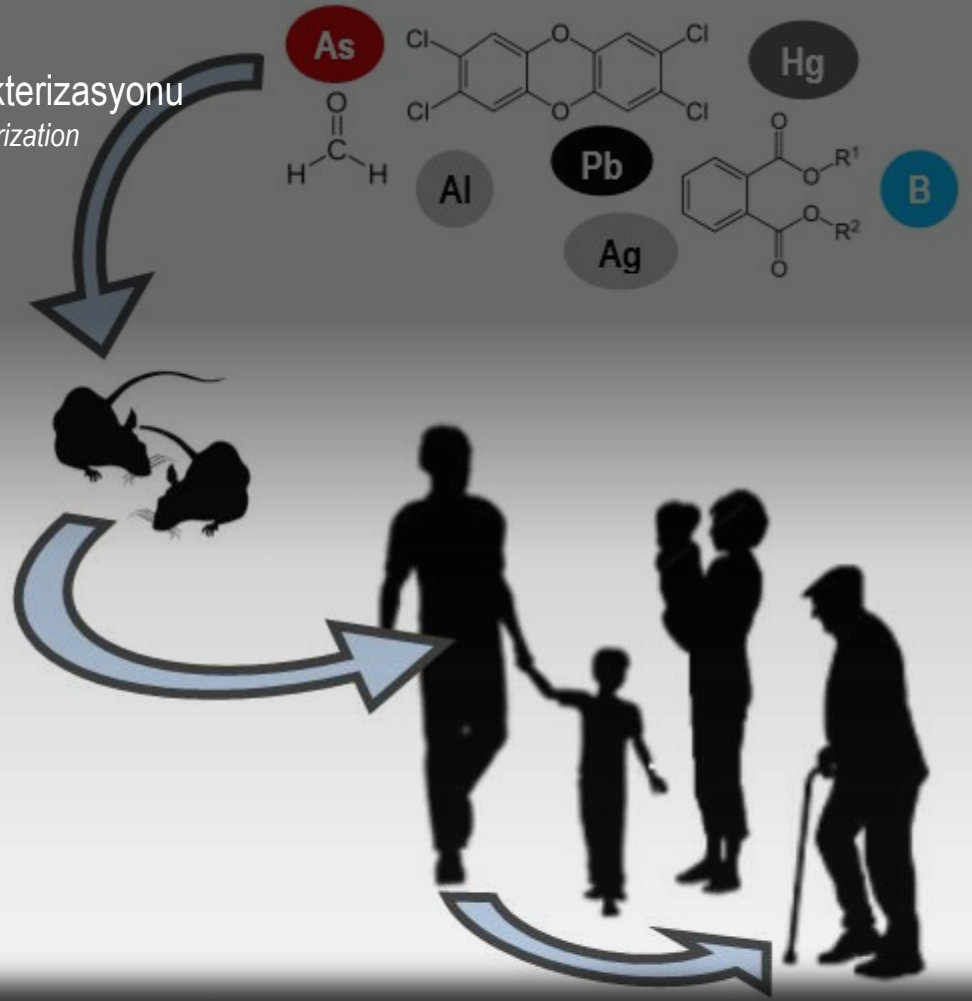


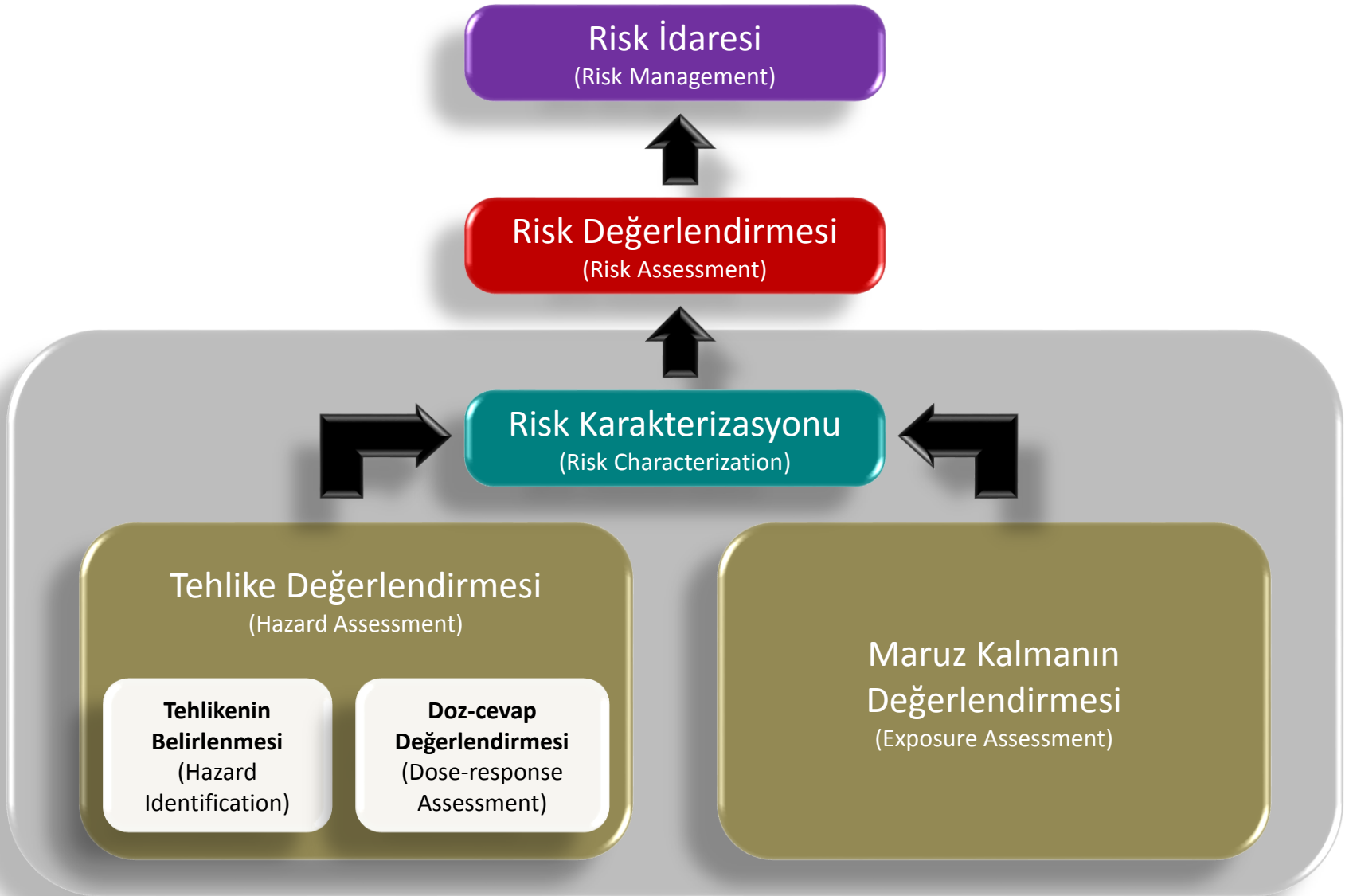
# TOKSİKOLOJİ

Risk Karakterizasyonu  
*Risk characterization*



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





## Risk değerlendirme *(Risk assessment)*

Kimyasal yada fiziksel bir etkenin varlığına yada kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan riskin tanımlanmasıdır.

## Kantitatif risk değerlendirme *(Quantitative risk assessment)*

İnsanların maruz kaldığı seviyelerde bir etkenin oluşma olasılığı nedir?

## Non-kantitatif risk değerlendirme *(Non-quantitative risk assessment)*

Fark edilebilir bir sağlık riski olmadan hangi seviyedeki kimyasal madde maruziyetine izin verilebilir?

## RİSK DEĞERLENDİRMESİ METODLARI

Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler  
(No threshold)

