc bao gồm cả liều lượng, nồng độ, đường tiếp xúc và thời gian tiếp xúc. Chính vì vậy, an toàn ở đây chỉ mang tính tương đối. An toàn tuyệt đối xảy ra khi hoàn toàn không xảy ra một tác động bất lợi cho cơ thể sinh vật trong bất kỳ điều kiện tiếp xúc nào. Thực tế, an toàn tuyệt đối chỉ là chuyện không tưởng và không bao giờ xảy ra.

Các nhà nghiên cứu độc chất học trên thế giới nỗ lực rất

nhiều để giảm hoặc thay thế việc sử dụng động vật trong

các nghiên cứu đánh giá an toàn. Các nghiên cứu này cũng có thể được tiến hành trên cơ thể người khi đã có đầy đủ số liệu nghiên cứu trên cơ thể động vật.

Điều kiện tiếp xúc an toàn cho con người được thiết lập trên cơ sở số liệu đầy đủ tương ứng nghiên cứu trên động vật hay số liệu nghiên cứu trên cơ thể người có được từ các nguồn khác.

Các chương trình đánh giá an toàn rất cần thiết vì những lý do xã hội, kinh tế, pháp luật để bảo vệ sức khỏe con người.

5.2. THIẾT KẾ THÍ NGHIỆM

Chương trình đánh giá an toàn là một nghiên cứu khoa học được thiết kế để xác định điều kiện tiếp xúc an toàn cho con người. Những nguyên tắc của một thí nghiệm khoa học phải được áp dụng cho tất cả các nghiên cứu đánh giá an toàn.

Bước đầu tiên trong chương trình đánh giá an toàn là xác định rõ ràng, ngắn gọn mục tiêu vấn đề sẽ giải quyết. Ví dụ, bao nhiêu phẩm màu thực phẩm có thể cho vào đồ uống cho trẻ em và người lớn, hoặc tồn dư thuốc trừ sâu cho phép trên một nông sản nhất định là bao nhiêu.

Bước tiếp theo, trước khi tiến hành thí nghiệm trên cơ thể động vật cần phải thu thập tất cả các thông tin, số liệu nền về tác nhân nghiên cứu để có thể thiết kế thí nghiệm một cách phù hợp. Các thông tin, số liệu nền có thể là các tính chất lý, hóa của hóa chất, các phương pháp phân tích, biến đổi của hóa chất trong quá trình chế biến, xử lý v.v...

Dự kiến sự tiếp xúc của con người bao gồm các điều kiện, liều lượng, nồng độ và thời gian phải được dự kiến trước khi tiến hành thí nghiệm trên động vật. Những số liệu này sẽ được sử dụng trong quá trình thiết kế thí nghiệm để xác định liều lượng, nồng độ và điều kiện tiếp xúc. Việc phân chia rõ ràng về lứa tuổi và phân trăm tiếp xúc sẽ rất có ích trong việc đánh giá số liệu.

Yếu tố quan trọng nhất trong một thiết kế phù hợp của các nghiên cứu đánh giá an toàn là điều kiện thí nghiệm phải được thiết kế thật sát với điều kiện tiếp xúc của con người. Điều này sẽ làm cho các nghiên cứu phù hợp và trợ giúp cho việc suy đoán độc tính trong cơ thể con người.

Những vấn đề cần cân nhắc khác bao gồm: xác định những vấn đề mấu chốt, điều kiện tiếp xúc, các động vật phù hợp phân tích thống kê, đánh giá rủi ro v.v...

Có nhiều phương pháp để đánh giá an toàn. Hai phương pháp chính sử dụng ở đây là:

Phương pháp ma trận thực hiện một loạt các thí nghiệm sau đó đánh giá tất cả số liệu và thiết lập điều kiện tiếp xúc an toàn.

Phương pháp dãy tiến hành các thí nghiệm diễn ra kế tiếp theo nhau; điều đó có nghĩa là thực hiện các thí nghiệm sau dựa vào kết quả thí nghiệm trước đó. Với phương pháp này, việc quyết định có làm tiếp thí nghiệm nữa không sẽ được xác định.

Chương trình đánh giá an toàn theo phương pháp dãy thí nghiệm bao gồm những thí nghiệm sau:

- Nghiên cứu độc tính tức thời trên động vật, thí nghiệm độc tính di truyền ngắn hạn bao gồm các thí nghiệm *in vi vo* và *in vi tro*.
- Nhắc lại liều lượng hoặc nghiên cứu các nghiên cứu độc tính ngắn hạn trên cơ thể động vật, các nghiên cứu so sánh về tòn độn sinh học, hấp thụ, phân bố, chuyển hóa sinh học hay trao đổi chất, bài tiết hay đào thải và động học trong cơ thể động vật và cơ thể người.

Sử dụng các liều đơn và các liều lặp lại nghiên cứu trên người và các nghiên cứu trên động vật.

- Nhắc lại các nghiên cứu liều lượng trên cơ thể người, các nghiên cứu độc tính dài hạn hay mãn tính trên cơ thể động vật.

Nghiên cứu dài hạn hơn trên cơ thể người, các nghiên cứu về độc tính ung thư trên cơ thể động vật thích hợp, nghiên cứu về sinh sản và sinh trưởng trên động vật, các nghiên cứu đặc biệt cần tiến hành như nghiên cứu miễn dịch học, độc tính tại cơ quan bị tác động, các mối tương tác trên cơ thể động vật, các nghiên cứu về dinh dưỡng và các nghiên cứu khác trên cơ thể con người.

Trước khi tiến hành tất cả các thí nghiệm, các thông tin, số liệu nền phải được các nhà độc học chuyên nghiệp đánh giá và các số liệu phải được đưa ra để cân nhắc các điều kiện tiếp xúc an toàn có thể được thiết lập hay không. Nếu như số liệu có được đầy đủ, việc thí nghiệm có thể sẽ trở nên không cần thiết. Những vấn đề còn tồn tại phải được giải quyết để đảm bảo có đủ số liệu cần thiết cho việc đánh giá an toàn.

Thí nghiệm đánh giá độc tính học đầu tiên là nghiên cứu về độc tính tức thời. Những nghiên cứu độc tính tức thời được thiết kế để đánh giá những độc tính có thể có sau khi cơ thể bị tiếp xúc với một hóa chất hay với một tác nhân vật lý. Để có thể hình dung ra được độc tính tức thời, để thiết lập được mối liên hệ liều lượng - đáp ứng, để xác định những cơ quan trong cơ thể có thể bị tác động vô cơ chế tác dụng của độc chất, để đưa ra liều lượng phù hợp cho những nghiên cứu tiếp theo, để phân biệt những sự khác nhau giữa giới tính và loài. Qua đó có thể cung cấp được những thông tin quan trọng trong trường hợp cần phải xử lý độc tính tức thời cho con người.

Có những quy định về nghiên cứu độc tính tức thời đã được thống nhất. Đó là: Phải sử dụng đủ số lượng động vật thí nghiệm còn non, trưởng thành, đực, cái; Đường tiếp xúc phải mô phỏng theo cách con người tiếp xúc bao gồm qua đường tiêu hóa, tiếp xúc qua da hay qua đường hô hấp; Các tác động liên quan đến hóa chất, các tác động không liên quan đến liều lượng phải được quan sát kỹ trên động vật nghiên cứu sau mỗi liều tiếp xúc, Các chỉ tiêu đưa ra đánh giá là những sự thay đổi về các hoạt động tiêu hóa, các phản ứng hô hấp, sự tiêu thụ thực phẩm, sự tăng

trọng lượng, tình trạng bệnh tật, tỷ lệ tử vong; Các động vật thông thường phải được quan sát 14 ngày sau khi tiếp xúc.

Những vấn đề sau đây cần phải được cân nhắc: - Giới hạn của thí nghiệm: liên quan đến việc cho liều tiếp xúc là 5g hoặc 5 ml của hóa chất 1kg trọng lượng cơ thể.

- Các thí nghiệm giới hạn trên dưới: cho một động vật tiếp xúc với một liều lượng trong một thời gian nhất định, sau đó cho một động vật khác tiếp xúc với một liều thấp hơn hoặc cao hơn.

Thí nghiệm áp dụng liều lượng theo hình tháp: tăng liều lượng lên mỗi ngày hay tăng thời gian tiếp xúc cho đến khi phát hiện được độc tính.

Thí nghiệm ngắn hạn nghiên cứu độc-ính di truyền xem xét đến khả năng của tác nhân hóa học gây nên những sự thay đổi trong ADN hay trong chromosome. Những thí nghiệm này được tiến hành để đánh giá tiềm năng gây ung thư của hóa chất khi nó tương tác với ADN cũng như để xác định xem hóa chất có gây ra những thay đổi về mặt di truyền học hay không. Các thí nghiệm này không đòi hỏi nhiều thời gian lắm (khoảng vài tuần).

Những loại thí nghiệm chính sử dụng cho nghiên cứu độc tính di truyền ngắn hạn bao gồm những thí nghiệm xem xét đến sự đột biến trên, sự thay đổi của chromosome, sự hủy hoại ADN v.v...

Các thí nghiệm nhắc lại liều lượng liên quan đến các động vật tiếp xúc với hóa chất hay với một tác nhân vật lý dưới những điều kiện thí nghiệm nhất định trong vòng 14 đến 28 ngày liên tục. Những nghiên cứu này được tiến hành để có thể hình dung được độc tính xảy ra với các liều lặp lại để thiết lập được mối quan hệ liều lượng-phản ứng, để xác định được cu quan nào của cơ thể chịu tác động của độc chất và cơ cấu tương đối của các hoạt động, cũng như để cung cấp số liệu về liều lượng cho những thí nghiệm tiếp theo trên động vật.

Quy chuẩn cho các nghiên cứu lặp lại về liều lượng đã được đề ra, phải sử dụng một số lượng đủ các động vật gặm nhấm cả hai nhóm đực và cái (cũng có thể dùng các loài không phải là loài gặm nhấm). Các chỉ số được đánh giá bao gồm trọng lượng cơ thể, lượng thức ăn tiêu thụ, hiệu quả của thực phẩm (tỷ số trọng lượng cơ thể gia tăng được so với trọng lượng thức ăn tiêu thụ), tình trạng bệnh tật và tỷ lệ tử vong, các kết quả phân tích nước tiểu, trọng lượng các cơ quan nội tạng trong cơ thể và những thay đổi khác.

Các nghiên cứu SO Sánh tồn động sinh học bao gồm các vấn đề về sự hấp thụ, sự phân bố, sự vận chuyển sinh học, sự đào thải và các nghiên cứu về cơ chế. Những nghiên cứu này được tiến hành để xác định sự phân bố, sự có mặt của hóa chất trong cơ thể những động vật thí nghiệm, để xác định xem loài động vật nào là phù hợp cho những nghiên cứu tiếp theo và để cung cấp những số liệu giúp xác định được liều lượng phù hợp cho những nghiên cứu sâu hơn.

Cuối cùng, mục đích tiến hành những thí nghiệm này là thiết lập nên cơ sở cho những chương trình đánh giá an toàn. loài động vật nghiên cứu phù hợp là loài có sự chuyển hóa sinh học tương tự hoặc giống hệt với sự chuyển hóa sinh học hóa chất đó trong cơ thể người. Các thí nghiệm *in vivo* có thể cũng được tiến hành.

Các nghiên cứu bán mãn tính được tiến hành trên các động vật thí nghiệm tiếp xúc với hóa chất hay với tác nhân vật lý dưới những điều kiện thí nghiệm nhất định. Thông thường những thí nghiệm này kéo dài 3 tháng trong điều kiện động vật bị tiếp xúc liên tục; nhưng thí nghiệm cũng có thể được tiến hành trong thời gian 12 tháng liên tục. Những thí nghiệm này được tiến hành nhằm xác định độ độc bán mãn tính, thiết lập mối quan hệ liều lượng - phản ứng; xác định cơ quan nội tạng bị tác động của độc chất và cơ chế của các phản ứng; cung cấp số liệu về liều lượng cho những nghiên cứu tiếp theo, cung cấp những số liệu cho những tác hại tiềm tàng. và để xác định liều lượng không xác

định được tác hại (NOAEL), có thể suy diễn được các hiện tượng sẽ xảy ra trong cơ thể người. Các nghiên cứu này khác với các nghiên cứu lặp lại về liều lượng ở chỗ chúng được nghiên cứu trong một khoảng thời gian dài hơn và số lượng chỉ số đánh giá cũng nhiều hơn. "

Những nghiên cứu bán mãn tính thường là những nghiên cứu rất cần thiết trong chương trình đánh giá an toàn. Bởi vì những tác hại lâu dài của tác nhân gây độc tính thường xuất hiện trong khoảng thời gian 3 tháng sau khi tiếp xúc, trừ trường hợp ung thư hay những tổn hại về thần kinh. Nếu như một thí nghiệm độc tính di truyền học phù hợp được tiến hành mà không phát hiện được khả năng biến đổi đến di truyền của độc chất, thì nguy cơ bị ung thư do biến dị đến di truyền sẽ ít khi xảy ra. Nguy cơ gây ung thư không phải do biến dị đến di truyền mà nguyên nhân là các tế bào bị phá vỡ, hủy hoại; những thay đổi này có thể được nhìn thấy trong vòng 90 ngày sau khi tiếp xúc.

Có những quy chuẩn nhất thiết phải được thực hiện trong những nghiên cứu bán mãn tính. Thí nghiệm phải được tiến hành trên một số lượng đủ các loài động vật gặm nhấm và không gặm nhấm, cả giống đực và giống cái. Điều kiện tiếp xúc phải được mô phỏng dựa theo điều kiện con người bị tiếp xúc.

Các chỉ số theo dõi đánh giá bao gồm: trọng lượng cơ thể, thức ăn tiêu thụ, hiệu suất của thực phẩm, tình trạng bệnh tật, tỷ lệ chết, các dấu hiệu giải độc, nước tiểu, trọng lượng các cơ quan nội tạng và những thay đổi khác trong các mô tế bào. Các động vật thí nghiệm phải được theo dõi ít nhất 2 lần một ngày trong suốt quá trình triển khai thí nghiệm.

Những thiết kế cho những thí nghiệm đánh giá độc tính dài hạn có thể khác nhau tùy theo mỗi nước. Các thí nghiệm độc hại dài hạn thường được tiến hành trong vòng từ 6 tháng đến 24 tháng trên các đối tượng động vật gặm nhấm và không gặm nhấm.

Những thí nghiệm này được tiến hành để có thể hình dung

một cách khái quát độc tính dài hạn của tác nhân trên cơ thể động vật thí nghiệm; (thường người ta dùng chó cho những thí nghiệm này), những thí nghiệm này cũng được tiến hành để tìm hiểu cơ quan nào là cơ quan chịu tác động, để thiết lập mối quan hệ liều lượng và phản ứng, để cung cấp số liệu về các tác động tích lũy, để xác định nguy cơ gây ung.thư và để xác định mức liều lượng không gây tác hại (NOAEL) để có thể suy diễn những số liệu phù hợp áp dụng trên cơ thể ngư li. Những nghiên cứu dài hạn, hay nghiên cứu tiến hành trong suốt cuộc đời của động vật thí nghiệm, trên động vật gặm nhấm kéo dài ít nhất hai năm trong điều kiện động vật bị tiếp xúc liên tục với tác nhân gây độc. Đối với chó hay với khỉ, những nghiên cứu trong suốt vòng đời kéo dài trong vòng 7 năm hoặc thậm chí còn nhiều hơn.

Có những quy chuẩn nhất thiết phải tuân thủ trong các thí nghiệm nghiên cứu độc tính dài hạn. Các chỉ số theo dõi để 11 giá bao gồm trọng lượng cơ thể, lượng thức ăn tiêu thụ, hiệu du.ít. của thức ăn, tình trạng bệnh tật, tỷ lệ chết, dấu hiệu của việc giai độc, nước tiểu, trọng lượng các cơ quan nội tạng, những thay đổi khác trong các mô tế bào.

Những nghiên cứu mãn tính được thực hiện để đánh giá những tác động có thể của một tác nhân hóa học hay vật lý học trong một quá trình tiếp xúc rất dài hạn; để có thể hình dung được những tác hại mãn tính của độc chất; để thiết lập mối quan hệ liều lượng phản ứng; để xác định cơ quan nội tạng nào chịu tác động của tác nhân và cơ chế gây độc trong cơ thét để cung cấp số liệu về tác động tích lũy; để đánh giá khả năng phục hồi của cơ thể sau khi bị tác động; để đánh giá một cách chắc chắn về tính gây ung thư của tác nhân và để xác định nồng độ không quan sát được tác hại giúp cho việc suy diễn số liệu áp dụng đối với cơ thể người.

Có những phải nhất thiết tuân theo, đó là: Phải thí nghiệm trên một số lượng đủ động vật gặm nhấm, giống đực và giống cái. Các chỉ tiêu đưa ra xem xét đánh giá bao gồm trọng lượng

cơ thể, lượng thực phẩm tiêu thụ, hiệu suất của thức ăn, tình trạng bệnh tật và tỷ lệ chết, dấu hiệu giải độc, nước tiểu, trọng lượng các cơ quan nội tạng cũng như những thay đổi có thể khác.

Các thử nghiệm về khả năng gây ung thư được tiến hành để đánh giá chắc chắn về khả năng gây ung thư một cách tiềm tàng của tác nhân trên cơ thể động vật thí nghiệm. Thông thường những thí nghiệm này được tiến hành trên chuột nhắt hay chuột to nói chung.

Những thí nghiệm này được coi như dùng để khẳng định kết quả vì thí nghiệm được tiến hành trong thời gian tương đối dài, thường là từ 18 đến 24 tháng liên tục và với một liều lượng tương đối cao.

Với liều lượng cao, con đường chuyển hóa sinh học của tác nhân trong cơ thể động vật thí nghiệm có thể khác so với liều lượng thấp hơn; điều này khiến cho việc suy diễn áp dụng cho cơ thể người không được phù hợp lắm vì con người thường bị tiếp xúc với tác nhân ở một nồng độ thấp hơn nhiều. Để tiết kiệm người ta thường kết hợp những nghiên cứu thử nghiệm mãn tính với những thử nghiệm về khả năng gây ung thư.

Có những quy chuẩn nhất thiết phải tuân thủ cho những thí nghiệm về khả năng gây ung thư. Thí nghiệm phải tiến hành trên một số lượng đủ các con đực và con cái của một loài động vật gặm nhấm. Các chỉ số được theo dõi đánh giá bao gồm trọng lượng cơ thể, lượng thực phẩm tiêu thụ, hiệu suất của thức ăn, tình trạng bệnh tật và tỷ lệ chết, dấu hiệu giải độc, nước tiểu, trọng lượng các cơ quan nội tạng cũng như những thay đổi có thể khác.

Những nghiên cứu đặc biệt khác có thể là một phần mở rộng của chương trình đánh giá an toàn kể cả những nghiên cứu chuyên sâu về những cơ quan chịu tác động của độc chất. Những cơ quan này bao gồm gan, thận, hệ thống nội tiết. Những nghiên cứu này được thiết kế và tiến hành để giải thích cơ chế

hoạt động của tác nhân đối với các cơ quan trong cơ thể chịu tác động của độc chất. Cơ quan chịu tác động hay những phản ứng gây ra do tác nhân có thể được xác định bởi bất cứ nghiên cứu hay phép thử nghiệm nào trong chương trình đánh giá an toàn.

