

TOKSİKOLOJİ

Risk deęerlendirmesine giriş
Introduction to risk assessment



*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
F. Toksikoloji Anabilim Dalı, Tandoğan, Ankara*



R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Risk nedir ?...



TEHLİKE



TEMAS



RİSK



TEHLİKE



TEMAS

TEMAS yok
RİSK yok...

Risk = Tehlike x Temas

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Risk nedir ?...



R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Kimyasal **Risk** nedir ?...



X



= Risk

Tehlike x maruz kalma = Risk

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ő

Pestisit “X”





- Akut toksisite
- Subkronik toksisite
- Kronik toksisite
- Reprodktif toksisite
- İmmun toksisite
- Genotoksisite
- Mutajenite
- Knserojenite

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Pestisit "X"

LD50= 550 mg/kg (oral, sıçan)

- Akut toksisite
- Subkronik toksisite
- Kronik toksisite
- Reprodüktif toksisite
- İmmün toksisite
- Genotoksisite
- Mutajenite
- Kanserijenite

Maruz kalma yolu		Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3	Kategori 4	Kategori 5
						
Akut oral toksisite	Uyarı kelimesi (Signal word)	TEHLİKE (DANGER)	TEHLİKE (DANGER)	TEHLİKE (DANGER)	DİKKAT (WARNING)	
	Tehlike ifadesi (Hazard statement)	Yutulması ölümcül (Fatal if swallowed)	Yutulması ölümcül (Fatal if swallowed)	Yutulursa zehirlidir (Toxic if swallowed)	Yutulursa zararlıdır (Harmful if swallowed)	
Oral (mg/kg bw)		5	50	300	2000	5000
Dermal (mg/kg bw)		50	200	1000	2000	
Gazlar (ppmV)		100	500	2500	20000	
Buharlar (Vapours) (mg/l)		0.5	2.0	10	20	
Toz ve sis (Dusts and mists) (mg/l)		0.05	0.5	1.0	5	

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Pestisit "X"

- Akut toksisite
 - Subkronik toksisite
 - Kronik toksisite
 - Reprodüktif toksisite
 - İmmün toksisite
 - Genotoksisite
 - Mutajenite
 - Knserojenite
- LD50= 550 mg/kg (oral, sıçan)
- NOAEL_{böbrek harabiyeti} = 12 mg/kg (Sıçan)

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ő

Pestisit "X"

- Akut toksisite → LD50= 550 mg/kg (oral, sıçan)
- Subkronik toksisite → NOAEL _{böbrek harabiyeti} = 12 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{böbrek harabiyeti} = 10 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{Karaciğer harabiyeti} = 8 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{kalpte ritim bozukluğu} = 5 mg/kg (Sıçan)
- Reprodüktif toksisite
- İmmun toksisite
- Genotoksisite
- Mutajenite
- Kanserijenite

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ő

Pestisit "X"

- Akut toksisite → LD50= 550 mg/kg (oral, sıçan)
- Subkronik toksisite → NOAEL _{böbrek harabiyeti} = 12 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{böbrek harabiyeti} = 10 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{Karaciğer harabiyeti} = 8 mg/kg (Sıçan)
- Reprodüktif toksisite → NOAEL _{kalpte ritim bozukluğu} = 5 mg/kg (Sıçan)
- İmmun toksisite → NOAEL _{fetüste malformasyon} = 1 mg/kg (Sıçan)
- Genotoksisite
- Mutajenite
- Knserojenite

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Pestisit "X"

- Akut toksisite → LD50= 550 mg/kg (oral, sıçan)
- Subkronik toksisite → NOAEL _{böbrek harabiyeti} = 12 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{böbrek harabiyeti} = 10 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{Karaciğer harabiyeti} = 8 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{kalpte ritim bozukluğu} = 5 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{fetüste malformasyon} = 1 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL _{kemik iliği harabiyeti} = 7 mg/kg (Sıçan)
- Genotoksisite
- Mutajenite
- Knserojenite

R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

Pestisit "X"

