

Strupi in toksikologija v svetu in na Slovenskem (prvi del)

Zvonka Zupanič Slavec

Toksikologija (grško *toksikón*, strup za puščice) je veda o načinu delovanja in učinkovanju kemičnih snovi naravnega ali sintetičnega izvora na organizme ter o preprečevanju, obravnavi in zdravljenju zastrupitev (Krejči, 1999). Toksikologija je izrazito **multidisciplinarna veda**. Z njo se poleg zdravnikov različnih specialnosti ukvarjajo veterinarji, farmacevti, (mikro)biologi, agronomi, živilski tehnologi, (bio)kemiki, varnostni in sanitarni inženirji ter drugi. **Klinična toksikologija** preučuje razpoznavanje in zdravljenje predvsem akutnih zastrupitev, **poklicna ali industrijska toksikologija** obravnava zastrupitve na delovnem mestu, **analitska toksikologija** se ukvarja z dokazovanjem strupov, **sodna toksikologija** preučuje kriminalne zastrupitve, **okoljska toksikologija** vplive dolgoročne izpostavljenosti nizkim odmerkom kemikalij iz okolja, **molekularna in biokemična toksikologija** mehanizme delovanja na makromolekule in biokemične procese v celicah, **imunotoksikologija** vplive na imunski sistem, **nevrotoksikologija** na živčni sistem, **nanotoksikologija** vplive nanodelcev, **genetska toksikologija** vplive kemikalij na genetski material, **ekotoksikologija** vplive na druge organizme in ekosisteme, **vojna toksikologija** pa preučuje delovanje kemičnega orožja, zaščito pred njim in zdravljenje tovrstnih zastrupitev. S presojo varnosti zdravil, mineralov, toksinov, pesticidov, industrijskih kemikalij in prehranskih dodatkov, ki smo jim namerno ali naključno izpostavljeni v vsakdanjem življenju, se ukvarja **regulatorna toksikologija**. Ta povezuje vsa naštetá področja z namenom zagotavljanja varne uporabe kemikalij in preprečevanja zastrupitev, kajti **kemijska varnost** je glavni namen sodobne toksikologije (Perharič, 2023).

Človek in strupi

Strup je snov, ki je nevarna zdravju, morebiti celo smrtna. S strupi prihajamo v stik v različnih okoliščinah, na primer naključno, zaradi nepoučenosti, zaradi neupoštevanja zaščitnih ukrepov pri delovnih procesih, zaradi nezgod pri delu, zaradi onesnaženja okolja, zaradi vojne ali teroristične uporabe kemičnega orožja, zaradi prevelikih odmerkov mamil ali poskusov samomora in zaradi kriminalne uporabe. Strupi navadno vstopajo v telo skozi prebavila, dihala, kožo in vidne sluznice, lahko pa tudi parenteralno (z injekcijo ali infuzijo) (Timbrell, 2008).

S strupi se je človek srečeval v vsej svoji zgodovini. Uporabljal jih je pri lovu, ribolovu, kot zdravila, pesticide, v vojnah, pri samomorih in umorih. V neživi naravi so **strupeni minerali** ali **strupene kovine** (na

primer arzen, kadmij, svinec, živo srebro), v živi naravi pa **strupene živali**, na primer strupene kače, škorpioni, nekateri pajki, žabe in ribe, **strupene glive**, med njimi strupene gobe (na primer zelena mušnica, *Amanita phalloides*), predvsem pa številne **strupene rastline**. Te so različna toksična zelišča, kot so trobelika (*Cicuta virosa* – cikutoksin), ter atropin in skopolamin vsebujoče rastline: volčja češnja (*Atropa belladonna*), navadni kristavec (*Datura stramonium*), črni zobnik (*Hyoscyamus niger*) in kranjska bunika ali kranjski volčič (*Scopolia carniolica*). Toksična zelišča so tudi: črni razhudnik ali pasje zelišče (solanin, *Solanum nigrum*), preobjeda (akonitin, *Aconitum napellus*), pikasti mišjak (koniin, *Conium maculatum*), jesenski podlesek (kolhicin, *Colchicum autumnale*), strihninovec (strihnin, *Strychnos nux-vomica*) in druge. Iz toksinov si je človek kmalu ustva-