Kantitatif  
risk değerlendirme

Düşük doz ekstrapolasyonu  
(Low-dose extrapolation)

Maruz kalınan miktara karşılık gelen  
rakamsal risk

Eşik değeri olan kimyasal maddeler  
(Threshold)

Non kantitatif  
risk değerlendirme

NOAEL ve belirsizlik faktörleri

Fark edilebilir etkiler oluşturmayan  
miktar (RfD / ADI).

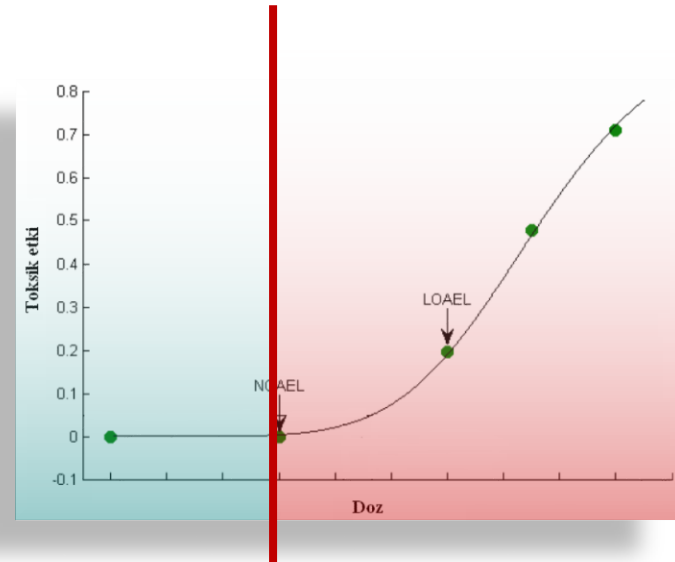
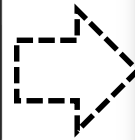
## RİSK DEĞERLENDİRMESİ METODLARI

Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler  
(No threshold)

Eşik değeri olan kimyasal maddeler  
(Threshold)

Eşik değeri olmayan kanserojenler  
(Non threshold)  
Genotoksik Kanserijenler

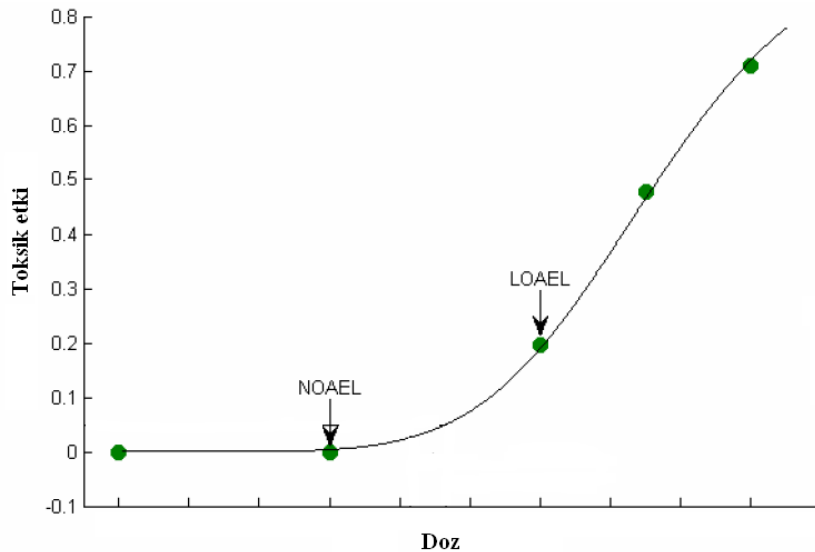
Eşik değeri olan kanserojenler  
(Threshold)  
Genotoksik olmayan yada doğrudan  
genotoksik olmayan Kanserijenler



