

TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA HÀ NỘI  
VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ MÔI TRƯỜNG



Bài giảng:

# **ĐỘC HỌC MÔI TRƯỜNG**

*GV: ThS. Đoàn Thị Thái Yên*

Hà Nội - 2006

# Chương 1: GIỚI THIỆU CHUNG

## 1. Độc học (Toxicology)

Là ngành học nghiên cứu về khía cạnh định tính và định lượng tác hại của các tác nhân hoá học, vật lý và sinh học lên hệ thống sinh học của sinh vật sống (J.E Borzelleca).

Theo Bộ sách giáo khoa Brockhaus. Độc học là ngành khoa học về chất độc và các ảnh hưởng của chúng. Ngành độc học chỉ bắt đầu được xây dựng từ đầu thế kỷ 19 có liên quan chặt chẽ đến ngành dược lý (nghiên cứu tác dụng của thuốc lên cơ thể).

Độc học là khoa học của các ảnh hưởng độc của hoá chất lên các cơ thể sống. Nó bao gồm các chất như: dung môi hữu cơ, kim loại nặng, thuốc trừ sâu, mỹ phẩm, các thành phần trong thức ăn, các chất phụ gia thực phẩm (Textbook on Toxicology).

Độc học là khoa học về chất độc, là ngành khoa học cơ bản và ứng dụng.

Độc học là môn khoa học xác định các giới hạn an toàn của các tác nhân hoá học. (Casarett và Doull 1975).

Độc học đã được định nghĩa bởi J.H. Duffus như là môn khoa học nghiên cứu về mối nguy hiểm thực sự hoặc tiềm tàng thể hiện ở những tác hại của chất độc lên các tổ chức sống. Các hệ sinh thái: về mối quan hệ giữa các tác hại đó với sự tiếp xúc, về cơ chế tác động, sự chuẩn đoán, phòng ngừa và chữa trị ngộ độc.

Tóm lại, độc học là môn khoa học nghiên cứu về những mối nguy hiểm đang xảy ra hay sẽ xảy ra của các độc chất lên cơ thể sống.

Một số nhóm của độc học

- Độc học môi trường
- Độc học của thuốc trừ sâu
- Độc học thuỷ sinh
- Độc học thần kinh
- Độc học công nghiệp
- Độc học dinh dưỡng
- Độc học lâm sàng

## **2. Độc học môi trường (environmental toxicology)**

Hai khái niệm độc học môi trường (environmental toxicology) và độc học sinh thái (ecotoxicology) rất gần nhau trong đối tượng nghiên cứu và mục đích. Đôi khi người ta đồng nhất chúng.

Độc học môi trường là một ngành nghiên cứu quan hệ các tác chất có hại trong môi trường tự nhiên (nguồn gốc, khả năng ứng dụng, sự xuất hiện, đào thải, huỷ diệt) và phương thức hoạt động của chúng trong môi trường.

Độc học môi trường hướng về mối quan hệ giữa tác chất, cấu trúc của tác chất ảnh hưởng có hại của chúng đối với các cơ thể sống.

Độc học sinh thái là ngành khoa học quan tâm đến các tác động có hại của các tác nhân hoá học và vật lý lên các cơ thể sống. Đặc biệt là tác động lên các quần thể và cộng đồng trong hệ sinh thái. Các tác động bao gồm: con đường xâm nhập của các tác nhân hoá lý và các phản ứng giữa chúng với môi trường (Butler, 1978).

Mục tiêu chính của độc học sinh thái là tạo ra những chuẩn mực ban đầu thiết lập tiêu chuẩn chất lượng môi trường, đánh giá và dự đoán nồng độ trong môi trường, nguy cơ cho các quần thể tự nhiên (trong đó có cả con người) bị tác động mạnh bởi sự ô nhiễm môi trường.

Có một số sự khác nhau cơ bản giữa độc học và độc học sinh thái. Độc học thực nghiệm thường tiến hành thí nghiệm trên động vật có vú và các số liệu dùng để đưa ra các giới hạn an toàn chỉ cho một mục tiêu tiếp cận, đó là con người. Ngược lại mục tiêu của độc học sinh thái là bảo vệ toàn bộ sinh quyển, bao gồm hàng triệu loài khác nhau, được tổ chức theo quần thể, cộng đồng, các hệ sinh thái liên hệ với nhau qua những mối tương tác phức tạp. Mục đích của độc học là bảo vệ sức khỏe con người trong cộng đồng ở mức độ từng cá thể. Còn mục đích của độc học sinh thái không phải là bảo vệ từng cá thể mà bảo tồn cấu trúc và chức năng của các hệ sinh thái.

## **3. Chất độc, tính độc**

### **3.1. Chất độc**

Chất độc (chất nguy hại) là bất cứ loại vật chất nào có thể gây hại lớn tới cơ thể sống và hệ sinh thái, làm biến đổi sinh lý, sinh hoá, phá vỡ cân bằng sinh học, gây rối loạn chức năng sống bình thường, dẫn đến trạng thái bệnh lý hoặc gây chết.

Liều lượng hoặc nồng độ của một tác nhân hoá học hoặc vật lý sẽ quyết định nó có phải là chất độc hay không. Vì vậy tất cả các chất đều có thể là chất độc tiềm tàng. Theo J.H.Duffus "một chất độc là chất khi vào hoặc tạo thành trong cơ thể sẽ gây hại hoặc giết chết cơ thể đó". Tất cả mọi thứ đều có thể là chất độc, chỉ có điều liều lượng sẽ quyết định một chất không phải là chất độc (Everything is a poison. Nothing is without poison. Theo dose only makes. That something is not a poison - Paracelsus - bác sỹ Thụy sỹ, 1528)

### **3.2. Tính độc**

Là tác động của chất độc đối với cơ thể sống. Nó phụ thuộc vào nồng độ của chất độc và quá trình tiếp xúc.

Kiểm tra tính độc là tiến hành những xét nghiệm để ước tính những tác động bất lợi của các tác nhân lên các tổ chức cơ quan trong cơ thể trong điều kiện tiêu chuẩn.

### **4. Phân loại.**

Có rất nhiều cơ sở khác nhau để phân loại các tác nhân độc, tùy theo mục đích nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu. Có thể kê một vài cách phân loại như sau:

- Phân loại theo nguồn gốc chất độc.
- Phân loại theo nồng độ, liều lượng.
- Phân loại theo bản chất của chất độc.
- Phân loại theo môi trường tồn tại chất độc (đất, nước, không khí)
- Phân loại theo ngành kinh tế, xã hội: độc chất trong nông nghiệp, công nghiệp, y tế, quân sự
- Phân loại theo tác dụng sinh học đơn thuần (tác dụng kích ứng, gây ngứa, dị ứng, ung thư, đột biến gen, quái thai)
- Phân loại dựa vào nguy cơ gây ung thư ở người.

Theo bản chất của chất độc các loại tác nhân có thể gây độc gồm các loại hoá chất (tự nhiên và tổng hợp, hữu cơ và vô cơ), tác nhân vật lý (bức xạ, vi sóng) tác nhân sinh học độc tố của nấm mốc, vi khuẩn, động, thực vật.

Dựa trên những chứng cứ rõ ràng nghiên cứu trên các hoá chất có khả năng gây ung thư trên người, IARC (cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế) đã phân các hoá chất theo 4 nhóm có khả năng gây ung thư.

Nhóm 1: Tác nhân là chất gây ung thư ở người

Nhóm 2A: Tác nhân có thể gây ung thư ở người

Nhóm 2B: Tác nhân có lẽ gây ung thư ở người

Nhóm 3: Tác nhân không thể phân loại dựa trên tính gây ung thư ở người

Nhóm 4: Tác nhân có lẽ không gây ung thư ở người

Việc phân nhóm các yếu tố mang tính khoa học dựa trên những thông tin, số liệu tin cậy, chứng cứ thu được từ những nghiên cứu ở người và động vật thí nghiệm.

## **5. Nguyên lý chung: Mối quan hệ giữa nồng độ (liều lượng) đáp ứng/phản ứng của cơ thể.**

Liều lượng (dose) là một đơn vị của việc tiếp xúc các tác nhân gây hại lên một cơ thể sống. Nó được thể hiện qua đơn vị trọng lượng (hay thể tích) trên thể trọng 1 (mg, g, ml/kg cơ thể) hoặc trọng lượng (hay thể tích) trên một đơn vị diện tích bề mặt tiếp xúc của cơ thể (mg, g, ml/m<sup>2</sup> bề mặt cơ thể). Nồng độ trong không khí có thể được biểu diễn qua đơn vị của khối lượng hoặc thể tích trên một thể tích không khí như ppm, hay mg, g/m<sup>3</sup> không khí. Nồng độ trong nước: mg/l = ppm hay ug/l = ppb.

Sự đáp ứng/phản ứng (Response) là phản ứng của cơ thể hay một hoặc một vài bộ phận của cơ thể sinh vật đối với một kích thích của chất độc (Duffus). Sự kích thích có thể gồm nhiều dạng và cường độ của đáp ứng thường liên quan đến cường độ kích thích; kích thích càng mạnh thì sự đáp ứng trong cơ thể càng lớn. Khi chất kích thích là một hoá chất thì đáp ứng thường là hàm số của liều lượng và mối quan hệ này được gọi là mối quan hệ liều lượng - đáp ứng.

Một tác động có hại, gây tổn thương, hoặc có độc tính là một sự thay đổi về hình thái, sinh lý, sự phát triển, sinh trưởng và tuổi thọ của một cơ thể, gây ra sự suy yếu của các hoạt động cơ bản hoặc suy yếu khả năng để kháng lại những chất độc, hoặc tăng sự miễn cảm với tác động có hại của môi trường.

Cơ quan tiếp nhận (receptor) là một điểm nhạy cảm hoặc dễ đáp ứng, nằm tại tế bào chịu tác động của tác nhân kích thích. Nó còn được gọi là thụ thể. Các thụ thể trên bề mặt được gọi là loại I. Trong tế bào chất gọi là loại II, trong nhân gọi là loại III. Kết quả của tương tác giữa tác nhân và cơ quan tiếp nhận là sự khởi đầu của một chuỗi các sự kiện sinh hoá và đỉnh điểm là đáp ứng ta nhìn thấy.

Sự đáp ứng liên quan đến số thụ thể tham gia và thời gian tương tác giữa hoá chất và thụ thể. Số thụ thể tham gia lại liên quan đến ái lực của chúng với tác nhân nồng độ của hoá chất, thời gian tác động. Sự đáp ứng phụ thuộc vào số phức hợp hoá chất - thụ thể được tạo thành.

Các thụ thể phải liên kết với hoá chất, trải qua một số phản ứng tạo ra đáp ứng. Khi liên hoá chất tăng lên, số liên kết với thụ thể cũng tăng lên, số đáp ứng cũng tăng.

Liên kết giữa hoá chất và cơ quan tiếp xúc có thể là đồng hoá trị, hydrogen, hay lực Van der Waals. Bản chất của liên kết trên sẽ ảnh hưởng đến thời gian tồn tại phức hoá chất - cơ quan tiếp nhận và thời gian sinh ra các hiệu ứng. Liên kết đồng hoá trị thì tương đối không thuận nghịch (không phục hồi được) còn liên kết ion, hydro và Van der Waals thì thuận nghịch (phục hồi được).

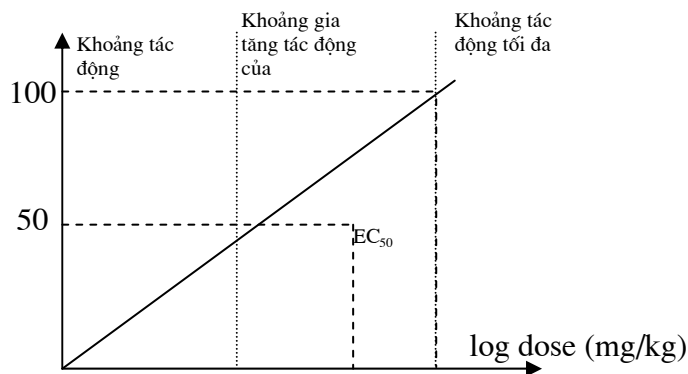
Để một cơ quan tiếp nhận có thể gây ra một đáp ứng thì đầu tiên nó phải gắn với hoá chất tác động. Liên kết này thường là liên kết không đồng hoá trị và thuận nghịch. Tiếp theo, các cơ quan tiếp nhận được hoạt hoá, quá trình này được gọi là chuyển hoá tín hiệu, tạo ra các hoạt tính nội lực. Sau đó là hàng loạt các hiện tượng và sau cùng là tạo ra đáp ứng của cơ thể. Quá trình này gọi là quá trình liên kết giữa cơ quan tiếp nhận - đáp ứng.

Con đường xâm nhập của các hoá chất vào cơ thể con người và động vật qua miệng (tiêu hoá), đường thở (hô hấp) và qua da (tiếp xúc cục bộ)

Hoá chất tiếp xúc với cơ thể, đi vào máu. Trong máu, hoá chất có thể tồn tại dạng tự do hay liên kết với protein (thường với albumin). Hoá chất có thể rời máu đến các cơ quan nơi được chuyển hoá sinh học (ví dụ gan), hay tích trữ (các mô mỡ) hay bài tiết (thận) hay phát ra một đáp ứng (não). Hoá chất phải vượt qua lớp màng tế bào, qua các lớp phospholipit bằng một quá trình vận chuyển bị động (không tiêu hao năng lượng) hay vận chuyển chủ động (tiêu hao năng lượng).

Có nhiều loại đáp ứng được sinh ra sau các tương tác hoá chất - bộ phận tiếp nhận. Nó bao gồm sự thay đổi hình dạng trông thấy hoặc không trông thấy, hoặc những thay đổi trong các chức năng sinh lý hoặc sinh hoá. Các đáp ứng có thể không đặc hiệu như sự viêm nhiễm, hoại tử có thể đặc hiệu như đột biến gen, khuyết tật, ung thư. Các đáp ứng có thể nhìn thấy ngay hoặc sau một thời gian, có thể một hoặc nhiều bộ phận, có thể có lợi hoặc có hại. Kết quả cuối cùng có thể là kích thích hoặc kìm hãm. Tuy nhiên, bản chất đổi thành của tế bào không bị hoá chất làm biến đổi, ví dụ tế bào cơ thì không bị biến đổi thành tế bào bài tiết. Sự biến đổi cơ bản hay tác động có hại ở mức tế bào là cân bằng nội sinh bị dịch chuyển

Mối quan hệ liều lượng đáp ứng biểu diễn sự liên quan giữa tác dụng và đáp ứng quan sát được tại một quần thể nào đấy. Chúng được thể hiện trên đồ thị với độ lớn của đáp ứng như bình thường và liều lượng được diễn tả theo dạng số học hoặc logarit.



## 6. Đặc trưng của tính độc

- Trong môi trường có nhiều độc chất cùng tồn tại thì tính độc sẽ thay đổi. Phản ứng thu được có thể khuếch đại độ độc ( $1+1=2$ ), thậm chí khuếch đại gấp bội ( $1+1>5$ ). Cũng có thể mang tính tiêu độc ( $1+1<1$  nay  $1+1=0$ )

- Tính độc của một chất tác động lên các cơ quan khác nhau thì khác nhau.

- Tính độc của các chất khác nhau tác động lên cùng một cơ quan trong cơ thể thì khác nhau.

- Mỗi chất độc có một ngưỡng gây độc riêng đối với mỗi tác động trên cơ thể thì khác nhau.

- Mỗi chất độc có một ngưỡng gây độc riêng đối với mỗi tác động trên cơ thể. Liều lượng chất độc vượt qua ngưỡng chịu đựng tối đa của cơ thể, có thể gây chết.

VD:  $\text{SO}_2$  0,03 mg/m<sup>3</sup>: kích thích mũi: 3mg/m<sup>3</sup>: ho: 30mg/m<sup>3</sup>: chết

Tính độc tăng theo liều lượng chất độc

- Có 2 dạng nhiễm độc: cấp tính và mãn tính

## 7. Độc tính cấp, độc tính mãn

*Ref: /3/p.80-90: /5/p.31, p.96*

**Độc tính cấp:** là tác động gây chết một nhóm sinh vật sau một thời gian tiếp xúc ngắn (24h - 96h) với một tác chất độc. Thường xảy ra khi nồng độ tác chất độc hại cao nên số cá thể bị nhiễm độc không lớn.

Để đánh giá độc tính cấp và ngưỡng độc người ta dùng các đại lượng sau

**LD<sub>50</sub>** (median lethal dose): liều lượng gây chết 50% số sinh vật thí nghiệm. Thường áp dụng cho nhóm sinh vật trên cạn. Đơn vị mg/kg động vật.

**LC<sub>50</sub>** (median lethal concentration) nồng độ gây chết 50% sinh vật thí nghiệm, thường áp dụng để đánh giá độc tính của chất độc dạng lỏng, hoà tan trong nước hay nồng độ hơi, bụi trong không khí ô nhiễm. Đơn vị mg/l dung dịch độc.



Người ta thường dùng các chỉ số thời gian đi kèm với giá trị LD, LC chẳng hạn như LD<sub>50/24h</sub> hay LC<sub>50/48h</sub> để chỉ khoảng thời gian đối tượng thí nghiệm bị chết.

Nếu ảnh hưởng gây ức chế các chức năng sinh học quan trọng thì nồng độ chất độc tương ứng để có 50% đáp ứng gọi là IC<sub>50</sub> (median inhibition concentration)

EC<sub>50</sub> (effective concentration)/ED<sub>50</sub> (effective dose): nồng độ/liều lượng chất độc gây ra các ảnh hưởng sinh học khác nhau cho 50% đối tượng thí nghiệm.

TD<sub>x</sub> nếu một liều hoá chất chỉ gây tác động bất lợi đến sức khoẻ của X% sinh vật thí nghiệm chứ không gây chết thì đó là chất độc và được đặc trưng bởi đại lượng TD.

LT<sub>50</sub> (lethal time) thời gian cần thiết để 50% vật thí nghiệm bị nhiễm độc và chết. Nghiên cứu này đòi hỏi khống chế các điều kiện về tác chất độc, nồng độ/ liều lượng, thời gian tác động và các điều kiện thí nghiệm không đổi.

Mức độ độc	LD <sub>50</sub> (con đường phơi nhiễm: miệng, chuột, mg/kg BW)	LD <sub>50</sub> (con đường phơi nhiễm: da chuột hoặc thỏ mg kg BW)	LD <sub>50</sub> (con đường phơi nhiễm: hô hấp, chuột - mg lit 4h)
Rất độc	≤ 25	≤50	≤0,25
Độc	25-200	50-400	0,251
Có hại	200-2000	400-2000	1-5

*Nguồn: Worksafe Australia, 1994*

**Độc tính mãn:** do độc chất có thể tích lũy trong cơ thể sống nếu thường xuyên tiếp xúc nên ở một nồng độ nhất định (dưới ngưỡng), chưa gây chết hay những ảnh hưởng bất thường (như đ/v nhiễm độc cấp) mà lâu dài sẽ gây những bệnh tật nguy hiểm, gây đột biến gen, ung thư, gây ảnh hưởng lên tính di truyền hay ảnh hưởng lên thai nhi. Những tác chất độc, có khả năng tích lũy

dân trong cơ thể, có thể gây tác hại về lâu dài như trên là chất có độc ính mẫn tính.

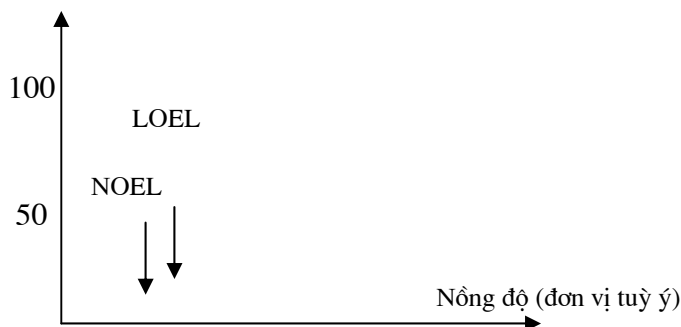
Nhiễm độc mẫn tính thường do hàm lượng chất độc thấp và có khả năng tích lũy trong các cơ quan trong cơ thể. Số lượng cá thể bị nhiễm độc mẫn thường nhiều hơn so với nhiễm độc cấp, thời gian tiếp xúc dài hơn. Nhiễm độc mẫn thường khó phát hiện khó xác định nguyên nhân.

Trong nghiên cứu độc tính mẫn, thường mục tiêu là xác định giá trị ngưỡng, hay mức độ tiếp xúc với chất độc để chưa thể gây ra bất cứ ảnh hưởng bất lợi có thể nhìn thấy được. Điểm cuối của nhiễm độc không phải là điểm chết của vật thí nghiệm nhưng có những ảnh hưởng khó thấy. Đây chính là vùng giới hạn giữa mức ảnh hưởng quan sát được (observed - effect level) và mức ảnh hưởng không quan sát được (no-observed-effect level -NOEL). NOEL gần xấp xỉ với miền ngưỡng độc mẫn. NOEC tương tự như NOEL nó là nồng độ cao nhất của một chất độc không tạo ra một phản ứng rõ rệt ở vật thí nghiệm.

Mức ảnh hưởng thấp nhất quan sát được, LOEL, là mức độ tiếp xúc với chất độc ít nhất mà không gây ra những ảnh hưởng đặc biệt nào (xem hình 1-2). Giá trị ngưỡng có thể chọn là điểm giữa của NOEL là LOEL. Giá trị ngưỡng chỉ ra sự tách biệt của ảnh hưởng từ giá trị nồng độ không gây ảnh hưởng.

NOAEL/NOAEC (no observed adverse effect level/concentration) liều nồng độ hoá chất cao nhất không gây các ảnh hưởng bất lợi cho sinh vật chịu tác động.

LOAEL/LOAEC (low observed adverse effect level/concentration) liều nồng độ hoá chất bắt đầu quan sát thấy ảnh hưởng có hại cho SV thí nghiệm.



*Hình 1-2: Giản đồ thể hiện khái niệm NOEL và LOEL*

Khi nghiên cứu trên cá, giá trị ngưỡng cường được gọi là nồng độ chất độc cực đại có thể chấp nhận được MATC.

Do chi phí cao khi tiến hành các thí nghiệm độc tính trong thời gian dài nên Mount và Stephan (1967) đã đề nghị dùng một hệ số áp dụng (AF) để thể hiện mối quan hệ giữa độc tính cấp và độc tính mãn:

$$AF = MATC/LC_{50}$$

AF là một thông số không thứ nguyên, được xem như là dài nồng độ. Ví dụ nếu MATC nằm trong khoảng 0.5 - 1mg/l và  $LC_{50} = 10\text{mg/l}$  thì  $AF = 0.05 - 0.1$

Nếu chưa biết MATC, nhưng biết NOEC, LOEC và  $LC_{50}$  thì AF nằm trong khoảng  $NOEC/LC_{50}$  và  $LOEL/LC_{50}$ . Theo lý thuyết AF khá ổn định cho một hoá chất. Do đó khi AF của một hoá chất đã được xác định cho một loài thuỷ sinh thì nó cũng có thể áp dụng cho một loài khác. Lý thuyết này cho phép ước tính về nồng độ độc tính mãn của một hoá chất lên các loài không thể tiến hành các thử nghiệm do không có đủ thông tin và các yêu cầu cần thiết để duy trì đời sống sinh vật. Có thể dùng AF để tính MATC của loài khác với giá trị độc tính cấp.

$$MATC = AF * LC_{50}$$

Chẳng hạn, AF của một hoá chất đối với cá là từ 0.05 - 0.1, AF này có thể áp dụng để tính MATC của một loài giáp xác như là tôm, khi biết  $LC_{50}$  của nó là 1mg/l, MATC của hoá chất này đối với tôm là:  $MATC = AF \cdot LC_{50} = 0.05 - 0.1 * 1\text{mg/l} . MATC$

Độc tính bán cấp: là tác động của chất độc lên cơ thể làm cho cơ thể phản ứng lại sau khi tiếp xúc với chất độc trong khoảng thời gian bằng 10% thời gian sống của động vật bị nhiễm độc cấp.

## **8. Các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính**

Mức độ gây độc của một tác chất có hại lên cơ thể sinh vật phụ thuộc rất nhiều yếu tố, cả môi trường xung quanh lẫn trạng thái của cơ thể bị tác

động, đặc trưng giống loài, giới tính, sự thích nghi, khả năng đề kháng hoặc độ miễn cảm của các cá thể.

- Bản chất của hoá chất: t/c hoá học, vật lý quyết định hoạt tính sinh học

- Bản chất hoá học của hoá chất quyết định thụ thể đặc biệt và bản chất liên kết.

- Tính chất hoá lý và độ tan trong mỡ sẽ quyết định tốc độ và phạm vi di chuyển qua màng tế bào và nồng độ tại cơ quan tiếp nhận. Trong quá trình biến đổi sinh học, cơ thể thường chuyển đổi các đuôi tan trong mỡ thành dạng dễ bị loại bỏ.

### **Các điều kiện tiếp xúc.**

- Liều lượng/nồng độ tại vị trí tiếp xúc sẽ quyết định mức độ của sự đáp ứng.

- Con đường tiếp xúc rất quan trọng, ví dụ khi hít phải methylene chloride sẽ sinh ra các khối u, nhưng nếu nuốt nó thì lại không sinh u.

- Thời gian tiếp xúc: ngắn gây các tác hại có thể khắc phục, dài, gây các tác hại nguy hiểm, không thể khắc phục. Ví dụ nhiễm độc ngắn alcohol gây mất khả năng lọc mỡ của gan, nhưng về lâu dài sẽ gây xơ gan.

- Giống, loài, giới tính, tuổi và các yếu tố di truyền.

- Một chất có thể rất độc với loài này nhưng không hề gây tác hại với loài khác. Ví dụ B-naphthamine gây u ở bàng quang của linh trưởng, chuột chũi, chó nhưng lại không sao ở chuột bạch và chuột chù.

- Bộ phận bị tác động cũng khác nhau ở các loài khác nhau. Ví dụ dibutylnitrosamine gây u ở gan chuột cống và chuột lang nhưng lại gây u bàng quang và thực quản chuột nhắt.

Sự khác biệt loài có thể bao gồm khác biệt vị trí tác động, sự chuyển hoá sinh học, tình trạng sinh lý. Tuy vậy sự khác biệt loài giống mang tính định lượng vì sự đáp ứng của các loài thường là giống nhau hơn là khác nhau.

- Tuổi tác của loài bị tác động cũng ảnh hưởng đến đáp ứng. Ví dụ parathion gây độc nhiều cho chuột mới sinh hơn là chuột lớn. Cơ sở của sự

khác biệt này liên quan đến kích thước cơ thể (trọng lượng, diện tích bề mặt, cấu tạo cơ thể, khả năng chuyển hoá sinh học□)

- Sự khác biệt về giới tính cũng ảnh hưởng đến đáp ứng. Ví dụ khi tiếp xúc với DDT lâu dài, chuột đực nhạy cảm hơn chuột cái 10 lần. Chuột đực nhạy cảm nhất với tổn thương hệ tiết niệu do hydrocarbon bay hơi, sau đó sinh u thận. Sự khác biệt về giới tính thường xuất hiện khi trưởng thành. Cơ thể có lẽ do sự điều khiển của hormon.