Navadni kristavec (angelska troblja, Datura stramonium) in kranjska buniča (Scopolia carniolica) sta toksični zelišči, ki vsebujeta toksina atropin (racemična mešanica l- in d-biosciamina) in skopolamin ter povzročata zastrupitve. Scopolia je imenovana po znamenitem zdravniku Joannesu Antoniu Scopoliu (1723–1788), ki je delal v idrijskem rudniku živega srebra. Foto: Miran Brvar.



Navadni ščipalec ali škorpion (Scorpiones) v slovenskem prostoru običajno ni zelo nevarna vrsta pajkovcev. Foto: Rok Kostanjšek.

ril močne **strupe za lov** (na primer kurare, ki so ga južnoameriški Indijanci dajali na konice puščic). Strupe je človek začel uporabljati za **zastrupljanje drugih ljudi**, spoznal pa je tudi, da nekateri med njimi lahko človeku **odvzamejo bolečino** in ga **opojijo**. Vrste zastrupitev se na različnih območjih in tudi v različnih zgodovinskih in življenjskih obdobjih razlikujejo. V Sloveniji je dobra polovica **zastrupitev s snovmi medicinskega izvora** in nekaj manj kot polovica s snovmi nemedicinskega izvora. V nekaterih predelih sveta so najpogostejše zastrupitve zaradi stika s strupenimi živalmi, pesticidi in strupenimi kovinami. Zaradi številčnosti strupenih sestavin in različnosti njihovega učinkovanja je obravnava zastrupljenцев zapletena in zahtevna. Za hitro in učinkovito pomoč so se razvili centri, ki zbirajo podatke o delovanju strupov in izkušnjah pri zdravljenju zastrupitev ter posredujejo informacije o strupenosti določenih snovi in zdravljenju (glej opombo 1.)