Chương VI

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ CỦA CHẤT ĐỘC

6.1. XÁC ĐỊNH MỐI NGUY HẠI VÀ CÁC HÌNH THỨC TÁC DỤNG CỦA ĐỘC CHẤT

Việc xác định mối nguy hại bao gồm việc thu thập, đánh giá số liệu về các loại tổn thương sức khỏe hay các bệnh tật có thể gây ra do hóa chất trong điều kiện tiếp xúc với các hóa chất đó. Việc xác định mối nguy hại cũng bao gồm cả việc đặc trưng hóa chu trình chuyển biến của các hóa chất trong cơ thể và mối tương tác của chúng với các cơ quan, các tế bào và các thành phần tạo nên tế bào (ví dụ như ADN).

Các số liệu độc chất học được sử dụng để xác định dạng độc chất gây tác hại cho một nhóm quần thể hay cho nhóm động vật thí nghiệm có gây ảnh hưởng tương tự cho con người hay không?

Các tác động có hại có thể chỉ kéo dài trong một thời gian ngắn (như buồn nôn, đau đầu v.v...) hoặc vĩnh viễn (như bệnh khô thở, đau thần kinh ngoại vi v.v...) hoặc thậm chí đe dọa cả cuộc sống (như bệnh ung thư, ức chế hệ thần kinh trung ương. v. v..)

Các nghiên cứu về sức khỏe của một nhóm người tiếp xúc với hóa chất là nguồn thông tin quan trọng nhất để xác định

các mối nguy hại. Nhưng rất tiếc không phải bao giờ những nghiên cứu này cũng được thực hiện sẵn cho phần lớn các hóa chất.

Hơn nữa, các nghiên cứu mối quan hệ giữa việc tiếp xúc với hóa chất và sức khỏe người thường khó tiến hành, rất đắt, khó đưa ra được kết luận vì số liệu thường ít và còn có nhiều yếu tố khác, đồng thời tác động đến chủ thể nghiên cứu, ví dụ việc hút thuốc, môi trường sống khác nhau v.v...

Việc nghiên cứu độc chất học trên động vật được tiến hành trong những điều kiện môi trường phòng thí nghiệm được kiểm soát là nguồn số liệu quan trọng để đánh giá mối nguy hại. Các thí nghiệm này thường được kiểm soát chặt chẽ do vậy các kết quả có thể suy ra được rõ ràng hơn. Những kết quả nghiên cứu trên động vật cũng có những hạn chế rất lớn vì động vật thực chất chưa phải là đối tượng quan tâm.

Các thông tin hỗ trợ về độc học rất quan trọng, đặc biệt là các thông tin về cơ chế của độc chất được suy ra từ các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm trên các tế bào đơn lẻ, các thành phần của tế bào và phân tích cấu trúc phân tử. Tuy vậy, người ta thường quan tâm đến các thí nghiệm tiến hành trên động vật

Việc sử dụng các số liệu độc chất trên động vật để đánh giá độc chất gây ra cho người dựa trên giả định rằng tác động gây ra cho con người có thể suy ra từ các tác động gây ra cho các động vật thí nghiệm. Giả định này được chứng minh đúng về cơ bản cho các độc chất là hóa chất và các chất phóng xạ (điều đó có nghĩa là tất cả các hóa chất gây ung thư cho người cũng gây ung thư cho ít nhất một loài động vật, mức độ độc hại của nhiều loại hóa chất cũng tương tự giống nhau cho người và động vật thí nghiệm). Nguyên tắc này được áp dụng rộng rãi

bởi các nhà khoa học.

Các độc chất thể hiện những ảnh hưởng của nó bằng các hình thức vật lý, hóa học, sinh lý, sinh hóa học hoặc bằng sự kết hợp những phương thức này.

Lý học

Nhưng độc chất như dung môi hoặc nhũ tương có thể gây khô da, viêm da, bong vẩy sau một thời gian tiếp xúc kéo dài hoặc lặp lại. ảnh hưởng này do làm mất lớp mỡ ở da hoặc lớp keratin ngăn nước ở dưới da bị tổn thương.

Các axit hoặc kiềm ở dạng hơi khí và dạng lỏng gây kích thích mắt, miệng và họng.

Khi độc chất xâm nhập qua đường hô hấp, tiêu hóa có thể gây kích thích. Kích thích có thể dẫn tới viêm họng gây viêm teo đường hô hấp, gây buồn nôn, rối loạn nhu động ruột và rối loạn đại tiện.

Các khí trơ gây ngạt do chiếm chỗ oxy. Các chất phóng xạ có thể làm thay đổi vị trí và bẻ gãy các liên kết của nhiễm sắc thể.

Hóa học

Sự kết hợp trực tiếp giữa độc chất và một thành phần của cơ thể, ví dụ nhiễm oxyt carbon (CO), nó sẽ kết hợp nhanh chóng với hemoglobin (Hb) tạo thành carbonxy hemoglobin làm Hb không còn khả năng vận chuyển oxy.

Biến đổi sinh lý

Những nghiên cứu sinh hóa đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu các cơ chế tác động của nhiều độc chất trong công nghiệp. Tuy nhiên, khi các độc chất này tác động đặc biệt trên

hệ thống thần kinh trung ương hoặc ngoại vi, trong trường hợp này cần tạo ra những phương pháp thích hợp để phát hiện và đo mức biến đổi sinh lý. Ví dụ: đo dòng chuyển động của con nhện trong tế bào thần kinh cũng như qua màng tế bào thần kinh.

Cơ chế enzym

Hầu hết các cơ chế gây độc là do tác động lên hoạt động bình thường của hệ thống enzym.

Sau đây là một số phương thức thể hiện tác động của độc chất thông qua hệ thống enzym.

-Kết hợp trực tiếp độc chất có thể thay đổi hoạt tính của enzym bằng sự kết hợp trực tiếp giữa độc chất với nhóm hoạt động hoặc kim loại hoạt động trong cấu trúc của enzym làm ức chế hoạt động của chúng. Ví dụ: chì, thủy ngân kết hợp với gốc - SH của enzym. Các loại cyanua kết hợp với Fe của enzym cytocromoxydase làm enzym mất hoạt tính.

-Ức chế cạnh tranh: Các độc chất tranh giành những sản phẩm chuyển hóa bình thường hay những coenzym cần thiết cho sự hoạt động của enzym. Ví dụ: Chất sulfanilamid có cấu trúc tương tự như vitamin nhóm B.

- Sự tổng hợp một sản phẩm độc mới từ độc chất xâm nhập vào cơ thể. Chất mới tổng hợp này gây độc bằng cách tác động vào quá trình chuyển hóa bình thường. Ví dụ: chất Natnfluoroacetat sau khi được hấp thụ vào cơ thể, một enzym chuyển hóa fluor ở fluoroacetat để tạo thành nuorocitrat từ axit chức, một chất trung gian trong chu trình Kiên. Chất fluorocitrat này không còn khả năng đảm nhận vai trò trong chu trình chuyển hóa, kết quả là sự hô hấp của tế bào ngưng lại.

Enzym cảm ứng: Hầu hết trong các cơ chế ở trên, enzym đều giảm hoạt tính. Nhưng trong một số điều kiện nào đó sự đáp ứng có thể là kích thích hoạt động chuyển hóa. Những enzym cảm ứng là những enzym làm sự tổng hợp sinh lý tăng thêm số lượng enzym, do đáp ứng với một tác nhân gây cảm ứng. Ví dụ: enzym tạo ra khi nhiễm thủy ngân trong thực nghiệm trên động vật. Đối với loại này thường gặp ở vi khuẩn và nấm, ở người ít gặp.

Cơ chế miễn dịch

Cơ chế này là kết quả của việc tạo ra một kháng nguyên mới do sự kết hợp của độc chất với những thành phần của cơ thể, thường là protein. Cơ chế này là cơ sở của miễn cảm ở da do tiếp xúc với một số chất hữu cơ như chloroni-trobenzoic.

6.2. CÁC NGHIÊN CỨU ĐỘC HỌC TRÊN CƠ THỂ ĐỘNG VẬT

Phụ thuộc vào liều lượng, thời gian tiếp xúc với hóa chất, các tác hại độc chất sẽ rất khác nhau, chúng có thể gây chết ngay lập tức, gây ung thư, hoặc gây ra những thay đổi về sinh hóa, sinh lý v.v...

Số liệu cho động vật

- *Những thuận lợi*

Tiếp xúc => Tác hại được xác định rõ

(dễ thiết lập nguyên nhân)

- *Những bất lợi*

Mối liên quan số liệu cho động vật đối với con người - Mối liên quan suy đoán giữa liều lượng cao, liều lượng thấp. Đồng nhất giữa các động vật thí nghiệm và không đồng nhất của cộng đồng loài người.

Các hóa chất gây độc hại được gọi là các **độc chất nội hấp** nếu nó tác động lên chức năng của hàng loạt các hệ thống cơ quan khác nhau. Khái niệm độc chất nội hấp đề cập đến các tác động sức khỏe xảy ra tại những bộ phận xa điểm thâm nhập của hóa chất vào cơ thể. Các ảnh hưởng có hại xảy ra tại địa điểm tiếp xúc của hóa chất với cơ thể gọi là **độc chất tại điểm**.

Một loại hóa chất có thể gây ra một hay nhiều tác động nguy hại, ngay trên chỉ một loại động vật thí nghiệm trong cùng một thời gian, hay trong những khoảng thời gian khác nhau, các tác động đó có thể là: độc tính tức thời, độc tính bán mãn tính và mãn tính. Thường các nhà khoa học tập trung chú ý với các tác động nguy hại xuất hiện ở nồng độ thấp nhất hay sự tiếp xúc ít

nhất.

Nồng độ thấp nhất tại đó xuất hiện độc tính khủng hoảng gọi là ***nồng độ thấp nhất quan sát được tác động có hại*** (LOAEL). Nồng độ ngay sát dưới nồng độ LOAEL gọi là ***nồng độ không quan sát thấy được tác động có hại*** NOAEL. Nồng độ NOAEL được dùng để thiết lập giới hạn tiếp xúc an toàn, chấp nhận được của con người đối với một độc chất thâm nhập. Việc thiết lập này dựa trên một giả định được ủng hộ bởi các kết quả thí nghiệm: nếu như tiếp xúc được quy định ở mức thấp đủ để hạn chế sự xuất hiện của độc tính khủng hoảng thì tất cả các loại độc tính khác cũng đồng thời được hạn chế (bởi vì các độc tính khác xuất hiện với tiếp xúc cao hơn).

Các số liệu về động vật

- *Các nghiên cứu độc chất không gây ung thư*

- Tác thời: Ngắn hạn

- Bán mãn tính: Trung hạn

- Mãn tính: Dài hạn

- Phát triển: Tiếp xúc trong dạ con

- Sinh sản

- *Các nghiên cứu độc tính đặc biệt*

- Độc tố học miễn dịch

- Cơ chế hoạt động

- *Các nghiên cứu về ung thư*

- Các nghiên cứu về tiếp xúc trong suốt vòng đời

- Các nghiên cứu khởi xướng/ thúc đẩy

- Các nghiên cứu đặc biệt về các cơ quan của cơ thể

6.3. BỆNH HỌC, TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN NHIỄM ĐỘC NGHỀ NGHIỆP.

Bệnh học

Nghiên cứu bệnh học sẽ thu được kết quả về độc tính của một hóa chất trong con người bằng cách so sánh tình trạng sức khỏe của một nhóm người phải thường xuyên tiếp xúc với hóa chất với sức khỏe của một nhóm người khác tương đương nhưng không phải tiếp xúc với hóa chất nghiên cứu.

Nghiên cứu về bệnh học cố gắng xác định bất kỳ một hiện tượng gia tăng về bệnh nào gây ra do việc tiếp xúc với loại hóa chất nằm trong nghi vấn của nhóm người bị tiếp xúc với hóa chất. Nghiên cứu bệnh học thường được bố trí trên nhóm người phải tiếp xúc nhiều với nồng độ hóa chất cao tại nơi làm việc. Cả hai chất benzen và vinyl clorua đều được chứng minh là nguyên nhân gây ung thư cho con người trong những nghiên cứu ở nhóm người tiếp xúc với hai loại hóa chất này.

Khi nghiên cứu về bệnh học thu được kết quả thuyết phục thì các nghiên cứu này sẽ rất có ích bởi chúng cung cấp thông tin về tác động trực tiếp của hóa chất lên sức khỏe con người. Thí nghiệm bệnh học được thiết kế, bố trí thực hiện tốt có giá trị hơn nhiều so với những thí nghiệm tiến hành trên cơ thể động vật.

Tất nhiên thí nghiệm về bệnh học không phải bao giờ cũng đảm bảo là không có nguy cơ rủi ro. Một kết quả nghiên cứu sai (hoặc chưa đầy đủ) về bệnh học có thể dẫn đến việc thiết lập mức tiếp xúc an toàn không chính xác của hóa chất cho con người. Hầu hết các nghiên cứu về bệnh học môi trường thương có nhiều điều không chắc chắn:

- *Không thể có được hai nhóm đối tượng nghiên cứu giống hệt nhau: Nghề nghiệp, chỗ ở khác biệt, phong cách sống, tình hình kinh tế xã hội khác nhau v.v...*
- *Rất khó có thể kiểm soát được một số chỉ số rủi ro như việc sử dụng thuốc lá và một số loại dược phẩm.*

- *Chỉ có một số dạng tác hại đến sức khỏe được biết đến cho con người.*
- *Số liệu chính xác về mức độ tiếp xúc với hóa chất không phải bao giờ cũng có. Nhất là khi con người tiếp xúc với hóa chất trong quá khứ.*
- *Một số bệnh, nhất là bệnh ung thư, phải mất nhiều năm mới phát hiện được (thời gian ủ bệnh thường rất dài: trong trường hợp này nhất thiết phải chờ độ nhiều năm sau khi tiếp xúc với hóa chất trong thời gian đi mới có thể nghiên cứu về bệnh).*
- *Nhân lực trung dụng để tiến hành các thí nghiệm về bệnh học thường có hạn. Chỉ khi nào có được một số lượng lớn người tự nguyện tham gia thí nghiệm hoặc tác hại của hóa chất gây ra một loại bệnh rất hiếm thì nghiên cứu về bệnh học mới có thể cho ra kết quả rõ ràng.*
- *Do những hạn chế về nghiên cứu bệnh học nêu ở trên nên các kết quả âm tính phải được suy diễn một cách rất thận trọng.*

Một nghiên cứu về bệnh học muốn tăng độ tin cậy phải có thêm một hay nhiều yếu tố đi kèm sau đây:

- *Thu được kết quả giông nhau sau nhiều thí nghiệm.*
- *Tồn tại một mối liên kết chặt chẽ giữa tiếp xúc và mắc bệnh.*
- *Số liệu về tiếp xúc có độ tin cậy và được hỗ trợ bởi những số liệu liên quan về sinh học và môi trường.*
- *Có một mối liên quan rõ ràng giữa liều và phản ứng.*
- *Nghiên cứu được tiến hành trên một số người tương đối lớn.*

- Các phép tính thông kê chỉ ra khác biệt rõ ràng.
- Có tài liệu đầy đủ và tin cậy về các hiện tượng của bệnh.
- Kết quả tương tự được đồng thời tìm thấy ở những thí nghiệm trên động vật.

Số liệu trên con người

- Các trường hợp cụ thể ghi nhận được.
- Các nghiên cứu về bệnh dịch học.

Thuận lợi

Tiến hành ngay trên đối tượng được quan tâm.

Bất lợi

- Số liệu về tiếp xúc thường không chính xác.
- Nhóm người trong các thí nghiệm thường ít.
- Một sự kiện không đồng nhất trong nhóm người nghiên cứu.

Triệu chứng lâm sàng và quá trình phát triển nhiễm độc nghề nghiệp

Nhiễm độc cấp tính

Nhiễm độc cấp tính xảy ra trong một thời gian ngắn với nồng độ độc chất lớn. Nguyên nhân thường do công nhân không tôn trọng nội quy sản xuất, thiếu phương tiện phòng hộ...

Quá trình nhiễm độc thường qua vài thời kỳ:

Thời kỳ ủ bệnh: Từ khi hấp thụ độc chất đến lúc xuất hiện triệu chứng bệnh đầu tiên (Trừ một số axit, kiềm mạnh có tác dụng kích thích mạnh, trực tiếp ngay, không có ủ bệnh). Thời gian ủ bệnh tùy số lượng hoặc nồng độ độc chất quyết định.

Thời kỳ tiền bệnh lý: Xuất hiện triệu chứng không rõ rệt và không điển hình, bệnh nhân chỉ thấy khó chịu, mệt mỏi và nhức đầu.

Thời kỳ phát bệnh: Triệu chứng bệnh rõ rệt.

Nhiễm độc mãn tính

Nhiễm độc mãn tính xuất hiện do một lượng độc chất tác động trong một thời gian dài gây nên bệnh cho cơ thể.

Triệu chứng khởi phát bệnh thường nhẹ, không rõ rệt, không ảnh hưởng nhiều đến khả năng lao động, bệnh vẫn tiến triển âm thầm.

Nhiễm độc bán cấp tính

Trong sản xuất cần chú trọng cả 2 loại nhiễm độc cấp và mãn tính. Nhiễm độc cấp tính ảnh hưởng ngay đến lao động, đôi khi có thể chết. Nhiễm độc mãn tính mang tính chất rộng rãi và nghiêm trọng. Có những loại độc chất biểu hiện khác nhau trong lâm sàng như nhiễm độc benzen gây ảnh hưởng cho hệ thần kinh trong nhiễm độc cấp tính và cho cơ quan tạo máu trong nhiễm độc mãn tính.

Trạng thái mang độc chất

Độc chất vào trong cơ thể dần dần và đã phát hiện thấy có trong máu, nước tiểu, tóc... với hàm lượng trên mức trung bình, song chưa có biểu hiện triệu chứng nhiễm độc nào khác.

6.4. KHẢ NĂNG GÂY UNG THƯ

Tất cả các chất gây ung thư cho người được biết đến cũng đồng thời gây ung thư cho ít nhất một loài động vật. Hầu hết các hóa chất được chứng minh là gây ung thư cho động vật chưa được tiến hành nghiên cứu bệnh học trên cơ thể con người, do vậy chưa thể biết được liệu chúng có đồng thời là tác nhân gây ung thư cho con người hay không.

Rất nhiều giả thiết áp dụng trong quá trình suy đoán kết quả

từ số liệu thu được trên những động vật thí nghiệm lên con người về các tác nhân gây ung thư:

- *Nếu như một loại hóa chất gây ra ung thư cho một loài động vật thí nghiệm thì nó cũng có thể gây ung thư cho con người.*
- *Các mô tế bào trong cơ thể con người giả định sẽ bị ảnh hưởng bởi hóa chất không nhất thiết phải giống hệt như trên mô động vật thí nghiệm.*
- *Không một loài động vật nào được coi là loài phù hợp nhất để có thể đưa vào số liệu độc tính trên loài đó rồi suy ra cho con người.*
- *Hóa chất được xác định là tác nhân gây ung thư cho động vật ở liều lượng cao thì cũng sẽ gây ung thư cho động vật ở liều lượng thấp.*
- *Các quá trình sinh lý, sinh hóa cơ bản bao gồm hấp thụ, phân bố, trao đổi chất và đào thải hóa chất là giống nhau ở động vật và con người.*

Nếu như những thí nghiệm ngăn ngừa về độc tính di truyền và thay đổi hình dạng tế bào cư a hóa chất nghi vấn cho kết quả dương tính thì càng chắc chắn về giả thuyết hóa chất này có tiềm tàng gây ra ung thư ở người.