### **Tình trạng sức khoẻ khi xảy ra sự phơi nhiễm (tiếp xúc)**

Điều kiện dinh dưỡng của cơ thể và tình trạng bệnh tật có ảnh hưởng tới phản ứng của cơ thể với hoá chất. Chế độ ăn uống đủ protein và các nguyên tố vi lượng có thể bảo vệ cơ thể chống lại chất độc. Sự thiếu hụt vitamin có thể kéo dài thời gian tác động của hoá chất. Với cơ thể đang mắc bệnh gan phổi sẽ kích thích các tác hại của chất độc lên gan và phổi. Các bệnh về thận sẽ ảnh hưởng tới sự bài tiết chất độc và kéo dài thời gian tác động của chúng trong cơ thể.

### **Sự có mặt cùng lúc các hoá chất trong cơ thể hoặc môi trường khi xảy ra sự tiếp xúc (các phản ứng chéo)**

Sự tương tác chéo (tương tác hỗn hợp của một hay nhiều loại hoá chất) gây nên sự thay đổi đáp ứng về mặt định tính và định lượng so với đáp ứng riêng lẻ của từng loại hoá chất. Sự tiếp xúc và đáp ứng có thể là đồng thời hoặc nối tiếp. Sự thay đổi độc tính có thể tăng lên hay giảm đi.

2 loại tương tác chéo.

- Sinh học: ảnh hưởng của hoá chất lên sự định vị và hoạt tính thụ thể của loài hoá chất khác.

- Hoá học các phản ứng giữa các loại hoá chất tạo nên các chất có hoạt tính hay mất hoạt tính.

Các tương tác chéo hoá học có thể xuất hiện bên ngoài cơ thể (trong không khí, nước, thực phẩm) hoặc bên trong cơ thể liên quan đến sự định vị sinh học (bao gồm sự hấp thụ, phân bố, chuyển hoá sinh học, bài tiết, động học) và hoạt tính của thụ thể.

Tác động của 2 hay nhiều loại hoá chất xảy ra một lúc có thể:

=  $\Sigma$  các hiệu ứng riêng lẻ hoặc

> các hiệu ứng riêng lẻ hoặc

< các hiệu ứng riêng lẻ

Sự thích nghi, chống chịu được coi như là sự đáp ứng đã suy giảm đối với một hoá chất sau khi tiếp xúc ở một nồng độ dưới ngưỡng. Cơ sở cho sự chống chịu là việc tạo ra các enzym thích hợp tham gia vào sự chuyển hoá sinh học của hoá chất.

***Câu hỏi ôn tập:***

1. Định nghĩa độc học, độc học môi trường, chất độc, ảnh hưởng có hại?
2. Bản chất của tương tác giữa tác nhân hoá học và sinh học là gì?
3. Thụ thể là gì? Bản chất của mối quan hệ giữa hoá chất và thụ thể là gì? Có phải tất cả các mối quan hệ đó sẽ gây ra đáp ứng hay không?
4. Các thụ thể tạo ra đáp ứng thế nào?
5. Liều ngưỡng là gì? Giá trị  $LD_{50}$ ,  $LD_{50}$  là gì?
6. Những yếu tố nào ảnh hưởng tới đáp ứng?
7. Các khác biệt chủ yếu giữa độc học và độc học sinh thái là gì?
8. Ý nghĩa của NOEL trong độc học sinh thái?

## **CHƯƠNG 2: CHẤT ĐỘC TRONG MÔI TRƯỜNG**

1. Giới thiệu các loại chất độc trong môi trường
  - 1.1. Các chất độc trong môi trường không khí
  - 1.2. Các chất độc trong môi trường nước
  - 1.3. Các chất độc trong môi trường đất.
2. Tác động sinh thái của chất độc.
  - 2.1. Quá trình lan truyền của chất độc trong môi trường
  - 2.2. Tác động của chất độc trong môi trường không khí
  - 2.3. Tác động của chất độc trong môi trường nước
  - 2.4. Tác động của chất độc trong môi trường đất.

## CHƯƠNG 3: PHƯƠNG THỨC CHẤT ĐỘC VÀO CƠ THỂ

### 1. Giới thiệu

Phản ứng của cơ thể (response) đối với một chất độc hoá học phụ thuộc trực tiếp vào liều lượng hoá chất được chuyển đến bộ phận tiếp nhận.

#### **Cần hiểu rõ sự tiếp xúc (sự phơi nhiễm) và liều lượng.**

- Sự tiếp xúc (exposure): là việc có mặt của một chất lạ đối với cơ thể (xenobiotic) trong cơ thể sinh vật. Đơn vị của sự tiếp xúc là ppm hoặc đơn vị khối lượng/m<sup>3</sup> không khí, lít nước, kg thực phẩm. Sự tiếp xúc qua da thường biểu diễn theo nồng độ/diện tích bề mặt cơ thể.

- Liều lượng (dose) là lượng chất ngoại sinh (chất lạ đối với cơ thể) tiếp cận bộ phận đích và gây ra phản ứng hoá học giữa chất độc và các hợp chất nội sinh trong bộ phận đích đó. Đơn vị biểu diễn liều lượng thường là khối lượng chất độc/kg trọng lượng cơ thể hay m<sup>2</sup> bề mặt cơ thể.

Khi xảy ra tiếp xúc chất độc phải từ môi trường vào cơ thể, vận chuyển tới tế bào qua bề mặt cơ thể (da, phổi, ống tiêu hoá), quá trình đó gọi là hấp thụ hay nói một cách đặc thù hơn là hấp thụ từ môi trường vào máu hoặc hệ bạch cầu. Từ hệ thống tuần hoàn, các chất độc đi đến một vài hay tất cả các cơ quan trong cơ thể. Quá trình này gọi là phân bố.

Sự vận chuyển chất độc từ hệ tuần hoàn vào các mô cũng gọi là sự hấp thụ. Nó tương tự như sự vận chuyển hoá chất từ bề mặt cơ thể đến hệ tuần hoàn. Vì thế, ta phải xét cả 2 kiểu hấp thụ.

1/ Chuyển từ bề mặt cơ thể vào máu (hay bạch huyết)

2/ Chuyển từ máu vào các mô.

Sự loại bỏ chất độc khỏi cơ thể gọi là bài tiết. Quá trình này thực hiện được nhờ các hoạt động đặc biệt của thận (tạo ra nước tiểu), gan (tạo ra mật) và phổi (thở ra các hợp chất bay hơi).

### 2. Hấp thụ

Quá trình vận chuyển của hoá chất từ nơi tiếp xúc sẽ được chuyển vào hệ tuần hoàn .

**Chất độc → bề mặt cơ thể (ví dụ da, phổi → hệ tuần hoàn (máu, bạch cầu)**

Chất độc phải đi một số màng tế bào trước khi đi sâu vào cơ thể đến các tổ chức cơ quan □

2.1. Màng tế bào: hầu hết các trường hợp, chất độc phải xuyên qua màng tế bào, đi đến vị trí mục tiêu để tạo ra phản ứng sinh học.

**Hình vẽ**

*Hình 3-1: Cấu trúc lớp màng tế bào*

Hình 3-2 là sơ đồ một tế bào động vật. Một phần của màng tế bào này được phóng đại ở hình 3-3, để biểu diễn các phospholipid và protein cấu tạo nên màng tế bào.

**Hình vẽ**

*Hình 3-2: Một tế bào động vật*

**Hình vẽ**

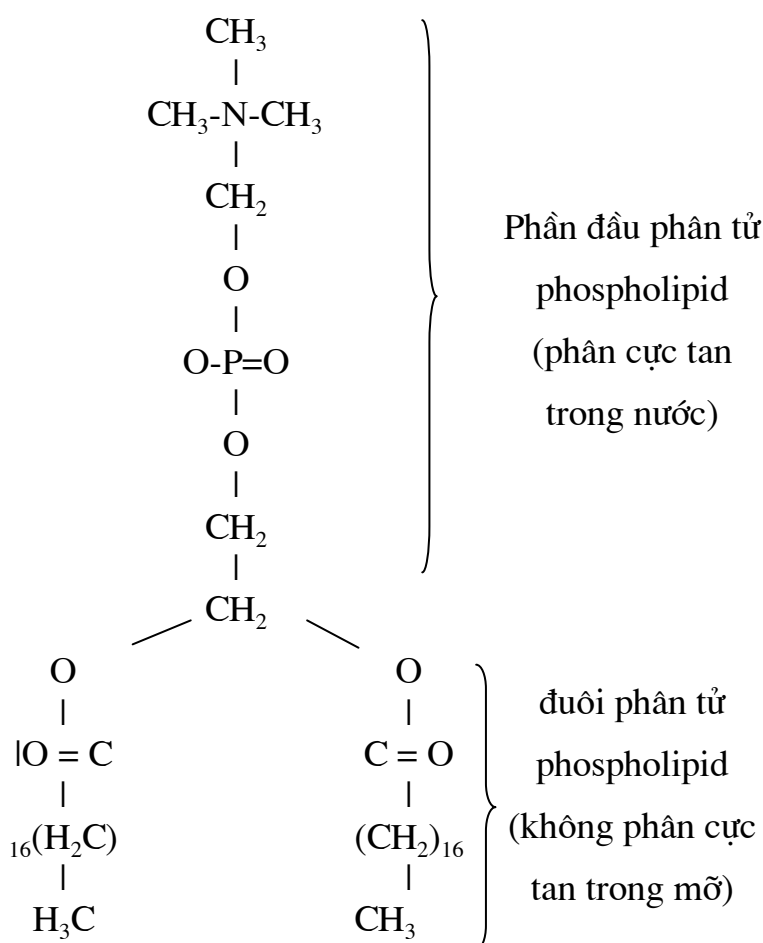
*Hình 3-3: Một phần nhỏ màng tế bào động vật phóng to*

Phần màng tế bào có cấu trúc bởi các sợi phospholipid và protein. Các phân tử phospholipid được biểu diễn bằng các hình tròn có đuôi dài, các phân tử protein được đại diện bằng các sợi zig zắc mang điện tích + và -

Hình 3-3 minh họa một phân tử phospholipid là phosphatidylcholine distearate (trong thực tế có rất nhiều loại phân tử tương tự trong màng tế bào) và đầu phân tử phân cực, tan trong nước, đuôi không phân cực, tan trong mỡ.

**Hình vẽ.**





Hình 3-4: Cấu trúc của một loại phân tử phospholipit

Cấu trúc này có ý nghĩa rất quan trọng trong hấp thụ và bài tiết. Nó như một lớp màng dầu trong môi trường nước. Các protein hình cầu trong màng di chuyển tự do dọc theo bề mặt của màng. Một số phân tử protein đi xuyên qua màng tạo một kênh ưa nước trong màng lipid. Các phân tử nhỏ tan trong nước và các ion có thể khuếch tán qua màng theo kênh này, còn các phân tử tan trong mỡ lại khuếch tán qua phần phospholipid của màng. Các phân tử tan trong nước, kích thước lớn không thể dễ dàng đi qua màng mà phải thông qua các cơ chế vận chuyển đặc biệt. Protein có thể đi qua, cả trong bài tiết lẫn hấp thụ.

Do phần lớn diện tích màng tế bào là phospholipid nên các phân tử ưa mỡ vượt qua màng nhanh hơn. Các phân tử ưa nước, kích thước, chỉ xuyên qua màng nhờ kênh protein.

Con đường chính để các độc chất trong môi trường đi vào hệ tuần hoàn là thông qua da, phổi và hệ tiêu hoá.

**Tốc độ hấp thụ.**

- Tốc độ hấp thụ sẽ tăng khi nồng độ chất độc trong máu hoặc các cơ quan tăng

- Sự hấp thụ hoá chất qua màng tế bào phụ thuộc kích thước phân tử, hệ số phân bố octanol/nước K (K = nồng độ hoá chất trong pha octanol/nồng độ cũng hoá chất đó trong nước).

**Cơ chế hấp thụ:**

- Khuyết tán thụ động.
- Lọc
- Vận chuyển đặc biệt
- Vách xốp

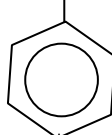
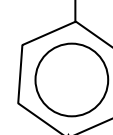
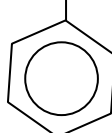
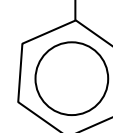
Hầu hết các chất độc vượt qua tế bào bởi cơ chế khuyết tán thụ động đơn giản này. Tốc độ khuyết tán phụ thuộc vào:

- Gradient nồng độ của chất độc khi qua màng.
- Khả năng tan trong dầu: dạng ion, tan ít trong dầu: dạng không ion, tan nhiều trong dầu.

Đối với acid:  $pK_a - pH = \log(\text{không ion}/\text{ion})$ .

Đối với bazơ:  $pK_a - pH = \log(\text{ion}/\text{không in})$ .

ví dụ đối với acid benzoic ( $pK_a = 4$ ) và anilin ( $pH_a = 5$ ).

pH	Benzoic Acid	% Nonionized	Aniline	% Nonionized
1	COOH	99.9	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0.1
2		99		1
3		90		10
4		50		50
5	↕	10	↕	50
6	COO <sup>-</sup>	1	NH <sub>2</sub>	90
7		0.1		99

FOR WEAK ACIDS
$pK_a - pH = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
Benzoic acid $pK_a \approx 4$
Stomach $pH \approx 2$
$4 - 2 = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
$2 = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
$10^2 = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
$100 = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
Ratio favors absorption
Intestine $pH \approx 6$
$4 - 6 = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
$-2 = \log \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
$10^{-2} = \frac{[nonionized]}{[ionized]}$
$\frac{1}{100} = \frac{[nonionized]}{[ionized]}$

FOR WEAK BASES
$pK_a - pH = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$
Aniline $pK_a \approx 5$
Stomach $pH \approx 2$ $5 - 2 = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ $3 = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ $10^3 = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ $100 = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$
Intestine $pH \approx 6$ $5 - 6 = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ $-1 = \log \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ $10^{-1} = \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ $\frac{1}{10} = \frac{[ionized]}{[nonionized]}$ Ratio favors absorption

## 2.2. Hấp thụ độc chất qua da

Các hợp chất dính trên da có thể có 4 phản ứng sau:

- Da và các tổ chức mỡ có tác dụng như hàng rào cản chống lại sự xâm nhập của độc chất gây tổn thương cơ thể.
- Độc chất có thể phản ứng với bề mặt da và gây viêm da, dị ứng.
- Độc chất xâm nhập qua da, kết hợp với các tổ chức protein gây cảm ứng da.

- Độc chất xâm nhập vào cơ thể qua da vào máu.

Có 2 đường xâm nhập qua da là qua lớp màng tế bào biểu bì, qua tuyến bã và các tuyến khác.

### **Hình vẽ tr18 (cấu trúc lớp da)**

Hấp thụ dưới da: Chất độc → lớp biểu bì epidermis → lớp hạ bì dermis

Lớp biểu bì: là lớp ngoài cùng của da gồm các tế bào phẳng không nhân □□□□.. hoặc chết chứa keratin (protein sợi). Các tế bào này bao lấy nhau tạo thành lớp màng bền vững, dẻo dai, các sợi keratin được phủ một lớp mỡ mỏng.

Lớp biểu bì hạn chế tốc độ hấp thụ chất độc. Các chất độc phân cực khuếch tán qua bề mặt ngoài của các sợi keratin của lớp sừng hydrat hoá. Các chất độc không phân cực hoà tan và khuếch tán qua mạng lớp lipid không thấm nước giữa các sợi protein. Tốc độ khuếch tán tương quan với độ hoà tan trong lipid và tỉ lệ nghịch với khối lượng phân tử

Trước khi vào hệ tuần hoàn, chất độc phải đi qua một số lớp tế bào. Tốc độ vận chuyển này phụ thuộc độ dày của da, tốc độ dòng máu hiệu quả của huyết thanh. Tế bào bạch cầu và các yếu tố khác. Tốc độ hấp thụ nhanh, nồng độ độc chất trong máu càng cao.

### **2.3. Hấp thụ độc chất qua phổi.**

Các chất độc tiếp xúc khi hít thở sẽ hấp thụ qua phổi. Các khí độc tan được trong nước, khi vào phổi sẽ hoà tan trong dịch nhầy của ống hô hấp và có thể tích tụ ở đó, gây tác hại ngay tại khu vực đó. Các khí tan trong mỡ khuếch tán qua màng phế nang với tốc độ phụ thuộc hệ số phân bố mỡ/nước  $K_{50}$  và khả năng hoà tan của khí trong máu. Phổi người có diện tích tiếp xúc rộng, ngoài ra lại có một hệ thống mao mạch phong phú dòng máu đi qua phổi nhanh, tạo điều kiện thuận lợi cho sự hấp thụ các chất có trong không khí qua phế nang vào mao mạch.

### **Hình vẽ tr19 (hệ hô hấp)**

Hạt  $1 < d < \mu\text{m}$ : gây tác hại phần dưới của hệ hô hấp lắng đọng trong khí quản phế quản.

Hạt  $d > 10 \mu\text{m}$ : tác hại đến phần trên của phế nang và phế quản (phần mũi và khí quản).

Hạt  $d < 1 \mu\text{m}$ : chui vào túi phế nang (túi phổi, mô phổi) đến tới màng phổi.

Các hạt mắc ở phần trên của hệ hô hấp thường được thải ra qua việc ho, hắt hơi hoặc đôi khi nuốt vào theo hệ tiêu hoá. Khoảng 1/2 số hạt bụi sẽ bị đẩy ra trong một ngày, tùy thuộc vào bản chất của chất độc. Các hạt mắc ở phần dưới của hệ hô hấp có thể đi tới tận màng phổi. Các hạt khó tan nhất bị loại bỏ lâu nhất. Các hạt tan được, nằm trong phế nang sẽ xuyên tán trực tiếp vào máu đi qua phổi: các hạt không tan sẽ xâm nhập vào các khoảng trống và theo máu đi đến các cơ quan khác trong cơ thể.

#### **2.4. Hấp thụ độc chất qua hệ tiêu hoá**

Các chất độc có thể đi vào hệ tiêu hoá thông qua thức ăn. Sự hấp thụ chất độc diễn ra dọc theo đường đi của quá trình tiêu hoá, các vùng hấp thụ đặc trưng là dạ dày (có tính acid yếu, không ion hoá, hấp thụ tốt chất thân mỡ) và ruột (tính bazơ yếu).

Quá trình hấp thụ xảy ra từ miệng đến trực tràng. Nói chung các hợp chất được hấp thụ trong các phần của hệ tiêu hoá, nơi có nồng độ cao nhất và ở dạng dễ hoà tan trong mỡ nhất. Các chất tan trong mỡ dễ dàng vào máu và được phân bố đến các tế bào, gây ảnh hưởng lên bộ phận tiếp nhận hoặc tích lũy lâu dài trong cơ thể. Các chất tan trong nước tác động đến các cơ quan tiếp nhận và bị đào thải ra ngoài (không tích tụ). Các chất độc có cấu trúc và độ điện ly tương tự như các chất dinh dưỡng thì dễ dàng bị vận chuyển qua màng ruột vào máu.

Nội dung độc chất hấp thụ qua đường tiêu hoá ít □□□□□. Ngoài ra độc tính của nhiều chất còn giảm đi khi qua hệ tiêu hoá và tác dụng của dịch dạ dày (acid) và dịch tụy (kiềm)

#### **2.5. Tốc độ hấp thụ**

Như ta đã biết mức độ độc tùy thuộc vào nồng độ chất độc □□□□□. Hầu hết các trường hợp, sự hấp thụ xảy ra nhờ quá trình khuếch tán □□□□□.thụ được thể hiện bằng hàm số mũ cấp động học bậc □□□..như sau:

$$\log C = \log C_0 - k_1 t/2.3$$

Với C = nồng độ chất ngoại sinh tại thời điểm hấp thụ

C<sub>0</sub> = nồng độ ban đầu của chất lạ tại điểm tiếp xúc

K hằng số tốc độ của hấp thụ, tương đương 0.693 □□□□..

T<sub>1/2</sub> = bán thời gian hấp thụ khi C = 1/2C<sub>0</sub>

### 3. PHÂN BỐ

Sau khi vào huyết tương qua hấp thụ hay qua tĩnh mạch chất độc sẽ được phân bố đi khắp cơ thể. Tốc độ phân phối chất độc phụ thuộc vào hệ thống các mạch máu tới các cơ quan đó. Sự phân bố chất độc còn phụ thuộc vào khả năng lưu giữ chất độc của các tế bào. Các vị trí lưu giữ có thể là:

- + Các protein của huyết tương
- + Mỡ của cơ thể.
- + Xương
- + Gan và thận

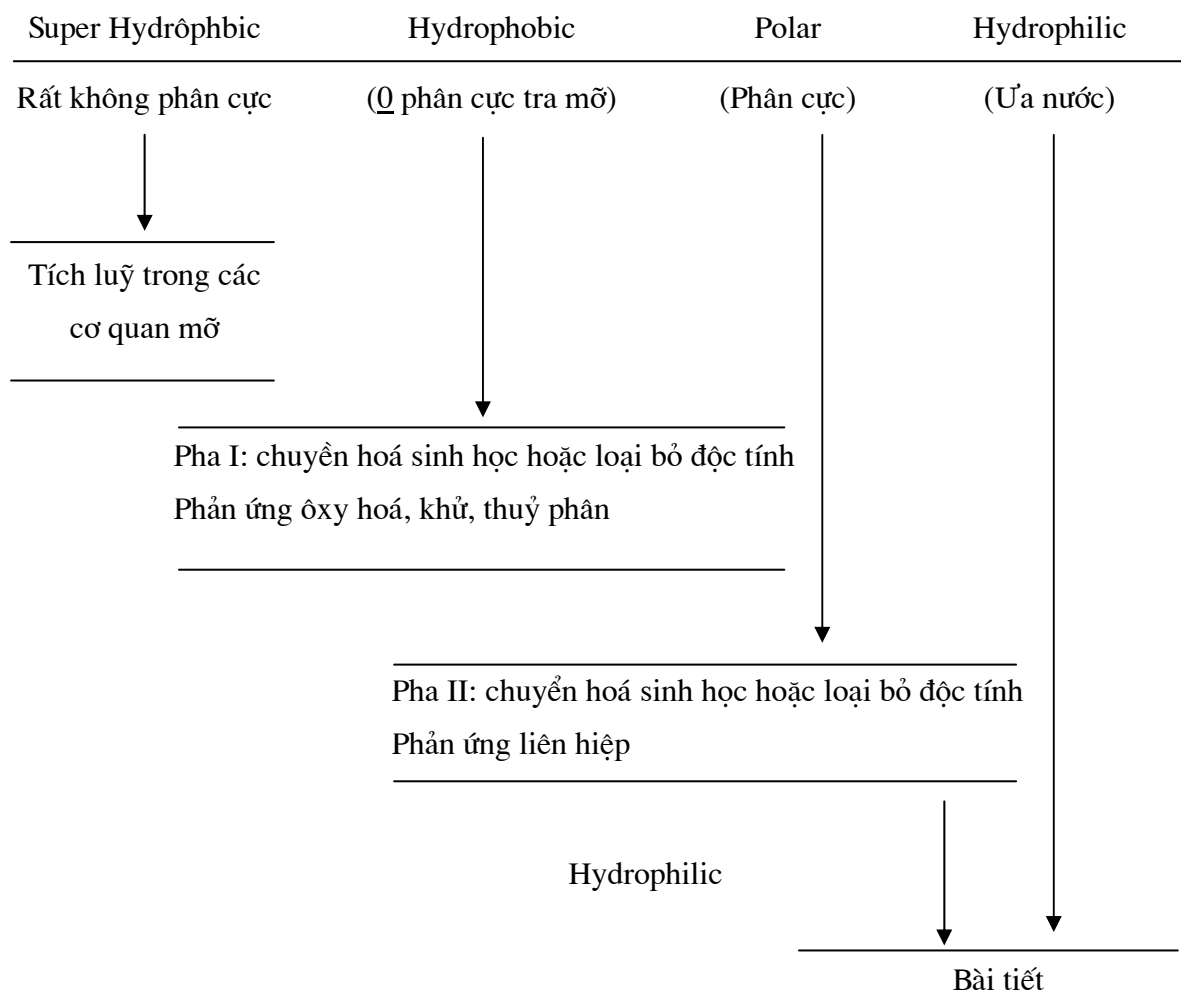
Đáp ứng của cơ thể khi bị chất độc xâm nhập tùy thuộc vào nồng độ chất độc tự do trong huyết tương. Liên kết protein là liên kết ion, cầu nối hydro, hay liên kết Van der Waals, nên yếu và thuận nghịch.

Các chất độc có khả năng liên kết bền vững với protein của máu, tích tụ tại một số cơ quan trong cơ thể và sẽ trở nên rất nguy hiểm. Các chất này thay thế các thành phần liên kết của huyết tương ở một vài vị trí, dẫn đến thay đổi nhiệm vụ, xáo trộn chức năng hay hoạt tính của huyết tương.

Một số thuốc trừ sâu như DDT, PCB clodan tan nhiều trong mỡ và có thể tích lũy qua quá trình hòa tan vật lý đơn giản.

Xương cũng là nơi tích lũy các hợp chất như Pb, stronti florua. Các chất độc này có thể được đào thải qua quá trình trao đổi ion ở bề mặt tinh thể xương hay qua quá trình hòa tan của các tinh thể xương.

## CHẤT ĐỘC VÀO CƠ THỂ



### 4. QUÁ TRÌNH CHUYỂN HOÁ CHẤT ĐỘC/TRAO ĐỔI CHẤT

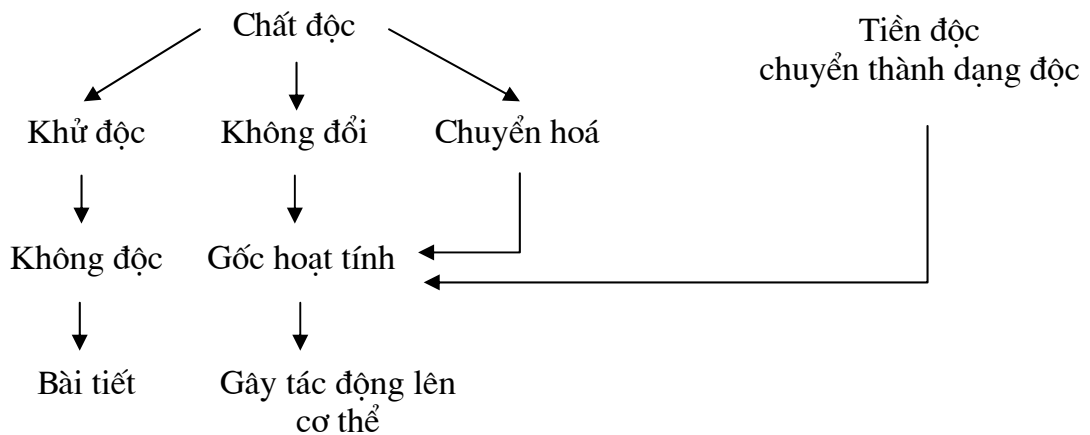
Sau khi chất độc được phân phối đến các cơ quan trong cơ thể thì ở đó sẽ xảy ra quá trình chuyển hoá chất độc. Chuyển hoá chất độc trong cơ thể thực chất là quá trình sinh hoá để chuyển các chất độc thành các chất hoạt động hay bất hoạt. Quá trình này thường xảy ra ở gan, thận hay các cơ quan khác của cơ thể, nhưng mức độ giới hạn khác nhau. Đặc tính chung nhất của quá trình này là các sản phẩm của nó thường phân cực hơn so với các chất ban đầu, do đó sẽ thuận lợi cho quá trình tiếp theo là đào thải chất độc vào nước tiểu hay mật.