- Akut toksisite → LD50= 550 mg/kg (oral, sıçan)
- Subkronik toksisite → NOAEL böbrek harabiyeti = 12 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL böbrek harabiyeti = 10 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL Karaciğer harabiyeti = 8 mg/kg (Sıçan)
- Kronik toksisite → NOAEL kalpte ritim bozukluğu = 5 mg/kg (Sıçan)
- **Reproduktif toksisite** → NOAEL fetüste malformasyon = 1 mg/kg (Sıçan)
- **İmmun toksisite** → NOAEL kemik iliği harabiyeti = 7 mg/kg (Sıçan)
- Genotoksisite
- Mutajenite
- Knserojenite

KRİTİK TOKSİK ETKİ

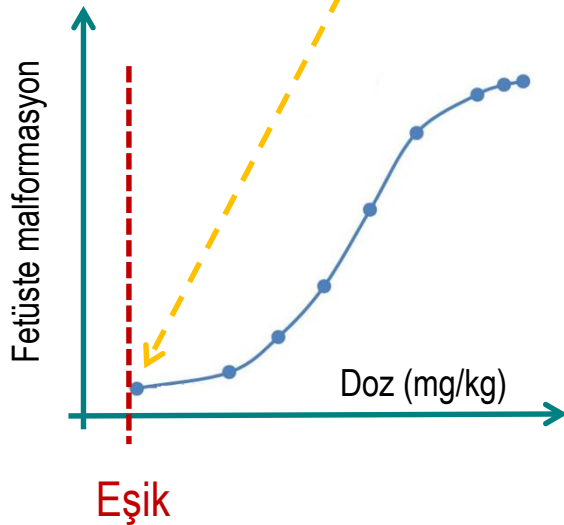
R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

- **Reproduktif toksisite** (*fetüste malformasyon*)

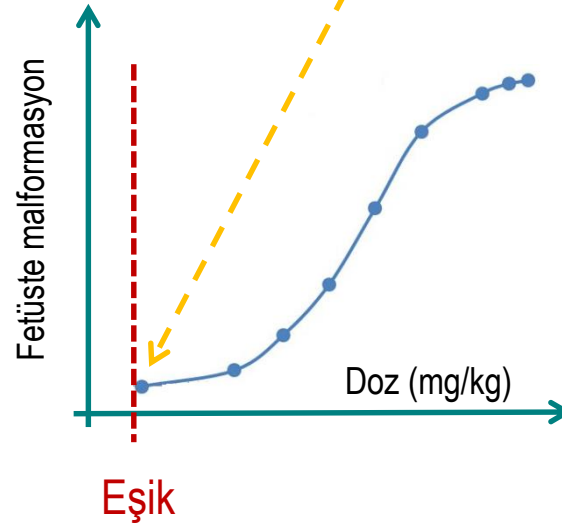
NOAEL_{fetüste malformasyon} = 1 mg/kg (Sıçan)



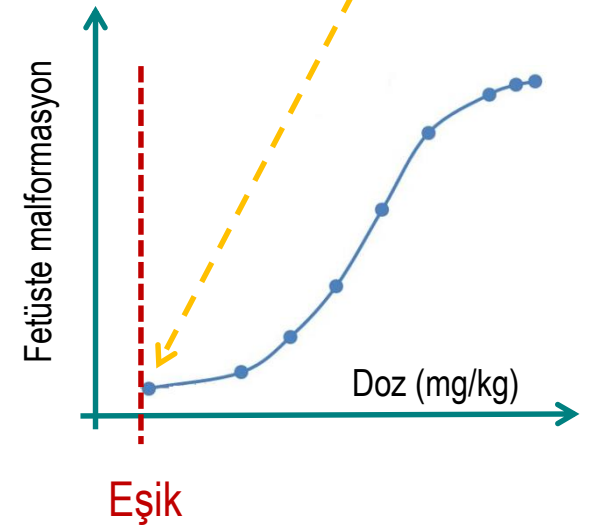
NOAEL_{sıçan} = 1 mg/kg



NOAEL_{fare} = 2.2 mg/kg



NOAEL_{tavşan} = 2.7 mg/kg



R İ S K D E Ğ E R L E N D R M E S İ N E G İ R İ Ş

ADI (RfD)

Margin of Exposure (MOE)

NOAEL

BMDL

NOAEL

BMDL

100
(Güvenlik
Faktörü)