Razvoj toksikologije v svetu

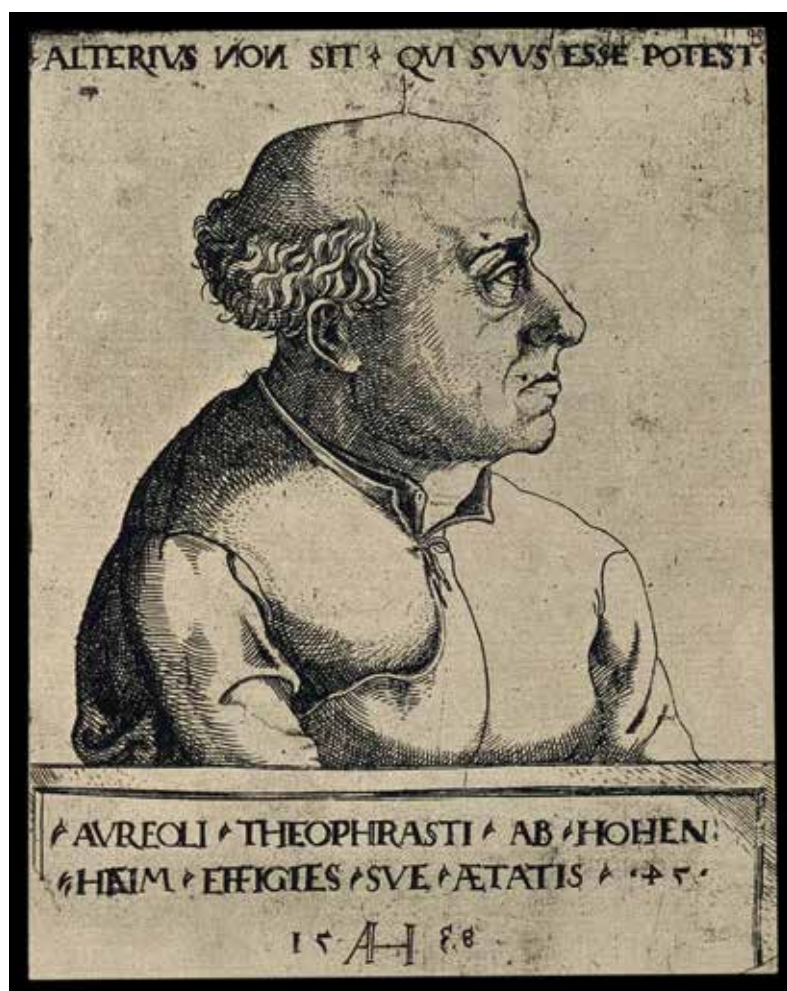
Že **prazgodovinski človek** je ločil minerale, rastline in živali na uporabne in neuporabne oziroma strupene. Staroegipčanski **Brooklinski papirus** (od leta 660 do leta 330 pred našim štetjem) opisuje zastrupitve s strupi kač, škorpionov in pajka *Lycosa tarantula* ter njihovo zdravljenje. Pri tem navaja tudi, kateri strupi so zanesljivo smrtni. **Hipokrat** je okoli leta 400 pred našim štetjem opisal številne strupe in klinične znake zastrupitev ter prevelike odmerke, opisal je tudi zdravljenje ter dodal, da lahko zaužitje mleka pri nekaterih strupih prepreči njihovo škodljivost. Pontski kralj Mitridat VI. Pontski (120–63 pred našim štetjem) je užival nizke odmerke mešanice strupov, da bi pridobil neobčutljivost pred zastrupitvijo. **Rimljani** so med pripadniki vodilne elite neredko **izvajali atentate s strupi**, zato so se bali zastrupitev in iskali protistrupe (antidote) zanje. Rimski diktator Sulla (138–78 pred našim štetjem) je okoli leta 81 pred našim štetjem izdal **zakonik Lex Cornelia de sariis et veneficis**, ki je pravno urejal zastrupitve. V grško-rimski medicini se je razvil pojem univerzalnega protistrupa (*theriaca*, *mithridatum*, *antidotum universale*). Celsus je v delu *De medicina* (leta 30 našega štetja) ohranil sestavo Mitridatovega protistrupa, imel je šestintrideset sestavin.

V srednjem veku je v Španiji živeči židovski zdravnik in filozof **Majmonid** (1135–1204) objavil delo (leta 1198) o zdravljenju zastrupitev s strupi žuželk, členonožcev in kač. V **renesansi** so Italijani izvajali celo **zastrupljanje s kozmetiko**, ki je vsebovala **arzenik** (zloglasni Borgijci). Raziskovalec strupov je bil tudi švicarski zdravnik **Paracelsus** (1493–1541), ki je po Galenu prvi močnejše spremenil biomedicinsko znanost in revolucionarno posegel v dotedanjo **toksikologijo in farmakologijo**. Z zastrupitvami se je Paracelsus med drugim seznanil pri preučevanju bolezni rudarjev v Idriji (Ball, 2006). Njegov izrek *Sola dosis facit venenum* ali **Samo od odmerka je odvisno, ali je nekaj strup**,

je bil revolucionaren za tisti čas. Latinski izrek je parafraziran dejanski Paracelsusov izrek: »*Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei.*« (Vse stvari so strup in ničesar ni brez strupa, samo odmerek odloča, da snov ni strupena.)

Paracelsus je kritiziral uporabo drastičnih odmerkov živosrebrovih mazil za zdravljenje sifilisa, ki so bili takrat v navadi in so povzročali hude zastrupitve. Za njim so se vse bolj razvijale naravoslovne znanosti, predvsem kemija, tako da so bili strupi in njihovi učinki vse pogostejše predmet preučevanja. François Magendie (1783–1885) je preučeval

delovanje bljuvalnega oreščka (*Nux vomica*; vsebuje kasneje odkriti **strihnin**) in ugotovil, da povzroča krče pri poskusni živali, ker deluje na hrbtni mozeg. Pri poskusih na živalih je izvajal vivisekcijo (rezanje telesa živih živali v raziskovalne namene), za omrtvičenje živali pa je uporabljal **kurare**, strup južnoameriških Indijancev. Začetnik moderne toksikologije, španski zdravnik **Mathieu Orfila** (1787–1853), delujoč v Parizu, je uvedel kemijske analize obdukcij-skih vzorcev za dokazovanje zastrupitev in tako vpeljal forenzično toksikologijo (Orfila, 2014). Prvi njegov dosežek je bil dokaz tedaj modnega strupa arzena v obdukcij-skih