## Eşik değeri olan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi

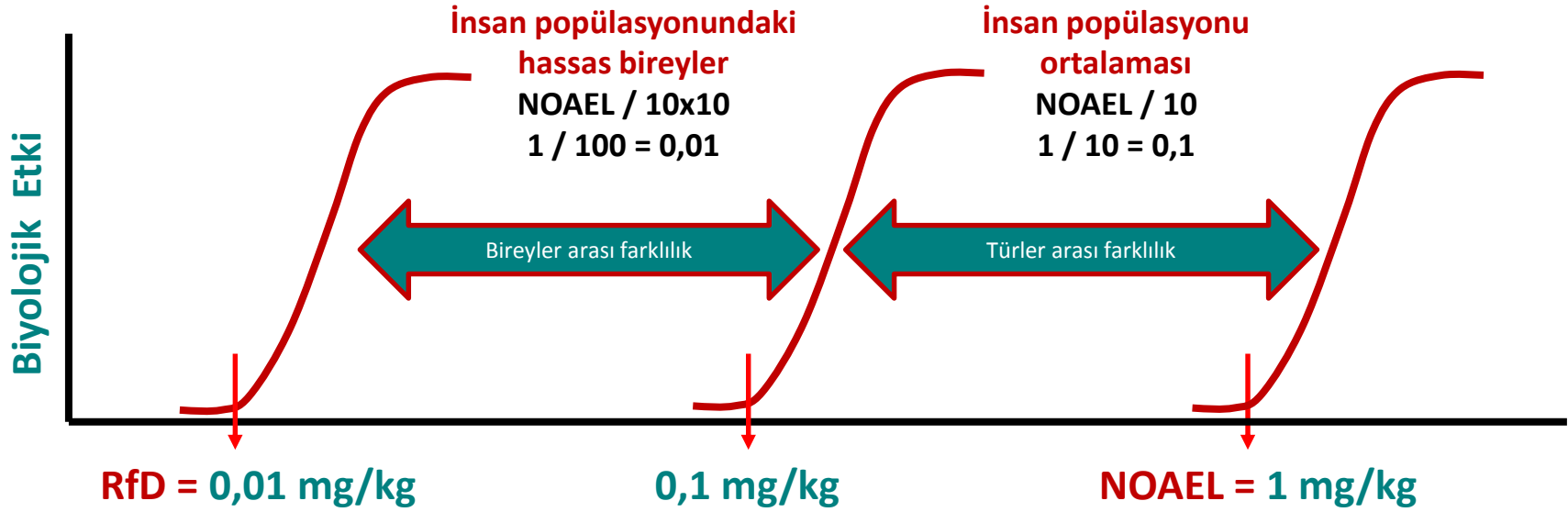
## Non kantitatif risk değerlendirmesi

Bu uygulamada eşik değer (Point of departure, POD) örneğin NOAEL güvenlik faktörlerine bölünür. Böylece fark edilebilir bir zararlı etki ortaya çıkmadan günlük olarak hayat boyu alınabilecek miktar belirlenmiş olur (ADI).



$$\text{RfD} / \text{ADI} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{Belirsizlik faktörü}}$$

$$\text{NOAEL} = 1 \text{ mg/kg-bw/day}$$



**Belirsizlik Faktörleri (Uncertainty Factors );**

10 : Türler arası farklılık nedeni ile.

10 : Bireyler arasındaki farklılıklar nedeni ile.

$$\text{RfD} / \text{ADI} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{Belirsizlik Faktörü}} = \frac{1}{10 \times 10}$$