Các số liệu thu được từ cường độ tiếp xúc chính xác như việc tiếp xúc của con người với hóa chất ngoài thực tế thì số liệu này dễ dự đoán hơn là những số liệu thu được từ những mức tiếp xúc khác. Nếu như phát hiện thấy ung thư tại cơ quan xử với điểm tiếp xúc thì mức độ tiếp xúc bây giờ không còn là yếu tố quan trọng nữa.

Mức độ hóa chất có tiềm tàng gây ung thư tăng dần khi: (1) Tăng về số lượng các loài lượng vật, giới tính và số kết quả thí nghiệm có hiện tượng ung thư. (2) Tăng về số lượng mô tế bào bị ảnh hưởng bởi, hóa chất. (3) Xuất hiện rõ ràng về mối liên hệ

liều lượng- phản ứng cũng như các phép tính toán thống kê chỉ ra khác biệt rõ rệt trong việc tăng hiện tượng xuất hiện u với các nhóm động vật đối chứng. (4) Suy giảm liên quan đến liều lượng trong thời gian phát triển khối u. (5) Có sự tăng liên quan đến liều lượng của tỷ lệ u ác tính trên tỷ lệ u lành tính. (6) Tăng các loại u bất bình thường hay u tại các điểm bất bình thường.

Liều lượng làm các chất trở thành các độc chất Tất cả các hợp chất đều là những độc chất. Không có một chất nào là chất không độc. Một hàm lượng hợp lý sẽ phân biệt sự khác nhau giữa độc chất và thuốc chữa bệnh.

6.5. ĐÁNH GIÁ VỀ LIỀU LƯỢNG - ĐÁP ỨNG

6.5.1. Giới thiệu chung

Ngay khi một hóa chất đi đến mục tiêu, nó sẽ phản ứng với các phân tử chức năng trong tế bào và tấn công vào đó để gây ra tác động hoặc đáp ứng.

Đánh giá liều lượng - đáp ứng là đề cập đến mối quan hệ định lượng giữa lượng tiếp xúc của con người với mức độ tổn thương hay mắc bệnh. Một liều (dose) là một đơn vị tiếp xúc với một hóa chất và thường được biểu diễn ở dạng một đơn vị khối lượng của hóa chất trên đơn vị thể trọng (trên Kg thể trọng), hoặc trên một diện tích bề mặt của cơ thể (trên m^2 hoặc cm^2 của diện tích bề mặt cơ thể).

Mối liên quan giữa liều lượng và các hiệu ứng sinh học là một trong những nguyên tắc cơ bản trong lĩnh vực độc chất học.

Số liệu đánh giá liều lượng - đáp ứng được suy ra từ các nghiên cứu trên động vật, trong một số ít trường hợp suy ra từ các nghiên cứu bệnh học trên một nhóm người tiếp xúc. Có thể có nhiều mối liên hệ khác nhau cho một chất hóa học nếu nó gây ra nhiều tác hại khác nhau dưới những điều kiện tiếp xúc khác nhau.

Nguy cơ của một chất hóa học không thể được chắc chắn với bất kỳ một mức độ tin cậy nào nếu như mối liên hệ giữa liều

lượng - đáp ứng chưa được định lượng mặc dù chất hóa học vẫn được biết đến là "độc chất".

Trong đánh giá liều lượng - đáp ứng, mối liên quan định lượng giữa lượng tiếp xúc (liều lượng) và mức độ của hiện tượng hay mức trầm trọng của độc tính (phản ứng) được xác định. Trong đánh giá liều lượng - đáp ứng mức tiếp xúc cần thiết để gây nên những tác hại của độc chất được xác định. Sự sinh ra của một đáp ứng và mức độ của đáp ứng có liên quan với nồng độ của tác nhân tại vị trí phản ứng. Đáp ứng và liều lượng có liên hệ nhân quả với nhau. Tuy nhiên ở các liều lượng thấp, ta sẽ không quan sát được đáp ứng. Liều lượng thấp nhất mà đáp ứng còn có thể đo được gọi là "Liều ngưỡng".

Nếu các số liệu về liều lượng - đáp ứng có đầy đủ và có thể biểu thị chúng trên đồ thị và đường nối những điểm số liệu gọi là đồ thị liều lượng - đáp ứng. Trong thực tế không phải bao giờ số liệu cũng có đầy đủ và trong nhiều trường hợp phải suy đoán phản ứng từ các thí nghiệm trên động vật (hay sự tiếp xúc tại địa điểm làm việc), những số liệu này thường sai số nhiều so với mức độ tiếp xúc thực.

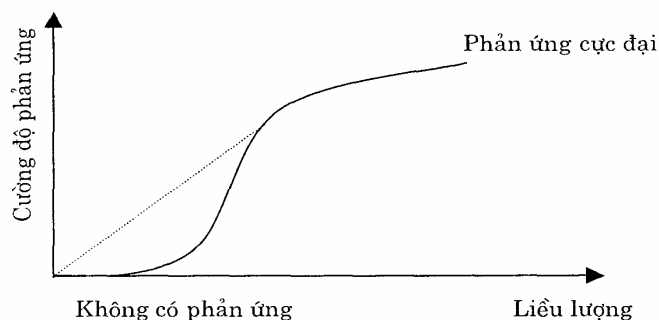
Có rất nhiều dạng đường cong liều lượng -đáp ứng, đường cong loại grade và đường cong dạng quantal.

Đối với **đường cong dạng grade**, tác động được xác định trong từng cơ thể của từng cá nhân và cường độ được xếp hạng như hàm số của loa liều lượng hóa chất. Các cá thể trong quần thể có thể có những đường cong liều lượng - đáp ứng khác nhau do sự khác biệt về sinh học.

Đường cong dạng quantal liên quan đến lớp liều lượng hóa chất với tần số của phản ứng trong quần thể nghiên cứu. Đáp ứng có thể xác định trước được tác hại. Trong đồ thị liều lượng - đáp ứng dạng quantal này tần số thay thế cường độ trong đường cong dạng grade.

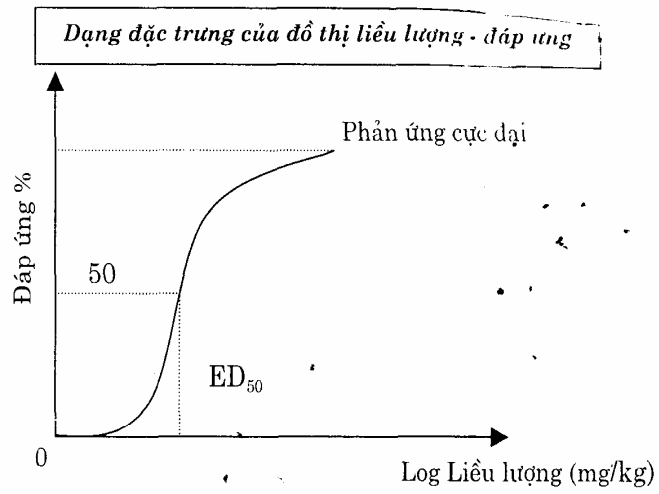
Đáp ứng không bao giờ được đưa ra bằng giả định. Điều này

có nghĩa là các nghiên cứu thực nghiệm phải được tiến hành để chứng minh được rằng các phản ứng ghi nhận được là kết quả của sự tiếp xúc với hóa chất nào đó. Nguyên nhân phải được chứng minh.



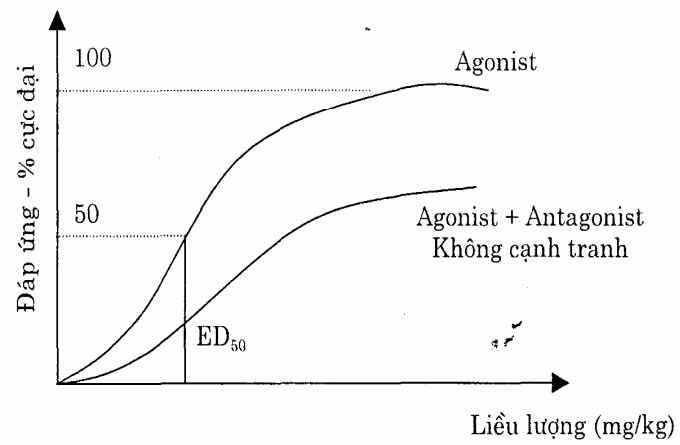
Hình 9. Dạng đặc trưng của đồ thị liều lượng - đáp ứng

có rất nhiều cách để đường cong liều lượng-đáp ứng có thể được dùng để so sánh **độc tính của các hóa chất**. Nếu như đáp ứng được vẽ như hàm số của liều lượng thì độ dốc của đường thẳng sẽ được dùng để so sánh. Độ dốc càng lớn thì hóa chất càng độc hại. Điều này có nghĩa là khi liều lượng tăng một chút, sẽ gây ra sự thay đổi lớn trong phản ứng. Sử dụng liều lượng, liều hiệu quả 50 hoặc ED 50 có thể được xác định. Đó là nồng độ tạo ra một phản ứng bằng nửa phản ứng mạnh nhất trên một cá thể nhất định (đường cong liều lượng-phản ứng dạng grade), hoặc là liều lượng tạo ra phản ứng trong 50 % quần thể tiếp xúc (đường cong liều lượng - phản ứng dạng quantal). Một ví dụ của ED50 là LD50 hoặc một nửa liều gây chết được suy ra bằng phương pháp thống kê từ một liều lượng hóa chất. Liều lượng LD50 sẽ giết chết 50 % quần thể nghiên cứu dưới những điều kiện thí nghiệm được xác định.



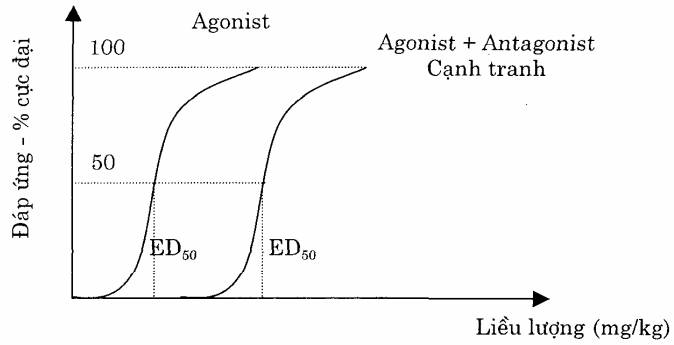
Hình 10. Dạng đặc trưng của đồ thị liều lượng-đáp ứng

Đồ thị liều lượng - đáp ứng dạng Grade. Đáp ứng của cá thể

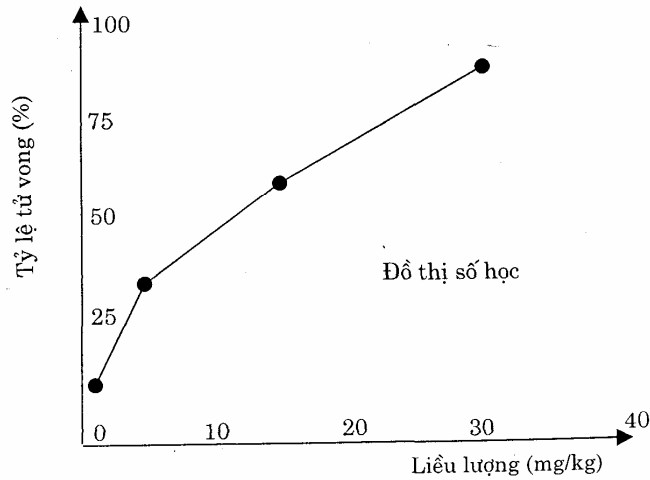


Hình 11. Đồ thị liều lượng - Đáp ứng dạng Grade. Đáp ứng của cá thể

Đồ thị liều lượng - đáp ứng dạng Grade. Đáp ứng của cá thể



Hình 12. Đồ thị liều lượng - đáp ứng dạng Grade. Đáp ứng của cá thể



Hình 13. Đồ thị số học

Liều LD50 có thể được dùng như là cơ sở của việc đánh giá độc chất. Ví dụ Ottoboni đã đề xuất một việc đánh giá như sau:

Liều lượng gây chết nếu được thâm nhập qua miệng

Bảng 8. Liều lượng gây chết

LD 50 (mg/kg)	Đối với trẻ em nặng 10 kg	Đối với người lớn nặng 50 kg
Từ 0 - 5	1 giọt	1/16 thìa cà phê
5 - 50	1 giọt đến 1/8 thìa cà phê	1/16 - 3/4 thìa cà phê
50 - 500	1/8 - 1 thìa cà phê	3/4 - 3 thìa cà phê
500 - 5 000	1 thìa đến 4 thìa cà phê	3 - 30 thìa cà phê
Trên 5 000	trên 4 thìa	trên 30 thìa cà phê

Một số ví dụ bao gồm độc chất botulium, 0,0001 mg/kg trọng lượng cơ thể; nicotin 0,5 mg/kg trọng lượng cơ thể; DDT 100 mg/kg trọng lượng cơ thể; aspirin 1.500 mg/kg trọng lượng cơ thể; muối 3.000 mg/kg trọng lượng cơ thể; ethyl alcohol 10 000 mg/kg trọng lượng cơ thể; đường 30.000 mg/kg trọng lượng cơ thể (các giá trị được tính một cách tương đối).

Liều lượng của các hóa chất được biểu diễn như trọng lượng của hóa chất trên đơn vị trọng lượng cơ thể (mg/kg trọng lượng cơ thể). Các liều lượng cũng có thể được biểu diễn như trọng lượng của hóa chất trên đơn vị diện tích bề mặt cơ thể. Ví dụ, mã của hóa chất trên 1 m² hay cm² của bề mặt cơ thể con người (mg/m² bề mặt cơ thể con người).

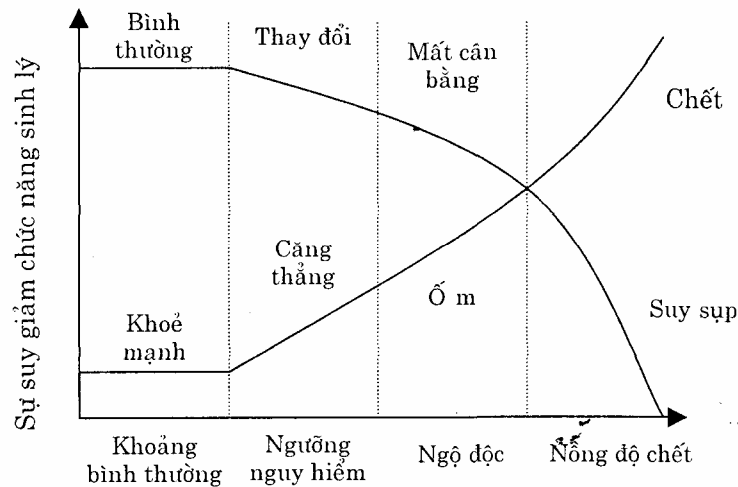
Vấn đề phức tạp trong khi xác định phản ứng đối với hóa chất là liều lượng hóa chất có khả năng tương tác được với các cơ quan tiếp nhận hay triệt tiêu tại các cơ quan tiếp nhận. Nồng độ của hóa chất tại cơ quan tiếp nhận phụ thuộc vào nồng độ có trong máu. Nồng độ trong máu phụ thuộc vào liều

lượng hóa chất mà cơ thể đã tiếp xúc và điều kiện tiếp xúc. Sự thống nhất trong cách biểu diễn liều lượng là cần thiết khi so sánh phản ứng của cơ thể đối với cùng một loại hóa chất. Cách biểu diễn liều lượng thống nhất là rất cần thiết, ví dụ: một con chuột nặng 200 gam nhận một liều lượng là 100 mg/kg trọng

lượng cơ thể của một loại hóa chất nào đó sẽ nhận một liều là $0,061 \text{ mg/cm}^2$ diện tích bề mặt cơ thể; một người nặng 70 kg nhận một liều giống hệt của cùng loại hóa chất đó sẽ nhận $0,388 \text{ mg/cm}^2$ diện tích bề mặt cơ thể.

Không có một số liệu thuyết phục nào nói lên tính ưu việt tuyệt đối của một phương pháp biểu diễn liều lượng, thông thường liều lượng đưng biểu. diễn bằng mg/kg trọng lượng cơ thể.

Hình 16 thể hiện mối tương tác liều lượng-đáp ứng, cụ thể là tác động của sự tăng nồng độ của một chất đối với quá trình sinh lý của một cơ thể sống.



Hình 16. Sơ đồ về tác động của sự tăng nồng độ của một chất đối với quá trình sinh lý của một cơ thể sống

Đối Với mỗi một cơ thể sống cũng như đối với một hệ sinh thái, con người có thể giả thiết rằng tồn tại một nồng độ hóa chất nhất định, tại đó mỗi quá trình sinh lý học diễn ra bình thường như không hề có mặt một hóa chất nào, và nồng độ này có thể được xác định bằng thí nghiệm.

Tần số và mức độ của các tác động đến sức khỏe là hàm số

của liều lượng (điều này có nghĩa là mật độ và mức độ của các tác động đến sức khỏe tăng khi con người tiếp xúc nhiều với một hay nhiều hóa chất). Hệ quả của nguyên tắc này là mức độ tiếp xúc của con người có thể thiết lập sao cho nó đủ thấp để mật độ của các tác hại đến sức khỏe có thể bỏ qua.

Trong hầu hết các trường hợp mối liên quan liều lượng - đáp ứng phải được thiết lập từ các nghiên cứu trên động vật (số liệu từ các nghiên cứu về bệnh học thường không đủ để đánh giá liều lượng- đáp ứng).

Có 3 vấn đề xuất hiện do không phù hợp của các số liệu thí nghiệm từ động vật:

- Động vật thường bị thí nghiệm với nồng độ cao hơn nhiều so với nồng độ tiếp xúc của con người cho nên các tác hại tại nồng độ thấp, phù hợp với thực tế phải được suy diễn nhờ các mô hình toán học về hiệu ứng sinh học.
- Con người và động vật có thể khác nhau về độ nhạy cảm do những sự khác nhau về sinh lý, về trao đổi chất v.v...
- Con người có sự đồng nhất về độ nhạy cảm cao hơn các động vật thí nghiệm. Do vậy khoảng của phản ứng đối với một hóa chất nghi vấn không thể hoàn toàn được trình bày trên động vật và một số hiệu chỉnh để tăng độ nhạy cảm có thể có cho một số người cần thiết phải được thực hiện.