Một chuyển hoá sinh học có thể dẫn đến những thay đổi về đặc tính độc như sau:

- Chuyển hoá một hợp chất hoạt động thành không hoạt động
- Chuyển một chất không hoạt động sang dạng hoạt động
- Chuyển một chất không hoạt động sang một dạng không hoạt động khác
- Chuyển một chất hoạt động sang dạng hoạt động khác.

Sơ đồ chuyển hoá:



Quá trình chuyển hoá (trao đổi) theo 2 giai đoạn: Giai đoạn I gồm các phản ứng làm cho chất độc hoạt động hơn chuyển thành các dẫn xuất với các nhóm chức thích hợp cho các phản ứng ở giai đoạn 2. Giai đoạn 2 phản ứng gắn các nhóm phân cực cao lên cơ chất, nhằm hỗ trợ quá trình bài tiết bằng thận và gan.

Pha 1 trao đổi chất: gồm các phản ứng oxy hoá, khử và thủy phân.

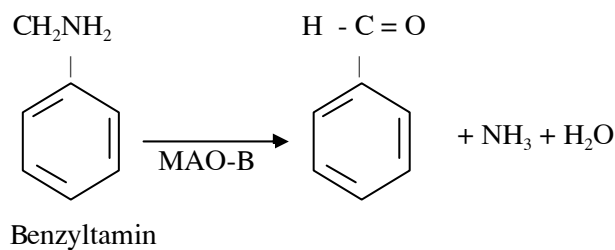
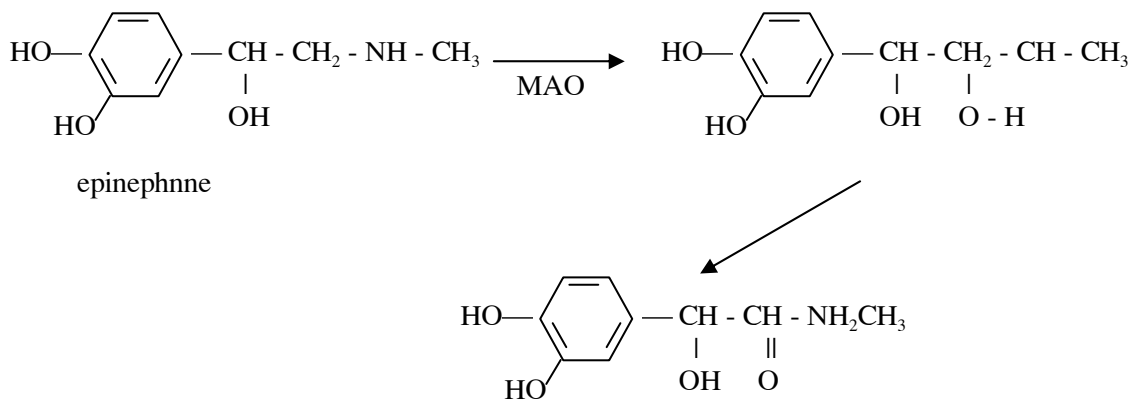
Phản ứng oxy hoá: Oxi hoá các chất tan trong mỡ được trợ giúp bởi các enzym này còn có các tên khác như là oxydaza chức năng hỗn hợp, microsomal hydroxylaza, cytechrom P450. Tên chung cho cả nhóm là cytochrom P-450 monooxygenaza.

Một số phản ứng được xúc tác bởi enzym nonmicrosomal. Ví dụ [5] [3]

Oxi hoá các hợp chất tan trong nước.

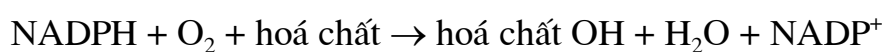


Ôxi hoá amin monoamine (MAO) tại ty thể và diamine (DAO) tại tế bào chất.



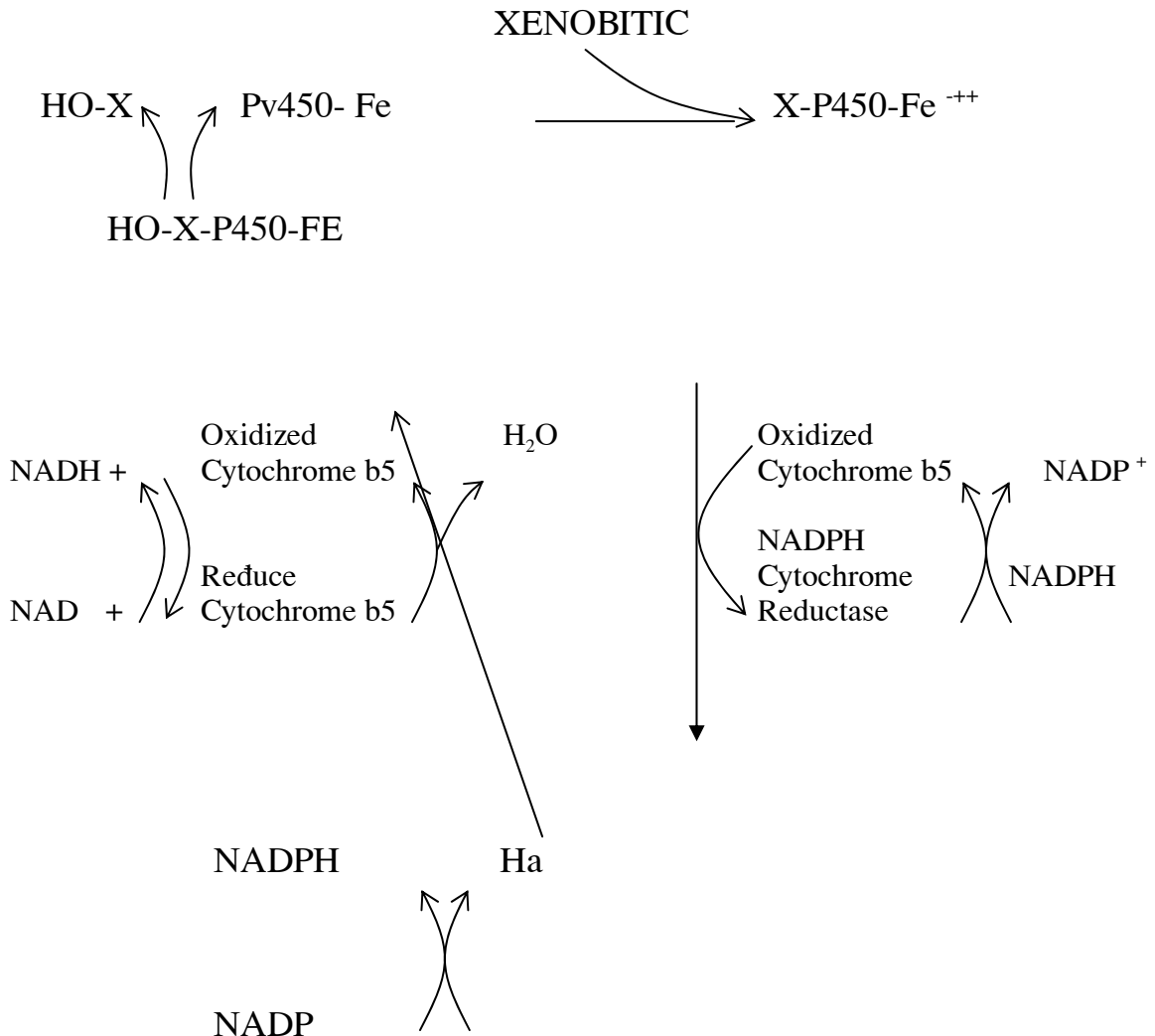
Một số khác được xúc tác bởi các enzym microsomal. Đây là các phản ứng chuyên hoá sinh học quan trọng, có thể làm gia tăng hay làm giảm tính độc của các hợp chất lạ.

Phản ứng tổng quát:  $\text{NADPH} + \text{O}_2 + \text{hoá chất} \rightarrow \text{hoá chất OH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$  [4] p.85



Sự nối tiếp các bước trong phản ứng ôxy hoá xúc tác bởi cytochrom P-150 monooxygenaza được minh họa như sau: [5 f4, p531 [4] p85

Viết tắt: microsomal flavoprotein: NADPH dạng khử nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; P-450 (Fe<sup>+</sup>): cytochrom P-450.



Các bước trong sự oxy hoá xúc tác bằng hệ cytochrom P-450 moncoxyenaza

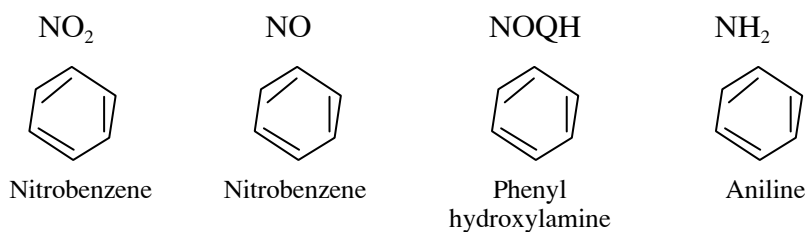
Một vài ví dụ: [5] f5, p531 [4] p86,87

### Hình tr24

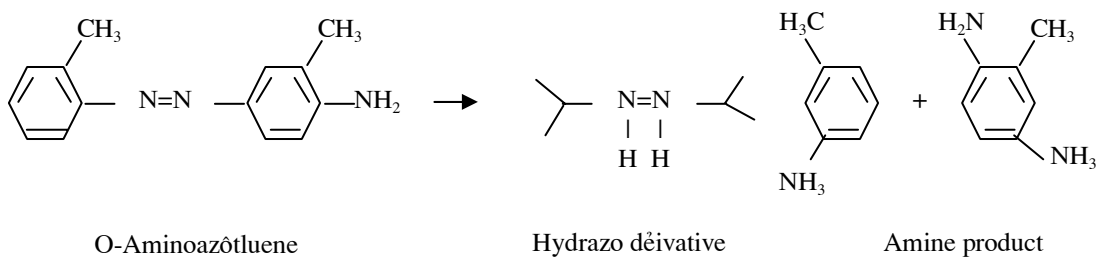
Trong hầu hết các trường hợp, sự oxy hoá các xenobiotic (chất ngoại sinh) thân mỡ là sự hydroxyl hoá, tức là thêm nhóm OH vào sản phẩm cuối cùng. Epoxi hoá là một trường hợp đặc biệt, cộng một phân tử oxy vào nối đôi C = C

Phản ứng khử: khử chất độc (gồm các loại halogen hữu cơ, ceton, hợp chất nitro, azo) thành hợp chất alcohol, amin R-NH<sub>2</sub>. Phản ứng thường xảy ra trong gan. Ví dụ [5] figure 2.

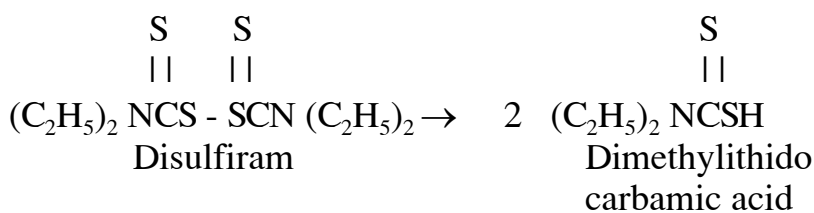
a. Nitro reduction



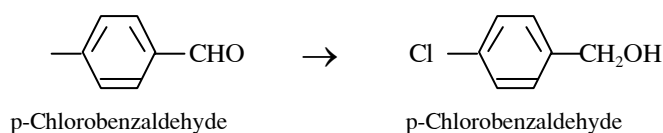
b. Azo reduction



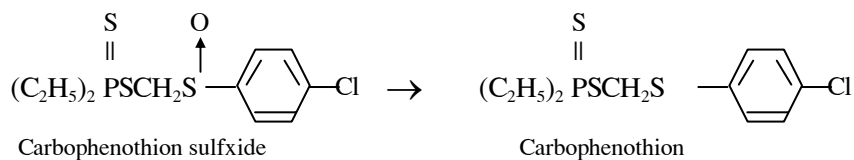
c. Disulfide reduction



d. Aldehyde reduction

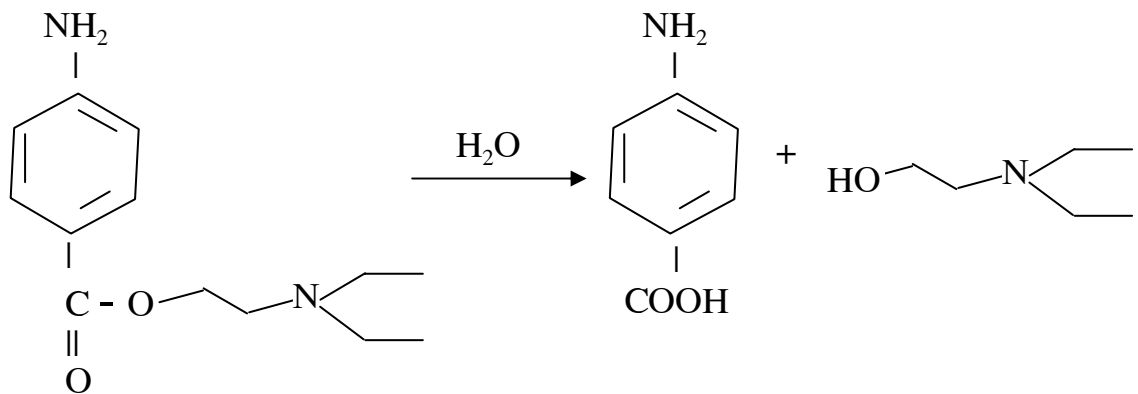


e. Sulfoxide reduction



Phản ứng thủy phân: xảy ra ở một số cơ quan như gan, thận, huyết tương, với sự tham gia của nhiều loại enzym khác nhau. Các loại tác chất có thể bị thủy phân là ester, hydrazide, carbamate, epoxide và amide, bằng cách

bẻ gãy các hợp chất trên và thêm phân tử nước vào, vào cầu nối ester một số ví dụ: [5] f1, p529 [4] p89.



### Hình vẽ tr 26

#### Pha 2 liên hợp

Phản ứng pha 2 là sự kết hợp một chất nội bào...tan trong nước vào tác chất xâm nhập (chất ngoại sinh). Các phản ứng pha một áp dụng đối với các hợp chất tan trong mỡ và được xem như là gắn một "cánh tay" vào phân tử bào...pha 2 có thể nắm vào. "Cánh tay" này thường là các nhóm hydroxyl, nơi mà các enzym liên hợp sẽ gắn một phân tử đường hay acid vào để thành một sản phẩm cuối để tan trong nước và có thể được bài tiết bằng gan, thận.

Kết quả của các phản ứng liên hợp là tạo thành các dạng enzym của glucuronide ethereal sulfate, mercapturic acid thông qua sự liên hợp với glutthione, amino acid êcty amin và các hợp chất methyl.

### Hình vẽ tr 27

Ví dụ: Liên hiệp acid glucuronic, sulfate, acetyl hoá, tổng hợp acid mercapturic [5] p.533,534 [4] voll p.90.95

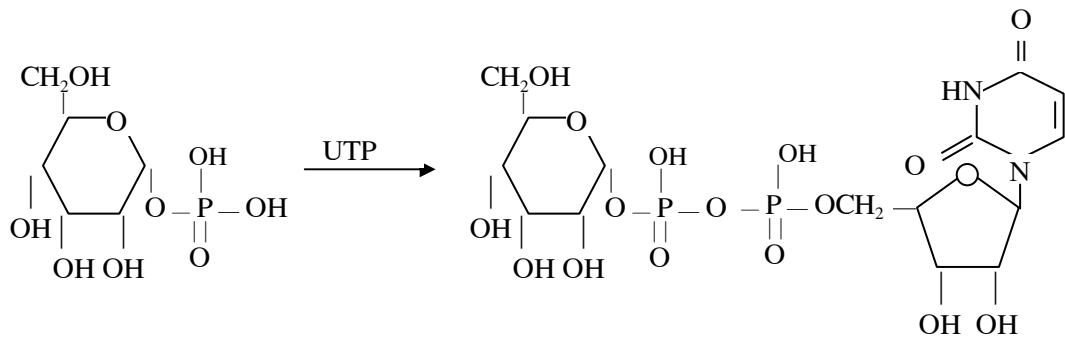
Phản ứng tổng quát của sự liên hợp acid glucuronic là:



Trong đó: UDPGA = uridine diphosphoglucuronic acid

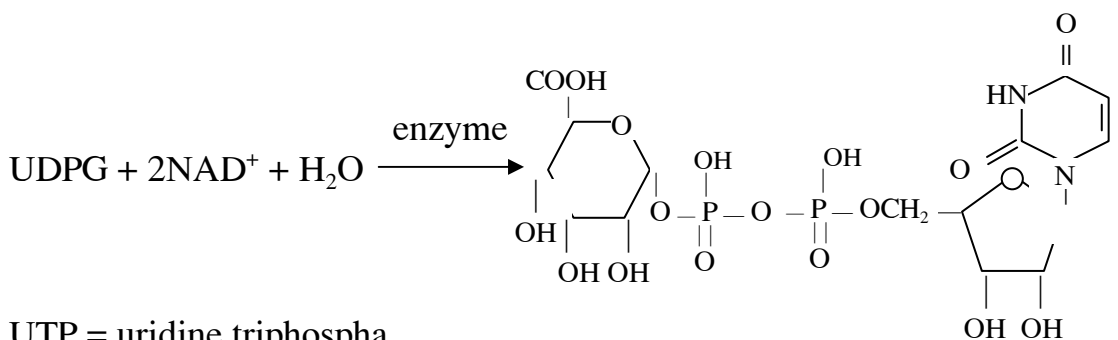
X = OH - COOH, NH<sub>2</sub>

GT = glucuronyltransferase



$\alpha$ -D-Glucose-1-phosphate

UDP- $\alpha$ -D-glucose (UDPG)

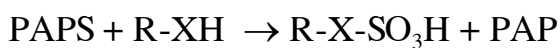


UTP = uridine triphospha

Enzyme = UDP deny

Hình tr 28 còn

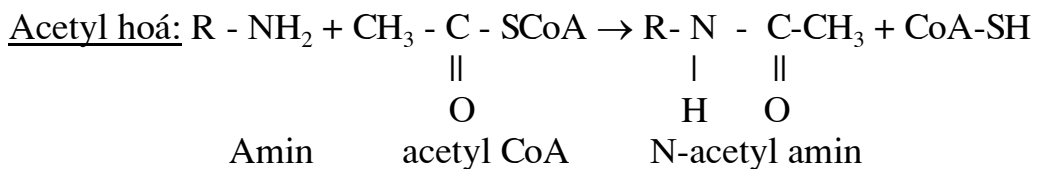
Phản ứng tổng quát của liên hợp sulfat:



Trong đó: X = OH hay NH<sub>2</sub>

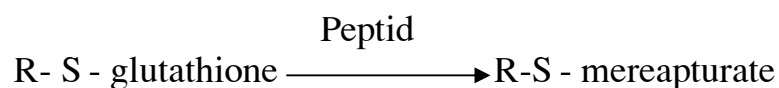
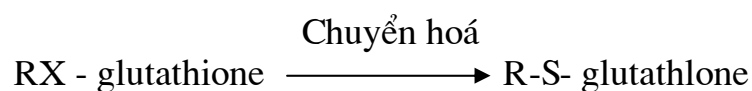
PAPS = 3-phosphoadenoyl - 5 - phosphosulfate

PAP = 3, 5 - adenosine diphosphat



R: C mạch thẳng hoặc nhân thơm

Tổng hợp acid mereapturie:



R: mạch thẳng hoặc vòng thơm

### Hình tr 29

Sản phẩm của phản ứng liên hợp rất quan trọng trong giải độc. Trong gan và các mô trong cơ thể chứa sẵn rất nhiều các tác nhân tạo phản ứng liên hợp. Nhưng nếu nhu cầu quá lớn, vượt quá khả năng cung cấp thì các sản phẩm của pha 1 sẽ tự do phản ứng với các phân tử trong tế bào như nước, acid nucleic, protein □ điều này giải thích tại sao tồn tại giá trị ngưỡng độc. Lượng chất độc nhỏ hơn giá trị ngưỡng sẽ được loại bỏ an toàn khỏi cơ thể, nhưng nếu nồng độ vượt quá mức ngưỡng thì tốc độ đào thải chất độc không nhanh, chất độc sẽ ở lại lâu dài trong cơ thể.

### 5. ĐÀO THẢI CHẤT ĐỘC

Các chất độc được bài tiết ra ngoài theo nhiều cách như gan, thận, tuyến mồ hôi, nước bọt, nước mắt, sữa mẹ, □ nhưng quan trọng nhất là thận.

#### 5.1. Qua thận, nước tiểu:

Nhiều chất hoá học được loại bỏ tại thận do chúng bị chuyển hoá sinh học thành các sản phẩm hoà tan nhiều trong nước khi chúng bị bài tiết qua nước tiểu. Các chất độc có thể được loại vào nước tiểu qua con đường lọc của tiểu cầu thụ động, khuếch tán qua ống thụ động và sự tiết ra ống chủ động.

Sau khi chất độc (hay sản phẩm chuyển hoá của chúng) được lọc qua nước tiểu cầu, các chất có hệ số phân bố mỡ / nước cao (tan trong mỡ) sẽ được hấp thụ lại, các chất tan trong nước và các ion sẽ bị đào thải qua bọt đá và ra theo nước tiểu.

Sự bài tiết chủ động các chất độc có thể đạt được thông qua 2 cơ chế bài tiết ống, một cơ chế cho anion hữu cơ (acid) và một cơ chế cho các cation hữu cơ (bazo). Các protein có liên kết với chất độc không bị đào thải bởi sự lọc của tiểu cầu hoặc sự khuếch tán thụ động, có thể bị đào thải qua quá trình bài tiết chủ động này.

#### 5.2. Qua đường gan, mật, ruột.

Đây là con đường chủ yếu loại bỏ các chất độc (các chất dị sinh hoá) đã qua cơ thể. Các chất cặn rắn (phân) bao gồm thức ăn không tiêu hoá, một phần

chất dinh dưỡng, các chất dị sinh hoá có trong thực phẩm hoặc thuốc, đó là các chất không được cơ thể hấp thụ. Gan có vị trí thuận lợi trong việc loại bỏ các chất độc xâm nhập qua đường ruột. Chất độc qua dạ dày - ruột sẽ vào máu đi qua đường ruột, tới gan trước khi vào hệ tuần hoàn. Do vậy gan có thể tách một số chất độc trong máu, ngăn chặn sự phân bố của chúng đi khắp cơ thể.

Sự bài tiết qua mật đóng vai trò quan trọng trong việc đào thải 3 loại hợp chất có khối lượng phân tử lớn hơn 300: các anion và các phân tử không bị oxy hoá, có nhóm phân cực và các nhóm ưa mỡ. Các chất có khối lượng phân tử nhỏ bị đào thải yếu qua mật, có lẽ là do chúng bị hấp thụ lại khi đi qua. Các chất đào thải qua mật thường được chia thành 3 nhóm theo tỷ lệ nồng độ của chúng trong mật và huyết tương:

Nhóm A: tỷ lệ gần bằng 1: Na, K, glucoza, Tali, Ce và Co.

Nhóm B tỷ lệ mật / huyết tương > 1: acid mật, pyilirubin, sunfobrom phtalein, Pb, As, Mn.

Nhóm C tỷ lệ < 1: imulin, albumin, Zn, Fe, Au, Cr.

Sự bài tiết qua ruột: một số chất hoá học (digitoxin, dinitrobenzamid, hexaclobenzen, ochratoxin A□) được thải ra phân không qua quá trình bài tiết mật và cũng không phải đi trực tiếp từ miệng, các hoá chất này được chuyển trực tiếp từ máu vào ruột và ra phân.

### **5.3. Qua hơi thở:**

Các chất tồn tại ở pha khí trong cơ thể, các chất lỏng dễ bay hơi nằm cân bằng với pha khí của chúng trong túi phổi, được loại bỏ chủ yếu qua phổi.

### **5.4. Các tuyến bài tiết khác:**

Tuyến sữa: Loại bỏ chất độc trong tuyến sữa rất quan trọng vì chất độc có thể theo sữa mẹ truyền cho con hay từ động vật truyền sang con người. Các chất độc (nhất là các chất thân mỡ) dễ dàng đi vào tuyến sữa do sự khuếch tán đơn giản. Do đó tuyến sữa là một tuyến bài tiết quan trọng các chất độc khỏi cơ thể.

Tuyến mồ hôi ( qua da): Các chất độc tan trong nước dễ dàng bị bài tiết qua da bởi tuyến mồ hôi.



Quan thụ thai: Người mẹ bị ngộ độc, bị các bệnh truyền nhiễm □ rất dễ truyền sang cho thai nhi qua con đường rau thai. Ngược lại thai nhi cũng bài tiết chất độc khỏi cơ thể, nó qua rau thai để đi vào máu mẹ.

Nước bọt: Một số người nhiễm độc chỉ có biểu hiện vùng lợi ở đầu chân răng bị xám đen hoặc bị viêm. Đó là do chất độc bị đào thải ra theo tuyến nước bọt.

\* Tốc độ đào thải phụ thuộc vào:

- Tốc độ khử hoạt tính sinh hoá.
- Tốc độ bài tiết ..

Hầu hết các chất độc được đào thải khỏi tế bào, máu, cơ thể với tốc độ phụ thuộc vào nồng độ của chúng trong máu và quá trình trao đổi chất biến chất độc thành chất tan trong nước (theo phương trình động học bậc 1), nhất là khi chất độc có nồng độ thấp. Các chất độc có nồng độ cao. Enzym trao đổi chất có thể bão hoà, do đó tốc độ quá trình trao đổi là không đổi. Nếu chất độc ưa mỡ, sự bài tiết trực tiếp gặp khó khăn và tốc độ đào thải sẽ là bậc zero (là một hằng số, không phụ thuộc nồng độ trong máu) cho đến khi nồng độ chất độc thấp hơn mức bão hoà.

Tóm lại:

- Các tác chất độc tan trong nước, sau khi vào cơ thể thường được loại ra nhanh chóng nên ít có cơ hội tham gia vào quá trình chuyển hoá sinh học trong cơ thể.

- Các tác chất độc tan trong mỡ không thể bị loại ra khỏi cơ thể ( trừ các chất dễ bay hơi), nên chúng ở lại trong các cơ quan cho đến khi tham gia vào quá trình chuyển hoá và biến đổi thành các dẫn xuất tan trong nước.

- Các chất độc có thể bị biến đổi độc tính nhờ quá trình trao đổi nhất. Các phản ứng pha 1 thường làm tăng độc tính và là giai đoạn gắn các nhóm ưa nước cho phản ứng pha 2.

- Các chất độc có thể tham gia một hay nhiều cách trao đổi chất, cách nào nhanh hơn thì quan trọng hơn trong loại bỏ chất độc khỏi cơ thể.