$$\text{RfD} / \text{ADI} = 0,01 \text{ mg/kg/gün}$$



X 10



Türler arası farklılık



X 10

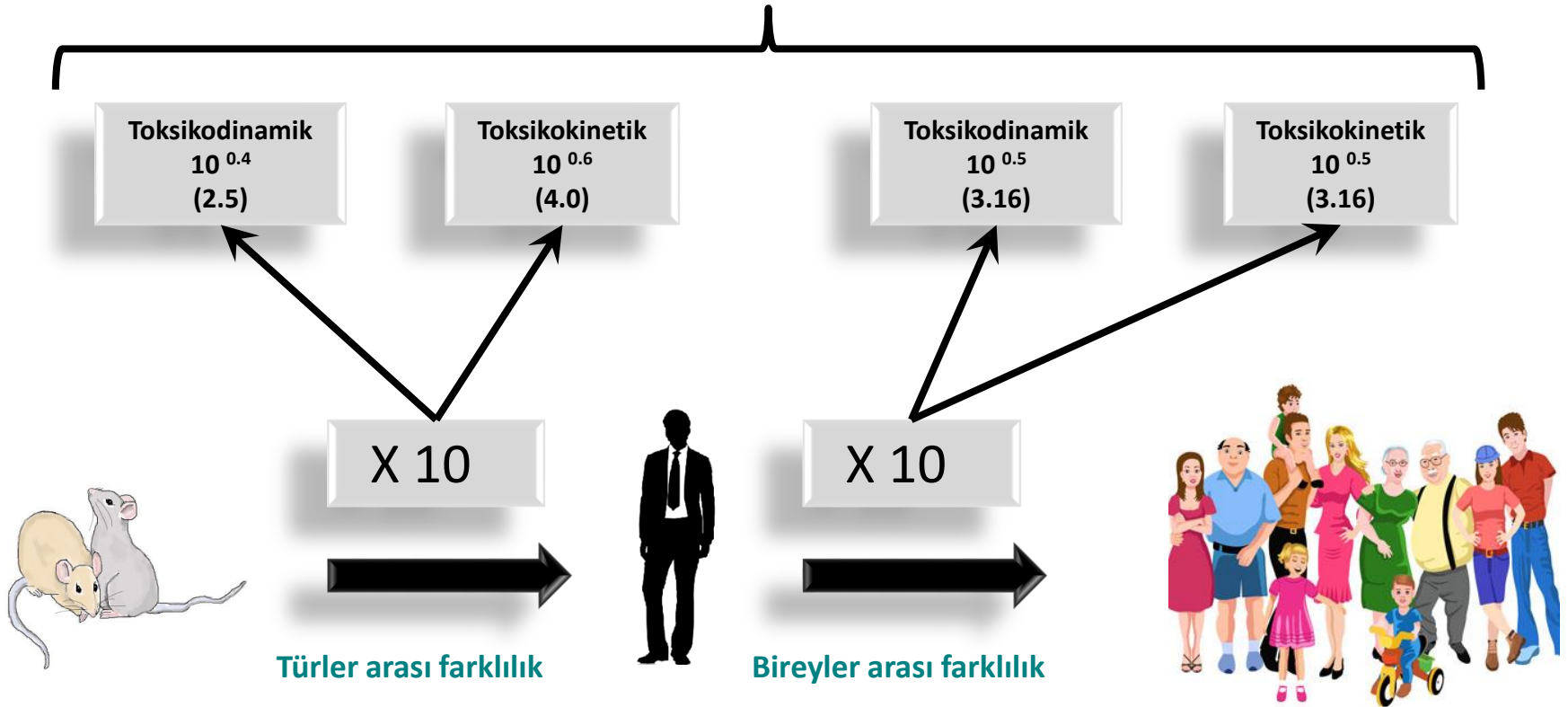


Bireyler arası farklılık





“100” varsayılan belirsizlik faktörü



## Uygulanan Belirsizlik Yada Güvenlik Faktörleri

- Türler arası farklılıklar, x10
- Bireyler arası farklılıklar, x10
- NOAEL subkronik toksisite testlerinde belirlenmiş ise, x10
- Değerlendirmede NOAEL yerine LOAEL kullanıldıysa, x10
- Uygulanan test prosedürleri tatmin edici kalitede değilse uygun ilave faktörler uygulanabilir.



## Eşik değeri olan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi

## Non kantitatif risk değerlendirmesi

### Belirsizlik Faktörleri (Uncertainty Factors );

10 : Türler arası farklılık nedeni ile.

10 : Bireyler arasındaki farklılıklar nedeni ile.

$$\text{RfD} / \text{ADI} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{Belirsizlik Faktörü}} = \frac{1}{10 \times 10}$$

$$\text{RfD} / \text{ADI} = 0,01 \text{ mg/kg/gün}$$

## Eşik değeri olan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi

## Kantitatif risk değerlendirmesi

Margin of Safety (MOS)  
Margin of Exposure (MOE)

$$\text{MOS} / \text{MOE} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg/gün)}}{\text{Maruz kalınan miktar (mg/kg/gün)}}$$

**MOS / MOE > 100      Güvenli**

**MOS / MOE < 100      Güvenli Değil**

## Eşik değeri olan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi

## Kantitatif risk değerlendirmesi

**Hazard Quotient (HQ), Hazard Index (HI):** Kanser dışındaki sağlık sorunları ile ilgili tehlikenin (hazard) ifade edilmesinde başvurulan kantitatif değerlendirme şekillerinden biridir (*özellikle birden çok kimyasal maddeye aynı anda maruz kalınması durumunda*).

$$\text{Hazard quotient (HQ)} = \frac{\text{Maruz kalınan miktar (mg/kg/gün)}}{\text{Tehlike katsayısı RfD yada RfC (mg/kg/gün)}}$$

$$\text{Hazard index (HI)} = \sum \text{HQs (Tehlike katsayılarının toplamına karşılık gelmektedir.)}$$

Tehlike indeksi

**HI < 1 ;** Önemli bir toksik etki ile sonuçlanması muhtemel değildir.

**HI > 1 ;** Potansiyel toksisitesi ile ilgili endişe oluşturmaktadır.

**Örnek;** Bir içme suyu 0.1 mg/L ‘Kimyasal A’ ve 0.1 mg/L ‘Kimyasal B’ içermektedir. 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinin günde 2 L su içtiği kabul edilirse bu maruz kalma koşulları “kansere dışında” bir sağlık riski oluşturur mu?

Önce günlük alınan miktarlar hesaplanmalıdır (Average Daily Dose, “ADD”).