6.5.2. Đánh giá liều lượng - đáp ứng cho các độc chất nội hấp

Việc đánh giá liều lượng - đáp ứng cho các độc chất nội hấp phụ thuộc một phần vào những tác động quan sát được của mức độ tiếp xúc nhất định có đóng góp vào việc tạo thành những tác động có hại hay không. Những quyết định được dựa vào mức độ nặng nhẹ của sự tiến triển các tác động: từ việc thích nghi, thay đổi để phù hợp, đến những thay đổi về tâm lý hay sinh hóa, các

bệnh lý khác nhau dẫn đến việc mắc bệnh hay dẫn đến cái chết.

Phép đo độc tính có thể được tiến hành bằng cách sử dụng nhiều điểm cuối hoặc tiêu chuẩn khác nhau. Điểm cuối lý tưởng sẽ là điểm liên kết chặt chẽ với phân tử được tạo thành khi tiếp xúc với các độc chất. Do đó sự chọn lựa điểm cuối gây độc là rất khó khăn.

Có hai loại quan hệ của liều lượng và đáp ứng:

- "Đáp ứng chia cấp bậc" miêu tả sự ứng đáp của một cá thể trên một khoảng các liều lượng của một hóa chất và được đặc trưng bởi sự tăng liên quan tới liều lượng.

- "Đáp ứng định lượng" miêu tả sự phân phối của các đáp ứng đối với các liều lượng khác nhau trong một quần thể của các cá thể. Nó là một loại "tất cả hoặc không" và như vậy là một điểm cuối đặc biệt (như sự tử vong hoặc khả năng gây chết v.v...) phải được coi như một "đáp ứng".

Sự xác định giá trị LD-50 (liều lượng gây tử vong 50% số lượng động vật thí nghiệm) thường là thí nghiệm đầu tiên để đánh giá mức độ độc hại của độc chất. Giá trị LD50 không phải là một hằng số sinh học. Nó có thể được thay đổi bởi nhiều yếu tố ảnh hưởng tới độc tính, ví dụ:

- Các tính chất hóa lý của một hóa chất.
- Cách thức tiếp xúc, thời gian tiếp xúc.
- Các yếu tố có liên quan tài vật chủ là các loài, giống, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, bệnh tật và chế độ ăn uống.

Liều lượng gây ra bệnh hay gây ra tử vong gọi là ***nồng độ trực tiếp gây hại (FEL)***. Các khái niệm về NOAEL, LOAEL và FEL thường rất hữu ích cho đánh giá liều lượng - đáp ứng của những hiện tượng nhiễm độc phức tạp.

Những ảnh hưởng không gây hại là những thay đổi trong quá trình sinh trưởng, phát triển, chức năng của các cơ quan, sinh hóa hay hình dạng mà không làm ảnh hưởng tới những hoạt

động bình thường. Những ảnh hưởng nhỏ thường không được gọi là ảnh hưởng có hại. Ví dụ việc giảm trọng lượng cơ thể thường không được coi là ảnh hưởng có hại. Đối với khái niệm thay đổi chức năng: các ảnh hưởng không gây hại được coi như là những thay đổi mà không dẫn đến việc làm suy yếu khả năng hoạt động, không làm tăng nhạy cảm của sinh vật đối với những ảnh hưởng gây hại của các ảnh hưởng hóa học, vật lý học hay môi trường.

Ảnh hưởng có hại được định nghĩa như những thay đổi sinh hóa, suy yếu chức năng, hay các tổn thương bệnh lý đơn phương, hay cùng kết hợp lại tác hại xấu đến bản chất của cả sinh vật, hay suy giảm khả năng của sinh vật phản ứng lại với những thách thức của thay đổi môi trường.

Sự khác biệt rõ rệt của các tác động quan sát được về mặt thống kê và về mặt sinh học không phải bao giờ cũng được đánh giá tương đương. Ví dụ, sự suy giảm rõ rệt 8% trọng lượng cơ thể của các cá thể trong nhóm thí nghiệm và nhóm đối chứng trong quá trình thí nghiệm độc chất mãn tính không được coi là sự khác biệt rõ rệt về mặt sinh học.

Những thay đổi rõ rệt về cường độ các tác động hay xuất hiện một số loại bệnh lạ giữa nhóm thí nghiệm và nhóm đối chứng, đôi khi không có sự khác biệt rõ ràng về phương diện thống kê, nhưng lại có sự khác biệt rõ rệt về mặt sinh học. Sự đánh giá mức độ phù hợp về phương diện sinh học, và khác biệt hay không khác biệt về phương diện thống kê của các tác động là cần thiết.

Các tác động có thể phục hồi trở lại là các phản ứng thích ứng đối với một tác động gây căng thẳng. Những thay đổi này sẽ được phục hồi quay về trạng thái bình thường ban đầu trong quá trình bị tác động hay trong những tiếp xúc tiếp theo.

Các tác động không phục hồi trở lại được là những thay đổi vĩnh viễn và nó còn có thể tiếp tục phát triển, thậm chí trong khoảng thời gian rất lâu sau khi tiếp xúc.

Một số các tác động có hại chắc chắn là không phục hồi trở lại như: dị tật bẩm sinh, xơ gan v.v... Các tác động khác rất khó xếp loại

Liều lượng nền (RfD - Reference Dose) là liều lượng ước tính tiếp xúc của con người trong một ngày mà không xảy ra một nguy cơ nào đối với sức khỏe trong suốt cả đời.

Liều lượng nền được dùng như điểm chuẩn đánh giá các tác động tiềm tàng của các mức tiếp xúc khác. Tiếp xúc ở mức tương đương hay thấp hơn với mức RfD sẽ không gây ra một nguy cơ nào cho sức khỏe.

Nếu như liều lượng và mật độ tiếp xúc vượt quá RfD thì xác suất gây ra tác động xấu cho sức khỏe con người sẽ tăng. Mức độ tin cậy về giá trị RfD phụ thuộc vào chất lượng của các số liệu độc chất học đối với hóa chất nghiên cứu.

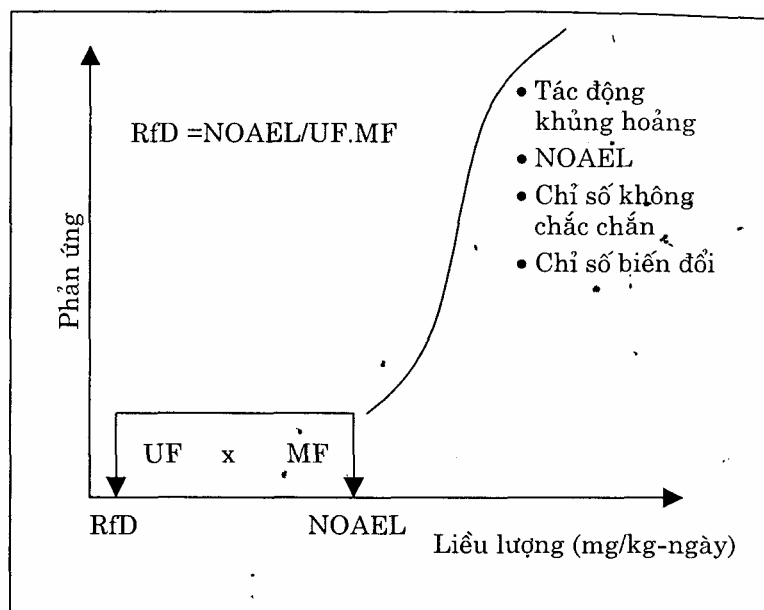
Sự nghiên cứu khủng hoảng (Critical study) và loài được chọn như cơ sở của việc xây dựng giá trị RfD. Nhìn chung, liều lượng nghiên cứu khủng hoảng đại diện cho nồng độ thử nghiệm cao nhất mà không gây ra tác động khủng hoảng (NOAEL) thì được chọn làm giá trị RfD. Nếu như không có sẵn các số liệu nghiên cứu trên cơ thể người về NOAEL thì dùng giá trị nền của các số liệu độc học trên động vật để thiết lập giá trị RfD.

Khi các Số liệu nghiên cứu trên cơ thể người không có thì phải sử dụng các số liệu nghiên cứu độc chất học trên động vật. Khi đánh giá các số liệu của động vật, giá trị RfD sẽ được suy ra từ giá trị NOAEL phù hợp nhất từ các tác động khủng hoảng của những nghiên cứu cẩn thận trên các loài được biết có phản ứng tương tự như người đối với hóa chất chúng ta quan tâm.

Nếu như không có số liệu về miễn cảm của người trong mối tương quan với động vật thí nghiệm thì nói chung RfD được suy ra từ giá trị NOAEL của một động vật nhạy cảm nhất được nghiên cứu. Do có những điều không chắc chắn kể trên nên trong thực tế người ta phải chia giá trị NOAEL của hóa chất cho

một giá ta gọi là "chỉ số an toàn" để loại bỏ những yếu tố không chắc chắn đó.

Giá trị thu được của NOAEL chia cho chỉ số an toàn gọi là liều lượng nền RfD hay **lượng tiếp xúc chấp nhận được trong một ngày (ADI)**.



Hình 17. Liều lượng nền

Chỉ số an toàn sử dụng được thiết kế để đảm bảo rằng mức độ tiếp xúc chấp nhận được (RfD, ADI) nằm ở giá trị ngưỡng hay dưới ngưỡng của mức tiếp xúc nhạy cảm nhất của con người.

Độ lớn của chỉ số an toàn sử dụng trong từng trường hợp phụ thuộc vào: chất lượng của các số liệu độc chất, bản chất của các tác động độc hại. Thời gian tiếp xúc của động vật thử nghiệm liên hệ với thời gian nhóm người là đối tượng có thể phải tiếp xúc với hóa chất quan tâm. sự hoàn hảo của việc thiết kế thực hiện thí nghiệm trong việc đánh giá NOAEL, số liệu liên quan đến độ nhạy, tính riêng biệt của từng loài và của từng

nhóm động vật.

Khái niệm "chỉ số an toàn" mặc dù vẫn được dùng tương đối thông dụng nhưng đôi khi chúng vẫn được thay bằng tên

"chỉ số không chắc chắn" hay "chỉ số biến đổi".

"Chỉ số không chắc chắn", UF (uncertainty factor) thường là những bội số của 10, với mỗi chỉ số tương đương với một khía cạnh riêng biệt không chắc chắn của số liệu. Cơ sở để áp dụng các chỉ số không chắc chắn khác nhau như sau:

1. Lấy giá trị UF bằng 10 khi suy diễn số liệu từ động vật cho con người. Chỉ số này tính đến sự khác biệt giữa các loài động vật có vú dùng thí nghiệm với con người. Sử dụng giá trị UF bằng 10 cho sự khác biệt tổng quát giữa một cộng đồng nói chung và những cá thể nhạy cảm trong cộng đồng (ví dụ như người già và trẻ nhỏ).

2. Giá trị UF bằng 10 được dùng khi giá trị NOAEL- được suy ra từ nghiên cứu bán mãn tính (thay thế cho nghiên cứu mãn tính).

3. Giá trị UF được dùng khi LOAEL được dùng vì NOAEL còn thiếu nhiều số liệu tin cậy. Số liệu này tính đến sự không chắc chắn trong khi suy diễn số liệu từ giá trị LOAEL sang số liệu NOAEL.

Tuy nhiên trong một số trường hợp hệ số này có thể dùng là 100 hoặc 1000.

Ví dụ: hệ số 10 thường xuyên được dùng để ngoại suy từ một lượng người có hạn tới một số đông dân chúng. Hệ số 100 thường được áp dụng cho một NOAEL từ một bệnh kinh niên, khả năng ung thư hoặc một nghiên cứu dài hạn. Hệ số 1000 thường được áp dụng cho các nghiên cứu ngắn hạn hơn (ví dụ: Một nghiên cứu bán mãn tính 90 ngày) hoặc cho các nghiên cứu khác với dữ liệu có hạn như:

Nghiên cứu

NOAEL

	(mg/kgthể trọng/ngày)
Bán mãn tính (nghiên cứu 90 ngày)	1500
Mãn tính (nghiên cứu 2 năm)	1500
Nghiên cứu đa thể hệ	1000
Nghiên cứu phát triển	1250

NOAEL sẽ được sử dụng là 1000 mg/kg thể trọng - ngày. Việc áp dụng hệ số an toàn 100 (NOAEL/UF hoặc SF: 1000/100) đưa đến kết quả là liều lượng con người hấp thụ mỗi ngày có thể chấp nhận được (ADI) là 10 mg/kg thể trọng. ADI là lượng hóa chất hấp thụ trong 1 ngày mà trong suốt cuộc đời dường như không gây nguy hiểm đáng kể dựa trên tất cả các sự kiện đã biết trong thời gian đó.

Ngoài những chỉ số không chắc chắn kể trên, **chỉ số biến đổi** (MF: modifying factor) đôi khi cũng được sử dụng. Chỉ số biến đổi biến thiên từ 1 đến 10.

Để tính giá trị **RfD**, lấy giá trị **NOAEL** tương ứng (hoặc là giá trị **LOAEL** nếu như không có một giá trị **NOAEL** thích hợp) chia cho tất cả các chỉ số không chắc chắn và chỉ số biến đổi có thể áp dụng được.

$$RfD = \text{NOAEL} / (\text{UF}_1 \times \text{UF}_2 \times \text{UF}_3 \dots \times \text{MF})$$

RfD thường được biểu diễn bằng một chữ số có nghĩa với đơn vị miligam hóa chất trên kilogam trọng lượng cơ thể trong một ngày (mg/kg-ngày).

6.5.3. Cách tính giá trị hướng dẫn từ lượng tiếp nhận có thể chịu được

Đối với nhiều loại độc chất, có một liều lượng mà dưới liều đó thì sẽ không có tác động xấu xảy ra. Với những hóa chất có

ảnh hưởng độc hại kiểu như thế thì "liều tiếp nhận hàng ngày có thể chịu đựng được" (TDI) được tính như sau:

$$TDI = \frac{\text{NOAEL hoặc LOAEL}}{UF}$$

Trong đó:

NOAEL: mức được ghi nhận là không gây ảnh hưởng bất lợi nào

LOAEL: mức thấp nhất được ghi nhận là có ảnh hưởng bất lợi

UF: hệ số bất định

Giá trị hướng dẫn (GV) sẽ được tính từ TDI như sau:

$$GV = \frac{TDI \times bw \times P}{C}$$

Trong đó:

bw: Thể trọng (60 kg đối với người lớn, 10 kg đối với trẻ em và 5 kg đối với trẻ sơ sinh).

P: Tỷ phần TDI do nước uống mang lại

C: Lượng tiêu thụ nước trong hàng ngày (2 lít đối với người lớn, 1 lít đối với trẻ em, 0,75 lít đối với trẻ sơ sinh).

Định nghĩa về TDI (tolerable daily intake)

TDI là giá trị định lượng về khối lượng của một chất có trong thực phẩm và nước uống tác động trên một đơn vị thể trọng (mg/kg hoặc mg/kg thể trọng) mà con người có thể tiêu hóa hàng ngày trong suốt đời mà không có nguy cơ xấu tới sức khỏe.

Trong nhiều năm, JECFA và JMPR đã áp dụng những quy tắc nhất định để tính "liều tiếp nhận hàng ngày và có thể chấp nhận được" (ADI). Những quy tắc này đã được tuân theo (nếu thích hợp) để tính TDI khi xây dựng hướng dẫn về chất lượng nước uống.

ADI được thiết lập cho các chất phụ gia thực phẩm và dư lượng thuốc trừ sâu có mặt trong thực phẩm do yêu cầu kỹ thuật hoặc do bảo vệ cây trồng. Đối với các chất ô nhiễm hóa học là những chất mà người ta không chủ định đưa vào nước thì thuật

ngữ "liều tiếp nhận hàng ngày có thể chịu đựng được" có lẽ là phù hợp hơn vì nó hàm ý cho phép hơn là chấp nhận.

Vì TDI được xem là liều chịu đựng được trong suốt cuộc đời cho nên không cần quá nghiêm ngặt để nói rằng không thể vượt mức TDI trong một thời gian ngắn. Sự tiếp xúc trong một giai đoạn ngắn với những chất vượt mức TDI không là điều phải lo lắng bởi vì nếu tính trung bình trong một khoảng thời gian dài hơn thì với liều tiếp nhận của cá thể như vậy sẽ không vượt quá mức ấn định đáng kể. Mặt khác, khi xác định TDI thì thường dùng hệ số bất định (xem ở phần sau) có giá trị lớn, để bảo đảm rằng gần như không có ảnh hưởng có hại cho sức khỏe do sự tiếp xúc những lượng vượt mức TDI gây ra trong một khoảng thời gian ngắn.

Giá trị TDI tìm được sẽ dùng để tính giá trị hướng dẫn, kết quả sẽ được làm tròn đến một chữ số có nghĩa. Trong một vài trường hợp, giá trị ADI với một chữ số có nghĩa do JECFA hoặc JMPR đề nghị cũng được dùng. Nói chung, khi một giá trị hướng dẫn được làm tròn còn một chữ số có nghĩa là muốn phản ánh tính không chắc chắn về số liệu độc tính đối với động vật và mức độ nhiễm do sự tiêu thụ nước. Các con số có hơn một chữ số có nghĩa chỉ được dùng khi nào có nhiều thông tin về độc tính và sự tiếp xúc với chúng cho thấy có thể khẳng định chắc chắn hơn.

Mức được ghi nhận là không gây ảnh hưởng bất lợi nào (NOAEL) và mức thấp nhất được ghi nhận là có ảnh hưởng bất lợi (LOAEL).

NOAEL biểu thị một liều hoặc nồng độ cao nhất của một chất hóa học trong một nghiên cứu đơn, nó được xác định bằng thí nghiệm hoặc quan sát mà ở mức đó không gây ra một ảnh hưởng bất lợi nào cho sức khỏe đến mức có thể phát hiện được.

Khi có thể, NOAEL sẽ được căn cứ trên các nghiên cứu dài hạn về ảnh hưởng của một chất có trong nước uống theo đường tiêu hóa. Tuy nhiên, NOAEL thu được từ những nghiên cứu ngắn hạn và những nghiên cứu về các đường tiếp xúc khác như

thức ăn, không khí cũng có thể được sử dụng.

Nếu không có số liệu thích hợp về NOAEL thì LOAEL sẽ được dùng. LOAEL là liều hoặc nồng độ thấp nhất của một chất có thể gây ảnh hưởng bất lợi cho sức khỏe có thể ghi nhận được. Khi dùng LOAEL thay cho NOAEL thì hệ số bất định được đưa vào công thức tính GV.

Hệ số bất định

Hệ số bất định đã được sử dụng rộng rãi trong cách tính giá trị ADI cho thực phẩm, dư lượng thuốc trừ sâu và các chất gây ô nhiễm môi trường. Việc xác định hệ số này cần có sự luận giải chuyên môn và sàng lọc cẩn thận từ thực tế khoa học.