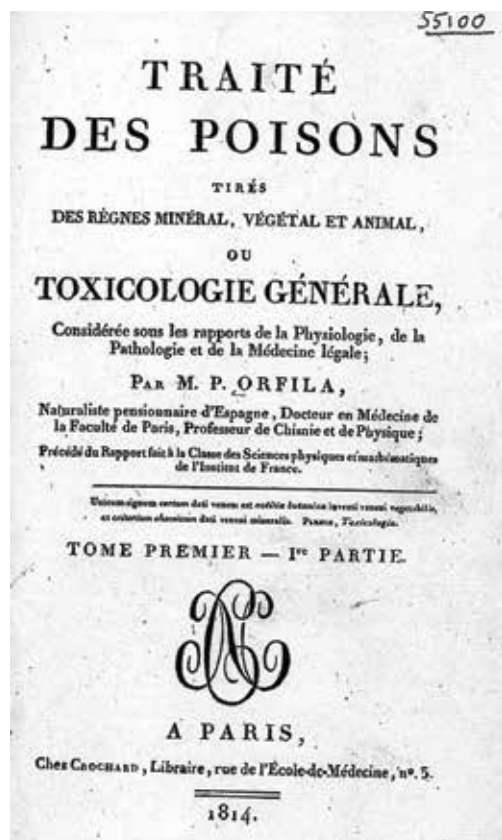
Švicarski zdravnik Paracelsus (1493–1541), renesančni reformator splošne medicine, je prvi postavil trditev, da je samo od odmerka odvisno, ali je neka snov smrtna.

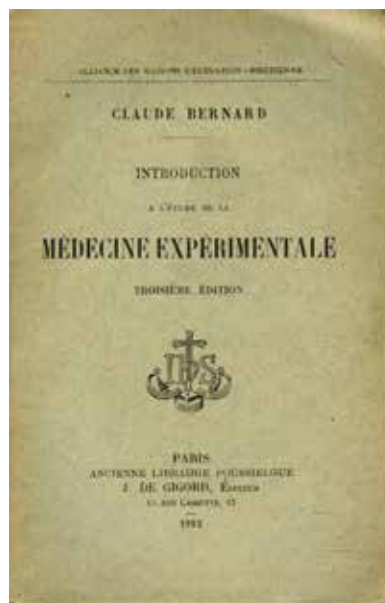
Vir: Wellcome Library.

vzorcih. Leta 1814 je napisal prvo pomembno knjigo o naravnih strupih *Traité des poisons* (Razprava o strupih). Magendiejev učenec **Claude Bernard** (1813–1878) je preučil **delovanje kurareja in odkril živčno-mišični blok**, dodal mehanizem delovanja **ogljikovega monoksida** in izdal knjigo *Uvod v študij eksperimentalne medicine* (1865) (Gallo, 2008). Nemški farmakolog **Louis Lewin** (1850–1929) je opravil pomembne raziskave strupenosti narkotikov, alkaloidov, metanola, glicerola in kloroforma. Razvoj **organske kemije** v devetnajstem stoletju je bil tako intenziven, da so do leta 1880 sintetizirali več kot deset tisoč organskih spojin. Določanje akutne strupenosti pri poskusnih ži-

valih je leta 1927 uvedel **John William Trevan** (1887–1956). Navadno se ugotavlja, pri katerem enkratnem odmerku (v miligramih na kilogram) umre polovica testnih živali, to je tako imenovani LD₅₀ (srednja smrtna doza, smrtna doza 50; količina agensa, ki povzroči smrt pri polovici testiranih osebkov določene vrste). LD₅₀ se za ugotavljanje akutne strupenosti kemikalij določa na laboratorijskih miših in podganah marsikje še danes, pri čemer se upošteva tudi način uporabe strupa, na primer z vbizgavanjem, peroralno (skozi usta) ali z vdihavanjem. Sodobna toksikologija razvija alternativne metode za ocenjevanje strupenosti kemikalij (Zupanič Slavec, 2013).