- Việc tiếp xúc với chất độc qua không khí, thực phẩm hoặc nước có thể vận chuyển các chất độc vào máu, hệ tuần hoàn và các mô của cơ thể.

- Các chất ưa mỡ thường bị hấp thụ nhanh hơn chất ưa nước vì màng tế bào mang tính \*\*\* hơn là tính nước.

- Các chất độc sau khi được phân bố đến các mô có thể tích lũy tại đó và liên kết với các protein trong máu.

- Cơ thể chỉ loại bỏ được các chất tan trong mỡ qua nước tiểu và mật các chất tan trong mỡ nên bay hơi được sẽ bị loại bỏ bằng phổi.

- Nồng độ của chất độc trong máu sẽ quyết định phần lớn nồng độ của chúng trong hầu hết các mô.

Câu hỏi:

1. Tại sao người ta dùng ethanol để cấp cứu người bị ngộ độc metanol.

2. Các món ưa nước nào thường được bổ xung vào liên kết với chất độc trong phản ứng chuyển hoá ở pha 2.

3. Trong các chất sau: chất nào làm tan nhiều trong nước. Chất nào làm nhiều trong mỡ ben.zen, hean, metanlo, acid benzoic.  $CCL_4$

4. Tại sao các chất tan nhiều trong mỡ lại rất ít bị loại theo nước tiểu.

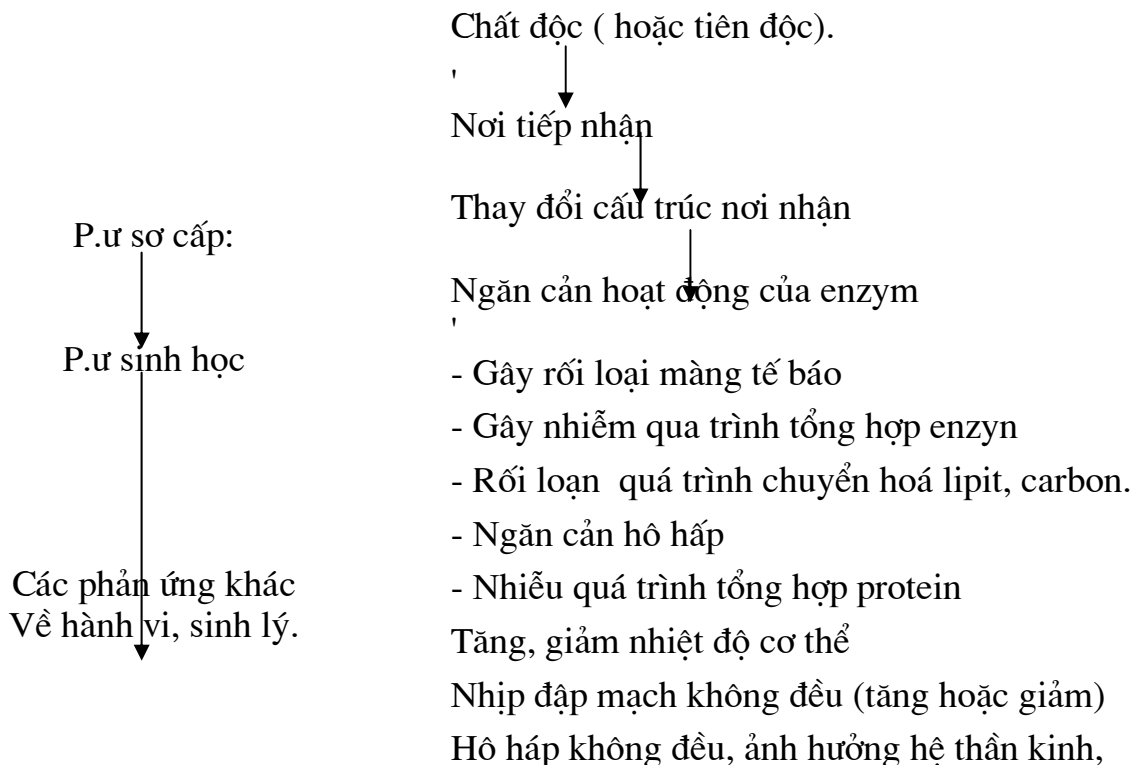
## CHƯƠNG 4: TÁC ĐỘNG CỦA CHẤT ĐỘC ĐỐI VỚI CƠ THỂ CON NGƯỜI

Các chất độc sau khi ở lại trong cơ thể hay chuyển hoá sinh học có thể tạo nên các phản ứng độc đối với cơ thể. Các phản ứng này thể hiện ở hai cấp: sơ cấp ( là các phản ứng nhiễm độc cấp tính ) và thứ cấp ( là các phản ứng miễn độc mãn tính.). Các biểu hiện nhiễm độc cấp thể hiện ngay sau khi tiếp nhận từ vài phút đến vài giờ. Các tác động thứ cấp của chất độc lên cơ thể con người khó phát hiện ngay. Phải sau một thời gian mới quan sát thấy các dấu hiệu nhiễm độc mãn tính như xuất hiện bệnh tật ( nguy hiểm, nan y như ung thư) - Cơ thể suy giảm khả năng miễn dịch, đột biến ghen, sinh thái □

### 1. Phản ứng sơ cấp: Nhiễm độc cấp [5] O.269

Phản ứng của cơ thể qua 3 bước:

- Phản ứng của cơ cấp: Là phản ánh ứng của người nhận hay cơ quan tiếp nhận của chất độc .
- Phạm ứng sinh học: là phản ứng của các phân tử sinh học với chất độc.
- Các phản ứng sau phản sinh học như phản ứng sinh lý, hành vi.



## Gây ảo giác. Tế bào chết

Ví dụ: Hơi Benzen vào máu đến các tế bào cơ thể và liên kết với acid nucleic (ADN). Đây là ảnh hưởng không thuận nghịch.

- Tác động gây ngạt của CO:



Tác động có tính thuận nghịch. . Do ảnh hưởng bởi tác nhân không vận chuyển O<sub>2</sub> nên gây thiếu oxy trong máu, dẫn đến não thiếu oxy □ giảm hoạt động các cơ quan. Nếu tăng lượng oxy vào máu, cân bằng sẽ dịch chuyển sang trái, sinh HbO, giảm độc.

Các Biểu hiện về ảnh hưởng sinh học của phản ứng sinh học:

a. Tổn thương chức năng của enzyme do liên kết enzyme và coenzyme, làm thay đổi màng tế bào do chất độc tụ tại màng tế bào, gây tổn thương cho các cơ quan trong cơ thể.

b. Can thiệp vào chuyển hoá carbon: ảnh hưởng đến quá trình năng lượng.

c. Tăng tích tụ lipit ( gan nhiễm mỡ)

d. Ngăn cản quá trình hoá học do tiêu thụ oxy cho quá trình oxi hoá sinh thái làm ảnh hưởng đến quá trình cung cấp năng lượng.

e. Làm dừng hay can thiệp vào quá trình tổng hợp sinh học các protin do phản ứng của chất độc đối với ADN thay đổi cấu trúc ADN .

f. Can thiệp vào quá trình điều hành trung gian của các hocmon trong cơ thể.

### 2. Phản ứng thứ cấp.

Do tiếp xúc trong thời gian dài với chất độc gây ra các nhiễm độc mãn do cơ thể dẫn đến các dạng như gây ung thư làm suy giảm khả năng miễn dịch đột biến gien quái thai □ Ngoài ra còn có các ảnh hưởng sớm hơn như: đau bụng, đau gan, thận. Sự cố về hệ tuần hoàn, ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương và ngoại biên □ Có thể quan sát được các phản ứng này thông qua các biểu hiện của huyết mạch, huyết áp ↓, màu da thay đổi, sự tăng độ ẩm hay

độ khô của da, xuất hiện những mùi lạ, rối loạn thị giác, thích giấm, khứu giác, bệnh thần kinh, hôn mê, co giật□

- Đột biến: là sự thay đổi cấu trúc AND do tiếp xúc lâu dài với chất độc. Đột biến này có thể dẫn đến ung thư hay quá thai. Vì vậy chất độc gây đột biến được xếp vào loại chất độc nguy hiểm VD 11g,Pb.

- Quái thai: Do chất độc đến tế bào trứng và tinh trùng, gây biến đổi cấu trúc của các cơ quan trong thai nhi. Cuối cùng trẻ sinh ra bị khuyết tật hay di tật.

Cơ chế sinh hoá rất phức tạp và đa dạng, biểu hiện :

+ Chất độc ngăn cản enz đi tới tế bào.

+ Hạn chế hay thay đổi một số phân quan trọng trong quá trình thụ thai.

+ Ngăn cản việc cung cấp năng lượng cho thai nhi trong giai đoạn hình thành.

+ Thay đổi quá trình thẩm thấu chất dinh dưỡng qua màng rau thai.

- Ung thư: do chất độc đi vào cơ thể, làm thay đổi quá trình phát triển của tế bào liên kết với tế bào, đặc biệt là AND làm ảnh hưởng đến việc kiểm soát bản sao của tế bào, dẫn đến các mô ung thư.

Tác chất gây ung thư thường là các hoá chất hữu cơ mạch vòng thơm, Asen .

Chất độc	Loại độc	Xâm nhập qua ăn uống	Hô hấp
As	A	1,76mg/kg,ngày	60mg/kg, ngày
(Thuốc trừ sâu, diệt nấm xúc tác, tb, quang điện)			
CCL <sub>4</sub>	B <sub>2</sub>	0,13	
Cu <sub>2</sub>	A	***	8.1.10
DDT	B	0,34	
Điedrin	B <sub>2</sub>	0,58	
PCB	B <sub>2</sub>	7.7	
Phenyl		1.66.10	0,295
Clorua vinyl			

## CHƯƠNG 5: ĐỘC TÍNH CỦA MỘT SỐ CHẤT ĐỘC MÔI TRƯỜNG

### PHẦN A: CHẤT ĐỘC HOÁ HỌC

#### 1. Chất độc hoá học dạng vô cơ

##### 1.1. Một số kim loại nặng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính của kim loại nặng.

- Tương tác với kim loại vi chất trong cơ thể: có thể làm tăng hay giảm độc tính của kim loại riêng. VD.cd và Zn tương tác.Cd thay thế Zn trong một số enz-kim; Pb thay thế Ca và ức chế sự vận chuyển sau phân chia tế bào.

- Hình thành phức kim loại - protein: KLN liên kết với protein, nên sẽ nằm lại lâu trong cơ thể, tích tụ nhiều lên đến ngưỡng gây độc.

- Tuổi và tình trạng phát triển; Người già dễ nhiễm độc hơn người trẻ khỏe, trẻ em dễ nhiễm độc Pb hơn người lớn.

- Cách sống: Người hút thuốc nhiều dễ ngộ độc./ nhiễm HLN hơn bình thường, còn trong bia rượu làm hỏng chức năng gan, dẫn đến hạn chế chuyển hoá KLN.

- Dạng và loại hoá chất : vd  $Cr^{6+}$  độc hơn  $Cr^{3+}$

- Trạng thái miễn dịch của mỗi cơ thể

Độc học của một số KLN:

##### 1.1.1. Thủy ngân Hg và các hợp chất của thủy ngân.

Nguồn gốc , phân bố trong môi trường.

- Trong các quặng tự nhiên 80 ppb.

- Trong công nghiệp, nguyên nhiên liệu, ví dụ oxid thủy ngân đỏ dùng là chất xúc tác trong CN, trong sơn chống hà bám trên tàu thuyền đi biển.

-  $Hg_2Cl_2$  Chlorua thủy ngân I còn gọi là làm thuốc đa tẩy giun có thể gây ngộ độc.

-  $HgCl_2$  Chlorua thủy ngân II có tác dụng mòn ngoài tác dụng gây độc.

- Ngoài ra còn nhiều hợp chất thủy ngân vô cơ và hữu cơ, Hợp chất thủy ngân hữu cơ độc hơn vô cơ.

Các dạng thủy ngân:

- Hg nguyên tố tồn tại ở dạng lỏng ở nhiệt độ phòng.

- Hơi Hg, độc hơn trạng nguyên tố.
- Muối Hg có 2 loại: Hg(I) và Hg(II), dạng Hg<sup>2+</sup> độc hơn dạng Hg<sup>+</sup>
- Methyl thủy ngân là dạng thủy ngân hữu cơ gây độc nhất.

#### Đường xâm nhập

- Hg và hợp chất có thể vào cơ thể qua mọi đường
- Hg và các hợp chất không ion hoá có thể hấp thụ qua da, dù yếu.
- Trong công nghiệp, Hg và hợp chất thường được hấp thụ qua hệ hô hấp ( nhất là các hợp chất thủy ngân bay hơi, giọt Hg rơi rãi □ )

#### Các hình thái hoá học của Hg và tính độc:

- Hg nguyên chất không độc, trơ, khi xâm nhập qua hệ tiêu hoá thì nó sẽ được bài tiết và có những chuyển hoá do dịch tiêu hoá gây đau bụng, nhiễm độc.

- Hơi Hg rất độc, hấp thụ qua đường hô hấp, áp suất hơi trên bề mặt cao, khi hít phải dễ dàng vào máu, lên não gây ngộ độc cấp hoặc các bệnh thần kinh (phân liệt hệ thống TK). Phổi hấp thụ được hơn 90% hơi thủy ngân sinh ra.

- Hg<sub>2</sub><sup>2+</sup> : ít độc, Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Chlorua thủy ngân (I) không tan trong ruột.

- Hg<sup>2+</sup>: Độc, không vận chuyển được qua màng sinh học, nên khó đến được các tế bào sinh học, tác dụng với S trong cơ thể như acid amin chứa S, protein, ngăn cản chuyển hoá của protein.

- Hg hữu cơ (RHg<sup>+</sup>) rất độc, dễ vận chuyển qua màng sinh học, tan trong mỡ và các thành phần lipid, lưu trữ trong các tế bào, kết hợp với S làm cản trở quá trình vận chuyển enz, giảm năng lượng tế bào và làm rối loạn các xung thần kinh, ảnh hưởng:

+ Gây rối loạn hệ thần kinh, dẫn đến bệnh thần kinh phân lập.

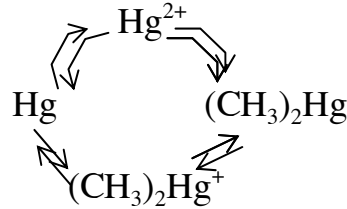
+ Rối loạn nhiễm sắc thể, làm đứt NST hay ngăn cản việc phân chia tế bào, □ ảnh hưởng di truyền.

- CH<sub>3</sub>Hg có thể chuyển từ mẹ sang trẻ sơ sinh do mẹ bị nhiễm độc dẫn đến phân ly nhiễm sắc thể, ngăn cản sự phân chia tế bào và đứa trẻ sẽ mang bệnh TK phân lập.

-  $R_2Hg$  ít độc, vào hệ tiêu hoá, nhờ môi trường acid lại chuyển thành  $RHg^+$ .

- Trong khí quyển:  $Hg + 2CH_3 \xrightarrow{h\nu} (CH_3)_2Hg$

- Trong thủy quyển



} tích tụ sinh học

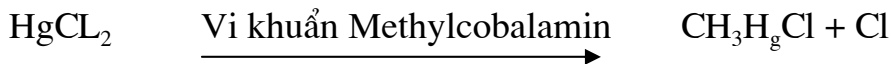
- Trong địa quyển:  $Hg \Leftrightarrow CH_3Hg^+ \Leftrightarrow (CH_3)_2Hg$

$Hg \Leftrightarrow Hg^{2+} \Leftrightarrow Hg_2^{2+}$

$\Leftrightarrow HgS$

Cơ chế nhiễm độc

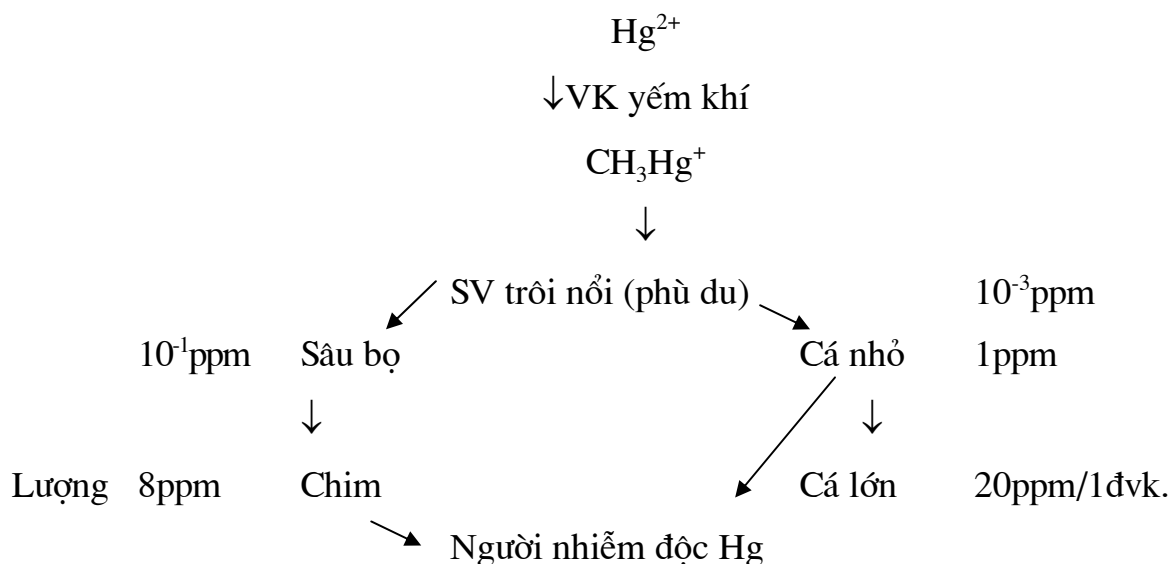
Cơ chế chuyển hoá  $Hg(II)_{vc} \rightarrow Hg_{he}$  nhờ vi khuẩn tổng metan hiếm khí có trong nước. Quá trình chuyển hoá này sẽ rất thuận lợi với coEnz có chứa Coban.



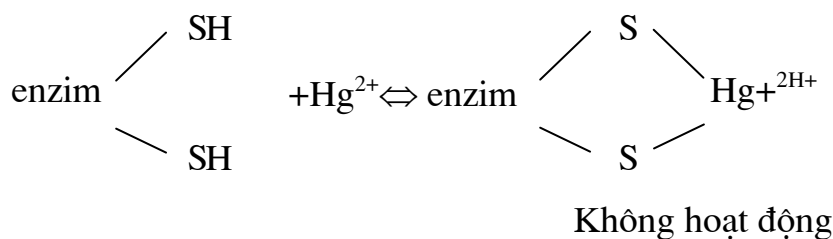
$RHg$  tan trong nước khi pH giảm

Cơ chế dây chuyền thực phẩm, tích tụ Hg;





Sự tích tụ Hg trong cơ thể ngăn cản hoạt động của enz bằng cách thay thế gốc SH.



Ngăn cản quá trình hoạt động của protein do tạo thành phức không hoạt động (tương tự quá trình đông tụ asen của protein).

Ngăn cản quá trình tạo hồng cầu.

Biểu hiện nhiễm độc mãn tính hơi Hg.

- Tiết nước bọt nhiều và viêm lợi (lợi sưng tấy đỏ, dễ chảy máu, đôi khi thấy đường viền Hg trên lợi).

- Rung cơ (bắt đầu từ ngón tay, mi mắt, lưỡi, môi, tiếp theo là chữ viết, rồi đến các chi - giống bệnh Parkinson).

- Thay đổi hành vi cá nhân (mất tự chủ, có khuynh hướng hay cãi lộn và chệnh mảng lao động, dễ cáu gắt, đảo lộn nhịp ngủ, rối loạn về nói).

- Mất trí nhớ

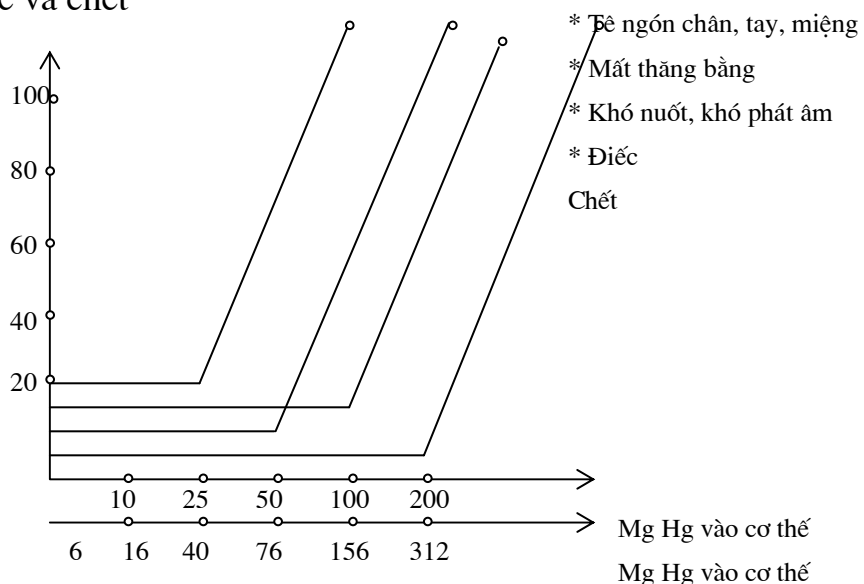
- Suy nhược nghiêm trọng.

- Mê sảng và ảo giác

Sản phẩm của quá trình methyl hoá thuỷ ngân trong tự nhiên thường là monomethyl thuỷ ngân hay methylmercury. Nó đi vào chuỗi thức ăn trong

nước qua mắt xích đầu tiên là plankton rồi đến cá ăn cỏ. Cá ăn thịt ăn cá ăn cỏ nên tiếp tục nhiễm Hg và tích tụ lượng thủy ngân tăng lên. Cuối cùng con người ăn cá nhiễm độc sẽ bị ngộ độc. Tùy theo lượng Hg vào cơ thể mà biểu hiện ngộ độc sẽ tăng dần:

- Tê liệt hay ngứa cơ xung quanh miệng, môi, đầu ngón chân, ngón tay.
- Khó nuốt và khó phát âm các ừ.
- Kém nhạy cảm, mệt mỏi, bất lực, khó tập trung trí óc.
- Giảm thính giác, thị giác
- Co cứng và run
- Hôn mê và chết



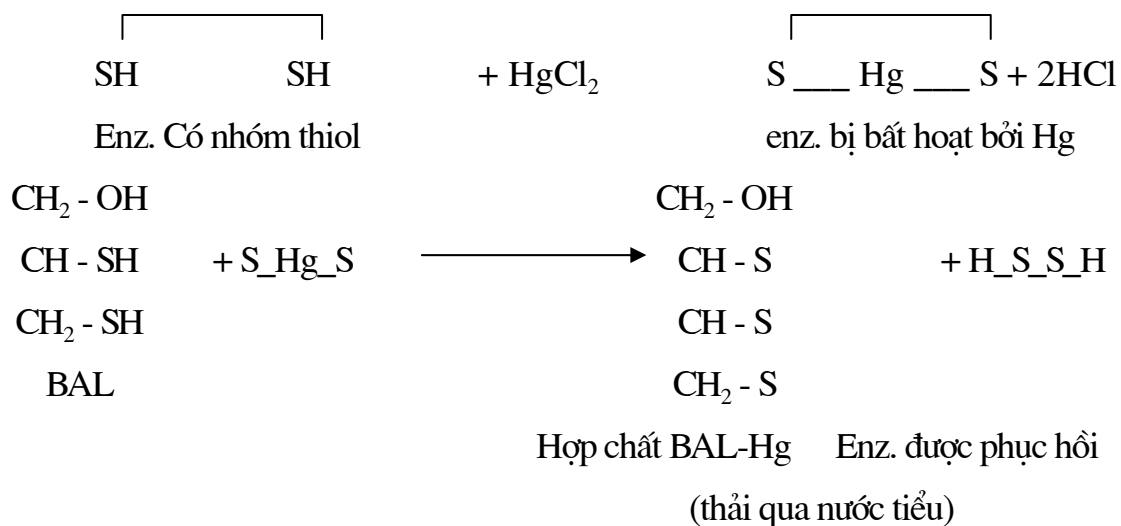
### Phòng ngừa:

- Thay Hg bằng các chất khác, nếu được
- Chống Hg bay hơi bằng thông gió hợp lý.
- Tìm cách giảm mọi tiếp xúc với Hg, nhất là với những người đã nhiễm.
- Kiểm soát thường xuyên lượng Hg có trong môi trường không khí nơi làm việc.

### Điều trị:

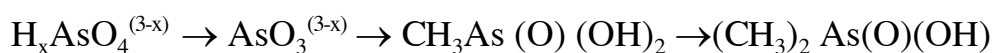
Giải độc Hg vô cơ bằng thuốc đặc hiệu BAL ( British Antilewite) = 2,3 dimercapto propanol. Chất này có chứa 2 nhóm thiol- SH nên có ái lực với Hg, liên kết với Hg đang phong bế enzym (enz. Cần thiết cho cơ thể có nhóm

thiol) và giải phóng enz. Tuy nhiên BAL chỉ tác dụng trong nhiễm độc cấp, không có hiệu quả trong những trường hợp đặc biệt.



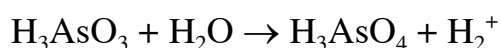
### 1.1.2. Hợp chất của asenic (As)

Asen tồn tại trong các quặng ở các dạng sau trong tự nhiên: Dạng asenat có trong đất  $\text{H}_x\text{AsO}_4^{(3-x)}$ .



Khử vi sinh                      khử hoá vi sinh                      metyl asen      dimetyl asen

Nồng độ khoảng 2-10mg/kg quặng, tồn tại ở dạng quặng phosphat kim loại màu.



$\text{As}^{3+}$  độc. Sử dụng trong các thuốc diệt nấm, côn trùng. As còn có thể đi vào môi trường từ các nguồn:

- Tự nhiên (chẳng hạn động đất, núi lửa, xói mòn đá, cháy rừng hay các hoạt động của con người).

- Đốt nhiên liệu hoá thạch (dầu mỏ, than đá)

- Công nghiệp sản xuất giấy

- Sản xuất xi măng

- Khai khoáng

As được dùng trong

- Làm bóng đồng thau và làm pháo hoa, trong sản xuất thủy tinh, gốm sứ.

- Thêm vào thức ăn gia súc để tăng trọng nhanh.
- Trong thuốc diệt côn trùng và diệt cỏ.
- Để bảo quản gỗ (kết hợp với Cu và Cr)

Tính độc:

- Phụ thuộc vào dạng hoá học và trạng thái vật lý của hợp chất. Asen vô cơ được coi là độc nhất đối với sức khoẻ con người.

- As(V) là dạng chủ yếu trong nước mặt, trong khi nước ngầm chỉ tìm thấy As (III).

- Trong cơ thể As bị chuyển hoá thành dạng methyl. Methyl Asen (III) có thể gây ra những ảnh hưởng đặc biệt độc với những tiếp xúc.

- Công nhân tiếp xúc với bụi asen thường bị viêm da, viêm màng kết. Tiếp tục hít phải bụi Asen sẽ có thể gây thủng xoang mũi.