Trong tính toán, các giá trị hướng dẫn về chất lượng nước uống của WHO, hệ số bất định được áp dụng để tính TDI từ giá trị NOAEL thấp nhất và LOAEL cho những đáp ứng được xem là có ý nghĩa sinh học. Những hệ số này được các chuyên gia thống nhất với nhau và dựa trên nguyên tắc sau:

Nguồn bất định	Hệ số
Sự khác nhau về loài	1-10
Sự khác nhau trong mỗi loài	1-10
Mức độ hoàn hảo, của nghiên cứu và số liệu	1 10
Bản chất và tính nghiêm trọng của ảnh hưởng	1 10

Những cơ sở dữ liệu và nghiên cứu được coi là chưa hoàn hảo bao gồm cả những nghiên cứu dùng chỉ số LOAEL thay vì NOAEL và những nghiên cứu được thực hiện 'trong một khoảng thời gian ngắn hơn mức cần phải có. Những trường hợp trong đó bản chất và sự nghiêm trọng của ảnh hưởng cho thấy cần có thêm hệ số bất định bao gồm những nghiên cứu mà cuối cùng dẫn đến quái thai hoặc dẫn đến kết luận rằng NOAEL liên quan trực tiếp đến khả năng gây ung thư. Trong trường hợp sau, hệ số bất định thêm vào được áp dụng cho những hợp chất gây ung

thư để tính GV từ TDI. Ví dụ, các hệ số nhỏ hơn 10 sẽ được dùng cho sự khác biệt về loài khi người ta biết rằng con người ít nhạy cảm đối với chất đó hơn so với loài động vật đã được dùng để nghiên cứu.

Tổng các hệ số bất định không được vượt quá 10.000. Nếu một đánh giá nguy cơ nào cần dùng đến hệ số bất định lớn hơn thì TDI rút ra không được chính xác lắm vì thiếu ý nghĩa. Đối với những chất mà hệ số bất định dành cho nó lớn hơn 1000 thì giá trị hướng dẫn sẽ ghi tạm thời đã nhấn mạnh rằng trong giá trị đó bao gồm hệ số bất định cao.

Việc lựa chọn và sử dụng các hệ số bất định để tính ra giá trị hướng dẫn rất quan trọng đối với các chất hóa học bởi vì nó có thể làm giá trị tính được khác biệt nhau nhiều. Đối với những chất gây ô nhiễm có tính bất định thấp thì hệ số bất định sẽ được nhận giá trị thấp. Tuy nhiên, 'trong hầu hết các chất gây ô nhiễm đều liên quan đến tính bất định và vì vậy có hệ số bất định cao. Vì lẽ đó, ta sẽ có một biên độ rộng về tính chất an toàn trên mỗi giá trị hướng dẫn để đảm bảo không gây những ảnh hưởng bất lợi cho sức khoẻ.

6.6. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG GÂY HẠI ĐẾN CƠ THỂ SỐNG

6.6.1. Cách đánh giá những tác động có hại trong độc học

Các phương pháp thực nghiệm để đánh giá những tác động có thể có của những hóa chất nguy hại cần tiến hành ở nhiều mức với những độ phức tạp khác nhau tùy thuộc vào từng mức độ nghiên cứu cho từng đối tượng (một loài riêng biệt, một quần thể, *một* quần xã hay *một* hệ sinh thái), hoặc phụ thuộc vào điểm cuối cùng (tỷ lệ chết trong một thời gian ngắn hoặc trong một thời gian dài, các hiệu ứng mãn tính hay bán mãn tính, suy giảm về khả năng sinh sản v.v...).

Cần thiết phải so sánh giữa một hệ sinh thái thực sự và đơn giản của quy trình thí nghiệm cũng như suy diễn kết quả vẫn là

những vấn đề tranh cãi qua nhiều năm và vấn đề tạo ra một quy trình thí nghiệm chuẩn vẫn chưa bao giờ thực sự được giải quyết.

Bảng 9. Các thử nghiệm trong độc học và độc học sinh thái tại ba mức độ khác nhau theo chỉ dẫn của EEC 79/831

	Mức độ cơ bản chung	Cấp 1	Cấp 2
Thử nghiệm độc chất học	<i>Độc tính tức thời</i> - Miệng - Qua hệ hô hấp	- Nghiên cứu về khả năng sinh sản Nghiên cứu về khả năng gây quái thai (Các nghiên cứu	Nghiên cứu về độc tính mãn tính - Nghiên cứu về ung thư - Nghiên cứu về khả năng sinh sản

	- Qua da Qua mắt <i>Độc tính bán tức thời</i> - NOAEL sau 28 ngày <i>Các tác động khác</i> Biến dị di truyền	bán mãn tính và mãn tính - Nghiên cứu sâu hơn về biến dị di truyền	- Nghiên cứu về khả năng gây quái thai - Nghiên cứu về độc tính tức thời và bán tức thời trên một loài khác
--	--	---	---

Thử nghiệm độc chất học sinh thái	<i>Tác động đến sinh vật</i> Độc tính tức thời đối với cá Sự suy thoái cua: - Các thành phần hữu cơ Các thành phần vô cơ	- Thử nghiệm về khả năng kìm hãm sự phát triển đối với rêu, tảo Thử nghiệm trên các loài thực vật cấp cao hơn Thử nghiệm trên giun đất - Thử nghiệm dài hơn trên cá - Thử nghiệm về khả năng tích lũy trong một số loài	- Thử nghiệm mở rộng về khả năng tích lũy sinh học, sự suy thoái và sự di chuyển. Nghiên cứu sâu hơn trên cá (kể cả nghiên cứu về sự sinh sản) - Nghiên cứu thêm về độc chất học trên một số loài chim - Nghiên cứu thêm về độc chất học trên một số loài khác - Nghiên cứu về sự hấp phụ và sự giải hấp
-----------------------------------	--	---	--

Bảng 10: Các thử nghiệm về độc chất học và độc học sinh thái phải được tiến hành theo quy định EEC 91/414 trước khi cho phép một loại thuốc bảo vệ thực vật được bán ra thị trường

Thử nghiệm độc học	Thử nghiệm độc học sinh thái
--------------------	------------------------------

<p><i>Độc tính tức thời</i> Qua miệng</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qua hệ hô hấp - Qua da - Qua mắt <p><i>Độc tính bán tức thời</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Độc tính bán tức thời do tiếp xúc qua miệng sau 28 ngày -90 ngày sau khi thử nghiệm trên thức ăn cho gia súc -Thử nghiệm trên những đường tiếp xúc khác <p><i>Độc tính học mãn tính</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Độc tính dài hạn khi tiếp xúc qua miệng và khả năng gây ung thư - Biến dị di truyền <p><i>Tác động đến sự sinh sản</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nghiên cứu về khả năng gây quái thai - Nghiên cứu qua nhiều thế hệ động vật 	<ul style="list-style-type: none"> -Tác động đối với các loài chim -Độc tính tức thời do tiếp xúc qua miệng - Độc tính bán tức thời Tác động đến khả năng sinh sản -Tác động đến các sinh vật của hệ sinh thái thủy sinh - Độc tính tức thời đối với cá -Độc tính bán tức thời đối với cá -Tác động đến sự sinh sản và sự phát triển của cá - Sự tích lũy sinh học trong cá - Tác động đến sự phát triển của các loài rêu, tảo -Tác động đến các sinh vật khác không phải là đối tượng của thuốc BVTV -Độc tính tức thời đối với ong mật và các loài côn trùng có lợi khác
<p><i>nghiên cứu về cơ chế trao đổi nhất của động vật có vú</i></p> <p><i>Các nghiên cứu hỗ trợ khác</i> - Tác động đến cơ chế trao đổi chất</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nghiên cứu về cơ chế hoạt động - Nghiên cứu trên các gia súc và vật nuôi -Các số liệu về y học và bệnh dịch học 	<ul style="list-style-type: none"> - Độc tính đối với giun đất và các loại động vật không xương sống khác sống trong đất -Tác động đối với vi sinh vật đất

6.6.2. Các loại thử nghiệm trong độc học

Có năm loại thử nghiệm được quy định tùy theo từng nhu cầu khác nhau, nguyên gốc chúng được quy định để làm thử nghiệm đối với cá, nhưng chúng có thể được áp dụng dễ dàng đối với các loại động vật khác trong hệ sinh thái thủy sinh hay hệ sinh thái cạn.

Năm loại thử nghiệm được quy định để:

- 1 Sơ bộ kiểm tra độc tính của hóa chất;
2. Quan trắc độc tính sự phát tán ô nhiễm của chất thải hay của các nơi chôn chất thải;
3. Quan trắc chất lượng môi trường với các mục đích về luật pháp;
4. Đánh giá độ nhạy của môi trường tự nhiên đối với các chất hóa học;
5. Nghiên cứu để thiết lập tiêu chuẩn môi trường;

Dẫn chứng minh họa trong phần tiếp theo lấy việc thử nghiệm trên cá làm ví dụ.

a) Sơ bộ kiểm tra độc tính của hóa chất

Về mặt lý thuyết, hầu hết các kim loại tới được hệ sinh thái thủy sinh, có thể do bị thải ra một cách ngẫu nhiên, hay tình cờ trong khi vận chuyển (trên không, đất liền, trên mặt nước), hay bị thải ra do một hành động thiếu trách nhiệm. Kiểu thử nghiệm này được dùng để xác định nguy cơ độc hại của nhóm các hóa chất hay sản phẩm có khả năng thâm nhập vào hệ sinh thái thủy sinh khi con người sử dụng một cách bình thường. Do vậy việc sử dụng các hợp chất ít độc nhất có thể được nghiên cứu sâu hơn. Các thử nghiệm như vậy đã được chuẩn hóa.

b) Quan trắc độc tính của sự phát tán ô nhiễm chất thải hay các nơi chôn chất thải

Thông thường tiêu chuẩn chất lượng cho phép thiết lập cho các dòng chất thải được kiểm tra sau bằng cách tiến hành phân tích hóa học. Tuy vậy, những dòng chất thải mang theo các hóa chất độc hại thường khó phân tích và thử nghiệm độc tính. Để hình dung mức độ trầm trọng của nguy cơ, một thử nghiệm đơn giản được dùng để quan trắc tiếp dòng chất thải. Phép thử nghiệm này được gọi là sự quan trắc dòng chất thải.

c) Quan trắc chất lượng môi trường với các mục đích về luật pháp

Nếu như bộ tiêu chuẩn môi trường nói ở trên cần được đưa vào các quy định pháp luật, một quy trình thử nghiệm chính xác, hiệu quả phải được thiết lập và phải phù hợp với các tiêu chuẩn về nghiên cứu độc chất học đối với cá. Những phép thử nghiệm này được gọi là những phép thử nghiệm mang tính pháp luật.

d) Đánh giá độ nhạy của môi trường tự nhiên đối với các chất hóa học

Như đã nói ở trên, các dòng sông có thể bị ô nhiễm một cách rất ngẫu nhiên từ nhiều nguồn khác nhau, gây nguy hiểm cho những người sử dụng cuối nguồn. Những trường hợp này, hệ thống quan trắc phải quan sát được những dấu hiệu lạ tác động đến những loài cá sinh sống ở đây. Quy đó đưa ra những kiến nghị kịp thời tiếp tục cho phép hoặc phải chấm dứt những hoạt động gây ra những tác động nói trên. Những thử nghiệm này gọi là những thử nghiệm quan trắc chất lượng nước chảy trên sông.

e) Nghiên cứu để thiết lập tiêu chuẩn môi trường

Có rất nhiều các độc chất xuất hiện trong môi trường nước, đó là do hậu quả của các hoạt động công, nông nghiệp và nước thải sinh hoạt. Những hóa chất này lưu lại trong hệ sinh thái thủy sinh với những chu kỳ rất dài, thậm chí đôi khi tồn tại vĩnh cửu. Đối với những chất này cần nhiều thông tin để đánh giá độ nguy hại, để thiết lập tiêu chuẩn cho phép trong môi trường nước. Bản chất và quy mô của những thử nghiệm kèm theo phụ thuộc vào bản chất hóa học của tác nhân và mức độ gây rủi ro

của nó. Quy trình thử nghiệm phải đưa ra những thông tin có thể được diễn tả như là phép thử nghiệm để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng nước. Những thử nghiệm này thường phức tạp, phải được tiến hành trong nhiều khoảng thời gian và trên hàng loạt các loài khác nhau v.v...

Bảng 11. Khả năng áp dụng và nội dung thông tin của các kiểu thử nghiệm tiến hành trên các mức độ khác nhau trong độc học

	<i>Trên một loài</i>	<i>Trên một quần xã</i>	<i>Hệ sinh thái đối chứng</i>	<i>Nghiên cứu trên thực tiễn</i>
a) Sơ bộ kiểm tra độc tính của hóa chất;	+	±	-	-
b) Quan trắc độc tính sự phát tán ô nhiễm của chất thải hay của các nơi chôn chất thải;	+	±	-	-
c) Quan trắc chất lượng môi trường với các mục đích về luật pháp;	±	-	-	+
d) Đánh giá độ nhạy của môi trường tự nhiên đối với các chất hóa học;	±	+	+	-

e) Nghiên cứu để thiết lập tiêu chuẩn môi trường;	±	+	+	±
---	---	---	---	---

Ký hiệu + nghĩa là tính tích cực. - nghĩa là tính tiêu cực; ± nghĩa là trung bình hoặc vấn đề đang còn được tranh cãi.

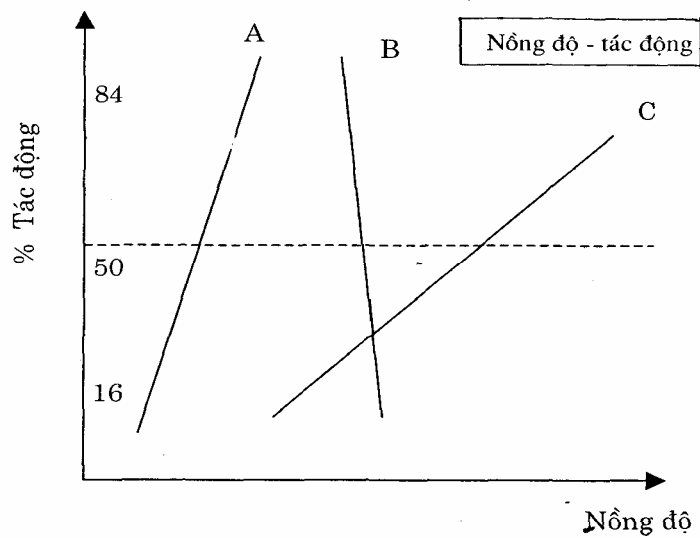
Các phương pháp và cách quản lý dữ liệu trong độc học sinh thái

Các quy trình thử nghiệm độc chất học với cá hay với những loài động vật thủy sinh được thiết lập rất rõ ràng, đôi khi đã được chuẩn hóa, sau đây là những điều hướng dẫn chính:

- Làm một dãy các thử nghiệm với những chất gây độc khác nhau
- Thí nghiệm trên từng nhóm sinh vật, thường với một số lượng bằng nhau trong mỗi bể thí nghiệm
- Quan sát tỷ lệ chết hoặc các tác hại khác xảy ra trong quá trình tiếp xúc với độc chất
- Kết quả cuối cùng được biểu diễn như nồng độ gây hại, gây chết đối với sinh vật

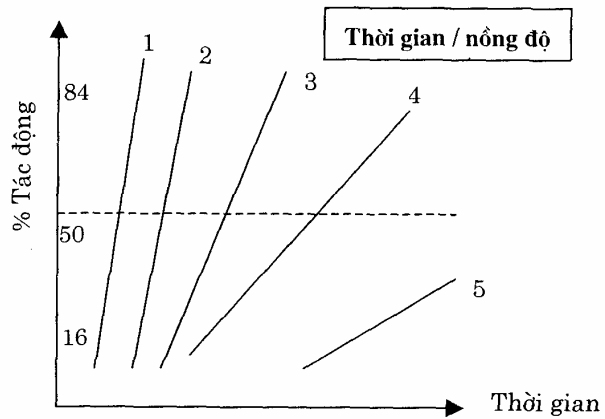
Quy trình tương tự cũng được áp dụng cho các động vật trên hệ sinh thái cạn.

Đồ thị độc tính đặc trưng được vẽ ở hình sau. Độ dốc của đồ thị chỉ ra tốc độ của quá trình giải độc.



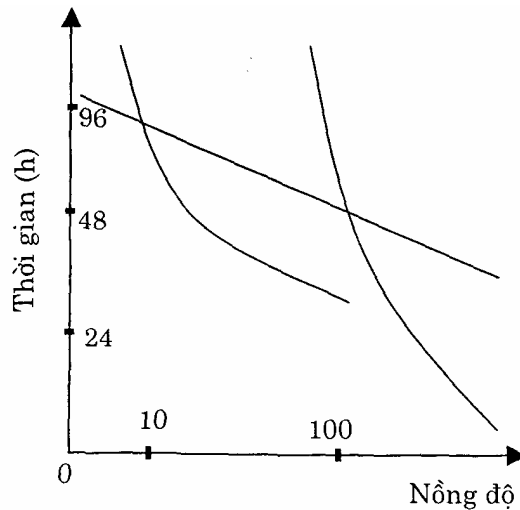
Hình 18. ước đoán nồng độ gây chết cho một thời gian tiếp xúc nhất định; A. B. C là các loại hóa chất khác nhau

Nếu như việc quan sát các hiệu ứng được dựa trên mối quan hệ với thời gian, đồ thị kết quả được chỉ ra trên hình 20 và còn có thể xử lý bằng cách lấy thời gian có tác động đến 50% sinh vật thí nghiệm tương quan với log của nồng độ.



Hình 19. Ước tính thời gian trung bình gây chết tại

các nồng độ khác nhau đối với các loại hóa chất (1,2,3,4,5)



Hình 20. Các ví dụ về đồ thị độc tính

Các chỉ số chất lượng thường được sử dụng trong độc học bao gồm:

LD₅₀ (Lethal dose 50%)- Là liều lượng của hóa chất gây chết 50% sinh vật thí nghiệm.

LC₅₀ (Lethal concentration 50%)- giá trị dùng khi tiếp xúc với hóa chất của sinh vật thí nghiệm không ra' đường miệng và tiêu hóa mà chúng được tiếp xúc qua các đường khác như nước và không khí..

Nếu như điểm cuối của tác động không phải là các chất mà là các tác động sinh học khác thì ta sử dụng giá trị ED₅₀ (effective dose) hay EC₅₀ (effective concentration). Nếu như thời gian là một thành phần quan trọng của tiếp xúc thì nó phải được chỉ ra rất rõ ràng. Ví dụ như LC₅₀ 24h là nồng độ gây chết 50 % số sinh vật thí nghiệm sau 24 giờ.

LT₅₀ (lethal thực 50%) là một cách để đo khoảng thời gian cần thiết để gây chết cho 50% sinh vật thí nghiệm.

Chương VII

ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ CHẤT NGUY HẠI TỚI SỨC KHỎE CON NGƯỜI

7.1. MỘT SỐ BỆNH DO Ô NHIỄM MÔI TRƯỜNG

7.1.1. Bệnh phổi

Bệnh nhiễm bụi phổi silic

Những công việc có thể gây bệnh là tất cả mọi công việc có tiếp xúc với bụi silic tự do như:

- Các hoạt động khai thác khoáng sản hoặc đá có chứa silic tự do.
- Sản xuất và sử dụng các loại đá mài, bột đánh bóng và các sản phẩm khác có chứa silic tự do.
- Chế biến chất carborundun, chế tạo thủy tinh, đồ sành sứ, các đồ gốm khác, gạch chịu lửa.
- Công việc đúc có tiếp xúc với bụi cát (khuôn mẫu, làm sạch vật đúc)
- Các công việc mài, đánh bóng, rửa khô bằng đá mài có chứa silic tự do.