*Španski zdravnik Mathieu Orfila (1787–1853) je uvedel kemijske analize obdukcijških vzorcev za dokazovanje zastrupitev, tudi za arzenik, in velja za začetnika moderne toksikologije. Spoznanja je zapisal v knjigi o naravnih strupih *Traité des poisons* (Razprava o strupih) (1815). Vir: Wikipedia.*





Za razvoj toksikologije je bila pomembna knjiga Uvod v študij eksperimentalne medicine (1865), delo vplivnega francoskega fiziologa Claudea Bernarda (1813–1878).



Med prvo svetovno vojno so na frontah začeli uporabljati bojne strupe, klor, iperit in fosgen. Razvoju znanosti dvajsetega stoletja je sledila tudi toksikologija, ki so ji nova nastajajoča zdravila bila izziv, saj so se ob njih pojavljale tudi nepojasnjene smrti. Zato so leta **1906** v Združenih državah Amerike sprejeli **prvi zakon o hrani in zdravilih**, ki je prepovedoval meddržavni promet kontaminirane in nepravilno označene hrane, zdravil in pijač. V tistem času je bilo sicer največ zastrupitev povezanih z obdelavo ali uživanjem toksinov, to je strupov naravnega izvora. Šele z razvojem organske sintezne kemije v dvajsetem stoletju so postale komer-

Nemški farmakolog Louis Lewin (1850–1929) je konec devetnajstega stoletja izvedel pomembne raziskave strupenosti narkotikov, alkaloidov, metanola, glicerola in kloroforma. Vir: Wikimedia Commons.

cialno zanimive umetne snovi, kasneje so ugotovili, da so nekatere strupene (Krimsky, 2017). Sledila so **odkritja vitaminov, hormonov, antimalarikov, organofosfatov, radionuklidov** ... Postopne **umetne sinteze** številnih novih snovi so omogočile **nastanek farmacevtske industrije**. Pojav sintetičnih **pesticidov** (na primer dikloro-difenil-trikloroetana (DDT) in drugih sredstev za zatiranje škodljivih organizmov) in spoznanje, da so nekatere spojine **rakotvorne** in da lahko škodljivo učinkujejo na zdravje, sta pripeljala do vse pomembnejšega dela v **laboratorijih** in razmahu testiranja snovi na **poskusnih živalih**. Za toksikološke poskuse večinoma uporabljajo predvsem miši, podgane, kunce, budre, hrčke in pse. Sprejeta je bila vse strožja zakonodaja, kajti za veliko na novo odkritih snovi se je v laboratoriju ali pa v praksi pokazalo, da so strupene. Pomemben mejnik je tragedija s talidomidom, učinkovino, ki so jo v petdesetih letih dvajsetega stoletja predpisovali za lajšanje slabosti v prvem trimesečju nosečnosti. Pokazalo se je, da je talidomid teratogen (lahko poškoduje zarodek v zgodnji nosečnosti, ne da bi škodoval nosečnici), zato so se rodili številni otroci s pohabljenimi udi. Posledično je bil uveden strog nadzor zdravil, ki mu je sledil nadzor dodatkov v živilih, pesticidov in industrijskih kemikalij (Timbrell, 2008). **Toksikologija** se je vse bolj razvijala v **subspecijalne veje** in postajala podporna veja medicine, ki v sodobnem času postaja še pomembnejša. **Specializirani centri za zastrupitve** so se v večjem obsegu začeli pojavljati v mednarodnem prostoru šele ob koncu šestdesetih let **dvajsetega stoletja**. Nastajali so navadno v tesni povezavi z **urgentnimi ambulantami**, kamor so sprejemali bolnike z zastrupitvami. Kasneje so se začeli prostorsko in kadrovsko širiti, imeli so vedno bolj obsežno **dokumentacijo o toksičnih snoveh in proizvodih**, nastajali pa so tudi zunaj kliničnih ustanov. Nekateri so klinično dejavnost celo opustili, kar se je kasneje pokazalo za veliko pomanjkljivost. Analize