- Ăn uống có chứa một lượng tương đối cao Asen sẽ gây nên các bệnh như sau:

+ Bệnh trên các mạch máu ngoại vi (bệnh đen chân, nhiều nhất ở Bangladesh)

+ Bệnh da (da có màu, sừng hoá, ung thư da).

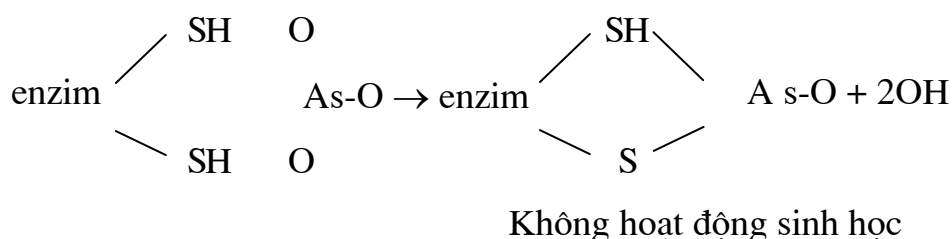
+ Làm suy yếu chức năng gan.

+ Ung thư các cơ quan nội tạng (Bàng quang, gan, thận)

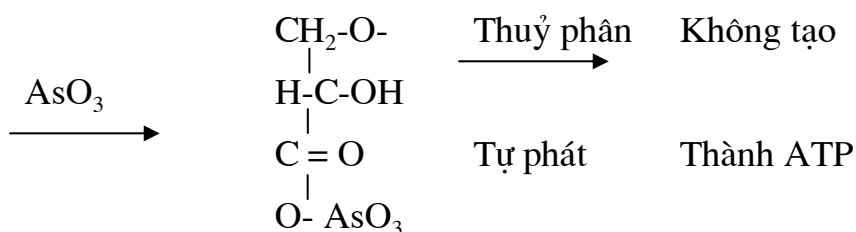
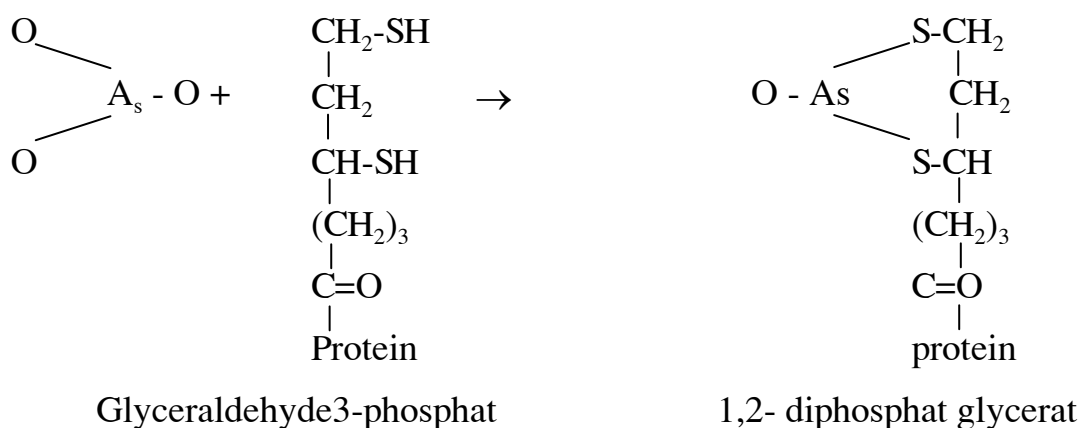
+ Tiểu đường.

Cơ chế tác động của Asen

- Ngăn cản hoạt động của enzym trong cơ thể bằng cách thay thế các nhóm SH- trong cấu trúc Enz (như với Hg), tạo thành hợp chất kìm hãm, ngừng chuyển hoá của Enz.



- Làm đông tụ các protein do tạo thành phức



ảnh hưởng lên sinh vật: LD<sub>50</sub> chuột 4,5mg/kg (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), người 5-50mg/kg  
[Ca<sub>3</sub>(AsO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]

Nhiễm độc cấp: gây co giật, đau, chết ngay sau vài phút

Nhiễm độc mãn: viêm da có nốt đen, chám đen nhẹ, móng chân đen, dễ gãy; ung thư, thận da.

### 1.1.3. Chì và các dạng hợp chất của chì

Nguồn gốc tự nhiên: Quặng PbS, PbCl<sub>2</sub>, Pb<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>), PbCO<sub>3</sub> lẫn trong nhiều loại quặng.

Hàm lượng Pb trong địa quyển thấp.

Pb đứng thứ 5 trong sử dụng sau Fe, Cu, Al, Zn. Khi được sử dụng ở dạng nguyên chất: Trong sơn khí, pin, xăng, nhựa, linh kiện điện tử, men, sứ và các thiết bị chống phóng xạ.

Acetat chì: sản xuất muối chì

Antimon chì: là chất màu trong sơn, mạ, thủy tinh, sành sứ.

Asenat chì: thuốc trừ sâu, chống mọt

Borat chì: chất làm khô các loại vecni, đánh bóng sơn, chất mạ lên đồ sành sứ.

Nguồn tiếp xúc:

- Sơn pha chì (cũ)

- Khó bụi, nhất là ở những đô thị đông dân và dùng xăng pha chì

- Nhiễm bản trong nước uống từ các nguồn tự nhiên hay do chảy trong đường ống làm bằng hợp kim chì.

- Khói phát xạ từ các khu công nghiệp có dùng chì trong nguyên liệu và chất đốt.

- Men sứ, thuỷ tinh, thiết bị chống phóng xạ.

- Đất nhiễm chì, pH>5 Pb được giữ lại trong đất, nồng độ cho phép trong đất 100- 1100ppm (mg/l)

Chì phát tán vào môi trường theo các đường sau;

- Không khí: do cháy từ xăng pha chì  $PbClBr$  ( $PbCl_2$ ,  $PbBr_2$ ), khói thải từ các lò luyện kim, mỏ khai thác  $PbO$ ,  $PbSO_4$ .

- Nước: Chủ yếu dạng  $Pb^{2+}$ , độ tan tùy thuộc pH. Tiêu chuẩn nước uống 15-50ppb Pb.

- Đất: do sơn, vật liệu xây dựng, chất thải rắn công nghiệp(bao bì, ô tô, xe máy) bụi lắng. pH>5 chì được giữ lại tốt trong đất. Lượng chì cho phép trong đất 100-11000ppm.

Tác động sinh hoá:

Chì đi vào cơ thể do: công nhân làm việc trong môi trường chứa Pb, nước uống chảy trong ống chì, khi pH thấp, Pb trong đường ống tan vào nước, hít thở không khí ô nhiễm, hút thuốc, dùng thực phẩm nhiễm chì ( thực phẩm trồng trên đất có Pb). Sử dụng các đồ dùng có Pb.

Đầu tiên Pb được hấp thu vào cơ thể do ăn uống. Sau đó tích trữ lại trong cơ thể như là chất thay thế Ca trong cấu trúc xương của cơ thể. Phần còn lại đi vào máu; 10% nằm trong huyết tương và đi đến các mô của cơ thể. Thời

gian lưu giữ Pb trong máu khoảng 25 ngày, sau đó đào thải dần. Thời gian lưu trong các mô khoảng 40 ngày, trong **xương 25 năm**.

#### **Tác động của Pb đến hệ thần kinh trung ương:**

- Làm suy yếu chương trình liên kết tế bào - tế bào

- Làm nhiễu các sung TK do tế bào TK dính chặt với các phân tử khác

- Ngăn cản các hoạt động của não do sự thay thế nhóm SH trong Enz

dẫn đến rối loạn thần kinh, tác động lên các dây thần kinh ngoại vi dẫn đến tê liệt.

Pb ức chế một số hoạt động của một số Enz có nhóm SH, làm giảm quá trình tổng hợp Hemoglobin, gây lên 3 thay đổi sinh hoá đặc biệt: giảm hồng cầu, tăng ALA ( acid delta amino lavelulinic), sinh hồng cầu non.

Phá vỡ cơ chế trao đổi chất của Ca bằng cách đóng khối Ca trong các kênh dẫn Ca, thay thế Ca trong bơm Ca - Na ATP

Trong thận: gây viêm thận mãn tính, Nhận biết qua: hồng cầu giảm, có ALA trong nước tiểu

#### **Biểu hiện nhiễm độc chì vô cơ:**

Nhiễm độc cấp: hàm lượng cao gây đau bụng, táo bón, nôn mửa, rối loạn tiêu hoá. suy sụp cơ thể nhanh, viêm thận hay viêm gan thận (đái ít, protein niệu, đạm huyết tăng, tử vong trước ngày thứ 4). Khi mỗi ngày tiếp xúc một lượng chì cao (>10mgPb/ngày) trong vài tuần sẽ gây nhiễm độc nặng. Ăn 1gPb/lần sẽ chết ngay.

- Nhiễm độc mãn: thương do đặc tính nghề nghiệp thương xuyên phải tiếp xúc với Pb, số lượng tiếp xúc nhiều, Pb>0.2mg. Biểu hiện:

- Đầu tiên: vụng về, rối loạn, dễ bị kích thích, mất ngủ, chân răng có đường viền đen do Pb + hợp chất S → h/chất màu tím đen, lắng ở chân răng, vị tanh kim loại trên miệng.

- Sau: thiếu máu, xạm da, tác dụng lên tế bào máu làm thay đổi độ thấm qua màng, làm tăng lượng kali bị mất, hậu quả là tuổi thọ bị rút ngắn

Rối loạn hoạt động của Fe trong máu, dẫn đến tăng lượng Fe trong huyết tương

Viêm não: thường ở trẻ em người lớn thường xuyên tiếp xúc với xăng pha Pb

$C_{Pb}$  máu > 0.5 ppm: thiếu máu, rối loạn chức năng

$C_{Pb}$  > 0.8 ppm: rối loạn thần kinh và chức năng thận

- Chú ý

+ Trẻ em nhiễm độc nhanh do khả năng hấp thụ nhanh và sẽ tác động đến hệ TKTW

+ Cơ thể thiếu Ca,  $Fe^{3+}$  sẽ tạo điều kiện dễ dàng cho việc hấp thụ Pb và cơ thể làm trầm trọng triệu chứng ngộ độc.

+ Trẻ sơ sinh nhiễm độc Pb từ mẹ sẽ chậm phát triển trí nhớ, hỏng thận, phá hoại hệ thần kinh trung ương và các tế bào máu.

Nhiễm độc Pb từ hưu cơ (tetraethyl Pb):

Cấp: nhiệt cơ thể giảm, huyết áp giảm, mê sảng, co giật.

Nhảm nhiễm chì hưu cơ thương gây ra bệnh đối với hệ thần kinh trung ương, nhất là bệnh não biểu hiện qua

- Rối loạn tinh thần, hoang tưởng

- Run có ý, tăng phản xạ, giãn đồng tử

- Suy nhược cơ thể, thân nhiệt giảm, nhịp tim chậm, huyết áp giảm

Bệnh này thương gây ra tử vong, một số trường hợp khỏi thì tiến triển rất chậm, các triệu chứng giảm và mất sau 6 - 7 tuần.

c/ Phong chống nhiễm độc Pb:

**\*Phòng bệnh:**

- Bảo đảm an toàn môi trường lao động, đảm bảo không rò rỉ hay hiện nhiễm chì trong không khí nơi làm việc

- Điều tra xác định khu vực nhiễm độc Pb cao (đất, nước, không khí).

- Xác định kế hoạch phòng ngừa nhiễm độc Pb thông qua việc cách li không để người tiếp xúc nguồn có Pb



- Thay thế cấm sử dụng các đồ dùng, vận chuyển xăng dầu có Pb.

- Giáo dục cộng đồng hiểu tác hại để chủ động phòng chống

**\*Điều trị:**

- Tẩy Pb.

Dùng canxi chelat, đẩy Pb ra khỏi cơ chế thông qua con đường bài tiết nước tiểu.

**1.1.4 Cadimi**

**a. Nguồn gốc:**

- Tự nhiên: thành phần vỏ trái đất, quặng kẽm, trong trầm tích nước sông, biển

- Dùng trong công nghiệp:

+ pin CdNi, ắc qui

+ Hợp chất màu Cd, sơn

+ hợp kim trong quá trình hàn nhôm

+ Lớp phủ Cd, mạ điện (mạ Ni)

+ Đèn hơi, tế bào quang điện

+ Thanh điều khiển phản ứng

- Dùng trong nông nghiệp: trong phân bón, thuốc diệt nấm

**b. Trao đổi chất**

Cd vào cơ thể người sẽ gây hại, chỉ một phần nhỏ bị đào thải ngay. Bởi vì Cd thay thế Zn trong thionein - kim (metanollothionein - một loại protein có chứa Zn). Chức năng chính của tyonyn - kim là mức độ điều chỉnh các kim loại dưỡng chất trong cơ thể, đặc biệt là Zn và Cu. Cd được kết hợp chặt chẽ với tyonyn - kim do cơ chế của họ tương tự như Zn. 80 - 90% Cd vào cơ thể được giữ lại trong cơ thể bằng cách này.

Phức chất Cd - tyonyn kim được chuyển đến thận và được lọc qua tiểu cầu để tái hấp thụ bởi các tế bào của đầu niệu quản, ở đây protein bị bẻ gãy, giải phóng các ion tự do.

Các ion này lại giúp các tế bào của đầu niệu quản sinh thêm tyonyn - kim . Các toynyn- kim này kết hợp một lần nữa với Cd. Phức Cd- tyonyn kim là chất độc đối với thận.

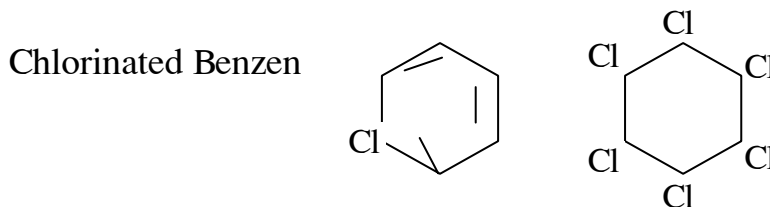
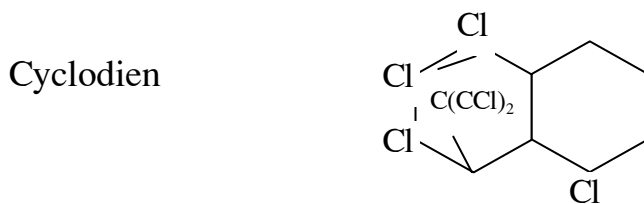
Thời gian bán phân giải của Cd rất lâu, từ 7-30 năm và bài tiết rất chậm. Tuyến bài tiết chính là qua thận, chỉ khi thận bị tổn thương và hoạt động kém thì Cd sẽ ra thẳng nước tiểu với bất kỳ lượng nào.

Cd thương tích tụ trong thận và gan, chỉ một lượng nhỏ giới hạn là ở trong các mô mềm.

$Cd^{2+}$  trong cơ thể

Trao đổi  $Zn^{2+}$ , thay thế  $Zn^{2+}$

**(CHUA XONG)**



TDCT cơ chlor hay được dùng, nhất là ở các nước đang phát triển vì diệt sâu bệnh tốt, bền trong môi trường, phân huỷ chậm, giá rẻ.

Các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc cấp tính và độc tính mãn sau khi tiếp xúc với một vài loại **TDCT CƠ CHLOR**

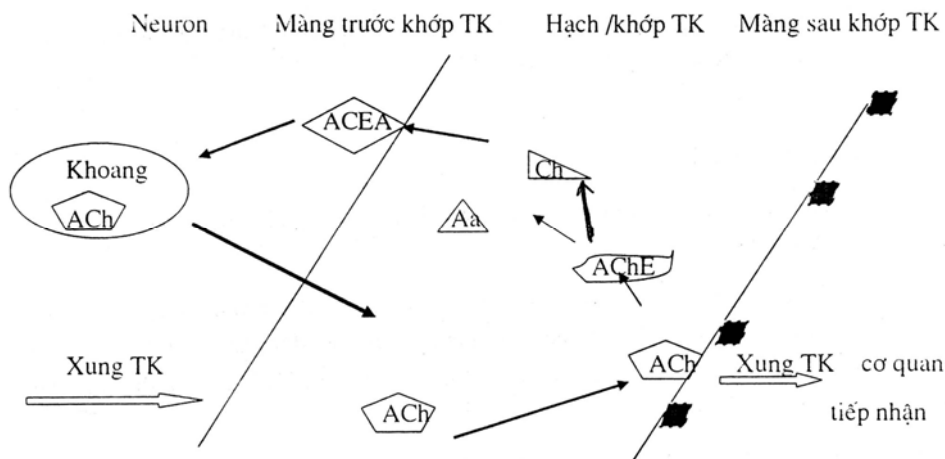
Loại thuốc	Dấu hiệu cấp	Dấu hiệu mãn
Dichlorodiphenylethane	Cứng miệng, khó điều	Sụt cân, chán ăn, thiếu
DDT	khiến vận động, bước đi	máu
DDD (Rothane)	khác thường, hoa mắt,	run

DMC (Dimite)	chóng mặt, đau đầu, cơ bắp yếu, tình trạng
Dicofol (Kelhane)	buồn nôn, nôn, mệt mỏi, quá kích thích, hồi hộp.
Methoxychlor	ngất lịm.
Chlorbenzylate	
Hexachlorrocyclohexane	Buồn nôn, đau đầu, nôn,
Lindal	căng thẳng quá, khó
(đồng phân gamam)	chịu, lên cơn co giật
Benzene	đau đầu, chóng mặt, quá
(hỗn hợp các đồng	kích động, cơ cơ từng
phân)	cơn, rối loạn tâm thần
Cyclodien	bao gồm mất ngủ, căng
Endrin	thẳng, dễ cáu,
Telodrin	Mất cảm giác, co động
	kinh
Isodrin	
Endosulfan	
Heptachlor	
Aldrin	
Dieldrin	
Chlordane	Đau ngực, đau khớp, da
Toxaphene	nổi mụn, mất điều hoà
	vận động, không kết hợp
	được các hoạt động, nói
Chlordecone (Kepone)	lắp.
Hirex	Căng thẳng dễ cáu, mất
	trí nhớ, nhìn khó khăn -
	không thể tập trung, suy
	nhược cơ bắp, run tay,
	suy nhược nghiêm trọng
	sự sinh tinh.

**B. Loại ức chế Cholinesterraza:** gồm 2 nhóm cơ phosphat và carbamat

Dấu hiệu và triệu chứng bị ngộ độc có liên quan đến sự tích tụ của các acetylcholin (ACh) tự do, không liên kết, một vật truyền tín hiệu thần kinh tại cuối dây TK, có nhiệm vụ chấm dứt các tác động sinh học gây ra bởi ACh.

ACh được chứa trong khoang của một màng trước khớp tế bào TK, nơi có các dòng xung điện sinh học giải phóng nó để cho ra dạng hoạt động. Tiếp theo, ACh di chuyển qua khớp TK (khoảng trống giữa các điểm cuối dây thần kinh hay hạch) để kích thích cơ quan tiếp nhận tại màng sau khớp TK, và các xung TK tiếp tục diễn ra. Sau khi truyền tín hiệu đến cơ quan tiếp nhận kiểu kích thích cholin, ACh nhanh chóng bị thủy phân bởi hoạt động của enzym acetylcholine esterase (AChE) để sinh ra cholin bất hoạt (Ch) và acetic acid (Aa). Một enzym khác, acetyl coenzyme A (ACEA) liên kết với Aa và Ch quay lại ACh. Xem hình sau:



Cơ chế gây độc của nhóm cơ phosphat và carbamat tương tự như nhau.

Gồm 3 giai đoạn:

- Tương tác tại vùng hoạt động của ACh để tạo 1 phức không bền.
- Thủy phân phức này và giải phóng các cấu tử R hay Z để sinh ra một phosphoryl (đ/v cơ phospho) hay carbamyl (đ/v carbamatester) ức chế AChE.

- Loại phosphoryl (hay carbamyl) của AChE để thoát ra AChE tự do hoạt động và có thể phá hỏng ACh, vật truyền tín hiệu thần kinh.

Nhiều phức hợp phosphoryl-AChE, không có giai đoạn 3, duy trì ức chế không thể đảo ngược, dẫn đến triệu chứng ngộ độc nặng bởi vì có nhiều ACh bên. Ngược lại, phức carbaryl-AChE dễ dàng phân ly để cho ra AChE tự do thoát ra.

### **C. Pyrethroid ester**

- Được tổng hợp dựa trên đặc tính của acid pyrethric và acid chrysanthemic

- Là chất độc thần kinh

- Ester tổng hợp có thể được chia làm 2 phân nhóm chính dựa vào cấu trúc và dấu hiệu ngộ độc:

+ Hội chứng I: gần giống ngộ độc DDT.

+ Hội chứng I CS: chứa nhóm cyano (CN), gây mất thăng bằng, co giật, ngứa, tê liệt, đau đầu, buồn nôn, co cơ, mệt mỏi.

### **II. Thuốc diệt cỏ (Herbicide)**

Nhiều loại nhất, độc tính cho con người thấp, tuy nhiên có hợp chất bispyridyl, đặc biệt là paraquat thì rất độc.

Khả năng gây ung thư, đột biến gen, sinh quái thai hay ung thư còn đang nghi ngờ và đang được nghiên cứu. Độc tính có thể là do lẫn nguyên liệu độc, hay do sinh ra các sản phẩm phụ. Trong đó, được biết đến nhiều nhất là 2,3,7,8 - TCDD lẫn trong thương phẩm 2,4,5 - T.

Hầu hết chúng là các acid mạnh, amin, ester hay phenol nên có thể gây dị ứng da, phát ban, viêm da dù chỉ tiếp xúc lượng nhỏ, pha loãng.

Có những ô nhiễm thứ cấp đối với những cá thể quá nhạy cảm khi tiếp xúc với thuốc qua da hoặc hô hấp (dạng sol khí), biểu hiện qua dị ứng.

Các tiếp xúc nghề nghiệp, lặp lại theo mùa, có thể dẫn đến tác hại nghiêm trọng. Mụn, chlor hay "weed bump" liên quan đến tiếp xúc với chlorine dioxin hay furan. Hoạt động của nó là trao đổi chất trong tuyến bã nhờn dưới da.

## **Paraquat**

Là chất độc đối với phổi, nếu đi vào cơ thể qua hệ tiêu hoá (do tự tử hay tai nạn) thì sẽ trúng độc trong vòng 3 - 4 tuần, với sự giảm nhanh oxy huyết, đặc biệt là chết do ngạt.

Cơ chế: paraquat tìm các cơ quan có nồng độ oxy cao như ở phổi, phản ứng tạo H<sub>2</sub>O gây tổn thương lớp màng của phổi, dẫn đến không trao đổi khí O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>.

Gây hoại tử gan, thận và cơ tim.

Diquat có cấu trúc tương tự paraquat, không độc với phổi nhưng gây hại gan, thận.

## **III. Thuốc diệt nấm (Fungicide)**

Là các loại thuốc thường dùng trước và sau thu hoạch để ngăn chặn sự phát triển của nấm khi điều kiện nhiệt độ và độ ẩm thích hợp.

Thường gây độc cấp tính đối với con người, LD<sub>50</sub> 800 - 1000mg/kg trọng lượng cơ thể.

Tiếp xúc thường xuyên với da có thể gây dị ứng, xung tấy hoặc viêm da. Là chất độc đối với tế bào chất (gây đột biến).

Các loại thuốc diệt nấm chủ yếu là:

**1. Dithiocarbamate:** chống hoạt động quá nhiều của hạch tuyến giáp, là chất gây đột biến, quái thai và ung thư cho động vật. Tương tác với alcohol gây độc cho cơ thể, cơ chế tương tự như thuốc chữa nghiện rượu. Do đó nên tránh dùng alcohol khi dùng dithiocarbamate.

**2. Organomecurial:** Gây độc cho gan, thận và đặc biệt là hệ thần kinh (cả trung ương và ngoại vi). Bào thai và trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với loại thuốc này.

Chúng tan trong mỡ nên có thể tồn lưu và tích lũy trong chuỗi thức ăn, cá là nguồn tích lũy giàu nhất.

## **IV. Thuốc diệt loài gặm nhấm (Rodenticide)**

Kiểm soát số lượng loài gặm nhấm rất quan trọng trước và sau vụ mùa để bảo vệ mùa màng cũng như khống chế bệnh tật.

Cơ chế gây độc của thuốc thống nhất cho các loài, chỉ có liều lượng hay tính ngon miệng đối với một loài này là yếu tố giảm độc tính cho loài khác.

Nếu ăn phải (do cố tình tự tử hay tai nạn) thì rất nguy hiểm vì liều cao, các biểu hiện ngộ độc rất nghiêm trọng, thậm chí có thể đe dọa đến tính mạng. Có một vài loài thuốc giải độc. Một vài loại:

**1. Zinc Phosphide ( $Zn_3P_2$ ):** Là loại thuốc rẻ, và hiệu quả. Khi ăn phải, nó sẽ phản ứng với nước để sinh ra phosphine ( $PH_3$ ), là một chất không bền, phản ứng với màng tế bào gây tổn thương niêm mạc, màng tế bào trong đường ruột, trong thận, gan, phổi. Hiếm khi bị tai nạn loại này vì nồng độ cao (>5000mg), nếu nôn ra được thì bệnh nhân có thể sống sót, kể cả khi liều nuốt là 25 000 - 100 000mg.

**2. Fluoroaceta / Flouroacetatamide:** Không mùi, vị, hấp thu tốt qua đường ruột và ức chế enzym liên quan đến trao đổi chất của glucose. Flouroacetat gây độc qua đường miệng

cho chuột = 0.2mg/kg

cho người = 10mg/kg.

**3. Alpha Naphthyl thiourea (ANTU):** Phải được hoạt hoá trong các mô để gây phản ứng và gây độc ngay lập tức, dẫn đến tích dịch trong phổi, gây tổn thương các mạch máu nhỏ.

**4. Coumarin / Indadiones:** Là chất chống đông, gây tràn máu trong mũi, đường ruột, đầu gối, khuỷu tay.

## V. Quan trắc việc tiếp xúc và xử lý ngộ độc

**1. Quan trắc:** 2 phương pháp trực tiếp và gián tiếp:

### a. *Trực tiếp:*

- Dụng cụ đo gắn trên áo công nhân hay vùng da dễ có tiếp xúc.

- Thiết bị lấy mẫu gồm: ống plastic có chứa vật liệu hấp thu nối với bơm hút mẫu ở vùng khí hít thở, thời gian bơm hút từ 1-4 giờ, tốc độ 0.2 - 1 lít/phút. Sau đó đưa ống đi rửa giải bằng dung môi thích hợp rồi phân tích bằng GC hay LC.

Hoặc dùng miếng vải có tẩm chất hấp thu hay gắn dụng cụ đo trực tiếp lên áo công nhân đang làm việc.

**b. Quan trắc gián tiếp:** thường dùng trong thực tế, có 2 phương pháp là lấy mẫu một điểm và nhiều điểm.

- Lấy mẫu một điểm: đo từ các sản phẩm bài tiết như nước tiểu, phân, nước bọt sau cuối thời gian làm việc. Xác định các chất trao đổi chất được bài tiết ra.