Bệnh bụi phổi silic là bệnh không hồi phục. Bệnh bụi phôi silic làm giảm tuổi thọ người bệnh, tử vong hay xảy ra trong tuổi 40 - 50, sau các biến chứng như phế quản - phế viêm, suy tim phải - lao phổi hợp.

Khi tiếp xúc với bụi có nồng độ và hàm lượng silic tự do cao, thời gian tiếp xúc liên tục kéo dài, bệnh tiến triển nhanh từ vài tháng đến vài năm, nhất là ở người trẻ, làm nghề phun cát, nghiền khoáng sản (thạch anh...).

Bệnh bụi phổi ở công nhân mỏ than

Ở các mỏ than, người thợ phải hít thở không khí có bụi than, bụi sắt... dẫn đến bệnh bụi phổi của công nhân mỏ than. Một số lượng lớn bụi than do công nhân bị bệnh được thở hít vào phổi, lắng đọng xung quanh các phế quản nhỏ và các động mạch phổi nhỏ đi kèm tạo thành những ổ bụi nhỏ.

Bệnh bụi phổi nhiễm bụi amiăng (abestos)

Amiăng được trộn với nhiều sản phẩm như xi măng, cao su, chất dẻo... để làm thay đổi tính chất cơ lý của sản phẩm có lợi cho tiêu dùng. Amiăng còn dùng để dệt vải, may áo cách nhiệt, làm thảm chống lửa cách nhiệt, làm thùng cách nhiệt dùng cho nồi hơi, lò nung, làm vật liệu cách âm, làm ngói amiăng - xi măng, làm má phanh ô tô...

Atbet hay amiăng kép Ca và Mg, ở dạng sợi trong thiên nhiên. Có hai loại amiăng chính là serpentinit và amphibol. Loại phổ biến nhất là chrysotil (90% sản lượng trên thế giới). Còn crocidolit là loại đặc biệt hay gây ung thư hơn cả

Nhóm amphibol

- 1 Crocidolit (amiăng xanh)
2. Amosit
3. Anthophylit
4. Tremolit
5. Actinolit

Nhóm serpentinit

Chrysotil (amiăng trắng)

Các thể loại bệnh

- Thể xơ hóa phổi
- Thể có tổn thương màng phổi lạnh tính

-U ác tính

- Chai da

Bệnh bụi phổi - bông (Byssinosis)

Công việc có thể gây bệnh: L ao động tiếp xúc với bụi bông, trong việc xé bông, chải thô, làm sợi, bóc sợi, quấn sợi, dệt vải, thu hoạch bông, tẽ hạt lấy bông

Những người tiếp xúc với bụi bông trong nhiều năm đã có những triệu chứng bệnh đặc trưng, sự giảm dung tích hô hấp không hồi phục được...

Trong số các chất gây co thắt phế quản có trong bụi bông hay những chất làm co thắt các phế quản nhỏ bằng sự co cơ hay do phù nề niêm mạc đường hô hấp...

Một số nước đề nghị lấy trị số lmg/ma làm ngưỡng tối đa cho phép nối với bụi bông.

7.1.2. Bệnh xạ da

Những công việc có thể gây bệnh: tiếp xúc với dầu hỏa, dầu mazut, dầu nhờn, dầu xăng, benzen, parafin, luyện cốc, nhựa than, acridin, anthracen, nhựa đường, creosot, hơi hydrocarbon, bạc, chì, bức xạ ton hóa hợp chất lưu huỳnh, phenol, than đen, sa thạch, sản xuất cao su.

Bệnh thường gặp trong các ngành công' nghiệp như hóa dầu, luyện than, tẩm gỗ, ra nhựa đường, lái tàu, luyện kim, phim ảnh, nhựa, bụi thực vật, hóa chất, cao su,...

Bệnh xạ da tuy không gây chết người cấp tính nhưng làm sức khoẻ suy giảm, kiệt quệ, năng suất lao động giảm sút mặt khác, bệnh thường phát ở các vùng da hở như tay, cổ, mặt làm ảnh hưởng đến nhan sắc thẩm mỹ, nhất là đối với nam nữ thanh niên. Đây không chỉ là vấn đề sức khoẻ mà còn là vấn đề xã hội cần được quan tâm.

Biện pháp khắc phục

- Thay đổi nguyên liệu hoặc công việc để tránh tiếp xúc với các yếu tố gây bệnh.

-Cải thiện điều kiện môi trường làm việc như thông gió, hút bụi, hơi khí độc, khép kín dây chuyền sản xuất, tránh đổ vãi dây dính, dầu mỡ, bụi than, . . .

- Trang bị đầy đủ và sử dụng có hiệu quả các phương tiện phòng hộ lao động.

Hạn chế, tránh tiếp xúc với nắng như thay đổi giờ làm việc hợp lý, làm lều che chắn nắng cho người lao động khi làm việc ngoài trời.

7.1.3. Bệnh nhiễm độc benzen và đồng đẳng (Toluen, Xylen)

Những công việc có thể gây bệnh: tất cả mọi công việc có liên quan tới benzen và đồng đẳng của benzen

- Khai thác, chế biến, tinh luyện các hợp chất benzen và đồng đẳng của benzen.
- Điều chế dẫn suất từ các hợp chất benzen và đồng đẳng của benzen.
- Cắt các chất béo, tẩy mỡ ở xương, da, sợi, vải, len, dạ. ljau khô, tẩy mỡ các tấm kim loại và tất cả các dụng cụ có bám bản chất *mỡ*.
- Điều chế các dung môi hòa tan cao súc thao tác và sử dụng các dung môi đó, tất cả mọi việc sử dụng các dẫn suất và các chất thay thế nó làm chất hòa tan cao su
- Pha chế và sử dụng vecni, sơn, men, ma tít, mực in, các chất bảo quản có benzen; chế tạo da mềm.
- Hồ sợi bằng sản phẩm chứa benzen.
- Sử dụng benzen làm chất hòa tan nhựa thiên nhiên và tổng hợp.
- Dùng benzen để tách nước trong rượu cồn, trong

các chất lỏng và chất đặc khác.

- Dùng benzen làm chất biến dạng.
- Pha chế và sử dụng những nhiên liệu có benzen và đồng đẳng của nó...
- Nồng độ tối đa cho phép ở môi trường lao động, theo Việt Nam là 0,05 mg/l, theo Liên Xô cũ là 0,02 mg/l, theo Uruguay là 1 mg/l.

Đây là một bệnh nguy hiểm vì dù ngừng tiếp xúc, bệnh vẫn không loại trừ được do có lượng benzen tích lũy ở các tổ chức nhiều mỡ, nhất là ở tủy xương. Ngoài ra, nhiễm độc còn có thể xuất hiện muộn, tới 20 tháng sau, cũng do benzen tồn lưu lâu dài ở tủy xương.

Thời kỳ toàn phát, số lượng hồng cầu dưới 1 triệu, bạch cầu dưới 2000, bạch cầu trung tính dưới 15% và có thể dẫn tới tử vong. Nếu điều trị khỏi, thời gian hồi phục kéo dài và bệnh cũng có thể tái phát. Phụ nữ có thai, dễ sảy thai, đẻ non.

Đối với Việt Nam, theo văn bản 108 LB/QĐ ngày 30 tháng 3 năm 1977, cấm dùng benzen để làm dung môi pha chế sơn. Nếu do yêu cầu công nghệ đòi hỏi phải dùng benzen thì hàm lượng của nó chứa trong dung môi không được quá 10% chất lỏng (chất bay hơi trong thành phần của sơn). Cá biệt cho phép tăng hàm lượng benzen lên 20% để dùng cho việc sơn đệm nhưng phải có sự thỏa thuận của cơ quan quản lý cấp trên.

7.1.4. Bệnh nhiễm độc nghề nghiệp da chì và các hợp chất chì

Những công việc có thể gây bệnh: tất cả mọi công việc khai thác, chế biến, điều chế, sử dụng chì, quặng chì, hợp kim và hỗn hợp chì, chủ yếu là:

- Khai thác, chế biến quặng chì và các phế liệu có chì.
- Thu hồi chì cũ.

- Luyện, lọc, đúc, dát mỏng chì và các hợp kim chì.
- Hàn. mạ bằng hợp kim chì.
- Chế tạo, xén cắt, đánh bóng các vật liệu bằng chì và hợp kim chì. Đúc chữ in bằng hợp kim chì, vận hành máy đúc chữ, sắp chữ in.
- Tỏi luyện chì và kéo các sợi dây thép có tỏi luyện bằng chì.
- Mạ bằng phương pháp phun xỉ.
- Điều chế và sử dụng các oxit chì và muối cur.ì.
- Pha chế và sử dụng sơn, véc ni, mực in, ma tít có gốc là các hợp chất chì.
- Chế tạo và sử dụng các loại men có chì, thủy tinh pha chì.
- Tráng men và in hoa đồ gốm bằng hợp chất chì.
- Cao, đột, cắt các vật liệu có phủ lớp sơn chì.
- Pha chế và sử dụng tetraethyl chì, các nhiên liệu có chứa chì, cọ rửa các thùng chứa các nhiên liệu này.

Nhiễm độc chì vô cơ

Độc tính của chì

Chì là kim loại mềm, màu xám nhạt, có trong thiên nhiên dưới dạng quặng như sulphur chì (ga len). Chì nóng chảy ở 327°C , Sôi ở $1,515^{\circ}\text{C}$ nhưng từ khoảng $550 - 600^{\circ}\text{C}$ Chì đã bay hơi và khi tiếp xúc với không khí, hơi chì biến thành oxyt chì rất độc.

Chì và các hợp chất của chì đều độc. Các hợp chất này càng dễ hoà tan bao nhiêu, chì càng độc bấy nhiêu.

Một gam chì tương đương với 5% acetat chì hấp thụ vào cơ thể một lần, thường là liều gây tử vong.

- Một liều hàng ngày là 10 mà có thể dẫn đến nhiễm độc nặng sau vài tuần.

- Hàng ngày hấp thụ 1mg chì, sau nhiều ngày có thể xuất hiện nhiễm độc mãn tính ở người bình thường.

Các triệu chứng

- Màu da tái: da mặt có thể tái xám thường do sự co mạch nhiều hơn là do thiếu máu.

-Đường viền chì Burton: màu xám sẫm, ở chân răng nơi tiếp xúc với lợi, do đọng sulphur chì ở lợi. Đường viền chì thực ra chỉ là triệu chứng tiếp xúc, do hấp thụ nhiều chì chứ không phải là triệu chứng nhiễm độc.

- Con đau bụng chì: đây là một dấu hiệu khi tình trạng nhiễm độc nghiêm trọng.

Các bệnh

Liệt chì

Liệt chì là đặc trưng trong số các tổn thương thần kinh ngoại biên, bao gồm liệt thần kinh quay, thể hiện ở liệt các cơ duỗi. Lúc đầu, liệt tập trung vào các ngón giữa và ngón đeo nhẫn rồi sau đó lan ra các ngón tay. Lúc này, có thể gặp hình ảnh “bàn tay ra”.

Chì dưới rất ít khi gặp liệt chì, các cơ có thể bị tổn thương là cơ mác, cơ duỗi chung và cơ duỗi riêng các ngón.

Liệt chì là liệt vận động đơn thuần do tổn thương thần kinh và mất phản xạ gân.

Tai biến não

và một biểu hiện đặc biệt nghiêm trọng, bệnh nhân nhưc đầu dữ dội, co giật, động kinh, mê sảng, hôn mê, dễ tử vong. Hiện nay, tai biến não rất hiếm thấy.

Viêm thận

Viêm thận phát triển chậm, protein niệu nhẹ, đạm huyết tăng nhẹ, lên trên 0,5 g/l. Nước tiểu có thể có hồng cầu, bạch cầu.

Huyết áp cao

Lúc đầu có thể huyết áp cao đơn thuần, sau đó trở thành vĩnh viễn và phối hợp với viêm thận. Pb gây tác hại đến mạch và nhu mô thận. Huyết áp cao có thể gây tai biến tim mạch trong nhiễm độc chì: xuất huyết, tim to, suy tim.

Thấp khớp do chì

Xuất hiện từng cơn, đau các khớp lan toả, nhưng không tập trung ở cột sống. Cơn đau kéo dài vài ngày. Còn có thể đau cơ, đau xung quanh khớp, nhưng không sưng, không đỏ.

Nhiễm độc chì hữu cơ

Chì hữu cơ thường gặp là tetraethyl chì $Pb(C_2H_5)_4$. Hợp chất này được sử dụng ngày càng nhiều để pha vào xăng - xăng pha chì có nguy cơ gây nhiễm độc cho công nhân tiếp xúc.

Tại Việt Nam, số công nhân tiếp xúc với xăng pha chì ngày càng nhiều: thợ máy, công nhân kho xăng dầu phải cọ rửa các bể xăng dầu, các xitec,... những người vận chuyển, bảo quản, phân phá và sử dụng xăng dầu...

Theo quy định của nhiều nước, lượng tetraethyl chì tối đa được phép pha vào xăng không quá 0,5 phần nghìn (hay 0,5 g/l).

Tetraethyl chì vào cơ thể dễ dàng qua da, vì nó hoà tan được qua lớp mỡ bảo vệ. Nhiễm độc chì hữu cơ cũng rất dễ dàng qua đường hô hấp. Do đó, nhiễm độc hay gặp ở những người làm việc cọ rửa, sửa chữa các bể chứa xăng hay các thùng xitec vì tetraethyl chì vào cơ thể qua cả đường da và đường hô hấp. Đối với người, chì hữu cơ gây nhiễm độc kiểu viêm não. Vì có ái lực với tổ chức mỡ, chì cố định ở tổ chức mỡ của não. Do tác dụng chọn lọc này, biểu hiện của nhiễm độc tetraethyl chì rất khác với nhiễm độc chì vô cơ. Các kết quả nghiên cứu về độc chất học

cho thấy chì hữu cơ tích đọng nhiều ở não rồi ở gan, thận.

Ở gan, tetraethyl chì có thể chuyển thành tri ethyl chì và chì vô cơ, chì vô cơ này sau khi được giải phóng, lại tích đọng vào xương.

Triệu chứng nhiễm độc chì hữu cơ rất khác với nhiễm độc chì thông thường. Dấu hiệu nổi bật là thần kinh.

Biện pháp khắc phục

Cho đến nay, người ta thấy chưa có chất nào pha vào xăng tốt hơn chì hữu cơ (tetraethyl chì) với tác dụng chống nổ. Do đó khó có thể thay thế chất nào khác để sử dụng. Vì vậy, quy trình sản xuất chì hữu cơ phải tiến hành trong hệ thống thật kín. Khi pha chì hữu cơ vào xăng phải ở ngoài trời, hoặc ở nơi thông gió tốt..

Công nhân tiếp xúc với xăng pha chì như cọ rửa, sửa chữa các bể chứa... phải có quần áo bảo vệ đặc biệt là khi nào hàm chứa có nồng độ chì hữu cơ cao phải đeo mặt nạ. Để tránh sự tiếp xúc nguy hiểm, đối với một số công việc, cần phải trung hòa độc chất trước bằng một số chất oxy hóa (như $KMnO_4$).

Các loại xăng pha chì, trong bất kỳ trường hợp nào cũng không được dùng làm dung môi hoặc để tẩy sạch dầu mỡ dính vào quần áo hoặc các việc khác trong gia đình. Để tránh sự nhầm lẫn, người ta thường pha thêm chất màu. Biện pháp này chưa đầy đủ, mà còn phải nhắc nhở những người sử dụng về hậu quả nguy hiểm của xăng pha tetraethyl chì.

7.1.5. Bệnh lao phổi

Bệnh lao phổi vẫn là một vấn đề sức khỏe cộng đồng có quy mô toàn cầu với khoảng 8 - 10 triệu ca mới và 3 triệu ca tử vong mỗi năm. Tình trạng trầm trọng đến mức mà WHO phải công bố lệnh báo động trên toàn cầu vào năm 1993.

Lao phổi còn là bệnh mang tính xã hội hơn là một bệnh truyền nhiễm vì nó thường xuất hiện ở những người nghèo, sống

trong điều kiện đông đúc chật chội và bị suy dinh dưỡng. Bệnh lao phổi lại "bắt tay" đồng hành với độ dịch HIV/AIDS. Virus HIV/AIDS phá hủy hệ thống phòng vệ của cơ thể - gọi là hệ thống miễn dịch - góp phần tạo điều kiện cho quá trình lao phát triển nhanh từ giai đoạn lây nhiễm đến giai đoạn trầm trọng.

Lao phổi là loại bệnh cơ hội đa phần giết chết những người HIV dương tính. Cứ khoảng 1 triệu người chết vì AIDS năm 1995 thì khoảng 1/3 bị nhiễm lao. Trong khi đó có 90% những người chết vì lao phổi năm 1985 là liên quan tới AIDS. Tỷ lệ này sẽ đạt khoảng 17% vào khoảng năm 2000.

7.1.6. Bệnh da nghề nghiệp do crome (loét da, loét vách ngăn mũi, viêm da, chàm tiếp xúc)

Những công việc có thể gây bệnh

Chế tạo ốc quy, luyện kim, sản xuất nện, sáp, thuốc nhuộm, chất tẩy rửa, thuốc nổ, pháo, diêm, keo dán, xi măng, đồ gốm, muối crôm, bột màu, men sứ, thủy tinh, bản kẽm, cao su, gạch chịu lửa, xà phòng, hợp kim nhôm, thợ xây dựng, mạ điện, mạ crome.

Tất cả những ngành nghề trên mà các công việc trong quá trình người lao động phải tiếp xúc, hít thở, dây dính... với crome hoặc hợp chất crome thì các loại bệnh như loét da, loét, thủng vách ngăn mũi, viêm da tiếp xúc, chàm tiếp xúc... đều có thể xuất hiện.

7.1.7. Bệnh nhiễm độc ma ngan và các hợp chất của ma ngan

Những công việc có thể gây bệnh:

- Khai thác, tán, nghiền, sàng, đóng bao và trộn khô bioxyt ma ngan (MnO_2) nhất là trong việc chế tạo các phi điện, que hàn.
- Dùng bioxyt ma ngan trong việc làm già nguội, chế tạo thủy tinh, thuốc màu, kỹ nghệ luyện thép.
- Nghiền và đóng bao ở lò luyện kim có bioxyt ma ngan.

Hội chứng bệnh	Thời gian bảo đảm	Tỷ lệ mất khả năng lao động
Hội chứng thần kinh kiểu Parkinson Run nhẹ còn làm được việc Run nặng không làm được việc - Bệnh rất nặng không lao động và tự phục vụ được	1 năm	3 % 60%-61% 80% 81-100%

7.1.8. Bệnh nhiễm xạ nghề nghiệp

Phóng xạ đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều ngành: mỏ, địa chất, thăm dò dầu khí, y tế,...

Ung thư xương nghề nghiệp cũng đã được biết rõ. Bệnh xảy ra do nhiễm xạ nội chiếu radi (α) plutoni (α), stronti (β).