so potrdile domneve, da je **učinkovitost** tovrstnih centrov **največja**, kadar **združujejo klinično in informativno-svetovalno dejavnost**, še zlasti, če imajo v svoji sestavi tudi ustrezen **toksikološki laboratorij**. Zdaj približno tretjina centrov združuje obe dejavnosti, vse tri pa le redki, saj se je zaradi strogih predpisov in učinkovite preprečitvene dejavnosti število zastrupitev precej zmanjšalo. Hkrati so se zunaj kliničnih ustanov razvijali novi toksikološki laboratoriji za izvajanje biološkega spremljanja na delovnih mestih in v okolju ter toksikološke analize prehrabnih proizvodov (Gallo, 2010).

Glavni namen sodobne toksikologije je zagotavljanje varne uporabe kemikalij in preprečevanje zastrupitev, zato se toksikologija ukvarja tudi s presojo varnosti zdravil, mineralov, toksinov, pesticidov, industrijskih kemikalij in prehranskih dodatkov, ki smo jim namerno ali naključno izpostavljeni v vsakdanjem življenju.

(Nadaljevanje v prihodnji številki.)

Literatura:

- About us. HBM4EU, 2023. (Internet.) Dosegljivo na: <https://www.hbm4eu.eu/>. (Citirano 12. 2. 2023.)
- Ball, P., 2006: *The Devil's Doctor – Paracelsus and the World of Renaissance Magic and Science*. London: William Heinemann, 98.
- Ciraj, M., Vračko, P., ur., 2016: *Chemical safety and protection of human health: the Slovenian experience*. Copenhagen: World Health Organization, 1–69.
- Ergotizem. Wikipedija (internet), 2022. Dosegljivo na: <https://sl.wikipedia.org/wiki/Ergotizem>. (Citirano 17. 5. 2022.)
- Gallo, M. A., 2008: *History and Scope of Toxicology. V: Klaassen, C. D., ur., Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poison. 7th ed. Kansas City: McGraw-Hill, 3–10.*
- Gallo, M. A., 2010: *Chapter 1. History and Scope of Toxicology. V: Klaassen, C. D., Watkins, J. B., ur., Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. 2e. McGraw Hill. Dosegljivo na: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=449§ionid=39910766>.*
- Gelmetti, C., 2010: *Il fuoco di Sant'Antonio. Dai Misteri Eleusini all'LSD*. Milano: Springer.