- Lấy mẫu nhiều điểm: Lấy từ một vài loại dịch của cơ thể như máu, mô, trong các sản phẩm trao đổi chất hoặc các enzym bị ức chế để tìm hiểu mức độ tấn công của các cơ quan. Cũng có thể đo tốc độ dẫn truyền thần kinh để đánh giá mức độ bị hại của hệ thần kinh (trục TK, tuỷ) cũng như đánh giá khả năng nhận thức.

## **2. Phòng ngừa nhiễm độc thuốc BVTV**

- Huấn luyện phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả thuốc, kỹ thuật phun thuốc đúng, có bảo hộ lao động.

- Dùng các loại thuốc dễ phân huỷ trong tự nhiên.

- Có những nguyên tắc nghiêm khắc khi sử dụng

- Quan trắc các sản phẩm (vụ mùa, nông phẩm □)

## **2.2. DUNG MÔI HỮU CƠ**

Các dung môi hữu cơ là dd. Tan trong mỡ hoặc nước. Trong cơ thể, chúng có thể trải qua quá trình chuyển hoá sinh học hay không đổi dung môi tan trong mỡ sẽ tích tụ chọn lọc trong các cơ quan thân mỡ, gồm cả hệ thần kinh. Dung môi tan trong nước vào cơ thể qua kênh ưa nước và phân bố rộng rãi khắp cơ thể.

Tất cả các dung môi hữu cơ đều được hấp thu vào cơ thể qua phổi dưới dạng hơi. Ngoài ra các dung môi ưa mỡ có thể vào qua da. Các dung môi không chuyển hoá trong cơ thể sẽ được bài tiết nguyên vẹn qua khí thở hoặc trong nước tiểu. Từ những dung môi có thể chuyển hoá sinh học trong cơ thể, các sản phẩm trao đổi chất của chúng xuất hiện trong nước tiểu hay máu. Điều này được dùng để quan trắc trên phương diện sinh học nơi làm việc.



Thí nghiệm cho thấy khi cho alcohol cùng với đồng đẳng của benzen thì chuyển hoá sinh học của dung môi bị chậm lại. Lượng etanol nhiều hơn hẳn, giúp cho alcohol cạnh tranh lấy mất enzym, nên trao đổi chất của dung môi bị chậm lại. Dung môi sẽ chuyển hoá lại khi tỉ lệ tương đối dung môi / etanol phù hợp.

Ảnh hưởng của alcohol lên quá trình trao đổi chất của dung môi không đơn giản như thí nghiệm trong phòng. Etanol là một chất điều khiển enzym, tiếp xúc thường xuyên, liên tục sẽ làm tăng hoạt động của men P-450, xúc tác sự oxy hoá nhiều dung môi. Vì thế gia súc được uống nhiều etanol trong thời gian dài sẽ chuyển hoá các dung môi nhanh hơn bình thường. Có giả thiết cho rằng các công nhân nghiện rượu nặng bài thải dung môi nhanh hơn những người khác. Vì thế có thể nói etanol cộng thêm ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương khi tiếp xúc với dung môi.

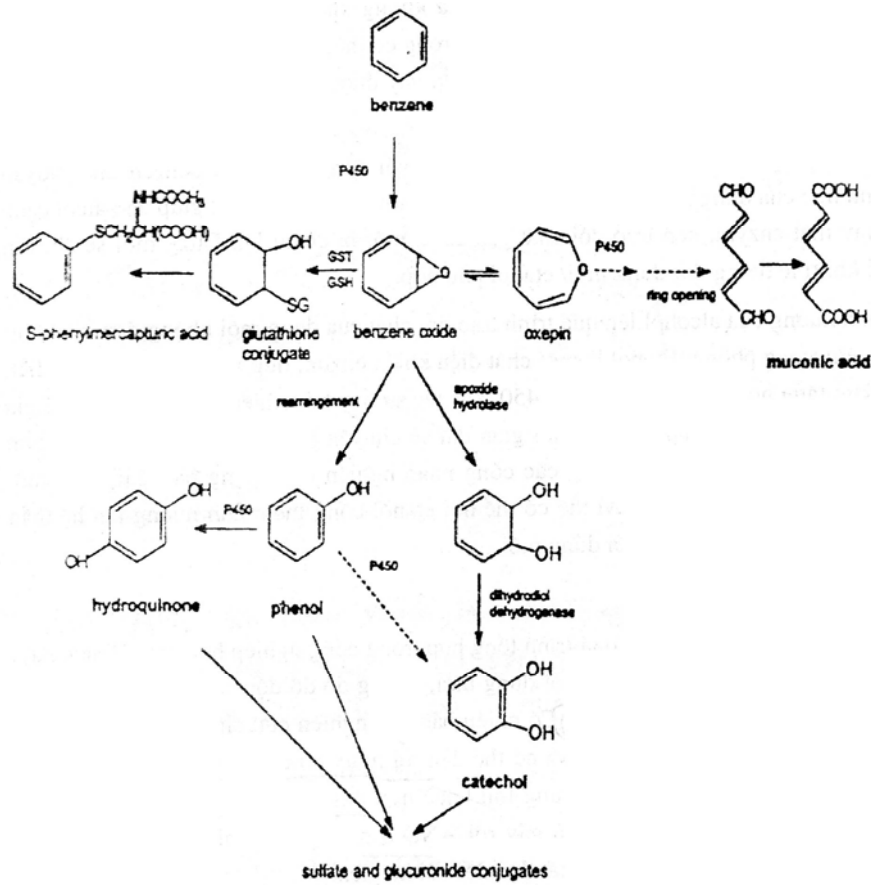
### **2.2.1. Benzen**

Là điểm khởi nguồn cho nhiều quá trình tổng hợp trong công nghiệp hoá chất. Trước đây, nó vẫn được dùng rộng rãi như một dung môi, nhưng do độ độc của nó nên benzen bị cấm dùng nếu nồng độ cao hơn 1%. Có nhiều báo cáo nghiên cứu cho thấy việc tiếp xúc với benzen sẽ tác động lên hệ gen và có thể dẫn tới nguy cơ ung thư. Benzen liên quan đến bệnh bạch cầu và một số dạng ung thư khác như ung thư thận. Người ta phát hiện thấy có sự sai lệch nhiễm sắc thể và gãy rời AND ở những công nhân có tiếp xúc với benzen, vì thế có thể nói benzen là chất độc đối với hệ gen.

#### **a. Nguồn tiếp xúc:**

- Trong công nghiệp hoá chất và tổng hợp hoá học
- Chung cất benzen từ than đá, dầu mỏ.
- Trong các ngành vẫn dùng benzen là dung môi, như sơn, vecni, cao su, nhựa, mực in, chế tạo da mềm.
- Nhiên liệu chứa benzen.

## b. Quá trình trao đổi chất



Người ta hấp thu benzen chủ yếu qua hít thở và có thể qua da, nhưng ít. Khoảng 40% benzen được thải nguyên vẹn ra ngoài qua nước tiểu và không khí thở ra. Một phần tham gia quá trình trao đổi chất trong cơ thể. Benzen tham gia chuyển hoá sinh học đầu tiên và chủ yếu ở gan, thông qua hệ thống cytochrom P-450 ZEI, ngoài ra còn ở tuỷ xương. Như trong hình vẽ, các bước chuyển hoá benzen như sau:

- Đầu tiên, oxy hoá tạo thành các hydroxyl vòng.
- Các sản phẩm trung gian tiếp theo là hệ cân bằng giữa oxit benzen và dạng oxepin (dạng hoạt động nhất)
- Mở vòng benzen hoặc tại dạng epoxide hoặc dihydrodiol để chuyển trans, trans-muconaldehyde thành acid t,t-muconic.
- Epoxide sắp xếp lại không cần enzyme tạo ra phenol
- Các phenol trải qua quá trình hydroxyl hoá tạo ra hydroquinon và catechol

- Các catechol cũng có thể được tạo thành do một chuỗi các phản ứng kế tiếp, bắt đầu từ hydrat hoá oxit benzen tạo ra hidydrodiol nhờ enzym dehydrogenaza-phenol.

- Hydroquinon, catechol, và các sản phẩm hydroxyl hoá tiếp theo là 1,2,3 - trihydroxy benzen có thể gắn với các gốc ether sulfat hoặc acid glucuronic.

Thời gian bán phân giải khoảng 12 giờ. Độc tính của benzen chỉ thể hiện khi tạo ra các dạng trao đổi chất của benzen. Các dạng trao đổi chất hoạt động như hydroquinon, catechol, acid t,t-muconic và phenol tạo ra ở gan sẽ tích tụ trong tuỷ xương. Đây là nơi benzen thể hiện độc tính và gây ung thư chủ yếu.

### ***c. Biểu hiện nhiễm độc***

**Cấp:** cảm giác ngáy ngất, đau đầu, nôn mửa. Nếu không được cấp cứu ra khỏi trạng thái hôn mê thì có thể tử vong và suy hô hấp.

**Kinh niên:** thời gian đầu không có triệu chứng về nhiễm độc kinh niên. Những triệu chứng thường không đặc biệt và không rõ mức độ tổn hại nghiêm trọng tới tuỷ xương. Triệu chứng: rối loạn tiêu hoá nhẹ, lão đảo, chảy máu ở niêm mạc và dị ứng trên da. Bệnh phổ biến của nhiễm độc mãn benzen: thiếu máu, giảm bạch cầu. Do tuỷ xương bị giảm huyết tương, nếu vẫn tiếp tục tiếp xúc với benzen thì sẽ bị thiếu huyết tương trầm trọng, dẫn đến phá vỡ các thành phần tế bào. Sự độc hại này cản trở sự tổ hợp AND. Người tiếp xúc thường xuyên với benzen thường bị rối loạn nhiễm sắc thể, bạch cầu.

### ***d. Phòng ngừa***

- Thay thế dần tiến tới không dùng benzen trong nguyên, nhiên liệu, không tiếp xúc trực tiếp với benzen.

- Các công nghệ bắt buộc cần có benzen phải được thiết kế khép kín để hạn chế tiếp xúc.

### ***e. Điều trị ngộ độc***

**Cấp cứu:** đưa ra khỏi nơi ô nhiễm, hô hấp nhân tạo, cho ngủi cacbogen, cho thuốc trợ tim, không dùng adrenalin vì có thể gây rung tâm thất.

**Điều trị:** chưa có thuốc đặc trị, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Phải cho ngừng tiếp xúc với benzen (nghỉ làm) và đưa đến cơ quan y tế.

#### ***f. Quan trắc benzen trong không khí và nước tiểu***

Benzen được xếp vào danh sách các chất gây ung thư nên việc quan trắc sự tiếp xúc với benzen trong môi trường và sinh giới là rất cần thiết. Nó gồm cả các chỉ số sinh học như mức độ benzen trong máu, nước tiểu. Các chỉ số này cho ta biết mức độ tiếp xúc và lượng tích tụ bên trong của từng cá thể, để có những dự phòng cho tình trạng sức khoẻ. Vấn đề quan trắc sự có mặt của benzen trong môi trường và các chỉ số sinh học như acid t,t-muconic trong nước tiểu được nhiều người quan tâm.

#### **Phát hiện và định lượng benzen trong không khí**

**Xác định dạng trao đổi chất của benzen, acid t,t-muconic trong nước tiểu**

#### **Đo creatinine trong nước tiểu**

#### **2.2.2. Toluen**

Toluen là một trong những dung môi được sử dụng nhiều nhất trong công nghiệp. Toluen có trong sơn, nhựa, keo dán và là dung môi cho cao su và trong công nghệ in ảnh.

Trong tất cả các công nghệ có toluen cần được thông khí tốt để đảm bảo giảm thiểu lượng tiếp xúc với nó. Khi chuyên chở cần tránh rơi rớt. Toluen là dung môi hay gây ra khụt khịt. Ở nhiệt độ thường, toluen cho ra những hơi rất dễ cháy, nổ. Do vậy nếu một thùng toluen cần cất hay hàn mà dùng đến lửa thì phải lau sạch hết toluen.

**Trao đổi chất:** toluen được hấp thu qua phổi và một lượng giới hạn qua da. Tan trong mỡ, nó tích tụ trong các cơ quan ưa mỡ. Thời gian bán phân rã sinh học là từ 3 - 4 giờ, khi không còn tiếp xúc với toluen thì nó bài tiết rất nhanh. Khoảng 10% lượng toluen được thải ra ngoài qua đường hô hấp, phần còn lại chủ yếu chuyển hoá thành acid acid hippuric, một lượng nhỏ thành o-cresol và p-cresol.

**Độc tính:**

1000ppm: cảm giác loạng choạng, đau đầu liên miên.

Cao hơn: ngất lịm, gây các bệnh tâm thần, ảo giác.

Nồng độ thấp gây mệt mỏi vô cơ và cảm giác đau ốm trong mỗi ca làm việc

Toluen không tác động đến tuỷ xương, không gây hại cho gan. Không tác động đến hệ thần kinh ngoại biên, trong những điều kiện tiếp xúc bình thường thì không có dấu hiệu làm tổn hại đến não, nhiều nơi người ta thấy rằng toluen từ keo dán gây suy tiểu não và gần đây là các ca bị thiếu năng trí tuệ. Đột tử do keo dính thường là do loạn nhịp tim, do cắt cơ tim để luân chuyển catecholamin, tuy nhiên nguyên nhân thực sự phức tạp hơn nhiều.

**2.3. CÁC HỢP CHẤT HỮU CƠ BỀN, TỒN LƯU LÂU DÀI TRONG MÔI TRƯỜNG (POPS)**

12 POP (Persistent Organic Pollutants) quan trọng nhất được thế giới quan tâm là: aldrin, chlordane, dieldrin, DDT, endrin, HCB, heptachlor, mirex, PCB, toxaphene, dioxin, furan.

**2.3.1. PCB (polychlorinated biphenyls)**

PCB là một loạt hợp chất do chlor hoá biphenyl. Có khoảng 209 hợp chất PCB khác nhau. Chúng là chất điện môi tốt, bền hoá học, bền nhiệt, không bắt cháy, tương đối ít bay hơi, hệ số cách điện cao. Chúng được dùng trong công nghiệp từ 1929, làm chất cách điện trong biến thế, tụ điện, trong chất dẻo, chất dính, trong chất lỏng truyền nhiệt, giấy in không carbon.

Từ 1929 đến 1977, Mỹ đã sản xuất 610.000 tấn PCB các loại. Trong năm 1979 Mỹ đã cấm sản xuất và tiêu thụ các sản phẩm PCB. Các nước công nghiệp phát triển cũng thực hiện. Họ thống nhất thay thế PCB bằng chất khác ít độc hơn. Tuy nhiên cũng có hơn khuynh hướng đưa PCB sang tiêu thụ ở các nước kém phát triển. Hiện nay, tổng lượng PCB hiện có trên toàn cầu ước tính khoảng 2 triệu tấn.

Nhiễm độc: PCB có thể có trong thành phần hữu cơ trong đất, trong trầm tích đáy sông, trong mô sinh vật, dung môi hữu cơ.

Độc tính của PCB quyết định bởi số lượng và vị trí của nguyên tử chất lượng trong cấu trúc. Sự tích tụ của PCB trong có thể phụ thuộc vào mức độ chất lượng hoá của nhóm biphenyl.

Nhiễm độc chủ yếu: đường ăn uống, thông qua cá, thịt gia súc, rau, gạo.

Nhiễm độc cấp: ít người bị do áp suất hơi của PCB thấp. Biểu hiện: sưng mí mắt, đổi màu móng tay, mệt mỏi, choáng, buồn nôn.

LC<sub>50</sub> đ/v động vật: 2 - 10g/ kg cơ thể.

LC<sub>50</sub> cá: 0,015mg/l nước, đối với cá heo xanh: 2,74mg/l nước, với cá nhỏ rất nhạy cảm với PCB, ở nồng độ ppb làm nhiễm độc trứng cá, phù nề màng trứng làm trứng không nở được.

Nhiễm độc mãn: tính bền của PCB làm ảnh hưởng đến tuyến giáp khi PCB tích tụ lâu dài trong cơ thể, gây rối loạn chức năng gan và hệ tiêu hoá, có thể dẫn đến ung thư gan, dạ dày, giảm khả năng miễn dịch của cơ thể, gây các bệnh về da.

Những người tiếp xúc thường xuyên với PCB có thể xuất hiện mụn chloracne (những thương tổn về da). Trong trường hợp nặng, bệnh nhân cảm thấy rất đau, biến dạng mặt và kéo dài dai dẳng.

Các ảnh hưởng khác ở giai đoạn ngắn, không phải ung thư của PCB đối với người nhiễm có thể có như làm giảm cân, miễn dịch kém, ảnh hưởng tới hệ thần kinh, gây đau đầu, hoa mắt, căng thẳng, mệt mỏi, suy nhược □ Các biểu hiện kinh niên cũng có thể để lại hậu quả tới gan, và hoạt động của enzym□

Sản phẩm cháy không hoàn toàn của PCB bao gồm polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) và polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), cả hai đều độc hơn PCB và gây ra những ảnh hưởng tới sinh sản, quái thai, ảnh hưởng có tính lặp lại, có khả năng gây ung thư.

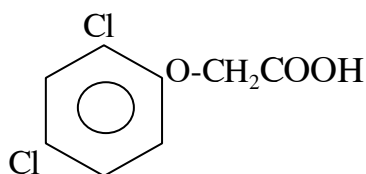
Chắc chắn rằng, PCB là một trong số các hợp chất bền nhất từng được biết, khi đã đi vào môi trường chúng phân huỷ rất chậm, chúng rất dễ chuyển và lưu lại lâu dài trong những chất mỡ có trong nước ngọt và nước mặn, kể cả cá sau đó đưa vào cơ thể người ăn. PCB tích tụ trong trầm tích đáy, do đó sẽ

được các động vật đáy và vi sinh vật tiêu thụ. Chim săn mồi lại ăn các loài động vật đáy này và trở thành nguồn mang chất độc quan trọng. PCB ức chế hormon estrogen, dẫn đến ức chế lắng đọng canxi trong quá trình hình thành vỏ trứng, dẫn đến vỏ yếu và dễ non. PCB ức chế hormon androgen có thể làm đảo ngược các đặc tính sinh sản của chim đực, và các loài động vật khác.

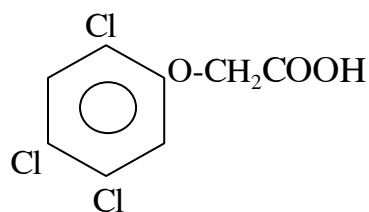
### 2.3.2. HCB (hexachlorbenzen)

Sản phẩm thương mại của HCB bắt đầu năm 1933, chủ yếu để bao ngoài hạt giống lúa mì, thay thế cho thuốc trừ nấm có thủy ngân độc. Nó cũng được dùng để bảo vệ gỗ, chất phụ gia polimer, trong nhuộm, sản xuất pháo hoa, chất phụ gia làm cháy chậm. Từ 1978, các sản phẩm như thuốc diệt nấm, bảo vệ gỗ, bên trong có HCB đã không được dùng ở Mỹ. Tuy nhiên có những sản phẩm vẫn có lượng HCB không mong muốn do quá trình chlor hoá hydrocarbon (tetrachloroethylene và các loại thuốc trừ sâu khác). Ví dụ trong thuốc diệt nấm quintozên có chứa 1-6% HCB. Một nguồn khác sinh ra HCB là từ quá trình thiêu các chất thải độc hại và rác sinh hoạt.

### 2.3.3. Dioxin

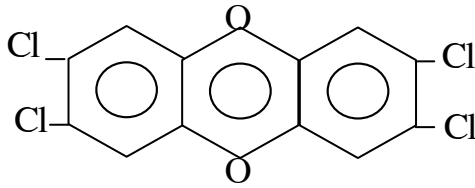


2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)



2,4,4-Trichlorophenoxyacetic (2,4,5-T)

Hai loại chất diệt cỏ trên làm vàng lá cây trong vùng. Chúng cũng dùng để khống chế các thực vật nước trong hồ, ao, hồ chứa. Dioxin là chất cực kỳ độc đối với các cơ quan trong cơ thể con người ( $LC_{50}$  rất thấp). Nó không có trong tự nhiên, là sản phẩm phụ trong tổng hợp 2,4,5-T, dẫn đến tác hại rất nghiêm trọng khi sử dụng. Dioxin cũng là chất sinh ra khi đốt các vật có chứa hợp chất hữu cơ của Chlor. Có rất nhiều đồng phân của dioxin nhưng độc nhất là 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD)



### 2,3,7,8- Dioxin

2,3,7,8 - TCDD bền trong acid, bazơ, độ hoà tan trong nước thấp, phân huỷ nhanh ở nhiệt độ > 800°C. Quá trình đốt các hợp chất PCB không kiểm soát nhiệt độ có thể sinh ra dioxin và furan. Cả 3 độc chất trên đều gây mụn, phát ban trên da và kéo dài nhiều tuần. Dioxin còn gây nên các khối u trong cơ thể vật thí nghiệm và người. Có khoảng 25 đồng phân của PCB có tính chất giống dioxin. Có khoảng 17 đồng phân của dioxin và furan có cấu trúc là nguyên tử Cl ở vị trí 2,3,7,8; các đồng phân này có độc tính cao nhất và có khả năng tích tụ sinh học.

Dioxin và Furan là 2 chất độc gây nhiều bệnh nguy hiểm và làm biến đổi nhiều cấu trúc cũng như các chức năng của các cơ quan trong cơ thể sống vì nó tác động như những hormone sinh trưởng. Có khoảng 75 đồng phân của dioxin và 135 đồng phân của Furan.

Các nguồn sinh ra Furan và Dioxin:

- Sản xuất bột giấy: trong công đoạn tẩy trắng bằng chlor, nước thải sau tẩy có chứa dioxin

- Sản xuất thuốc bảo vệ thực vật: dây chuyền sản xuất thô sơ chỉ gia công, pha trộn và đóng gói sản phẩm, không khống chế được lượng dioxin hiện tượng trong một vài loại thuốc trừ sâu; đặc biệt là 6 loại (đã bị cấm lưu hành ở nhiều nước) trong nhóm thuốc Chlor hữu cơ lượng cao dioxin và đồng dạng.

- Quá trình sử dụng quá liều thuốc BVTV: nhiều nơi vẫn dùng những loại thuốc trong danh mục thuốc cấm và phun với nồng độ cao, dẫn đến dư lượng tồn lưu trong sản phẩm cũng như trong đất và ngấm xuống nước ngầm, gây ngộ độc cấp và ảnh hưởng lâu dài. Bởi như đã biết, dioxin là chất có đời



số dài, tồn lưu lâu bền trong tự nhiên do đó lượng tích tụ sinh học của nó trong tự nhiên rất nguy hiểm, nhất là cho con người.

- Cháy rừng, đốt củi, rơm rạ và chất đốt thải rắn, lignin sẽ kết hợp với Chlor sinh ra dioxin.

- Tàn dư từ vũ trụ khí hoá học trong chiến tranh, đã để lại nhiều hậu quả cho nhân dân trong vùng bị rải chất độc hoá học như những bệnh nan y, sinh quái thai, các ảnh hưởng di truyền□

Các phương pháp xử lý dioxin và Furan thường dùng là phương pháp hoá học (dùng chlorua vôi,  $\text{KMnO}_4$  để phân huỷ), phương pháp quang hoá (đề chlor hoá), phương pháp vi sinh□

Xử lý nguồn nước thải của sản xuất thuốc BVTV, thường thủy phân độc chất trong nước thải với  $\text{KMnO}_4$ , sau đó là Ozon.

Để ngăn ngừa sự tạo ra dioxin trong quá trình đốt chất thải rắn, buồng đốt phải đạt trên  $1300^\circ\text{C}$ , và sau đó có buồng thu hồi và xử lý Dioxin và Furan trong khói.

Phân bố và chuyển hoá: là chất tan trong mỡ và tồn lưu rất lâu. Cơ thể sinh vật không thể tự đào thải dioxin mà chỉ có thể tích tụ ngày càng nhiều và phát bệnh. Dioxin thấm vào máu và được vận chuyển tới các mô mỡ. Tại đây, nó tích tụ lại hoặc hoà tan trong mỡ đối với cơ thể nam, ngoài cách dioxin tự phân huỷ theo chu kỳ bán huỷ thì không còn cách nào khác đào thải khỏi cơ thể. Với nữ dioxin có thể được đào thải qua thai (để lại di chứng lâu dài cho các thế hệ) hay qua sữa.

Biểu hiện nhiễm độc cấp (khi nhiễm lượng nhỏ): đau bụng nhức đầu, buồn nôn, tiêu chảy, song các triệu chứng này sẽ qua nhanh chóng, mối nguy hiểm thực sự là để lại hậu quả lâu dài.

Tác hại lâu dài: khi một lượng dioxin đủ lớn ( $9100\text{pg/kg}$ ) vào cơ thể sẽ tác động lên neutron thần kinh, tạo một xung tín hiệu bất thường đối với hệ thần kinh trung ương, dẫn đến chóng mặt, nhức đầu, mệt. Dioxin còn tác động lên hệ tiêu hoá, phá huỷ và làm biến đổi men tiêu hoá, tác động lên các tế bào

có chức năng hấp thụ chất dinh dưỡng trong thành ruột, làm cho người nhiễm bị đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy.

Về lâu dài, dioxin tích tụ trong cơ thể, tồn lưu trong các mô mỡ, các cơ quan nội tạng, các nguyên tử chất lượng trong phân tử dioxin sẽ tác động lên cấu trúc nhiễm sắc thể và hệ gen gây đột biến gen, phá huỷ cấu trúc nhiễm sắc thể và cấu trúc di truyền, sinh quái thai và dị tật bẩm sinh. Ngoài ra tác động vào hệ gen, dioxin còn làm giảm khả năng đề kháng của cơ thể.

Ngưỡng độc: LOEL (hàm lượng để cơ thể bắt đầu có phản ứng) của dioxin 0.01pg/kg. Nếu 1 người, 1 ngày nhiễm 1pg/kg thì sau 5-10 năm hàm lượng trung bình trong cơ thể 223pg/kg.

## **2.4. CÁC HOÁ CHẤT GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT (EDC-ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICAL).**

### **2.4.1. Giới thiệu chung:**

#### ***a. Khái niệm:***

Hoá chất gây rối loạn hệ nội tiết (EDCs) là các hoá chất ngoại sinh can thiệp, cản trở chức năng hoạt động bình thường của nội tiết tố (hormon) khi lọt vào cơ thể.

Các nhà khoa học phát hiện ra rằng một số hoá chất trong môi trường có khả năng làm suy yếu quá trình sinh sản của các loài động vật và gây ra các khối u ác tính bởi vì chức năng nội tiết tố bình thường bị rối loạn khi nhiễm phải các hoá chất nói trên.

EDCs là các hoá chất có thể cản trở và ảnh hưởng đến hệ thống sinh sản của con người và động vật, gây ra các u ác tính. Khi bị nhiễm các hoá chất đó, sự sống của con người và động vật sẽ bị ảnh hưởng nghiêm trọng, liên quan đến sự sống còn, kèm theo các hậu quả nghiêm trọng cho các thế hệ tương lai mà chúng ta khó lường trước được.