‘Kimyasal A’ için  $RfC = 0.1 \text{ mg/kg-bw/gün}$ ;

‘Kimyasal B’ için  $RfC = 0.01 \text{ mg/kg-bw/gün}$ ;

$$ADD = \frac{(0.1 \text{ mg/L}) \times (2 \text{ L/gün})}{70 \text{ kg}} = 0.0029$$

$$ADD = \frac{(0.1 \text{ mg/L}) \times (2 \text{ L/gün})}{70 \text{ kg}} = 0.0029$$

$$HQ = \frac{0.0029}{0.1} = 0.029$$

$$HQ = \frac{0.0029}{0.01} = 0.29$$

$$HI = 0.029 + 0.29 = 0.319$$

**$HI < 1$  ; Önemli bir toksik etki ile sonuçlanması muhtemel değildir.**

Eşik değeri olmayan kimyasal maddelerin  
(genotoksik kanserojenler)  
Risk Değerlendirmesi  
nasıl yapılır



Cancer Slope Factor  
yada  
Potency Factor

Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi “genotoksik kanserojenler”

Kantitatif risk değerlendirmesi

**Kanserojen bir kimyasal maddenin dozu ile kanser riski arasındaki ilişkiyi tespit etmek çok zordur. Bu zorluğu ortaya çıkaran başlıca sebepler;**

- Gecikme (Latency) diye tanımlanan kavram nedeni ile kanserojenler için doz-cevap ilişkisini tespit etmek çok zordur.
- Bazı kanserojenler için dozu arttırmak gecikme (Latency) periyodunu kısaltmaktadır. Bu durumda tümörler daha kısa sürede oluşabilirler.
- Bu durumda pozitif bir kanserojenik cevap 2 şekilde değerlendirilebilir;
  - Tümör sayısındaki artış yada tümörlü hayvanlardaki artış ile, yada
  - Tümörün görülme (oluşma) süresindeki azalma.

İkincisi oldukça önemli; Çünkü, tümör gelişimi için gerekli olan süre eğer hayvanın kalan yaşam süresinden uzun ise böyle bir tümörü oluşturabilecek olan dozun hiçbir önemi olmayacaktır.

## Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi “genotoksik kanserojenler”

## Kantitatif risk değerlendirmesi

### Diğer önemli problemler;

- Kanserijenik kimyasal maddelerin risk değerlendirmesi için son derece önemli olan doz-cevap eğrisinin düşük doz bölgesinde deneysel sonuç mevcut değildir.
- Hayvanlarda kronik kanser testleri son derece pahalı olmaları nedeniyle çok nadir durumlarda 3 doz dan fazlası test edilir ve genelde her bir doz grubunda en çok 50 hayvan yer alır. Dolayısıyla bu tip testlerde grup büyüklüğüne bağlı olarak istatistiksel olarak sadece %10 ve üzerindeki tümör cevapları tespit edilebilir.
- Bu durumda risk değerlendirmesi yapanların ilgilendiği % 0.001 yada % 0.0001 ( $10^{-5}$  yada  $10^{-6}$ ) gibi cevaplar bu testlerin hassasiyetinin dışında kalmaktadır (25000 hayvan kullanılmış olsa bile testin hassasiyeti ancak %1 seviyesine ulaşabilir).
- Bu sebeple insanların maruz kaldığı dozlar test edilmemiş olmaktadır.
- Sonuçta; hayvanlarla yapılan kanser testleri genelde 2 yada 3 doz-cevap noktası sağlar ve bu noktalar da her zaman bizim ilgilendiğimiz ve risk değerlendirmesinde kullanabileceğimiz dozların çok çok üzerindedir.



## Kabul edilebilir kanser riski nedir...?

Eşik dozu olmayan kanserojenler için  $1 \times 10^{-6}$  seviyesindeki hayat boyu risk “İhmal edilebilir Risk Seviyesi / Negilible Risk Level (NRL)” olarak kabul edilmektedir (Hayat boyu maruz kalan 1 milyon kişide 1 ekstra kanser vakası).

ÖNCE



130.000

1.000.000



SONRA

130.001

1.000.000



## Kabul edilebilir kanser riski nedir...?

Risk	Hayat boyu risk
Sigara – Kanser – ölüm (günde 1 paket)	1:4
Akciğer kanseri olma riski	1:13 (erkek) – 1:16 (kadın)
Motorlu araç kazalarında ölüm	2:100
Cinayet	1:100
Ev kazaları sonucu ölüm	1:100
Meme kanseri olma riski (Amerika’da)	1:1.000
Evde Radon maruziyeti sonucu kanser – ölüm	3:1.000
Fıstık ezmesindeki aflatoksin e maruziyet – ölüm	6:10.000
Rotavirüs e bağlı diare – ölüm	1:10.000
EPA’nın öngördüğü maksimum kontaminant sınırlarına maruz kalma - ölüm	1:10.000 – 1:10.000.000