- Harlander, D., Miljavac, B., 2013: *Ocena tveganja za zdravje ljudi v Beli krajini zaradi uživanja s polikloriranimi bifenili onesnaženih doma pridelanih živil (jajca, mleko, kokoši) ter rib iz rek Krupe in Lahinje*. E-NBOZ, 3 (2): 7–15.
- Ivartnik, M., Pavlič, H., Hudopisk, N., 2016: *Vsebnost svine v krvi otrok na območju Zgornje Mežiške doline*. Ljubljana: ARSO.
- Jan, J., Vrbič, V., 2000: Polychlorinated biphenyls cause developmental enamel defects in children. *Caries Research*, 34: 469–473.
- Johann Zacherl. Wikipedia (internet), 2022. Dosegljivo na: https://en.wikipedia.org/wiki/Johann_Zacherl. (Citirano 17. 2. 2023.)
- Joint FAO/WHO Expert Meeting on Tropane Alkaloids, 2020. Rim: FAO/WHO.
- Kobal, A. B., 1975: *Profesionalna ekspozicija anorganskemu živemu srebru in spremembe v serumskih proteinih*. Magistrsko delo. Zagreb.
- Kobal, A. B., in sod., 2017: *Exposure to mercury in susceptible population groups living in the former mercury mining town of Idrija, Slovenia*. *Environmental Research*, 152: 434–45.
- Krejši, F., 1999: *Toksikologija. V: Enciklopedija Slovenije*. Zv. 13. Ljubljana: Mladinska knjiga, 269–270.
- Krimsky, S., 2017: *The unsteady state and inertia of chemical regulation under the US Toxic Substances Control Act*. *PLoS Biology*, 15 (12): e2002404.
- Mathieu Joseph Bonaventure Orfila (1787–1853). *Visible Proofs – Forensic Views of the body* (internet), 2014. Dosegljivo na: <https://www.nlm.nih.gov/visibleproofs/galleries/biographies/orfila.html>. (Citirano 12. 8. 2021.)
- Milčinski, L., 1978: *Droge in čarovništvo*. *Proteus*, 41 (2): 88–92.
- Perbarič, L., 2012: *Ocena tveganja dejavnikov iz okolja na Inštitutu za varovanje zdravja*. *Isis*, 21 (1): 25–28.
- Perbarič, L., 2013: *Vsebnost dioksinov v materinem mleku*. Ljubljana: ARSO.
- Perbarič, L., 2018: *Kemični motilci endokrinega sistema*. *Isis*, 27 (5): 35–41.
- Perbarič, L., in sod., 2018: *Risk assessment for children health from environmental exposure to inorganic arsenic*. *European Journal of Public Health*, 28 (Suppl. 4): 109.
- Perbarič, L., 2022: *Curriculum vitae*. Osebni arhiv.
- Perbarič, L., 2023: *O toksikologiji* [internet]. Slovensko toksikološko društvo. Dosegljivo na: <https://www.tox.si/sl/o-toksikologiji/>. (1. 2. 2023.)
- Pintar, I., 1954: *Johannes Antonius Scopoli in njegovo prizadevanje za obrtno higieno*. *Arhiv za higijeno rada i toksikologiju*, 5 (3–4): 309–320. Glej tudi: Petkovšek, V., 1977: *J. A. Scopoli, njegovo življenje in delo v slovenskem prostoru*. Razprave, XX (2). Ljubljana: SAZU.
- Pollak, P., Perbarič, L., ur., 2017: *Navodila za izdelavo ocene tveganja za zdravje ljudi zaradi izpostavljenosti kemijskim in mikrobiološkim dejavnikom iz okolja z izbranimi poglavji in praktičnimi primeri*. I. del. Ljubljana: NIJZ.
- Scientific Opinion on Tropane alkaloids in food and feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2013. *EFSA Journal*, 11 (10): 3386.
- Timbrell, J., 2008: *Paradoks strupa: kemikalije kot prijatelji in sovražniki*. Ljubljana: IVZ RS.
- Timbrell, J., 2008: *Strupi – stara večina nova znanost*. V: Timbrell, J., ur.,: *Kemikalije kot prijatelji in sovražniki*. Ljubljana: IVZ RS, 1–10.
- Timbrell, J., 2008: *Zdravila in mamila – varnih zdravil ni, so samo varni načini uporabe*. V: Timbrell, J., ur.,: *Paradoks strupa: kemikalije kot prijatelji in sovražniki*. Ljubljana: IVZ RS, 49–90.
- Zupanič Slavec, Z., 2005: *Razvoj javnega zdravstva na Slovenskem med prvo in drugo svetovno vojno in njegov utemeljitelj dr. Ivo Pirc (1981–1967)*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS.
- Zupanič Slavec, Z., 2013: *Strupi in toksini skozi čas*. *Gea*, 23: 24–35.
- Zupanič Slavec, Z., Slavec, K., 2008: *J. A. Scopoli – zdravnik idrijskih rudarjev*. *Idrijski razgledi*, 53 (1/2): 31–34.