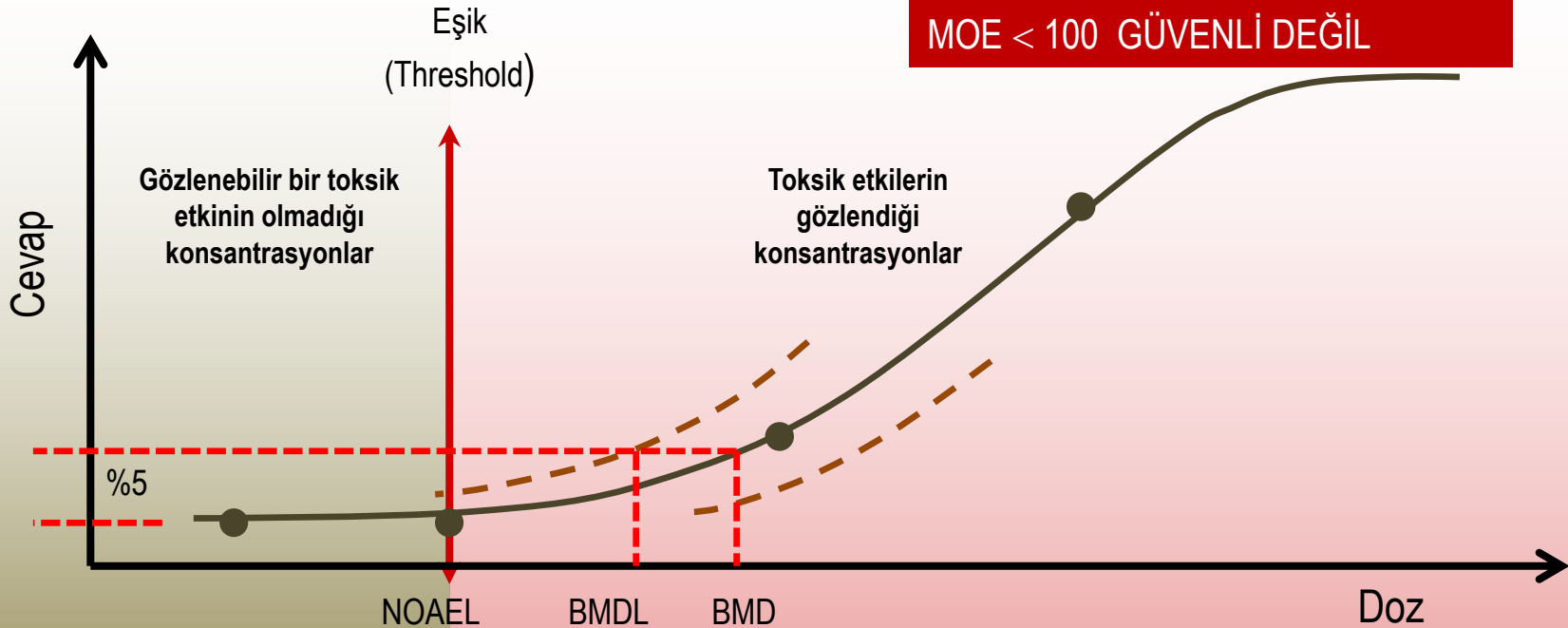
100
(Güvenlik
Faktörü)

(mg/kg/gün)
Tahmini maruz kalma
(mg/kg/gün)

(mg/kg/gün)
Tahmini maruz kalma
(mg/kg/gün)

MOE \geq 100 GÜVENLİ

MOE $<$ 100 GÜVENLİ DEĞİL



TOKSİKOLOJİ

Maruz kalmanın değerlendirilmesi
Exposure Assessment



*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
F. Toksikoloji Anabilim Dalı, Tandoğan, Ankara*





ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi,
F. Toksikoloji Anabilim Dalı



Risk değerlendirmesi nasıl yapılır?

Maruz kalmanın değerlendirilmesi

Risk karakterizasyonu



- **Pestisit kullanımından kaynaklanan sağlık sorunları kaygıları her zaman kamuoyunun en çok tartıştığı konular arasındadır.**
- **Pestisitlere, tükettiğimiz su gıda ve soluduğumuz hava ile, evimizde veya işyerimizde maruz kalabiliriz.**
- **Bu nedenle pestisit maruziyeti ne ölçüde risk oluşturmaktadır sorusu her zaman en çok sorulan sorudur.**
- **Kamuoyu bu soruya her zaman kesin bir cevap ister.**
- **Bu soruya sağlıklı bir cevap verebilmek için risk değerlendirmesinin (risk assessment) yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak risk değerlendirmesi yapabilmek için öncelikle maruz kalınan miktarın (expsoure assessment) bilinmesi gereklidir.**

International Agency for Research on Cancer



Group 1: The agent is *carcinogenic to humans*.