#### ***b. Các hoá chất ảnh hưởng đến estrogen (hormon nữ)***

Các tuyến nội tiết ra hàng loạt các hormon trong cơ thể con người. Trong số các hormon, androgen (kích tố tính đực) được chế tiết bởi tinh hoàn, estrogen (kích tố động dục) được chế tiết bởi buồng trứng, hormon sinh trưởng

(tuyến yên), và insulin (tuyến tụy). Con người có các động vật có xương sống có nhiều điểm chung về tên gọi các nội tiết và thành phần hoá học của các hormon của chúng - đặc biệt là hormon steroid (estrogen, androgen, hormon tuyến thượng thận)

Các công trình tập trung nghiên cứu các hoá chất gây ảnh hưởng đến chức năng bình thường của estrogen, vì một số lý do:

- Nhiều trường hợp ung thư được phát hiện trong các cơ quan sinh sản của phụ nữ có liên quan đến việc sử dụng DES (một loại estrogen tổng hợp dùng để tránh xảy thai, dùng nhiều trong khoảng 1960-1970)

- Nhiều nhà khoa học phát hiện các tập tính sinh dục bất thường của một số loài động vật hoang dã, có thể bị gây ra do việc dùng DDT hoặc các hoá chất gây ô nhiễm môi trường khác có đặc tính giống estrogen.

- Một nhà khoa học Mỹ công bố hiện tượng nonylphenol bị rò rỉ ra ngoài từ các thiết bị thí nghiệm khi thí nghiệm với các tế bào ung thư vú (MCF-7) có tác dụng giống estrogen yếu.

Tuy nhiên không thể nhìn nhận cơ thể gây rối loạn chức năng hormon hoàn toàn là do các hoá chất có chức năng giống estrogen gây ra. Có thể là do những hoá chất khác làm rối loạn chức năng của các hormon khác nữa.

## **2.4.2. Nội tiết tố (hormon)**

### **a. Vai trò của hormon**

Hormon được tiết từ các tuyến nội tiết trực tiếp vào máu. Hormon đóng vai trò rất quan trọng trong việc phân lập các mô của động vật, sự sinh trưởng của chúng, sự phát triển các chức năng sinh sản và điều hoà sự cân bằng bên trong cơ thể. Các hormon khác nhau tác động lên các cơ quan và các mô khác nhau trong cơ thể. Hormon có tác động và với cường độ ở từng giai đoạn của chu kỳ sống. Hormon được tiết ra từ các tuyến nội tiết khi chúng được đòi hỏi và chúng sẽ chuyển động trong các mạch máu để thực hiện các tác động được cơ thể đòi hỏi tại các cơ quan và các mô của cơ thể. Một số hormon được dùng để kích hoạt và truyền tín hiệu trực tiếp hoặc gián tiếp tới DNA trong nhân, kích thích sự sinh ra các protein đặc thù. Các hormon đó sau sẽ bị hoà tan và

biến mất. Quá trình hoạt động đúng của chức năng hormon thật phức tạp, cho đến nay vẫn chưa có một giải thích nào thật đầy đủ là tại thời điểm nào các hoá chất gây rối loạn nội tiết bị lọt vào cơ thể, có thể ảnh hưởng lên chức năng bình thường của hệ nội tiết.

### **b. Hormon làm việc thế nào?**

Hormon được phân loại thô thành hormon steroid, amino acid-inductive và peptide (protein) tùy theo thành phần hoá học của chúng. Chúng được vận chuyển trong máu ở dạng tự do và được gắn với các chất mang là protein. Khi đến các cơ quan hoặc các mô thích hợp các hormon sẽ gắn kết với các cơ quan thụ cảm trong tế bào (trường hợp hormon steroid và amino acid-inductive) và các cơ quan nhận cảm trên bề mặt của tế bào (trường hợp hormon peptide và hormon protein), được kích hoạt và tương tác với DNA.

Hoạt động của hormon được kiểm soát ở một mức rất ổn định bằng cơ chế có phản hồi. Khi nồng độ của một hormon tăng đến một mức nhất định thì cơ chế phản hồi.

- + Các hormon phải được tổng hợp trong các tuyến nội tiết.

- + Các hormon phải được lưu giữ trong các tuyến nội tiết và sẽ được giải phóng ra khi có yêu cầu.

- + Các hormon khi được giải phóng ra sẽ được chuyển qua đường máu vào cơ quan nội tạng đích (địa chỉ yêu cầu) hoặc bị tiêu huỷ trong gan hoặc bị thải ra khỏi cơ thể qua đường thận.

- + Các nội tiết tố (hormon) nhận ra các cơ quan thụ cảm được gắn kết với chúng và thực hiện chức năng kích hoạt.

- + Các hormon sau đó chuyển tín hiệu đến các nhiễm sắc thể DNA để tạo ra các protein hoặc kiểm soát sự phân chia tế bào.

Nếu một hoá chất gây rối loạn nội tiết tác động lên bất kỳ quá trình nào trên đây thì sẽ phá vỡ chức năng bình thường của hormon hoặc chức năng thông thường sẽ bị thay thế. Có khoảng 7 hoá chất hiện nay đang bị nghi ngờ có tiềm năng gây rối loạn nội tiết. Phần lớn các chất đó đều được nhận định là có chức năng rối loạn các nội tiết tố qua việc gắn kết với các cơ quan thụ cảm

(được nói đến tại bước 4 trên). Ngoài các chất này, dioxin và các hợp chất thiếc hữu cơ cũng được coi là các hoá chất ngăn cản quá trình 5. Các styren được coi là các hoá chất làm cản trở sự tổng hợp hormon trong tuyến yên và gây rối loạn cơ chế phản hồi. Như vậy chúng ngăn cản quá trình (1) và (3).

### **c. Các cơ chế mang tính hoá học đối với việc gây rối loạn chức năng nội tiết tố.**

#### **\* Các cơ chế gây rối loạn nội tiết tố.**

Tuy chưa có giải thích rõ ràng về cơ chế hoá chất gây rối loạn nội tiết và vỡ các chức năng nội tiết tố bình thường, nhưng có thể hiểu như sau:

Khi một hormon steroid được tổng hợp trong tuyến nội tiết và đi đến cơ quan nội tạng đích, nó sẽ gắn với cơ quan thụ cảm và tạo ra DNA tổng hợp thành một protein đặc thù. Loại hormon này xác định loại cơ quan thụ cảm mà nó gắn kết. Hoá chất gây rối loạn nội tiết gắn kết với một cơ quan thụ cảm và dẫn đến gen sẽ thu nhận tín hiệu sai. PCB, DDT nonylphenol và bisphenol A tác động giống hormon, gắn kết với các cơ quan thụ cảm estrogen và làm sai lệch tính năng sinh sản của con cái. DDE (một dẫn xuất của DDT) và vinclozin (hoá chất nông nghiệp) gắn kết với cơ quan thụ cảm androgen (kích tố tính dục) và ngăn cản chức năng đó.

Các nhà khoa học đã báo cáo về sự tồn tại của các hoá chất gây sự sản sinh các protein chức năng bằng cách kích hoạt các gen qua tác động lên đường truyền tín hiệu trong tế bào mà không gắn trực tiếp với các cơ quan thụ cảm hormon. Ví dụ dioxin không trực tiếp gắn với cơ quan thụ cảm estrogen hoặc với cơ quan nhận cảm androgen mà chúng gây ảnh hưởng lên chức năng estrogen một cách gián tiếp qua việc gắn với một protein trong tế bào và kích hoạt các gen.

#### **\* Kích tố động dục thực vật - Phytoestrogen**

Có khoảng 20 loại kích tố phytoestrogen là các hoá chất sinh ra bởi thực vật và có các hiệu ứng như kích tố động dục estrogen. Khi một hoá chất như vậy được động vật tiêu thụ, nó sẽ ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp estrogen và có thể tác động giống estrogen hoặc kháng estrogen. Lượng phytoestrogen

được hấp thụ qua ăn uống lớn hơn nhiều lần so với lượng hợp chất cơ chlor được đưa vào cơ thể và sinh ra các hiệu ứng dạng estrogen.

#### ***d. Ảnh hưởng có hại của EDC***

Các báo cáo về tác động bất lợi lên cá, chim, các loài bò sát và động vật hoang dã bao gồm chức năng sinh sản không bình thường, tập tính sinh sản bất thường, mất tính đực và hiệu quả nở trứng giảm. Số lượng các báo cáo về hiện tượng trên tăng cao đột ngột từ đầu những năm 1990. Người ta nghi ngờ nguyên nhân trực tiếp là do sử dụng DDT và nonylphenol.

Các báo cáo về những ảnh hưởng có hại lên sức khoẻ con người.

- DES - diethylstilbestrol là loại thuốc được dùng rộng rãi trong quá khứ để tránh xảy thai đã gây ra bệnh ung thư vú và các u ác tính khác.

- Khi tác động tiếp xúc dioxin với lượng là 126 pg/kg/ngày đã phát triển bệnh viêm màng trong dạ con. Nó đáng chú ý vì chỉ ra sự mất chức năng của estrogen do dioxin.

- Năm 1992 đã có báo cáo nêu lên số tinh trùng của nam giới ở Đan Mạch giảm đi trong suốt 50 năm qua.

- PCB và Dioxin đã được một nhóm nghiên cứu kết luận là gây rối loạn tuyến yên.

Tuy nhiên cũng còn rất nhiều vấn đề còn chưa rõ các EDC nhưng có thể kết luận một cách chắc chắn rằng EDC gây rối loạn chức năng hormon của con người và động vật trong môi trường.

67 hoá chất bị nghi ngờ là các hoá chất gây rối loạn nội tiết đã được Cục môi trường Nhật Bản công bố tháng 7/1997 (xem danh sách phân phụ lục)

## **PHẦN B: ĐỘC TỔ SINH VẬT**

### **Độc tố nấm (mycotoxin) điển hình aflatoxin**

Aflatoxin là sản phẩm trao đổi chất của nấm trên/trong lương thực hoặc thức ăn gia súc. Chúng là loại độc tố nấm được tìm hiểu và tập trung nghiên cứu nhiều nhất vì liên quan đến nhiều bệnh khác nhau trên người và vật nuôi. Sự hiện diện của aflatoxin là một yếu tố môi trường, nó phụ thuộc vùng địa lý,

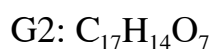
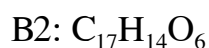
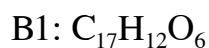
cách thức trồng trọt và chăn nuôi, sự dễ lây nhiễm nấm trong vụ mùa, khi cất giữ và trong quá trình chế biến. Aflatoxin được tập trung nghiên cứu nhiều hơn các độc tố nấm khác vì nó gây độc tính cấp nguy hiểm trên người và là tác nhân gây ung thư. Nhiều nước đã phải đưa ra quy định giới hạn lượng Aflatoxin trên những hàng hoá được dùng như lương thực và thức ăn gia súc.

1. Giới thiệu: Trong năm 1960, hơn 100.000 con gà tây nhỏ lặn ra chết trong vài tháng. Từ đó xuất hiện tên "bệnh gà tây X" điều tra kỹ lưỡng thì phát hiện nguyên nhân là do thức ăn từ lạc của Braxin có nhiễm độc và có thể sinh ra từ nấm. Sau đó người ta đặt tên loại độc tố đó là Aflatxin.

Phát hiện này đã phát triển nhận thức về mối nguy hiểm tiềm tàng của các chất này bởi vì sự nhiễm độc trong lương thực và thức ăn sẽ gây bệnh tật, thậm chí gây chết người và gia súc.

Có 4 loại Aflatoxin chính B1, B2, G1, G2 trong lương thực và thức ăn cộng thêm 2 loại: M1, M2 trong sữa bò có ăn cỏ nhiễm aflatoxin M. Aflatoxin B do phát huỳnh quang xanh dương dưới đèn UV, G: phát huỳnh quang xanh lá - vàng. Các độc tố này có

Cấu trúc gần tương tự nhau. Công thức phân tử của Aflatoxin được xác định qua phân tích nguyên tố và khối phổ như sau:



Aflatoxin B2 và G2 là dẫn xuất thêm 2 hydro vào B1 và G1. Trong khi aflatoxin M1 là 4-hydroxy aflatoxin B1 và aflatoxin M2 là 4-dihydroxy aflatoxin B2. Aflatoxin B1 là dạng hay gặp nhất trong các mẫu bị nhiễm mốc. Nếu không có dạng aflatoxin B1 thì cũng không gặp G1.

## 2. Nguồn gốc:

Aflatoxin thường có trong cây trồng trước vụ gặt. Nhiễm sau thu hoạch thường trong kho do độ ẩm thích hợp cho nấm mốc phát triển. Côn trùng và

chuột bọ phá hoại cũng giúp cho mốc dễ dàng xâm nhập vào các hàng nông phẩm đang cất trữ.

Được phát hiện thấy trong sữa, phó mát, ngô, lạc, hạt bông, nhiều nhất là trong ngô, lạc, hạt bông, ít hoặc không bị phá huỷ dưới điều kiện ăn thông thường và trong tiệt trùng. Tuy nhiên rang lạc thì giảm hàm lượng aflatoxin.

### **3. Aflatoxin và sức khoẻ con người.**

Con người nhiễm aflatoxin do ăn lương thực có nhiễm nấm. Sự tiếp xúc này khó tránh khỏi vì nấm phát triển trong lương thực và rất khó phòng ngừa. Thậm chí thức ăn nhiễm nấm nặng vẫn không bị cấm lưu hành ở các chợ ở các nước kém phát triển.

Nhiễm độc cấp aflatoxin xảy ra ở nhiều nước thuộc thế giới thứ ba như Ouganda, Ấn Độ, Đài Loan. Biểu hiện ngộ độc: nôn, đau bụng, phù phổi, co giật, hôn mê và có thể chết do phù não, đóng mố trên gan, thận, tim.

Điều kiện gia tăng nhiễm độc cấp aflatoxin đ/v con người liên quan đến lượng giới hạn trong lương thực và môi trường, đồng thời do thiếu hệ thống qui định để quan trắc và kiểm soát aflatoxin.

Bởi vì Aflatoxin, đặc biệt là B1 là tác nhân gây ung thư trên vật thí nghiệm, người ta cũng quan tâm đến sự phát triển của nấm trên cây trồng và các loại hàng hoá khác. 1998, IARC đã xếp Aflatoxin B1 vào nhóm các tác nhân gây ung thư cho người. Tác động của aflatoxin phụ thuộc tuổi tác, giới tính, chế độ dinh dưỡng và tầm suất tiếp xúc.

### **4. Kiểm soát và quản lý Aflatoxin.**

#### **A. Kiểm soát bằng qui định.**

Nhiễm bản Aflatoxin được coi là không thể tránh khỏi trong lương thực và thức ăn gia súc, ngay cả trong điều kiện sản xuất tốt. FDA đưa ra một hướng dẫn qui định lượng có thể chấp nhận Aflatoxin trong lương thực của con người và thức ăn gia súc.

- Con người: 20ppb tổng Aflatoxin, với lượng chấp nhận được trong sữa là 0,5 ppb aflatoxin M1.

- Trong thức ăn gia súc: 20ppb tổng aflatoxin.



Tuy nhiên rất khó ước tính chính xác nồng độ aflatoxin trong một số lượng lớn mẫu, do đó không thể xác định nồng độ aflatoxin chắc chắn 100%.

#### B. Chính sách loại trừ độc tính.

Bởi vì không thể phòng ngừa nhiễm aflatoxin, nên một số phương án trừ độc được đưa ra, bao gồm phương pháp tách vật lý, bất hoạt nhiệt, chiếu xạ, trích dung môi, hấp thu bằng cách hoà tan, bất hoạt vi sinh và lên men. Các phương pháp hoá học cũng được áp dụng:

- Phá huỷ cấu trúc sau xử lý hoá học: nhiều nhóm hoá chất có thể phá huỷ cấu trúc hay làm bất hoạt Aflatoxin. Tuy nhiên hầu hết không áp dụng được do không an toàn hoặc để lại chất độc khác hoặc không bảo đảm độ dinh dưỡng của lương thực. Có 2 cách được chú ý là ammonia hoá và phản ứng với sodium bisulfite. Nhiều thí nghiệm cho thấy dùng ammonia hoá có thể loại được độc tính của Aflatoxin trong ngô và các hàng hoá khác. Cơ chế; thủy phân vòng lacton và đảo ngược hoá học của Aflatoxin B1 cho ra một số sản phẩm có độc tính giảm. cách khác, phản ứng với sodium bisulfite dưới các điều kiện khác nhau về nhiệt độ, nồng độ, thời gian để cho ra các sản phẩm tan trong nước.

- Thay đổi độc tính bằng cách chế độ ăn; độ độc của độ tố nấm có thể bị tác động mạnh bởi chế độ ăn thay đổi phản ứng thông thường của cơ thể động vật đối với các chất này. Các yếu tố này gồm thành phần dinh dưỡng (vd : protein, chất béo, vitamin□) chất phụ trợ ( ví dụ chất kháng sinh, chất bảo quản) và các yếu tố khác có thể tương tác với ảnh hưởng của Aflatoxin lên gia súc.

- Thay đổi chấp hấp thu Aflatoxin: thêm một chất hấp thu vô cơ, chẳng hạn như hydrat sodium calcium aluminosilicate (HSCAS) vào chế độ ăn của gia súc. HSCAS có thể liên kết và thu hồi các Aflatoxin trong đường ruột của gia súc, kết quả là khử độc tính của Aflatoxin.

**4. Tính độc:** Thể hiện khác nhau ở rất nhiều loài động vật. Cá Cầu vòng, vịt, gà tây, lợn, thỏ, chó là những giống rất nhạy cảm, trong khi cừu lại có khả năng chống chịu lớn nhất. Ngoài ra mức độ gây độc cũng tùy thuộc vào tuổi, giới tính, tình trạng dinh dưỡng, kiểu dùng hoá chất. Nhìn chung

Aflatoxin độc hơn cho các động vật non, con đực bị nhiễm độc nặng hơn con cái.

Biểu hiện đầu tiên của nhiễm độc là kém ăn và sút cân. Gan là cơ quan mục tiêu chủ yếu. Tiểu thùy gan bị hoại tử thoái hoá mỡ. Tăng sinh trưởng tiết mật. Bên cạnh gan, một số cơ quan khác cũng bị ảnh hưởng nghiêm trọng: phổi bị sung huyết, thỉnh thoảng, bị hoại tử ở cơ tim và thận.  $LD_{50}$  động vật T/nghiệm = 0,5-10mg/kg trọng lượng cơ thể.

- **Hoạt tính ung thư:** bắt đầu có báo cáo năm 1961 trên thí nghiệm với chuột cho ăn cùng bột lạc với gà tây đã mắc bệnh. Aflatoxin B<sub>1</sub> là chất có nguy cơ gây ung thư gan nhiều nhất. Aflatoxin G<sub>1</sub> cũng là chất gây ung thư mạnh. Aflatoxin U<sub>1</sub> tạo các tế bào carcinoma ở cá hồi và chuột, nhưng ở mức độ ít hơn nhiều so với aflatoxin B<sub>1</sub>. Aflatoxin B<sub>2</sub> có hoạt tính gây ung thư, nhưng yếu hơn 100 lần so với aflatoxin B<sub>1</sub>.

- **Hoạt tính gây quái thai:** aflatoxin B<sub>1</sub> sau khi vào chuột có thai sẽ gây ra chậm phát triển thai là biểu hiện thứ cấp của tính độc aflatoxin, sự suy gan ở mẹ dẫn đến sút cân của bào thai.

- **Ảnh hưởng gây ung thư ở người:** trong quần thể nghiên cứu, ung thư gan xuất hiện nhiều nhất.

**5. Các phương pháp phân tích Aflatoxin trong lương thực:** có 2 cách hoá học và sinh học.

- Phương pháp hoá học: chiết bằng aceton, metanol, chloroform, sau đó làm sạch bằng sắc ký cột và định lượng bằng sắc ký lớp mỏng 2 chiều hoặc HPLC.

- Phương pháp thử nghiệm sinh học: thử nên nhiều hệ thống sinh học khác nhau: hệ thống enzym ngoài tế bào, nuôi cấy tế bào để xác định sự có mặt của aflatoxin hoặc độ nhạy với aflatoxin.

## **PHẦN C: TÁC NHÂN VẬT LÝ.**

Bức xạ ion hoá bao gồm:

- Bức xạ ion hoá trực tiếp: là các hạt mang điện (electron, proton, hạt  $\alpha$ ), có động năng đủ để gây ra hiện tượng ion hoá do va chạm.

- Bức xạ ion hoá gián tiếp: đó là các hạt không mang điện (neutron) và các photon (tia X) có thể giải phóng các hạt ion hoá trực tiếp hoặc có thể gây ra các biến đổi hạt nhân (phản ứng hạt nhân).

Chất độc phóng xạ: có hai nguồn chất thải phóng xạ mà phổ biến nhất là từ nhà máy năng lượng hạt nhân, mỏ quặng Uranium, chất thải bệnh viện  $\square$

Có 3 loại tia phóng xạ ảnh hưởng lên con người là alpha, gamma. Mức độ gây độc hại tùy thuộc loại tia. Chất phóng xạ sẽ gây ra tình trạng thiếu máu, suy nhược cơ thể, mệt mỏi, rụng tóc, đục thủy tinh thể, nổi ban đỏ ở da, ung thư, hoặc gây những đột biến trong quá trình hình thành tế bào, biến đổi gen làm ảnh hưởng đến cả một thế hệ tương lai.

Liều hấp thụ D: những thay đổi hoá học và sinh học xảy ra trong các bộ phận bị chiếu xạ tùy thuộc vào năng lượng mà bức xạ nhường cho bộ phận bị chiếu xạ hơn là lượng ion mà bức xạ tạo ra trong không khí. Liều hấp thụ có thể cho bất kỳ loại bức xạ ion hoá nào. Đơn vị đặc biệt của liều hấp thụ là **Rad** (radiation absorbed dose).  $1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ J/kg}$ .

Liều tương đương H: là tích số của D, Q và N tại điểm quan sát trong tổ chức:

$$H = D.Q.N$$

Trong đó, H liều tương đương,

D liều tương đương tính bằng rad,

Q- hệ số chất quy định sự thay đổi của hiệu ứng sinh học của một liều hấp thụ chọn trước do tính cách chuyển năng lượng theo đường đi của các hạt điện tích tạo ra do chiếu xạ.

N- Tập hợp các hệ số biến đổi khác.

Liều tương đương có cùng thứ nguyên như liều hấp thụ, do đó có thể dùng đơn vị Rad hay  $\text{J.Kg}^{-1}$ , nhưng do tầm quan trọng của an toàn phóng xạ, H cần có đơn vị riêng. Đó là **Rem** hay **Sievert** (đơn vị SI)  $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$

Liều giới hạn tiếp xúc:

Giới hạn liều tương đương có tác hại, tiếp xúc hàng năm đối với cộng đồng (hoặc 1 tập thể) là 5 mSv (0,5rem).

Liều tương đương tiếp xúc đối với từng bộ phận trong cơ thể người bị chiếu xạ là 50 mSv/năm (5rem/năm).

#### Ảnh hưởng của tia phóng xạ:

Tia phóng xạ khi chiếu từ ngoài vào bề mặt cơ thể gọi là tác dụng ngoại chiếu.

Chất phóng xạ xâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp, tiêu hoá, tới các cơ quan, sau đó gây tác dụng chiếu xạ thì gọi là tác dụng nội chiếu. Tác dụng này nguy hiểm hơn tác dụng trên.

Nạn nhân nhiễm phóng xạ có thể ở hai dạng: nhiễm xạ cấp tính và mãn tính.

#### **Cấp tính:**

Phát bệnh rất nhanh sau khi nhiễm phóng xạ vài ngày hoặc vài giờ. Khi cơ thể bị nhiễm xạ toàn thân một liều trên 300 Rem, có các triệu chứng:

- Rối loạn các chức năng thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não, cảm giác mệt mỏi.
- Da bị bỏng ở chỗ tia chiếu xạ đi qua.
- Cơ quan tạo máu bị tổn thương nặng nề.
- Liên kết hoá học của AND trong tế bào bị bẻ gãy.
- Suy nhược cơ thể dẫn đến chết.

Nhiễm xạ cấp tính chỉ xảy ra trong các vụ nổ hạt nhân, sự cố trung tâm nguyên tử, ít gặp trong các điều kiện sản xuất và nghiên cứu.

#### **Mãn tính:**

Các triệu chứng xuất hiện vài năm đến vài chục năm sau khi bị nhiễm xạ. Turk (1984) cho biết khi con người hay sinh vật tiếp xúc với nguồn phóng xạ từ 100-250 Rad thì không chết, nhưng mệt mỏi, nôn mửa, rụng tóc, xuất hiện các mầm mống của bệnh ung thư.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Văn Bính,  
Độc chất học công nghiệp.  
Tài liệu nghiệp vụ 11/1996
2. Lê Huy Bá ( chủ biên),  
Độc học môi trường,  
NXB ĐH Quốc gia TP. HCM, 2000
3. Eros Bacci,  
Ecotoxicology of organic Contaminants,  
Lewis Publisher.1994
4. M. Ruchirawat.  
Enviromental toxicology  
Chulabhorn research institute (ICETT), vol 1,2,3
5. Gary M. Rand.  
Fundamental of aquatic toxicology.  
Hemisphere Publishing Corporation
6. Jaakko Paasivirta  
Chemical E cotoxicalog  
Lewis Publishers 1991
7. Viện Chulabhorm.  
Tài liệu của khoá đào tạo về "phát hiện các chất ô nhiễm môi trường và  
quan trắc các tác động đến sức khoẻ".  
Đại học Khoa học Tự nhiên 5/1999 Hà Nội.
8. Phan Văn Duyệt,  
An toàn vệ sinh phóng xạ,  
NXB y học 1986.
9. Trịnh Thị Thanh  
Độc học, Môi trường và sức khoẻ con người.  
NXB Đại học quốc gia Hà Nội 2001
10. Mohamed Larbi Bouguerer,  
Nạn ô nhiễm vô hình.

NXB Hà Nội 2001

11. Tài liệu cả khoá đào tạo "Độc học các thuốc vật hại và hoá chất công nghiệp: Bệnh nghề nghiệp và an toàn", tháng 2/2003.

12/. Tài liệu của khoá đào tạo "Quản lý và đánh giá những rủi ro các hoá chất môi trường", Hà Nội tháng 12/2003.

13. Edward S.Rubin

Introduction to Engineering and Environment

McGraw- Hill Intenational Edition 2001

## PHỤ LỤC 2

### TỔNG QUAN VỀ POLYCHLORINATED BIPHENYL (PCB)

**PCBs là gì:**

#### **1. Cấu trúc hoá học của PCBs:**

a) Về cấu trúc:

- PCB có hai vòng benzen và từ 1-10 nguyên tử chất lượng (đánh vị trí như hình vẽ).

- Có 209 hợp chất PCB.

PCBs được tạo ra bởi phản ứng biphenyl và Clo qua một xúc tác.

PCB là một họ các hợp chất hữu cơ clo, bền hoá học, không cháy và không dễ sinh ra hơi.