<http://www.aihw.gov.au/deaths/life-expectancy/>

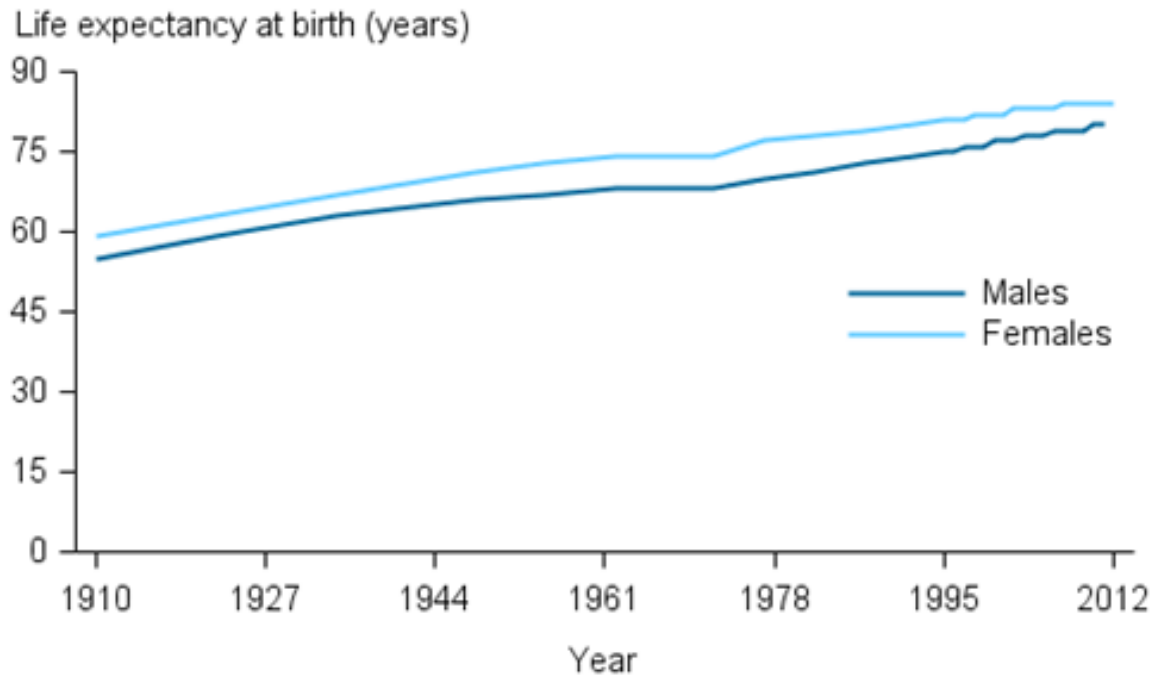


Australian Government  
Australian Institute of  
Health and Welfare

**AIHW** Authoritative information and statistics  
to promote better health and wellbeing

Home About ▾ Subjects ▾ Publications ▾ Data ▾ Committees ▾ Education ▾ Jobs ▾ Media

**Figure 1: Life expectancy (years) at birth by sex, 1901–1910 to 2010–2012**



<http://www.aihw.gov.au/deaths/life-expectancy/>



Australian Government  
Australian Institute of  
Health and Welfare

**AIHW**

Authoritative information and statistics  
to promote better health and wellbeing

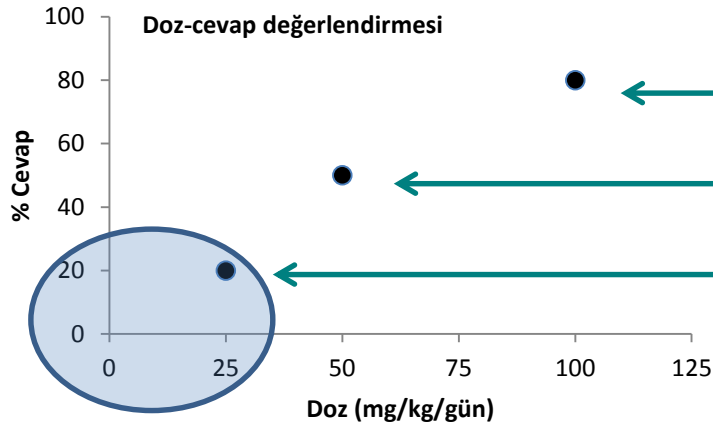
Home About ▾ Subjects ▾ Publications ▾ Data ▾ Committees ▾ Education ▾ Jobs ▾ Media

**Table 2: Life expectancy (years) at birth, top 10 OECD countries by sex, 2011**

Country	Males	Country	Females
Iceland	80.7	Japan	85.9
Switzerland	80.5	France	85.7
Italy	80.1	Spain	85.4
Sweden	79.9	Italy	85.3
Israel	79.9	Switzerland	85.0
<b>Australia</b>	<b>79.7</b>	Korea	84.5
Japan	79.4	<b>Australia</b>	<b>84.2</b>
Spain	79.4	Iceland	84.1
Netherlands	79.4	Portugal	84.0
New Zealand	79.4	Austria	83.9

Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi “genotoksik kanserojenler”