Group 2. **Group 2A:** The agent is *probably carcinogenic to humans*.

Group 2B: The agent is *possibly carcinogenic to humans*.

Group 3: The agent is *not classifiable as to its carcinogenicity to humans*.

Group 4: *The agent is probably not carcinogenic to humans*.

Permetrin ve Deltamethrin; 1991 yılında **Grup 3** altında sınıflanmıştır
Malation; 1987 yılında yılında **Grup 3** altında sınıflanmıştır.
Pestisitlere mesleki maruziyet (uygulayıcılar); **Grup 2A** altında sınıflanmıştır.

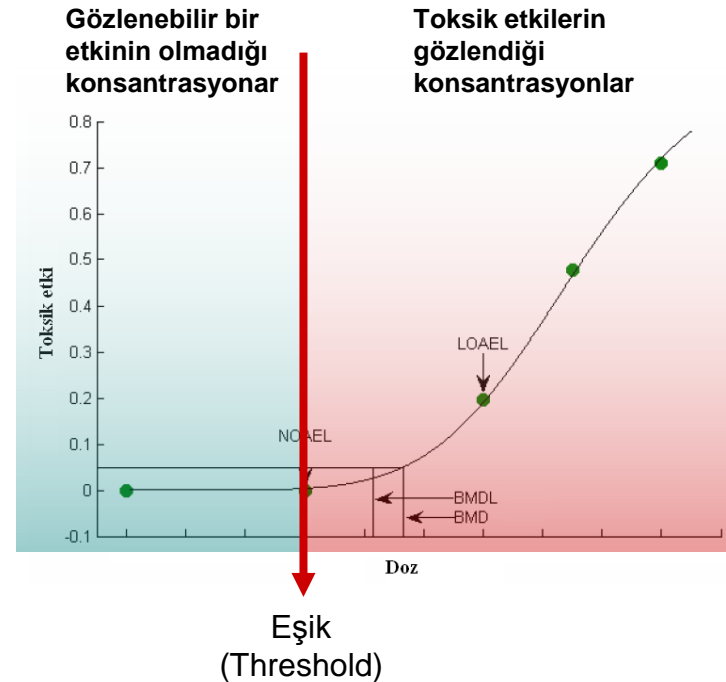
RİSK DEĞERLENDİRMESİ METODLARI

Kanserojenik kimyasal maddeler
(Non-threshold / Threshold)

Kanserojenik olmayan maddeler
(Threshold)

**Eşik değeri olmayan kanserojenler
(Non threshold)**
Genotoksik Kanserojenler

**Eşik değeri olan kanserojenler
(Threshold)**
Genotoksik olmayan yada doğrudan
genotoksik olmayan Kanserojenler



**Beslenme yoluyla
maruz kalmanın
değerlendirilmesi**

Hemen hemen bütün insanlar belli seviyelerde pestisitlere beslenme yoluyla maruz kalırlar. Bu nedenle gıdalardaki pestisit kalıntı seviyelerinin bilinmesi son derece önemlidir.

Beslenme yoluyla pestisitlere maruz kalınan miktarların hesaplanması;

Oral yolla pestisit alımı



=

Kalıntı konsantrasyonu



pestisit

X

Tüketilen gıdalar



Gıdalardan kaynaklanan uzun süreli (kronik) pestisit maruziyeti 2 farklı şekilde hesaplanabilir.

1 - Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı

“Theoretical Maximum Residue Contribution (TMRC)”

2 - Öngörülen Kalıntı Katkısı

“Anticipated Residue Contribution (ARC)”



Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı

“Theoretical Maximum Residue Contribution (TMRC)”

(Teorik maksimum günlük alım / Theoretical Maximum Daily Intake)





Amerika'da devam etmekte olan "Pestisit Veri Programı" dahilinde yapılan gıdalardaki kalıntı tayinleri, kalıntı ihtimalinin en yüksek olduğu, farklı coğrafyalardan alınan tarım ürünlerinde yapılır.