Biện pháp khắc phục

Một trong những biện pháp Phòng chống nhiễm xạ là: sử dụng những tấm che chắn bằng chì, bằng bê tông đối với tia X, tia gamma; bằng chất dẻo đối với tia β bằng Bo, Cadimi đối với các hạt neutron. Nên thường xuyên đo kiểm tra tình hình nhiễm xạ tại nơi làm việc. Công nhân viên khi làm việc được mang một chiếc máy đo liều phóng xạ, dưới hình thức bút, phim...

Để tránh ăn hoặc thở hít phải, người ta thường để các chất phóng xạ cách biệt một nơi, đeo găng tay cao su pha chì khi thao tác, mặc quần áo không thấm nước và giặt giữ được sau khi lao động và tắm rửa trước khi về nhà.

Về phòng bệnh, người ta chú ý các biện pháp bảo vệ, để ngăn ngừa tình trạng chiếu xạ, bằng khoảng cách, ngăn chặn bằng màn che chắn, thời gian và cách ly.

7.1.9. Bệnh sốt do *Leptospira* nghề nghiệp

Bệnh sốt do *Leptospira* hay gặp ở Việt Nam, ở các vùng rừng núi, các khu vực khai hoang phát triển nông nghiệp, khu xây dựng công nghiệp. Đây còn là bệnh gia súc truyền sang người. Người mắc bệnh do tiếp xúc với súc vật hoang dại hay gia súc và còn do tiếp xúc nghề nghiệp trong quá trình chăn nuôi hoặc phải tiếp xúc với nước Ô nhiễm.

Đường lây thông thường là do tiếp xúc với đất hoặc nước Ô nhiễm nước tiểu súc vật bị bệnh, trong khi lao động phải ngâm mình dưới nước, bơi hay lội nước hoặc bùn lầy. Cũng có thể lây trực tiếp khi tiếp xúc với vật, mầm bệnh vào cơ thể qua da sây xát hoặc qua niêm mạc. Bệnh còn có thể lây qua thực phẩm, nước uống Ô nhiễm. Rất hiếm gặp trường hợp lây bệnh từ người sang người.

Các triệu chứng sớm xuất hiện là ăn không ngon, đau cơ, nhức đầu dữ dội, liên tục, người lả vì đau vùng sau nhãn cầu, mồ hôi vã ra nhiều. Bệnh nhân thường buồn nôn, có thể ỉa chảy hoặc táo bón. Trong thời kỳ đầu sốt, viêm thần kinh mắt và đôi khi liệt nhẹ thần kinh vận động nhãn cầu. Viêm màng mạch nhỏ ở mắt (uveitis) là biến chứng muộn, xuất hiện từ hai tuần sau cơn bệnh phát cho đến một năm sau.

Màng não bị tổn thương cũng là phổ biến nên có biểu hiện cổ cứng, tăng áp lực dịch não tủy, bạch cầu đơn nhân tăng lên $50/\text{mm}^3$ hay hơn.

Trong những ngày đầu, có tình trạng xuất huyết. Gan và lách to, nhưng không thường xuyên. Thận thường tổn thương dẫn đến đái ra mủ, ra máu.

Bệnh do *Leptospira* nặng thường do *Lipterohaemorrhagiae*.

Các triệu chứng cũng như vậy nhưng nặng hơn, có buồn nôn, nôn, đặc biệt tiêu chảy nặng. Rất hay có biểu hiện xuất huyết, viêm phổi, viêm cơ tim, trụy mạch ngoại biên xuất hiện. Gan to vàng da, chức năng gan bị ảnh hưởng, các triệu chứng ảnh hưởng về hệ thần kinh trung ương, bạch cầu tăng, chủ yếu bạch cầu đa nhân. Thận bị suy, protein niệu tăng đái ít hoặc vô niệu.

Tử vong thường do thận.

Ô nhiễm thông thường gặp ở loại gặm nhấm, nên đòi hỏi phải diệt loài này, đây là một công việc rất khó khăn. Người ta đã dùng thuốc diệt như dicumarol hay các môi độc tương tự. Gia súc như lợn, trâu bò, ngựa, chó cũng là ổ bệnh nhưng ít hơn so với loài gặm nhấm. Đối với việc diệt *Leptospira* ở môi trường Ô nhiễm có thể tiến hành bằng cách dùng clo để vô khuẩn nước. Đất bị Ô nhiễm có thể xử lý bằng muối đồng sulphate, cyanamid canxi.

7.1.10. Bệnh ỉa chảy

Bệnh ỉa chảy là bệnh lây lan rất rộng tại các nước đang phát triển, ở đó nó gây tình trạng ốm yếu, bệnh tật và chết đáng kể, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ em nói chung. Bệnh lây nhiễm chủ yếu bởi phân người nhiễm bản trong thức ăn và nước.

7.1.11. Ung thư

Ung thư gan

Men *aflatoxin* từ nấm *Aspergillus* có trong thức ăn thực vật (gạo, mì, vừng, đậu,...) bị mốc có tác dụng gây ung thư mạnh. Nghiện rượu hoặc thức ăn thiếu *methionin*, *cystin*, đạm cũng có thể phát sinh bệnh ung thư gan.

Ung thư phế quản - phổi

-Cũng như các ung thư khác, người ta chưa rõ nguyên nhân thực sự của ung thư phế quản - phổi mà chỉ có thể nêu lên các yếu tố thuận lợi làm bệnh phát sinh như nghề nghiệp, môi trường sống, hút thuốc.

-Ung thư nghề nghiệp xảy ra sau một thời gian làm việc khoảng 15 - 20 năm trong các xí nghiệp có nhiều độc chất ở nồng độ cao (các chất phóng xạ, niken, crôm, amiăng, hắc ín, các hóa chất...) nhất là khi điều kiện bảo hộ không tốt.

- Môi trường sống bị Ô nhiễm: ở các thành phố công nghiệp không khí bị Ô nhiễm do khói từ các nhà máy, khí thải từ các xe

có động cơ, các nhà máy đốt rác...

- Tệ nạn hút thuốc lá: Các nghiên cứu thống kê ở Mỹ theo dõi trong 20 năm thì thấy những người nghiện thuốc lá nặng (trên 20 điếu/ngày) bị ung thư phổi nhiều hơn các người khác (hơn 75%). Tác dụng ung thư chỉ xuất hiện khoảng 1 năm sau khi bắt đầu hút.

Tại sao hút thuốc lá lại có hại?

Khói 1 điếu thuốc lá có khoảng 0,1 mg *nicotin* hay *1-metyl-2-(3-pyridyl)pyrrolidin* là một ancaloit bay hơi, độc, khuếch tán nhanh, vì vậy 90% nicotin có thể thâm nhập vào cơ thể.

Đầu tiên nicotin với liều lượng nhỏ kích thích hạch thần kinh tự động của dây thần kinh phó giao cảm rồi đến dây thần kinh giao cảm, tủy thượng thận, gây mạch nhanh, huyết áp tăng, kích thích sự tiết các chất *catecolamin*, do đó làm tăng sự tiêu thụ oxy ở cơ tim cũng như tăng lưu lượng máu ở động mạch vành, làm thở nhanh, giãn đồng tử, tăng nhu động ruột. Với liều lượng cao nó làm liệt các xinap thần kinh và chỗ giao tiếp cơ - thần kinh.

Trong khói thuốc lá bao giờ cũng có các hydrocacbua thơm nhiều vòng, trong đó độc nhất là *3,4-benzopyren* với hàm lượng 0,5µg/điếu. Nghiện thuốc lá lâu năm sẽ gây nhiễm độc cơ thể, làm giảm tuổi thọ (trung bình 4 năm), viêm phế quản mãn tính, bệnh tim mạch, ung thư phế quản – phổi. Trong khóa họp tháng 11 năm 1982 ở Gionevơ các chuyên gia về ung thư phế quản- phổi đều nhất trí kết luận rằng 80- 90% trường hợp bệnh đều bắt nguồn từ hút thuốc lá.

Ung thư vòm họng

Nguyên nhân ung thư vòm họng rất đa dạng, trong đó có thể có: Viêm mạn tính vùng tai mũi họng, các hóa chất diệt cỏ, hút thuốc. Ung thư vòm họng có yếu tố di truyền. Ung thư vòm họng phát triển theo 3 thể: Thể loét, thể tiểu thùy và thể sùi.

Ung thư đại trà

Y học ngày nay đã thống kê được 200 loại ung thư, có những loại rất phổ biến như đã nói ở trên, song có những loại rất hiếm thấy. Dù sao thì chúng vẫn có những nét chung đó là: Một tế bào không tuân theo quy luật phát triển tự nhiên. Nó phân ra một cách trái quy luật, quá trình đó tạo ra khối u. Khối u xuất phát từ tế bào phát triển không bình thường đó đôi khi còn được gọi là "tế bào điên". Tiếp đó chúng dần dần lan ra khắp cơ thể.

Mỗi tế bào hàng ngày phải tự chỉnh 10.000 chỗ suy yếu trong gen của nó. Nếu ngừng cuộc chỉnh đốn ấy không thực hiện được thì tế bào có nguy cơ trở thành ung thư. Tuy nhiên, nhờ có những enzym là chất chuyên trị chỗ suy yếu ấy, nên thông thường nó vẫn hoàn thành được nhiệm vụ. Chỉ khi enzym yếu đi, mỗi tế bào phạm từ 5 đến 10 lỗi thì sự cân bằng giữa gen sinh trưởng và gen ổn định bị phá vỡ.

Thường thì hệ miễn dịch của cơ thể phát hiện ngay hiện tượng đó và tấn công tiêu diệt tế bào ác, nhưng có trường hợp bản thân hệ miễn dịch có sự cố, gặp trục trặc, thế là tế bào ung thư được dịp hoành hành.

Ngày nay người ta nhận thấy một loạt yếu tố gây ung thư xuất phát từ môi trường như Ô nhiễm không khí, các hóa chất công nông nghiệp phóng xạ, tia tử ngoại và lối sống mà quan trọng nhất là án uống, rượu chè, thuốc lá, tiêm chích và có cả yếu tố di truyền... ở trên đã đề cập đến.

7.1.12. Bệnh diếc nghề nghiệp do tiếng ồn

Tại Việt Nam, bệnh diếc nghề nghiệp đã được phát hiện ở các ngành đường sắt, GTVT, năng lượng, xây dựng, công nghiệp nặng và nhẹ...

Đôi với các giác quan khác, tiếng ồn quá giới hạn cho phép gây chóng mặt, buồn nôn, ngất. Tiếng ồn có thể tác động đến tận cùng thần kinh, duy trì thẳng băng ở tiền đình. Về sinh lý, tiếng ồn gây mệt mỏi toàn thân, nhức đầu, choáng váng, ăn mất ngon, gầy yếu, thiếu máu.

Tại Việt Nam, giới hạn tối đa cho phép đối với tiếng ồn ở môi trường lao động là 90 dBA.

Người ta đã định nghĩa tổn thương sức nghe là mức ngưỡng nghe trung bình vượt quá 25 dBA ở tần số 500Hz, 1000Hz và 2000Hz. Trị số này được sử dụng để giám sát sự tiếp xúc với tiếng ồn.

Giới hạn tiếng ồn tối đa cho phép có thể thay đổi theo thời gian: t

tiếp xúc hàng ngày. Cường độ ồn càng cao, thời gian tiếp xúc phải càng ngắn.

Bảng 12. Sự tiếp xúc với tiếng ồn

Thời gian trong ngày, giờ	Độ ồn, dB
8	90
6	92
4	95
3	97
2	100
1 + 1/2	102
1	105
3/4	107
1/2	110
1/4	115 (+)

(+) Trị số ngưỡng tối đa (ceiling value), không thể tiếp xúc nghề nghiệp quá 115 dBA.

7.1.13. Bệnh rung chuyển nghề nghiệp

Rung chuyển là một trong những yếu tố tiếp xúc có hại trong lao động hay gặp ở một số ngành nghề và ngày càng phát triển theo nhịp điệu cơ giới hóa trong công nghiệp (như khoan đường, khoan đá, khoan bê tông, sàng truyền, cưa cắt...)

Những công việc có thể gây bệnh:

- Thao tác với các loại dụng cụ hơi nén cầm tay như búa dùi, búa tán rivê, phá đúc khuôn, máy khoan đá...
- Sử dụng các máy chạy bằng động cơ nổ, loại cầm tay, như: máy cưa, máy cắt cỏ...

Tiếp xúc với các vật rung truyền theo đường tay khác như tời khoan dầu khí, mài nhẵn các vật kim loại (tì vật mài lên đá mài quay tròn...)

Các máy móc gây rung đang hoạt động ở nước ta có khá nhiều loại. Mỗi loại máy gây rung với các kiểu khác nhau, với các tần số cao thấp khác nhau; ở mỗi loại tần số lại có biên độ, vận tốc hoặc gia tốc không giống nhau. Mặt khác, rung còn tác động tới cơ thể theo cách khác nhau: tác động toàn thân hay tác động cục bộ.

Rung chuyển tác động toàn thân hay rung toàn thân thường ở tần số thấp, còn gọi là rung xóc (tần số 2 - 20 Hz hoặc rất thấp, < 2 Hz). Thực tế, phần lớn rung tần số cao là rung chuyển cục bộ, truyền theo đường tay, gặp ở công nhân thao tác với dụng cụ rung cầm tay. Bệnh do rung chuyển cục bộ, truyền theo đường tay, có tần số cao, là bệnh nghề nghiệp và ở nhiều nước trong đó có nước ta, đã được xếp vào loại bệnh nghề nghiệp được bảo hiểm.

Các tác giả Liên Xô cũ E.A. Droginina và I.K. Razumov, 1974 đã chia rung chuyển tần số cao ra ba loại:

- *Tần số dưới 40 Hz*: biên độ lớn hàng xăngtimét, gây tổn thương xương và khớp.

- *Tần số từ 40-300 Hz*: biên độ ở hàng milimét, gây rối loạn vận mạch, đặc biệt gặp ở bàn tay, đó là hiện tượng Raynaud.

Tần số trên 300 Hz: biên độ khoảng 0,01 mm, gây tổn thương gân, cơ thần kinh, gặp ở bàn tay, cẳng tay, cánh tay và vai.

Hậu quả điển hình nhất của rung toàn thân này là rối loạn thần kinh trung ương và đặc biệt là rối loạn chức năng với các triệu chứng về tim, não, rối loạn trương lực mạch, cơ thể suy nhược. Người bệnh có cảm giác nặng nhúc đầu, kèm theo buồn nôn và nôn. Vì rung toàn thân có tác động đến chức năng tiền đình, có nghĩa là thường xuyên bị các cơn choáng váng, chóng mặt, tương tự hội chứng Meniere. Ngất có thể xuất hiện, không có lý do rõ ràng, với cảm giác đau ở vùng tim và tim đập mạnh. Còn có thể có rối loạn thị giác, người bệnh nhìn mọi vật như trong sương mù, hoặc nhìn thấy những điểm lấp lánh hay ruồi bay trước mắt. Ngoài ra, có triệu chứng yếu toàn thân, dễ mệt mỏi, ăn kém ngon, dễ cáu gắt, kém ngủ và bất lực.

7.1.14. Bệnh AIDS

Tên gọi

Phát hiện năm 1981 tại Hoa Kỳ (USA).

AIDS - Tiếng Anh: Acquired Immuno-Deficiency Syndrom

SIDA - Tiếng Pháp: Syndrom Immuno Deficence Acquis

Bệnh C - Tiếng Nga

Việt Nam gọi sử dụng tất cả các tên trên và còn gọi là: GMD (Hội chứng bệnh Giảm Miễn Dịch)

Bệnh AIDS lây truyền qua 3 cách:

1 Quan hệ tình dục với người có bệnh

2. Tiếp xúc trực tiếp với máu và sản phẩm của máu, dụng cụ y tế có nhiễm HIV.

3. Từ mẹ sang con ở thời kì bào thai hoặc khi sinh đẻ.

Vậy muốn phòng bệnh phải tránh hoặc chống lại 3 cách lây lan trên đây, cụ thể:

1. Để tránh lây nhiễm qua đường sinh dục thì phải.

- không quan hệ tình dục với nhiều người - tốt nhất là "thủy chung" một vợ, một chồng.
- không quan hệ với người thuộc nhóm nguy cơ cao.
- Không có quan hệ luyến ái đồng giới.
- Sử dụng bao cao su (comdom).

2. Để tránh lây nhiễm do tiếp xúc trực tiếp với máu và sản phẩm của máu bị nhiễm HIV thì phải:

- Chỉ tiêm và truyền máu khi thật cần thiết.
- Kiểm tra máu và các sản phẩm máu trước khi dùng.
- Kiểm tra cẩn thận thường kì máu của người cho máu trước khi quyết định lấy máu.
- Kiểm tra máu và sản phẩm máu nhập nội.
- Bảo đảm bơm tiêm, kim tiêm, kim lấy máu, kim xăm chàm, kim khâu tai được tiệt trùng đúng quy cách và không có mầm bệnh HIV.

3. Để tránh lây từ mẹ sang con cần:

- Giáo dục, khám nghiệm các thai phụ để phát hiện virus HIV.
- Thông báo trước cho các sản phụ về nguy cơ có thể có của thời kì có thai và khi sinh nở đối với cháu bé.

7.2. MỘT SỐ VÍ DỤ VỀ HẬU QUẢ CỦA CHẤT GÂY NGUY HẠI XẢY RA TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

7.2.1. Các ví dụ về hậu quả của chất gây nguy hại xảy ra trên thế giới

Bệnh Minamatta

Rủi ro xảy ra 1956 ở Nhật do Ô nhiễm thủy ngân gây bệnh Cho khoảng 14.000 người. Nguyên nhân do vương vãi thủy ngân của một công ty tại đây khi dùng thủy ngân để tổng hợp acetaldehyde. Hậu quả làm cho nồng độ thủy ngân có trong thịt cá cao hơn mức an toàn 10 lần, từ đó gây bệnh cho người qua chuỗi thức ăn. Kinh phí đã chi phí khoảng 150 tỷ yên để xử lý lấp đi một phần của hồ để tránh tiếp xúc trầm tích. Ngoài ra còn xây dựng trạm xử lý 40 triệu yên. Công ty Chisso (Công ty gây ra sự cố) còn phải chi khoảng 90,8 triệu yên để đền bù thiệt hại về sức khỏe cho cộng đồng ở đây.

Amiăng

Tại Mỹ 2,5 tỷ USD đã được chi để bồi thường cho các bệnh nhân bị bệnh phổi do amiăng gây ra.

H₂S

Năm 1950 tại Poza Rica, thuộc Mêxico, một thành phố có 22000 người, cách thành phố Mêxico 210 km về phía Đông Bắc. Thời đó Poza Rica là trung tâm sản xuất dầu lớn nhất Mêxico, là một địa điểm đặt một số giàn khai thác dầu mỏ và cả một nhà máy sản xuất sulphur. Vào một buổi sáng sớm, cột lửa đốt khí thải đã không hoạt động và dẫn tới việc một số lượng lớn hydro sunphat chưa được đốt cháy đã thoát ra ngoài không khí. Khí này được trợ giúp bởi gió nhẹ buổi sáng và nhiệt độ thấp đã bay tới khu vực cư dân gần nhà máy. Trong vòng ba giờ, 320 người đã phải vào bệnh viện và 22 người đã chết. Triệu chứng phổ biến nhất là mất khả năng nhận biết mùi. Hơn một nửa số bệnh nhân cơ quan khứu giác mất hiệu lực, nếu người khác mắc chứng khó thở, đau mắt và 9 người bị bệnh phù phổi, 4 trong số 320 nạn nhân đã mắc bệnh động kinh, hồng thính giác.