Chúng không tan trong nước nhưng tan được trong dầu và chất béo.

phản ứng giữa biphenyl và clo với sự có mặt của một chất xúc tác làm một số nguyên tử Hidro bị thay thế bởi Clo. Quá trình Clo hoá toàn bộ (thay thế các nguyên tử H) được kiểm soát, điều khiển bởi tổng số Clo có mặt ban đầu và thời gian diễn ra phản ứng. Sản phẩm của phản ứng là các polychlorin biphenyl (viết tắt là PCBs). Phản ứng của biphenyl với clo sinh ra hỗn hợp các PCBs và phụ thuộc vào tỷ lệ giữa clo với biphenyl, vào thời gian và vào nhiệt độ rắn và trong đó một số là chất rắn có điểm tan thấp.

Các đồng phân có thể được chia thành nhóm tùy thuộc vào số nguyên tử clo gắn vào nguyên tử biphenyl, Ví dụ, một nguyên tử Clo sẽ sinh ra một mono- clobiphenyl, hai nguyên tử Clo sinh ra di- chobiphenyl, mười nguyên tử Clo sẽ tương ứng tạo ra deca- clobiphenyl. Tên gọi poly- chobiphenyl được dùng để chỉ tất cả các PCB.

#### **2. Các đặc tính vật lý của PCBs**

Tính chất chúng:

- Là chất lỏng dạng dầu, có ánh sáng
- Tương tự mật ong, nặng
- Nhòn, sấp.

- Không cháy.
- Không dẫn điện
- Có điểm sôi cao.
- Nặng hơn nước và có tính tan nhẹ.

Lý tính của PCB tùy thuộc vào số nhóm thế Cl trong phân tử PCB. PCB có 1,2,3 và 4 nhóm thế Chlo thì nhẹ như dầu, PCB có 5 nhóm Chlo thì nặng hơn, như dạng mật ong. Còn lại, hầu hết có dạng sệt hoặc như sáp.

Nói chung, PCBs là chất không cháy và không tan trong nước. Chúng có điểm sôi cao và độ dẫn điện thấp. Chúng là những chất có độ bền hoá, bền nhiệt. Các đặc tính này khiến PCBs được ứng dụng rộng rãi trong công nghiệp, như làm chất điện môi, chất lưu (hydraulic fluids), dung môi (solvent extender), chất làm chậm cháy, chất pha loãng vô cơ, chất điện môi, làm mực viết, thuốc nhuộm, sơn, và keo. Ví dụ PCB được tìm thấy trong loại giấy ít cacbon, giấy báo và hợp chất hàn xì.

### **3. Lịch sử của các chất PCB.**

PCBs được phát hiện từ thế kỷ 19 và bắt đầu được sản xuất từ 1929.

PCB được ứng dụng rộng rãi nhờ các đặc tính ưu việt: không cháy, không dễ bị phân huỷ.

PCBs được thay thế cho các loại chất cách nhiệt dễ cháy trước đây. Việc sử dụng PCB đã giảm nguy cơ cháy trong các văn phòng, toà nhà bệnh viện, xí nghiệp và trường học..

PCB đã được xem như loại hoá chất kỳ diệu.

Trong luật trước kia của một số thành phố có quy định cấm sử dụng dầu mỏ và yêu cầu tất cả các công tơ, tụ điện, biến áp phải là loại dùng PCBs. Khi sử dụng PCB trong các thiết bị này đã cho phép các tụ điện trở lên nhỏ hơn và giảm chi phí trang thiết bị.

Các Công ty bảo hiểm yêu cầu các thiết bị có PCB ở nhiều nơi.

PCB được ứng dụng trong: các biến áp, tụ điện, đèn điện, các motor, nam châm



PCB là thành phần trong các dây cáp điện, mạch điện, bơm chân không, chất dẫn nhiệt, công tắc, cầu dao và ở các loại sản phẩm platic, sơn, chất keo, giấy carbon, mực

### ***PCBs đi vào môi trường như thế nào?***

Trước đây, PCB thường được tùy ý sử dụng để khử bụi (trộn với dầu dùng để khử bụi). Việc chôn lấp các loại rác thải PCB được xem như hợp pháp và không độc hại.

PCBs đi vào môi trường từ các phát thải ngẫu nhiên như:

- Rò rỉ, tràn từ thiết bị có chứa PCB
- Từ dầu thải
- Từ các nhiên liệu bị nhiễm bẩn
- Từ bãi chôn lấp

Khi đốt, PCB bị phân huỷ thành dioxin, dibenzenfuran. Các chất này độc hơn PCBs nhiều. Một đặc tính đáng chú ý nữa là khi đốt PCB không cháy hoàn toàn (khi dầu thải được dùng như một nhiên liệu).

Ngoài ra, PCBs đi vào môi trường từ các nguồn thải khác như; cháy biến áp, nổ công tơ, thải từ sơn, mực in, keo dính.

## **NHỮNG ẢNH HƯỞNG CỦA PCB TỚI SỨC KHOẺ**

1. Đầu thập kỷ 3: Nhiều người bị nhiễm clo khi làm việc với PCB
2. Năm 1966: PCBs được tìm thấy trong các mẫu từ môi trường
3. Năm 1968: Hiện tượng "yusho" tại Nhật Bản.
4. Năm 1978: Bệnh "yu - cheng" tại Đài Loan
5. năm 1999: tại Bỉ, 25 lít dầu máy biến thế chứa PCB, làm ô nhiễm 107 tấn mỡ, làm ảnh hưởng tới hơn 2500 gia cầm, lợn, gia súc.. và làm thiệt hại khoảng 1 tỷ USD cho nước này. Chi phí để xử lý (PCB) ước tính mất khoảng 1000 USD.

**1. Hiện tượng Yusho tại Nhật bản:** Yusho là tên gọi của bệnh ốm do nhiễm PCB có trong dầu cám gạo (dầu ngũ cốc) làm 1200 người tại Nhật bản bị nhiễm độc. Yusho lần đầu được miêu tả bởi các nhà khoa học Nhật bản như

một bệnh clo xuất hiện tại vùng phía tây Nhật Bản cuối năm 1986. Những dấu hiệu đầu tiên nhiễm độc là gia tăng tiết nước mắt, sưng mí mắt trên, da xuất hiện màu, cơ thể cảm thấy ốm yếu. Sau đó, cảm thấy buồn nôn, nôn, tiêu chảy, các triệu chứng bệnh thần kinh xuất hiện. Các thí nghiệm về hoạt động của gan chỉ ra, có những dấu hiệu của nhiễm độc.

Một loại dầu từ cám gạo được xem là nguồn gốc của sự phát sinh bột phát những bệnh rất thường này. Các nghiên cứu sâu hơn đã phát hiện ra thứ dầu gạo này đã bị nhiễm PCB rò rỉ từ một bộ trao đổi nhiệt dùng trong thiết bị chế biến dầu gạo này.

Hậu quả là đã có trên 1600 người bị ảnh hưởng của tai nạn không may này.

## **2. Bệnh Yu- cheng tại Đài Loan.**

Bệnh này xảy ra ở Đài Loan. Khoảng 2000 người đã ăn loại dầu gạo. Bệnh này do sự phân huỷ sản phẩm phụ (PCB có nguyên tử Clo ở vị trí 4). Một đoàn khảo sát của Đài Loan, Nhật Bản thông báo rằng hiện tượng Yusho xuất hiện ở Đài Loan. Khoảng 1800 người Đài Loan mắc phải những dấu hiệu và triệu chứng đã từng xuất hiện ở Nhật bản hơn một thập kỷ trước đây. Những phân tích thứ dầu gạo ở Đài Loan đã cho thấy có chứa ít PCB và furan hơn lại dầu ở Nhật Bản. Tuy nhiên, lượng dầu tổng cộng tiêu thụ ở những người mắc bệnh tại Đài Loan là khoảng 13 lít anh/ người (=1,14 lít/ người), cao hơn 28 ounce (đơn vị ≈ 30g) so với lượng dầu tiêu thụ trung bình ở những người Nhật.

Các nhà nghiên cứu người Nhật, Đài Loan vẫn đang tiếp tục phân tích căn bệnh này.

## **3. Những ảnh hưởng của PCB tới sức khoẻ.**

Những ảnh hưởng cấp tính: chloracne (những thương tổn nghiêm trọng trên da), làm da nổi mụn, mất sự điều khiển/ rối loạn□.

Các ảnh hưởng lâu dài (mãn tính): phát sinh bệnh, huỷ hoại gan, các ảnh hưởng có tính chất lặp lại và càng tăng lên, có thể dẫn tới ung thư.

Đặc biệt ở các sản phẩm bị nhiễm PCB đã phân huỷ (thành các dạng khác) thì mức độ độc hại còn nguy hiểm hơn.

Những ảnh hưởng của PCB tới môi trường và sức khoẻ (nguồn: USEPA, cơ quan bảo vệ môi trường Mỹ).

Các dữ liệu đã chỉ ra rằng một số PCB có khả năng tạo ra các ảnh hưởng có tính chất lặp lại ở động vật có vú, thậm chí ở một liều mà không gây những dấu hiệu khác của độc tính. Những ảnh hưởng cho trẻ sơ sinh được biểu hiện qua thí nghiệm trên các loại động vật mới sinh, mà con mẹ đã tiếp xúc với PCB trước khi sinh và qua sữa. Các nghiên cứu đã tiến hành và đang tiến hành trên quần thể người cũng chỉ ra những dấu hiệu tiềm tàng tương tự như ở động vật mới sinh.

Trong một số trường hợp, mụn chloracne (những thương tổn về da) có thể xuất hiện trên người tiếp xúc thường xuyên với PCB. Trong trường hợp nặng, bệnh nhân cảm thấy rất đau, biến dạng mặt và kéo dài dai dẳng.

Các ảnh hưởng khác ở giai đoạn ngắn, không phải ung thư của PCB đối với người nhiễm có thể có như làm giảm cân, miễn dịch kém, ảnh hưởng tới hệ thần kinh, gây đau đầu, hoa mắt, căng thẳng mệt mỏi, suy nhược. Các biểu hiện kinh niên cũng có thể để lại hậu quả tới gan, và hoạt động của enzym.

Sản phẩm chaysko hoàn toàn của PCB bao gồm polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) và polychlorinated dibenzo- p-dioxins (PCDDs), cả hai đều độc hơn PCB và gây ra những ảnh hưởng tới sinh sản, quái thai, ảnh hưởng có tính lặp lại, có khả năng gây ung thư.

Chắc chắn rằng, PCB là một trong số các hợp chất bền nhất từng được biết, khi đã đi vào môi trường chúng phân huỷ rất chậm, chúng rất dễ chuyển và lưu lại lâu dài vào trong những chất mỡ có trong nước ngọt và nước mặn, kể cả cá sau đó đưa vào cơ thể người ăn. PCB tích tụ trong trầm tích đáy, do đó sẽ được các động vật đáy và vi sinh vật tiêu thụ. Chim săn mồi lại ăn các loại động vật đáy này và trở thành nguồn mang chất độc quan trọng. PCB ức chế hormon estrogen, dẫn đến ức chế lắng đọng canxi trong quá trình hình thành

vỏ trứng, dẫn đến vỏ yếu và đẻ non. PCB ức chế hormon androgen có thể làm đảo ngược các đặc tính sinh sản của chim đực, và các loại động vật khác.

### **Những luật lệ, quy định và các cam kết quốc tế về PCB.**

- Công ước Basel
- Hội nghị về POP
- Các luật định của OECD
- Và nhiều điều luật, quy định tại các nước khác □

## **CÁC KHẢ NĂNG XỬ LÝ VÀ LOẠI BỎ PCBs**

Có thể xử lý, loại bỏ PCBs bằng cách đốt ở nhiệt độ cao, bằng các phương pháp hoá học nhằm khử clo và có thể bằng các cách tiếp cận sinh học khác.

### **1. Xử lý nhiệt và các chi tiết kỹ thuật của quá trình xử lý nhiệt:**

Xử lý nhiệt đạt hiệu quả loại bỏ tới 99,9999% PCB.

Nhiệt độ và thời gian xử lý tương ứng là 1200<sup>0</sup>C và 2 giây (với 3% oxi dư).

Các yêu cầu của hệ thống xử lý nhiệt gồm có: một hệ thống điện tự ngắt, và thiết bị điều khiển khí đốt, một hệ thống lọc khí đốt.

2. Một số các phương pháp khác để loại bỏ PCB khỏi dầu có thể áp dụng như:

- Khử clo
- Thực hiện các quá trình xúc tác.
- Nấu chảy các loại muối.
- Hydro hoá.
- Áp dụng các biện pháp điện hoá.
- Oxi hoá nước bằng các phương pháp cao cấp.
- Áp dụng các phương pháp sinh hoá

### **a) phương pháp hoá học khử Clo.**

Ứng dụng: trong xử lý dầu trong các máy biến thế.

Nguyên tắc cơ bản: là sử dụng các chất phản ứng dựa vào kiềm hoặc Kali.

Phương pháp hoá học: để khử Clo có thể giảm mức PCB xuống ít hơn 2 mg/kg (tương đương 2ppm).

**b) Phương pháp hoá học:**

- Quá trình làm sạch dầu được ứng dụng rộng rãi là phương pháp xử lý dầu dựa vào độ phân tán chuẩn của kiềm.

- Nguyên tắc: Kiềm sẽ kết hợp với clo có trong cấu trúc nguyên tử PCB.

- Dầu sau khi đã khử clo có thể tái sử dụng.

**c. Công nghệ kiềm:** những thuận lợi và khó khăn.

- Ưu điểm: công nghệ đơn giản, kích cỡ thiết bị gọn

- Nhược điểm:

+ Với các loại dầu không tinh khiết (lẫn nước) cần phải tiến hành tiền xử lý.

+ Tuy rẻ, nhưng chi phí xử lý phụ thuộc vào nồng độ PCB.

**d. Công nghệ hồ quang Plasma.**

Nguyên lý: Các chất hữu cơ bị phân huỷ ở nhiệt độ lớn khoảng 5000-15000<sup>0</sup>C bởi ngọn lửa Plasm. Nhiệt Plasma sinh ra bằng cách cho một dòng điện xoay chiều đi qua một luồng khí ở áp suất thấp.

**e. Công nghệ Plasm**

Một ưu điểm quan trọng của xử lý PCB theo công nghệ plasma (dùng nhiệt độ cao) là sinh ra các nguyên tử có cấu trúc đơn giản và không độc hại.

- Ưu điểm:

+ Hệ thống xử lý nhỏ gọn hơn rất nhiều so với lò đốt.

+ Tốc độ khối khí cao.

- Nhược điểm: chi phí cao và dầu sau xử lý không sử dụng lại được.

**f. Phương pháp Hydro hoá.**

Phương pháp xử lý này thực hiện ở 800<sup>0</sup>C, chuyển PCB thành sản phẩm phụ ít độc.

- Ưu điểm: có thể xử lý PCB trong máy biến áp, công tơ điện ở cùng một hệ thống xử lý.

- Nhược điểm: chi phí thiết bị cao, không thể tái tạo sử dụng dầu.

### **3. Xử lý PCB trong các máy biến thế.**

Có 3 cách tiếp cận à: Retrofilling, dùng dung môi rửa và hồi kim loại, dùng lò đốt

#### **a. Phương pháp retrofilling.**

Dầu được lấy ra khỏi máy biến áp, khử PCB và lại được bơm vào biến áp (sử dụng lại).

Khử PCB trong dầu bằng phương pháp khử clo hoặc các quá trình xúc tác.

Thuận lợi: các thiết bị linh động, dễ di chuyển.

Phương pháp retrofilling này áp dụng cho máy biến áp loại lớn.

#### **Rửa dung môi**

- Tháo vỏ máy biến áp.

- Lấy ra từng bộ phận

- Rửa các bộ phận bằng dung môi, thu hồi kim loại để tái sử dụng.

- Tiếp đó xử lý dầu theo các phương pháp đã miêu tả ở nước phần trên, hoặc cô PCB bằng chưng cất phương pháp này chuyển hàm  $10^{-3}$  PCB thành acid HCl (sử dụng acid này cho công nghiệp hoá chất), hoặc thiêu đốt (PCB).

Vấn đề phát sinh khi áp dụng phương pháp này là một số các bộ phận rỗng (porous) khó loại bỏ PCB.

Hàm lượng PCB cần được tiếp tục xử lý theo một trong các cách sau: lò đốt, chuyển sang dạng acid HCl, xử lý bằng kiềm, tuy nhiên có thể sẽ đắt.

### **4. Công tơ điện: xử lý bằng dung môi.**

vấn đề là khó khăn trong việc tách lõi của công tơ điện

Kết quả là phần lớn những công tơ điện hiện nay được đốt và xử lý theo các công đoạn sau;

- Chia công tơ thành nhiều phần, vỏ, lõi riêng.

- Tái chế vỏ kim loại.
- Rửa phân lõi bằng dung dịch.
- Sử dụng lại phân lõi đã qua xử lý, (thu hồi phôi nhôm)

## **KẾT LUẬN**

1. Ở các nước có sẵn các lò đốt, thì công nghệ lò đốt nhìn chung được dùng để loại bỏ PCB khỏi các máy biến áp, công tơ điện và dầu thải. Tuy nhiên, các loại hình công nghệ khác hiện cũng có thể áp dụng để xử lý các thiết bị và vật liệu chứa PCB, đặc biệt là biện pháp này (áp dụng nhiều loại hình công nghệ khác nhau) rất thích hợp tại các nước đang phát triển.

2. Các máy biến áp có thể được xử lý bằng rửa dung môi và các phần kim loại trong máy. Biến áp có thể được tái sử dụng. Các công tơ điện được đập nhỏ, rửa bằng dung môi và phôi nhôm, phần vỏ dùng cho tái chế. Dầu dẫn điện có thể xử lý bằng phương pháp hoá học và tái sử dụng.

3. Một số các vấn đề còn tồn tại mà chưa được đề cập đến khi xử lý các thiết bị và vật liệu chứa PCB là: dầu thải, dây cáp điện, nhiều vật liệu khác bị nhiễm PCB như găng tay, quần áo, rẻ lau □ đất bị nhiễm PCB.

4. Các phương pháp sinh hoá cũng có thể được áp dụng cùng với các kỹ thuật phù hợp trong xử lý PCB.

### PHỤ LỤC 3

**Bảng 3: các hoá chất nghi ngờ có hiệu ứng rối loạn nội tiết.**

Stt	Các hoá chất	Điều tra môi trường	Công dụng	Giới hạn
1	Dioxins và furans		(sản phẩm không dự kiến)	Luật ô nhiễm không khí, luật làm sạch công cộng và xử lý rác thải. POPs(hoá chất gây ô nhiễm hữu cơ tồn dư).
2	Polychlorinat ed biphenyl (PCB)		Giấy không có carbon chịu nhiệt độ trung bình, đồ điện	Luật kiểm tra và quy định sản xuất... Các loại hoá chất cấp độ I năm 1974. cấm sản xuất năm 1972, luật kiểm tra ô nhiễm nước, luật chống gây ô nhiễm biển, luật vệ sinh công cộng và rác thải. Tiêu chuẩn hoá chất lượng môi trường về nước ngầm ô nhiễm đất, ô nhiễm nước, POPs
3	Polyborombi phenyl (PBB)		Hoá chất làm cháy chậm	
4	Hexachloro benzene (HCB)		Thuốc diệt vi khuẩn, nguyên liệu thô hoá chất tổng hợp hữu cơ	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất, của các hoá chất cấp độ I năm 1974, không được đăng ký ở Nhật POPs.
5	Pentachloro phenol (PCP)		Hoá chất khử trùng, thuốc diệt cỏ, thuốc diệt vi khuẩn	Hết hiệu lực sử dụng năm 1990. Hoá chất nông nghiệp ô nhiễm nước, Luật kiểm tra hoá chất độc và chất gây hại.
6	2,4,5-Trichloroph enoxyacetic acid		Thuốc diệt cỏ	Hết hiệu lực 1975, luật kiểm tra hoá chất độc và hoá chất gây hại, luật vệ sinh thực phẩm



7	2,4-Dichlorophenoxyacetic acid		Thuốc diệt cỏ	Đã đăng ký
8	Amtrole		Thuốc diệt cỏ, thuốc nhuộm, hoá chất tòi nhựa thông	Không còn sử dụng 1975, luật an toàn thực phẩm
9	Atrazinc		Thuốc diệt cỏ	Đã đăng ký
10	Alachlor		Thuốc diệt cỏ	Đã đăng ký, Luật phòng chống ô nhiễm biển
11	Simazine (CAT)		Thuốc diệt cỏ	Đã đăng ký luật phòng chống ô nhiễm về nước ngầm, Ô nhiễm đất, và Ô nhiễm nước, luật làm sạch công cộng và rác thải. Luật làm sạch nước
12	Hexachlorocyclohexane, Ethyl parathion		Thuốc trừ sâu	Hexachlorocyclohexane hết hạn và cấm bán năm 1971, ethyl parathion không còn sử dụng năm 1972
13	Carbaryl		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật kiểm tra hoá chất độc và hoá chất gây hại, luật vệ sinh thực phẩm
14	Chlordane		Thuốc trừ sâu	Luật kiểm tra và quy định sản xuất.. Các hoá chất cấp độ I năm 1981, hết hạn năm 1986, luật kiểm tra hoá chất độc và hoá chất gây hại, POPs.
15	Oxychlordan e		chlordan e	
16	Trán-Nonachlor		Thuốc trừ sâu	Nonachlor không được đăng ký tại Nhật heptachlor hết hạn năm 1972
17	1,2-dibromo-3-chloropropane		Thuốc trừ sâu	Hết hạn năm sử dụng 1980

18	DDT		Thuốc trừ sâu	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất .. của các hoá chất cấp độ I năm 1981 hết hạn và cấm bán năm 1971, luật vệ sinh thực phẩm, POPs
19	DDE và DDD		thuốc trừ sâu	không được đăng ký tại Nhật
20	Kelthane (Dicofol)		Thuốc trừ rệp cây	Đã đăng ký, luật vệ sinh thực phẩm
21	Aldrin		Thuốc trừ sâu	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất ete của các hoá chất cấp độ I năm 1981, hết hạn năm 1975. Hoá chất nông nghiệp tồn dư trong đất, luật kiểm tra hoá chất độc và các hoá chất gây hại, POPs
22	Endrin		Thuốc trừ sâu	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất.. của các hoá chất hoá học năm 1981 hết hạn năm 1975, Hoá chất nông nghiệp tồn dư trong cây trồng, luật kiểm tra hoá chất độc và các hoá chất gây hại, luật vệ sinh thực phẩm POPs
23	Dieldrin		Thuốc trừ sâu	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất... của các hoá chất năm 1975, Các hoá chất hoá học hết hạn năm 1975, các hoá chất hoá học nông nghiệp tồn dư trong đất, luật kiểm tra hoá chất độc và các hoá chất gây hại, luật vệ sinh thực phẩm, luật kiểm tra sản phẩm chứa hoá chất độc trong gia đình POPs
24	Endosulfan (Benzoepin)		Thuốc trừ sâu	Luật kiểm tra hoá chất độc và hoá chất nguy hại, hoá chất nông nghiệp ô nhiễm nước
25	Heptachlor		Thuốc trừ sâu	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất ete của các hoá chất hoá học năm 1986, hết hạn năm 1975, luật kiểm tra hoá chất độc và các hoá chất gây hại POPs.

26	Heptachlor epoxide		Heptachlor	
27	Malathion		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật vệ sinh thực phẩm
28	Methomyl		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật kiểm hoá chất độc và các hoá chất gây hại
29	Méthychler		Thuốc trừ sâu	Hết hạn năm 1960
30	Mirex		Thuốc trừ sâu	không được đăng ký tại Nhật, POPs
31	Nitrofen		Thuốc diệt cỏ	Hết hạn năm 1982
32	Toxapene (Camphechlor)		Thuốc trừ sâu	không được đăng ký tại Nhật, POPs
33	Tributyltin		Sơn chống rỉ tàu, hoá chất khử trùng lưới cá	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất ete của các hoá chất TBTO cấp độ I, còn tồn 13 hoá chất: cấp độ IITB năm 1990, luật kiểm tra sản phẩm có hại trong gia đình
34	Triphenytin		Sơn chống rỉ tàu, hoá chất khử trùng lưới cá	Luật về kiểm tra và quy định sản xuất ete của các hoá chất cấp độ li năm 1990, hết hạn năm 1990, luật kiểm tra các sản phẩm có hại trong gia đình
35	Trifluralin		Thuộc diệt cỏ	Đã đăng ký
36	Alkyl phenol (từ C5 đến C9) Nonyl phenol		Nguyên liệu thô để sản xuất các hoá chất hoạt động bề mặt sản phẩm phân huỷ	Luật chống ô nhiễm biển
37	bisphenol A		Hóa chất thô nhựa	Luật vệ sinh an toàn thực phẩm
38	Di(2-ethylhexyl)phthalate		Hoá chất làm dẻo nhựa	
39	Bulybenzyl phthalate		Hoá chất làm dẻo nhựa	Luật chống ô nhiễm biển

40	Di-n-butyl phthalate		Hoá chất làm dẻo nhựa	Luật chống ô nhiễm biển
41	Decyclohexyl phthalate		Hoá chất làm dẻo nhựa	
42	Diethyl phthalate		Hoá chất làm dẻo nhựa	Luật chống ô nhiễm biển
43	Benzo(a)pyrene			Luật chống ô nhiễm biển
44	Dichlorophenol		Hợp chất nhuộm trung gian	Luật chống ô nhiễm biển
45	Diethylhexyl adipate		Hoá chất làm dẻo nhựa	Luật chống ô nhiễm biển
46	Beenzophenone		Hoá chất tổng hợp đối với sản phẩm thuốc nước hoa...	
47	4-Nitrotoluene		Hoá chất trung gian 2,4-dinitrolueno	Luật chống ô nhiễm biển
48	octachlorostyrene		(sản xuất bởi hợp hoá chất chlorine hữu cơ)	
49	Aldicarb	Thuốc trừ sâu		Không đăng ký ở Nhật
50	Benomyl		Thuốc diệt vi khuẩn	Đã đăng ký
51	Kepone (Chlordecone)		Thuốc trừ sâu	không được đăng ký ở Nhật
52	Manzeb (Mancozeb)		Thuộc diệt vi khuẩn	Đã đăng ký

53	Maneb		Thuốc diệt vi khuẩn	Đã đăng ký
54	Metiram		Thuốc diệt vi khuẩn	Đã đăng ký
55	Metribuzin		Thuốc diệt cỏ	Hết hạn năm 1975
56	Cypermethrin		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật kiểm soát hoá chất độc và có hại, luật an toàn vệ sinh thực phẩm
57	Esfenvalerat		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật kiểm soát hoá chất độc và có hại, luật an toàn vệ sinh thực phẩm
58	Fenvalerate		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật kiểm soát hoá chất độc và có hại, luật an toàn vệ sinh thực phẩm
59	Permethrin		Thuốc trừ sâu	Đã đăng ký, luật an toàn vệ sinh thực phẩm
60	Vinclozolin		Thuốc diệt vi khuẩn	Hết hạn năm 1998
61	Zineb		Thuốc diệt vi khuẩn	đã đăng ký
62	Ziram		Thuốc diệt vi khuẩn	Đã đăng ký
63	Dipentyl phthalate			không sản xuất ở Nhật
64	Diethylphthalate			không sản xuất ở Nhật
65	Dipropyl phthalate			không sản xuất ở Nhật
66	Styrens intermediate		Cao su tổng hợp	
67	n-Bytylbenzne		Sp trung gian để sản xuất tinh thể lỏng	