Bu bölgeler

- Uygulamaların en yüksek düzeyde yapıldığı bölgeler
- Uygulamaların en sık yapıldığı bölgeler
- Uygulama ve ürünün toplanması arasında geçen sürenin en kısa olduğu bölgeler

arasından seçilir.

Böylece analiz için toplanan tarım ürünlerinde olabilecek maksimum kalıntı olması amaçlanır.

EPA; bu çalışmalarda her bir tarım ürünü için elde edilmiş olan kalıntı miktarının biraz üzerini o tarım ürünü için kabul edilebilir kalıntı miktarı (tolerans) olarak kabul eder.

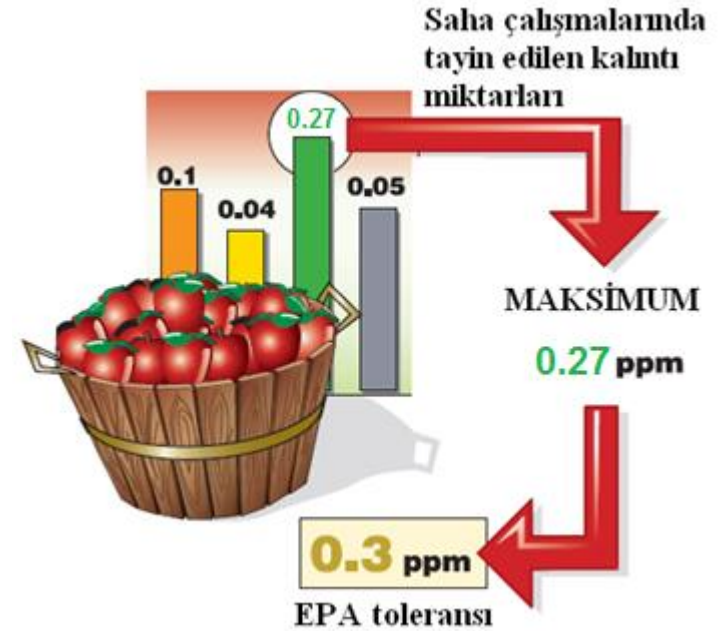
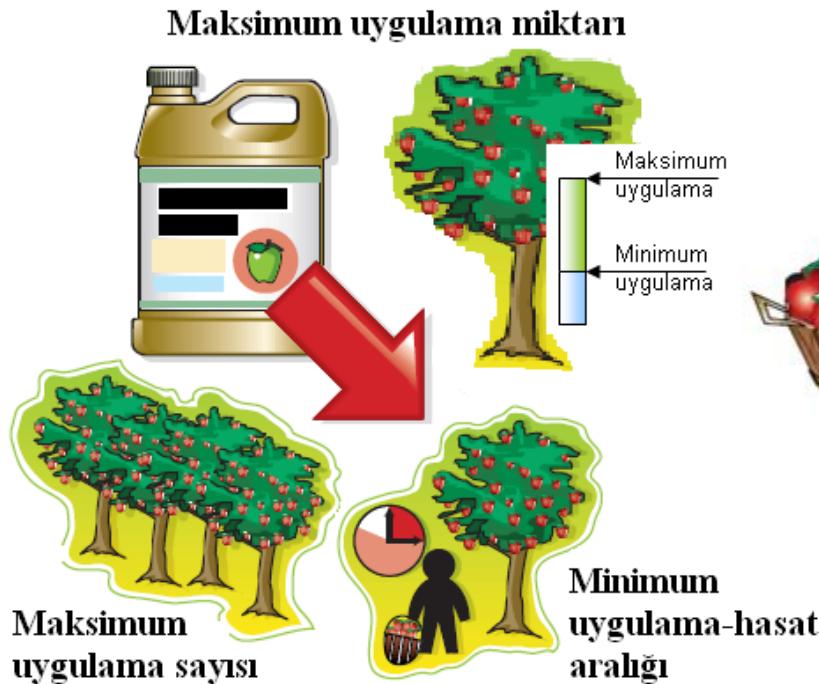
Mahsullerdeki kalıntı toleransı*(Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı)*

16 farklı alandan alınmış elma örneklerindeki "X" insektisitine ait "ppm" cinsinden kalıntı toleransı.