Kantitatif risk değerlendirmesi



Deney hayvanlarında kullanılan dozlar

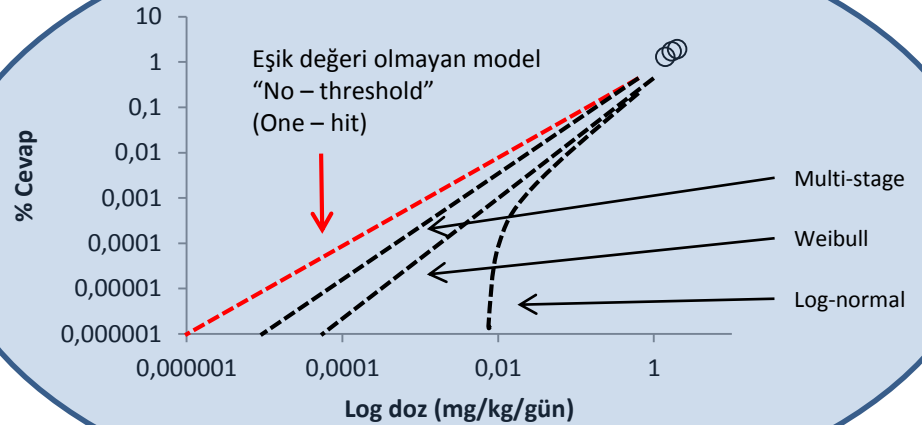
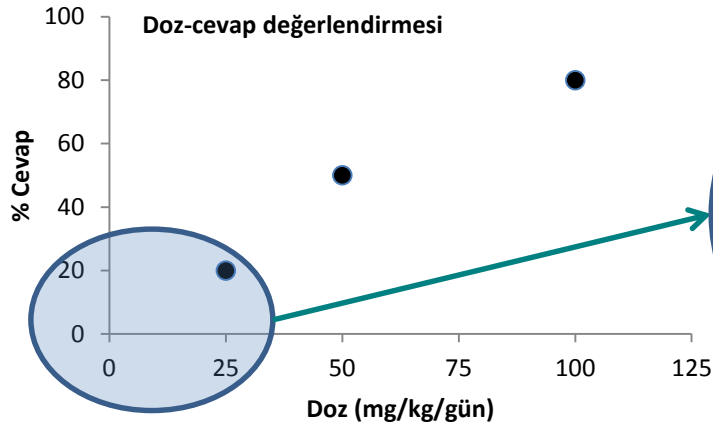
Maksimum tolere edilebilen doz (MTD)

Maksimum tolere edilebilen doz (MTD / 2)

Maksimum tolere edilebilen doz (MTD / 4)

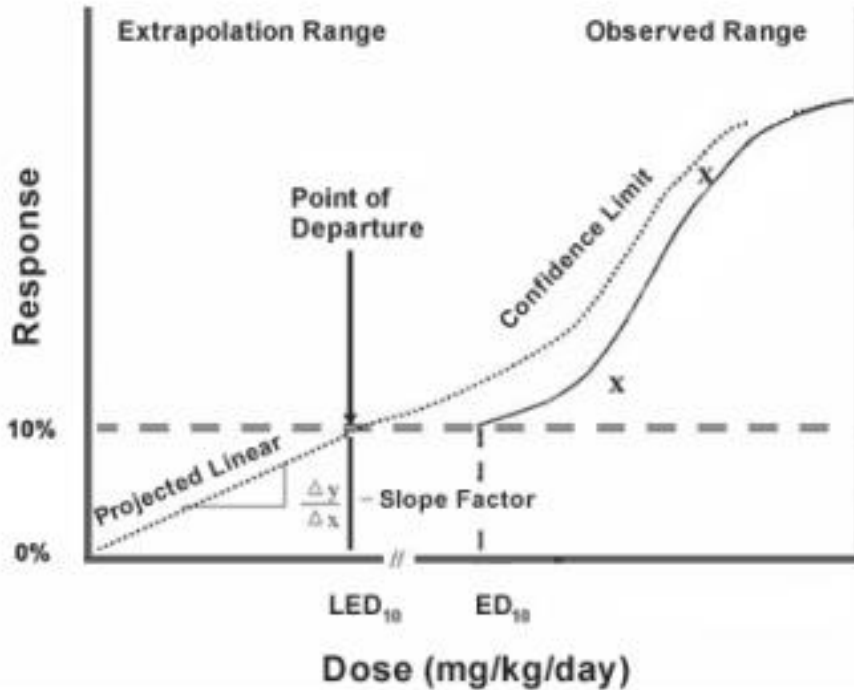
## Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi “genotoksik kanserojenler”

## Kantitatif risk değerlendirmesi



## Eşik değeri olmayan kimyasal maddeler için risk değerlendirmesi “genotoksik kanserojenler”

## Kantitatif risk değerlendirmesi



**ED<sub>10</sub>**

Kontrolle göre %10 ekstra riske karşılık gelen doz.

**LED<sub>10</sub>**

Kontrolle göre %10 ekstra riske karşılık gelen dozun %95 alt güvenlik sınırı.

**Cancer slope factor**

Hayat boyu ve hergün maruz kalınan kanserojenik bir kimyasal maddenin dozu ile kanser olma riskindeki % artış.

## Cancer Slope Factor

**Kanser riski tahminlerinin oluşturulması;** Hayat boyu kanser riskini hesaplamak nispeten kolaydır. Çünkü USEPA ve pek çok bilimsel kuruluş kanser riskinin en konservatif model olan eşik değeri içermeyen LMS model ile tespit edilmesini gerektiğini savunmaktadırlar. Buna göre;

$$R = D \times CSF \quad \text{yada} \quad R = LADD \times CSF$$

**R =** risk

**LADD =** hayat boyu (70 yıl) ortalama günlük doz olarak ifade edilir (Lifetime Average Daily Dose, mg/kg/gün)

**CSF =** Cancer slope factor (kansere eğim faktörü), bazı yayınlarda “Potency Factor (PF)” yada “Slope Factor” de denir. Doz ünitesi başına kanser riskini temsil eder (mg/kg/gün).