Thuốc bảo vệ thực vật

- Tại Ấn Độ, năm 1984 công ty sản xuất thuốc bảo vệ thực vật Union carbide đã phải bồi thường do để xảy ra sự cố rò rỉ hóa chất. Hậu quả có khoảng 10.000 người bị chết.
- Tại Thụy Sĩ công ty Sandoz đã để trôi 30 tấn thuốc trừ sâu vào sông Ranh, nguyên nhân do mất điện. Hậu quả làm khoảng 1 triệu con cá bị chết. Công ty phải bồi thường 15 triệu bảng Anh để xử lý.
- Hợp chất Chlorothalonil được chế tạo ở Mỹ xuất khẩu để chống sâu bệnh với các loại phụ gia khác nhau để chống sâu ở cây chuối. Có 150 người đã bị nhiễm chất này: Trạng thái bồn chồn, đau khớp, phụ nữ mất khả năng rụng trứng. Kinh phí đầu tư để xử lý rất lớn (người ta phải tạo hồ bê tông chứa nước thải dưới lòng đất)

Dioxin

7/1996 có vụ nổ máy bay ở phía bắc Phi lãng. Máy bay này chở triclophenol. Hậu quả kéo theo các phản ứng trung gian và tạo ra dioxin. Người dân ở đây đã di chuyển sang vùng khác. Tại vùng bị Ô nhiễm, nguồn kinh phí khổng lồ đã phải chi ra để xử lý đất. Biện pháp xử lý ở đây là đào hào cách ly với các vật liệu cát, đất sét, vải nhựa. Trên lớp nhựa đổ bê tông, trên bê tông đổ đất và trồng cỏ.

Tổng hợp hóa chất

Trong những năm 1890, William Love đã đào một con kênh cho một phân dự án thủy điện ở vùng Niagara Fall thuộc bang New York. Năm 1940 tập đoàn nhựa và hóa chất Hooker bắt đầu đổ các chất thải hóa học từ các hoạt động chế tạo tại nhà máy bằng cách chôn chúng xuống kênh này. Hóa chất thường được chôn xuống trong những thùng kim loại cũ kỹ, gỉ. Đôi khi chúng bị vỡ ra khi đổ và thậm chí các hóa chất độc được đổ trực

tiếp ra kênh. Người ta đánh giá khoảng 22.000 tấn các chất thải hóa học đã được chôn xuống kênh. Khoảng 248 loại hóa chất đã được xác định trong các chất thải này.

Vào năm 1952, hội đồng trường học muốn mua một phần kênh Love để xây dựng một ngôi trường mới. Lúc đầu hãng Hoocker không đồng ý, vì việc này có liên quan tới việc đổ rác thải. Nhưng chỉ trong 1 tháng vấn đề này đã được xem xét lại và hãng đồng ý biếu phần đất này chỉ với giá 1 USD. Điều kiện hãng Hoocker đưa ra là Hội đồng nhà trường sẽ sở hữu toàn bộ vùng đó nhưng phải đáp ứng yêu cầu nào đó của họ và phải cho phép tiếp tục đổ rác thải cho đến khi ngôi nhà được xây dựng xong. Vấn đề mùi và dư lượng của hóa chất đã được báo cáo đầu tiên vào những năm 1960 và tăng lên trong suốt những năm 1970 khi mức nước dâng lên mang theo nước ngầm ô nhiễm lên bề mặt.

Vào giữa năm 1970, các váng ô nhiễm đã di chuyển tới bề mặt của kênh, tới một số tầng hầm của các kênh và qua các cống thải đi vào các dòng suối. Các công trình nghiên cứu đã chỉ ra rằng một lượng lớn các độc chất hóa học đã di chuyển lên bề mặt và trong các khu vực xung quanh gần trực tiếp với các vị trí đổ chất thải. Nước thải đã được tháo ra theo các kênh dẫn ra sông Niagara, xấp xỉ 3 dặm về phía trên so với các đường nước vào của nhà máy xử lý nước. Dioxin và các chất ô nhiễm khác đã di chuyển từ bãi chôn rác ở kênh tới các cống thải dẫn ra nhánh sông.

Vào năm 1977 đã phát hiện các độc chất hóa học thấm vào các ống dẫn nước, bề mặt đất. 248 chất hóa học khác nhau đã tìm thấy, trong đó 30 loại rất độc đối với bào thai hoặc thai nhi, 18 loại chất gây quái thai và khoảng trên 30 loại bị nghi ngờ là chất gây ung thư, tỷ lệ các vụ xảy thai trong các gia đình cư trú gần kênh rất cao. Ngay sau đó 235 gia đình đã phải sơ tán. Vào năm sau đó đã di chuyển tiếp các gia đình có phụ nữ mang thai và các gia đình có trẻ em dưới 2 tuổi. Năm 1980 ngôi trường tại đây bị đóng cửa, và các gia đình phải tiếp tục di chuyển, đưa số

hộ di chuyển lên tới 950 hộ.

Kế hoạch nạo vét kênh được bắt đầu từ cuối năm 1978.

Đến nay toàn bộ chi phí cho dự án cải tạo kênh Love khoảng 250 triệu USD. Rất nhiều cá nhân và chính quyền đã kiện hãng Hooker và công ty hóa chất Âu Mỹ (Công ty mẹ của hãng) đã làm con kênh bị ô nhiễm nặng nề bởi việc đổ phế thải. Tháng 6/1994 chính quyền bang đã mở phiên tòa xét xử và phạt công ty này 120 triệu USD bằng tiền mặt và cải tạo lại môi trường.

- Ngộ độc lớn nhất trong lịch sử nhân loại.

Năm 1998 mới đây, báo "Frankfurt toàn cảnh" CHLB Đức đã đưa tin về vụ ngộ độc lớn nhất trong lịch sử nhân loại ở miền đông Ấn Độ và Bangladesh. Dấu hiệu đầu tiên là da chân, da tay bị nứt nẻ, sau đó nổi mụn, u, một số người bị ho, mắt đỏ, cuối cùng là ung thư đường ruột, dạ dày, gan và thận.

Đã có thời gian, những nạn nhân này bị coi là mắc bệnh hủi nên bị xã hội xa lánh. Hàng triệu người ở miền đông Ấn Độ, miền tây Bắnggan và Bắngladét đã bị nhiễm căn bệnh này suốt trong khoảng hơn 10 năm qua. Nguyên nhân của căn bệnh làm hơn một triệu người chết và số người nhiễm bệnh lên tới 50 triệu (theo đánh giá của Ngân hàng Thế giới) là do chất Arsen ở trong nước ăn. Hàm lượng Arsen trong nước ăn ở đây theo các nhà chuyên môn cho biết: cao gấp 20 đến 300 lần nồng độ cho phép của Tổ chức Sức khỏe Thế giới (WHO). Vùng nhiễm độc rộng bằng diện tích của Vương quốc Bỉ và Hà Lan cộng lại.

Những năm trước đây, dân cư ở những vùng trên dùng nước ao, chuôm, giếng đất... để làm nước ăn, nên dịch bệnh như: tả, lỵ, các bệnh đường ruột hoành hành. Sau đó Tổ chức UNICEF (Quỹ nhi đồng của LHQ) và WB (Ngân hàng Thế giới) đã đầu tư nhiều tiền của, công sức cho chương trình nước sạch ở vùng này.

Kết quả trong hơn 10 năm qua đã khoan được 3 triệu giếng khoan.

Sử dụng quá nhiều nước ngầm, nên mực nước ngầm giảm sút nghiêm trọng tạo điều kiện cho chất Arsen trong pyrit ở trong những lớp trầm tích tan trong nước ăn với liều lượng gây chết người. Arsen lại không có mùi, vị, màu sắc nên không ai nghi ngờ đến sự hiện diện của chúng; sau khoảng 10 đến 20 năm khi ngấm vào cơ thể và tích đọng lại dần trong cơ thể, Arsen mới phát huy độc tính và tình trạng như nêu ở trên đã xảy ra. Ngày nay người ta được biết Arsen không chỉ có ở Ấn Độ, Bănglăđét mà còn có nhiều ở Inđônexia và Mông Cổ. Đối với những người đã nhiễm bệnh ngoài việc phải cho người bệnh ăn đầy đủ hợp vệ sinh và uống vitamin C ra, hiện nay vẫn chưa có thuốc đặc trị.

7.2.2. Một số ví dụ về hậu quả và sự cố môi trường do chất gây nguy hại gây ra ở Việt Nam

Bệnh nghề nghiệp

Theo viện Y học lao động:

-1984 trong số 174 trường hợp công nhân làm việc trong điều kiện rung chuyển được chụp X quang xương và khớp xương, 46 trường hợp có tổn thương, chiếm tỷ lệ 26,7 % với các loại tổn thương xương. Trong số 289 công nhân tiếp xúc rung chuyển được soi mao mạch, 84 trường hợp có biến đổi mao mạch, tỷ lệ 29%.

-1989 trên 408 công nhân dệt sợi bông và phát hiện được 8,4% số người mắc bệnh bụi phổi - bông.

Sự cố môi trường

-Sự cố tràn dầu tại thành phố Hồ Chí Minh.

13 giờ 35 phút ngày 3 tháng 10 năm 1994, tàu chở dầu Neptune Aries của Singapor chở 22.000 tấn dầu DO trong lúc cập cảng nhà máy lọc dầu Cát Lái đã đâm vào cầu cảng. Tàu thủng nhiều lỗ lớn và gây ra sự cố tràn dầu trên phạm vi rộng lớn (trên 1.528 tấn dầu DO và hơn 100 tấn xăng dầu các loại).

Sự cố đã gây thiệt hại lớn đối với nông nghiệp, ngư nghiệp và làm biến dạng hệ sinh thái thủy khu vực sông Sài Gòn - Đồng Nai, rừng ngập mặn, thảm thực vật ven sông.

Chủ tàu đã phải trả 4,2 triệu USD để bồi thường thiệt hại.

Ngoài ra ông đại sứ Singapor còn thay mặt chính phủ có thư cam kết xem xét giúp đỡ thành phố Hồ Chí Minh xử lý các hậu quả lâu dài về môi trường.

Tháng 1/1999 tại mỏ than Mạo Khê, Quảng Ninh đã xảy ra sự cố nổ khí metan (CH_4) (trong hầm mỏ). Hậu quả làm gần 20 người chết và hơn 10 người bị thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] **Bộ Khoa học, Công nghệ và Môi trường.** Tiêu chuẩn Việt Nam về môi trường.
- [2] **Bộ môn Phân tích và Độc chất, trường Đại học Dược Khoa.** Bài giảng kiểm nghiệm độc chất. Nhà xuất bản Y học, 1984.
- [3] **Đào Ngọc Phong.** Bài giảng độc chất học. Trường Đại học Y Hà Nội, 1996
- [4] **Đinh Văn Sâm, Trần Văn Nhân, 1997.** Ô nhiễm các chất nguy hại một số ngành công nghiệp Việt Nam. ĐHBKHN.
- [5] **Lê Thạc Cán, Trịnh Thị Thanh và nnk.** Hiện trạng và dự báo Ô nhiễm các chất nguy hại Công nghiệp ở Hà Nội, 1997.
- [6] **Mai Đình Yên.** Sinh thái cơ sở. Bài giảng. Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 1992.
- [7] **Hoàng Như Tô.** Độc chất học. Nhà xuất bản Y học và TĐTT.
- [8] **Phạm Ngọc Đăng, Trần Hiều Nhuệ.** Hiện trạng Ô nhiễm môi trường Việt Nam, 1998. Bộ KH-CN-MT, Cục MT, 1998.
- [9] **Tổ chức Y tế Thế giới.** Hướng dẫn về chất lượng nước uống. Viện Pasteur Nha Trang, 1998.
- [10] **Trịnh Thị Thanh.** Quản lý chất thải nguy hại. Bài giảng Đại học Tổng hợp Hà Nội, 1995.
- [11] **Lê Trình.** Quan trắc và kiểm soát Ô nhiễm môi trường nước. NXB Khoa học và kỹ thuật, 1997.
- [12] **Chulabhorn Research Institute.** Environment toxicology volume 1,2,3, 1996.
- [13] **Hammer Mark.J.** - water and wastewater Technology 2nd edition, John Wiley & Sons, N.Y, 1986.
- [14] **Miljokonsulterna. Sebra Envotec.** Hazardous wastes

management.

Nykoping, Sweden, 1996.

[15] *World Health Organisation (WHO)*. Principle of Toxicology, 1995.

[16] *World Health Organisation (WHO)*. Assessment of sources of Air, Water and Land Pollution, 1997.

MỤC LỤC

Lời nói đầu	8
CHƯƠNG I: MỘT SỐ KHÁI NIỆM, CƠ BẢN VỀ ĐỘC HỌC, MÔI TRƯỜNG VÀ SỨC KHỎE CON NGƯỜI.....	10
1.1. ĐỊNH NGHĨA ĐỘC HỌC, ĐỘC HỌC, MÔI TRƯỜNG VÀ SỨC KHỎE CON NGƯỜI	10
1.2. MỘT SỐ KHÁI NIỆM VÀ NGUYÊN TẮC CƠ BẢN.	11
1.3. PHÂN LOẠI CHẤT THẢI NGUY HẠI	17
CHƯƠNG II: CÁC CHẤT ĐỘC HẠI	23
2.1. ĐỘC CHẤT LÝ, HÓA	23
2.1.1. Nhiệt độ.....	23
2.1.2. Asen	23
2.1.3. Crom.	24
2.1.4. Niken.....	24
2.1.5. Cadimi.....	25
2.1.6. Thủy ngân	26
2.1.7. Đồng.....	27
2.1.8. Kẽm.....	27
2.1.9. Sắt	28
2.1.10. Mangan	28
2.1.11. Chì.....	28
2.1.12. Chất tẩy rửa bề mặt	30
2.1.13. Amiăng.....	30
2.1.14. Ammonia (amoniac)	31
2.1.15. Carbon monoxide	32
2.1.16. Khí cacbonic CO ₂	33
2.1.17. NO _x	33
2.1.18. Sulphur	34
2.1.19. Hidro Sulphur.....	34
2.1.20. Các chất hữu cơ bay hơi (VOC).....	36
2.1.21. Hóa chất bảo vệ thực vật.....	41
2.2. ĐỘC CHẤT SINH HỌC	46
CHƯƠNG III: SỰ HẤP THU PHÂN BỐ VÀ ĐÀO THẢI	51

3.1. GIỚI THIỆU CHUNG	51
3.2. MÀNG TẾ BÀO	54
3.3. HẤP THU ĐỘC CHẤT QUA DA.....	57
3.4. HẤP THU ĐỘC CHẤT QUA PHỔI.....	59
3.5. HẤP THU ĐỘC CHẤT QUA MÀNG RUỘT	61
3.6. CHUYỂN HÓA ĐỘC CHẤT	62
3.7. CÁC ĐỘC CHẤT KẾT HỢP VỚI PROTEIN	64
3.8. ĐÀO THẢI CÁC CHẤT ĐỘC	65
CHƯƠNG IV: CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐỘC TÍNH	68
4.1. BẢN CHẤT HÓA HỌC VÀ BẢN CHẤT LÝ HÓA CỦA CHÚNG.....	68
4.2. ĐIỀU KIỆN TIẾP XÚC.....	70
4.3. LOÀI, GIỚI TÍNH, ĐỘ TUỔI VÀ CÁC YẾU TỐ DI TRUYỀN TẠI THỜI ĐIỂM TIẾP XÚC.	73
4.4. TÌNH TRẠNG CỦA SINH VẬT TẠI THỜI ĐIỂM TIẾP XÚC	75
4.5. SỰ CÓ MẶT CỦA CÁC HÓA CHẤT TRONG CƠ THỂ SINH VẬT, TRONG MÔI TRƯỜNG VÀ TRONG THỜI GIAN TIẾP XÚC	75
4.6. CHẤP NHẬN HAY THÍCH ỨNG.....	82
4.7. CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG CÓ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG ĐỐI VỚI MỘT HÓA CHẤT	82
CHƯƠNG V: ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN.....	83
5.1. GIỚI THIỆU CHUNG	83
5.2. THIẾT KẾ THÍ NGHIỆM.....	84
CHƯƠNG VI: ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ CỦA CHẤT ĐỘC... 92	92
6.1. XÁC ĐỊNH MỐI NGUY CƠ VÀ CÁC HÌNH THỨC TÁC DỤNG CỦA ĐỘC CHẤT	92
6.2. CÁC NGHIÊN CỨU ĐỘC HỌC TRÊN CƠ THỂ ĐỘNG VẬT	96
6.3. BỆNH HỌC, TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN NHIỄM ĐỘC NGHỀ NGHIỆP.....	97
6.4. KHẢ NĂNG GÂY UNG THƯ.....	101
6.5. ĐÁNH GIÁ VỀ LIỀU LƯỢNG - ĐÁP ỨNG	103

6.5.1. Giới thiệu chung.....	103
6.5.2. Đánh giá liều lượng - đáp ứng cho các độc chất nội hấp.....	110
6.5.3. Cách tính giá trị hướng dẫn từ lượng tiếp nhận có thể chịu được.....	116
6.6. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG GÂY HẠI ĐẾN CƠ THỂ SỐNG	120
6.6.1. Cách đánh giá những tác động có hại trong độc học	120
6.6.2. Các loại thử nghiệm trong độc học	124
CHƯƠNG VII: ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ CHẤT NGUY HẠI TỚI SỨC KHỎE CON NGƯỜI	130
7.1. MỘT SỐ BỆNH DO Ô NHIỄM MÔI TRƯỜNG	130
7.1.1. Bệnh phổi	130
7.1.2. Bệnh xam da.....	132
7.1.4. Bệnh nhiễm độc nghề nghiệp da chi và các hợp chất chi.....	134
7.1.5. Bệnh lao phổi	138
7.1.6. Bệnh da nghề nghiệp do crome (loét da, loét vách ngăn mũi, viêm da, chàm tiếp xúc)	139
7.1.7. Bệnh nhiễm độc ma gan và các hợp chất của ma gan.....	139
7.1.8. Bệnh nhiễm xạ nghề nghiệp.....	140
7.1.9. Bệnh sốt do Leptospira nghề nghiệp.....	140
7.1.10. Bệnh ỉa chảy.....	142
7.1.11. Ung thư	142
7.1.12. Bệnh điếc nghề nghiệp do tiếng ồn.....	144
7.1.13. Bệnh rung chuyển nghề nghiệp.....	146
7.1.14. Bệnh AIDS.....	148
7.2. MỘT SỐ VÍ DỤ VỀ HẬU QUẢ CỦA CHẤT GÂY NGUY HẠI XÂY RA TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM	149
7.2.1. Các ví dụ về hậu quả của chất gây nguy hại xảy ra trên thế giới	150
7.2.2. Một số ví dụ về hậu quả và sự cố môi trường do chất gây nguy hại gây ra ở Việt Nam	154

dự về hậu quả và sự cố môi trường do chất gây nguy hại
gây ra ở Việt Nam..... 154