Örnekler	Elmalar
1	0.27
2	0.24
3	0.21
4	0.19
5	0.18
6	0.14
7	0.13
8	0.13
9	0.11
10	0.09
11	0.09
12	0.08
13	0.07
14	0.06
15	0.04
16	0.04
Ortalama	0.13

Tespit edilen en yüksek kalıntı miktarı

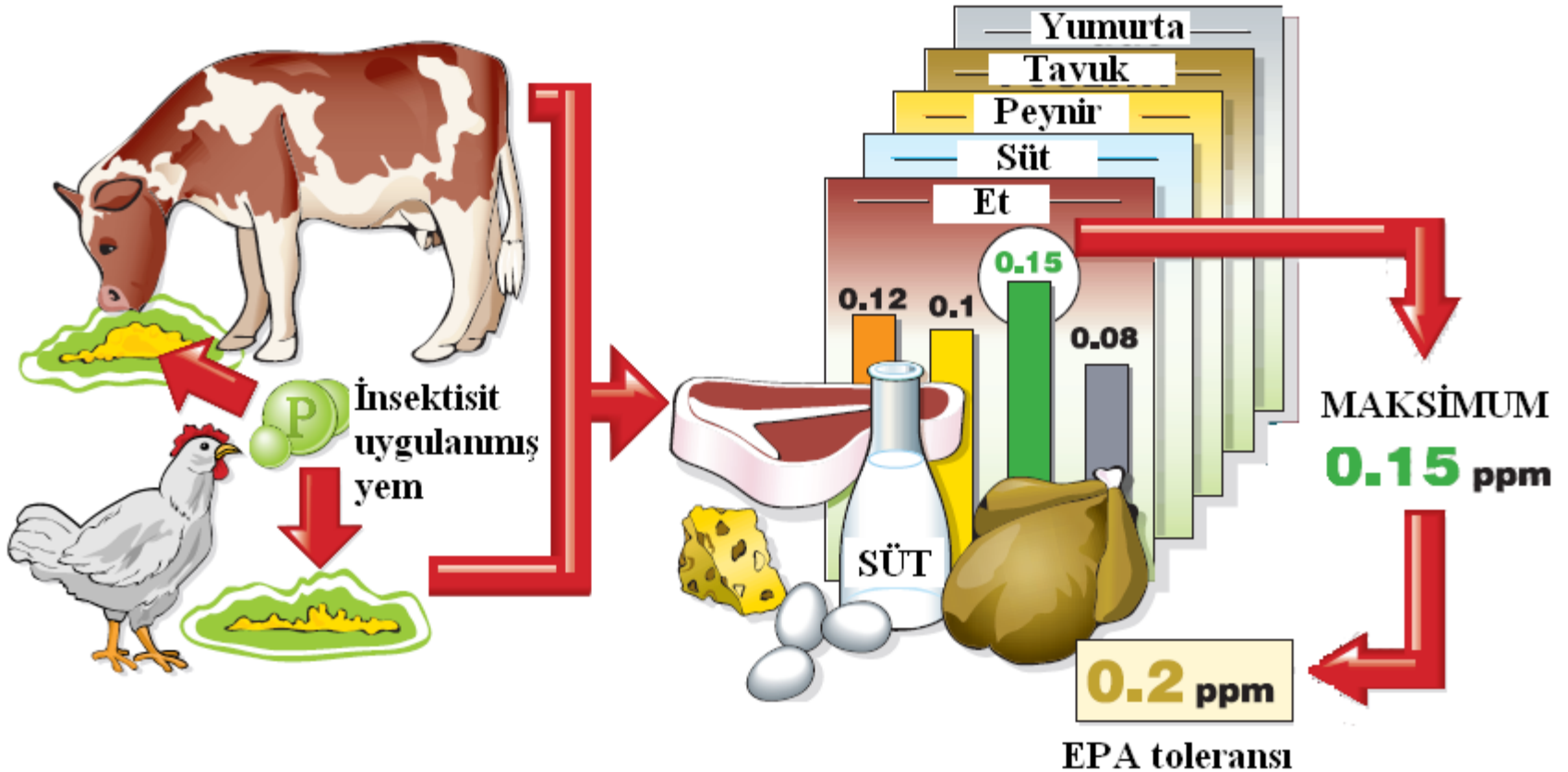
0.3 ppm
EPA'nın kabul ettiği kalıntı miktarı



Hayvansal ürünlerdeki kalıntı toleransı

(Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı)

Tavuklar ve geviş getiren hayvanlar (keçi, sığır vb.) çeşitli miktarlarda insektisit içeren yemlerle 28 gün boyunca beslendikten sonra ürünlerdeki insektisit miktarları tayin edilir.