**Örnek:** Kanserojenik bir kimyasal maddeye gıda yolu ile günde 0.07 mg/kg/gün dozunda 30 yıl maruz kalınırsa risk nekadardır? Kimyasal madde için  $CSF = 0.001 \text{ (mg/kg/gün)}^{-1}$  olarak belirlenmiştir.

$$LADD = (0.07 \text{ mg/kg/gün} \times 30 \text{ yıl}) / 70 \text{ yıl} = 0.03 \text{ mg/kg/gün}$$

$$R = LADD \times CSF \quad R = 0.03 \times 0.001 = 0.00003 \text{ (} 3.0 \times 10^{-5} \text{)}$$

Bu örnekte matematiksel olarak bu maruziyetin kanser oluşturma olasılığı 3/100.000 dir.



## Cancer Slope Factor

içme sularından kaynaklanan kimyasal maddelere Kronik günlük alımın hesaplanması (**Chronic Daily Intake, CDI, mg/kg/gün**)

$$CDI = \frac{C \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

C = Sudaki kimyasal konsantrasyonu, mg/L

IR = Alınan miktar, genelde 2 L/gün  
(Ingestion Rate)

EF = Maruz kalma sıklığı, günler/yıl  
(Exposure Frequency)

ED = Maruz kalma süresi. Bir yetişkin için standart maruz kalma süresi, 30 yıl (yaşam boyu maruziyet için 70 yıl kullanılır (Exposure Duration)

BW = vücut ağırlığı (kg), genelde 70 kg

AT = Ortalama maruz kalma süresi  
(Average Time)

**Örnek;** Bir içme suyu 0.1 mg/L kloroform içermektedir. 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinin bu suyu 5 yıl boyunca günde günde 2 L içtiği kabul edilirse kanser riski nedir (kloroform için CSF =  $6.1 \times 10^{-3}$ )?

## Cancer Slope Factor

İçme sularından kaynaklanan kimyasal maddelere Kronik günlük alımın hesaplanması (**Chronic Daily Intake, CDI, mg/kg/gün**)

$$CDI = \frac{C \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

$$C = 0.1 \text{ mg/L}$$

$$IR = 2 \text{ L/gün}$$

$$EF = 365 \text{ gün/yıl}$$

$$ED = 5 \text{ yıl.}$$

$$BW = 70 \text{ kg}$$

$$AT = 365 \text{ gün} \times 70 \text{ yıl} = 25550 \text{ gün}$$

Risk milyonda birden ( $10^{-6}$ ) büyük



**Örnek;** Bir içme suyu 0.1 mg/L kloroform içermektedir. 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinin bu suyu 5 yıl boyunca günde günde 2 L içtiği kabul edilirse kanser riski nedir (kloroform için CSF =  $6.1 \times 10^{-3}$ )?

$$CDI = \frac{0.1 \times 2 \times 365 \times 5}{70 \times 365 \times 70}$$

$$CDI = 2,04 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/gün}$$

$$\text{Risk} = CDI \times CSF$$

$$\text{Risk} = 2,04 \times 10^{-4} \times 6.1 \times 10^{-3}$$

$$\text{Risk} = 1.24 \times 10^{-6}$$

## Cancer Slope Factor

**1/1.000.000 yada  $10^{-6}$  kanser riski ne demektir;**

İlgili kimyasal maddeye maruz kalan popülasyondan rastgele bir birey seçildiğinde o bireyin o kimyasal madde maruziyetine bağlı olarak kanser olma ihtimali milyonda birden büyük değildir.

**Örnek;** “X pestisiti” için hesaplanan LADD = 0.002 mg/kg-bw/gün, CSF = 17 (mg/kg-bw/gün) olsun. Bu maruziyete bağlı olarak oluşacak kanser riski nedir?

$$R = LADD \times CSF$$

$$R = 0.002 \times 17$$

$$R = 0.034$$

$$R = 1/29$$

Yani bu kimyasal maddeye hayatı boyunca ortalama günde 0.002 mg/kg-bw/gün dozunda maruz kalan 29 kişiden biri kanser olabilir. Bu kabul edilemeyecek kadar yüksek bir ihtimaldir. ‘X pestisitinin’ in CSF’ü değiştirilemeyeceğine göre, bu durumda günde maruz kalınan miktar azaltılmalıdır.

$$LADD = R / CSF$$

$$LADD = 0.000001 / 17$$

$$LADD = 0.00000006 \text{ mg/kg-bw/gün}$$

‘X pestisiti için’ için LADD =  $6 \times 10^{-8}$  mg/kg-bw/gün olursa hayat boyu maruziyetde kanser riski milyonda biri geçmeyecektir. Bu durumda gıdalardaki ‘X pestisiti’ kalıntısı azaltılmalı ve bu konsantrasyonun altına çekilmelidir (Risk Management).

JECFA ve EFSA genotoksik kanserojenlerin değerlendirmesinde MOE yaklaşımının kullanılabilirliğini vurguluyor. Ancak doz tanımlayıcısı olarak NOAEL yerine BMDL<sub>10</sub>'un kullanılmasını öneriyor.

BMDL<sub>10</sub> = %10 tümör insidansına karşılık gelen Benchmark Dozunun (BMD<sub>10</sub>) %95 güven aralığının alt sınırı.

$$\text{MOE} = \frac{\text{BMDL}_{10} \text{ (mg/kg/gün)}}{\text{Maruz kalınan miktar (mg/kg/gün)}}$$

**MOE > 10000** **EFSA:** sağlık riski yaratma ihtimalinin çok düşük olduğunu ve maruziyetin daha da azaltılmasının gerekli olmadığını vurguluyor.