Risk değerlendirmesi nasıl yapılır?









Maruz kalmanın değerlendirilmesi

Risk karakterizasyonu

Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı (Teorik maksimum günlük alım / Theoretical Maximum Daily Intake)
Theoretical Maximum Residue Contribution (TMRC)



Tahmini günlük
maruz kalma

GIDA (g/kg/gün)	TÖLERANS	TMRC
Elma 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Et 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Havuç 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Tavuk 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Soğan 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Portakal 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Patates 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Domates 	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün



TMRC cinsinden toplam μg pestisit / kg / gün



Öngörülen Kalıntı Katkısı

“Anticipated Residue Contribution (ARC)”

(Tahmini Günlük Alım / Estimated Daily Intake)





ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Eczacılık Fakültesi,
F. Toksikoloji Anabilim Dalı

Risk değerlendirmesi nasıl yapılır?

Maruz kalmanın değerlendirilmesi

Risk karakterizasyonu



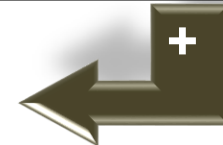
Öngörülen Kalıntı Katkısı (Tahmini Günlük Alım / Estimated Daily Intake)
Anticipated Residue Contribution (ARC)



Tahmini günlük
maruz kalma

GIDA (g/kg/gün)	Öngörülen Kalıntı	TMRC
Elma	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Et	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Havuç	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Tavuk	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Soğan	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Portakal	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Patates	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün
Domates	x μg pestisit / g tüketilen gıda	= μg pestisit / kg / gün

ARC cinsinden toplam μg pestisit / kg / gün





Gıdalardaki kalıntı miktarlarını ve buna bağlı olarak insanlarda oluşabilecek maruziyet seviyelerini tespit edeceğimiz "X" insektisitinin kronik toksisite çalışmalarından elde edilen **NOAEL** değeri **1 mg/kg/gün** dür.

$$\text{MOE} = \frac{\text{NOAEL / BMDL (mg/kg/gün)}}{\text{Tahmini maruziyet (mg/kg/gün)}}$$

MOE > 100



GÜVENLİ

Amerika'daki TMRC (Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı) ve ARC (Öngörülen Kalıntı Katkısı) bazında beslenme yoluyla kronik pestisit maruziyeti

$$\text{MOE} = \frac{1 \text{ mg/kg/gün}}{\text{TMRC yada ARC (mg/kg/gün)}}$$

MOE > 100



GÜVENLİ

	TMRC cinsinden maruziyet (mg/kg/gün)	ARC cinsinden maruziyet (mg/kg/gün)
ABD Populasyonu (ilkbahar)	0,005408	0,000152
ABD Populasyonu (yaz)	0,005299	0,000150
ABD Populasyonu (sonbahar)	0,005122	0,000146
ABD Populasyonu (kış)	0,005544	0,000157
Çocuklar (1-6 yaş)	0.015889	0.000418
Çocuklar (7-12 yaş)	0.008507	0.000239

Amerika'daki TMRC (Teorik Maksimum Kalıntı Katkısı) ve ARC (Öngörülen Kalıntı Katkısı) bazında beslenme yoluyla kronik pestisit maruziyeti

$$\text{MOE} = \frac{1 \text{ mg/kg/gün}}{\text{TMRC yada ARC (mg/kg/gün)}}$$

MOE > 100

**GÜVENLİ**

	TMRC cinsinden maruziyet (mg/kg/gün)	TMRC sonuçlarına göre MOE	ARC cinsinden maruziyet (mg/kg/gün)	ARC sonuçlarına göre MOE
ABD Populasyonu (ilkbahar)	0,005408	184.91	0,000152	6578.95
ABD Populasyonu (yaz)	0,005299	188.71	0,000150	6666.66
ABD Populasyonu (sonbahar)	0,005122	195.24	0,000146	6849.32
ABD Populasyonu (kış)	0,005544	180.38	0,000157	6369.43
Çocuklar (1-6 yaş)	0.015889	62.94	0.000418	2392.34
Çocuklar (7-12 yaş)	0.008507	117.55	0.000239	4184.10

