

**“Fear of danger is ten thousand times
more terrifying than danger itself.”**

Daniel Defoe (1660-1731)



ΧΗΜΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ

Ελένη Σαζακλή

Επίκ. Καθηγήτρια

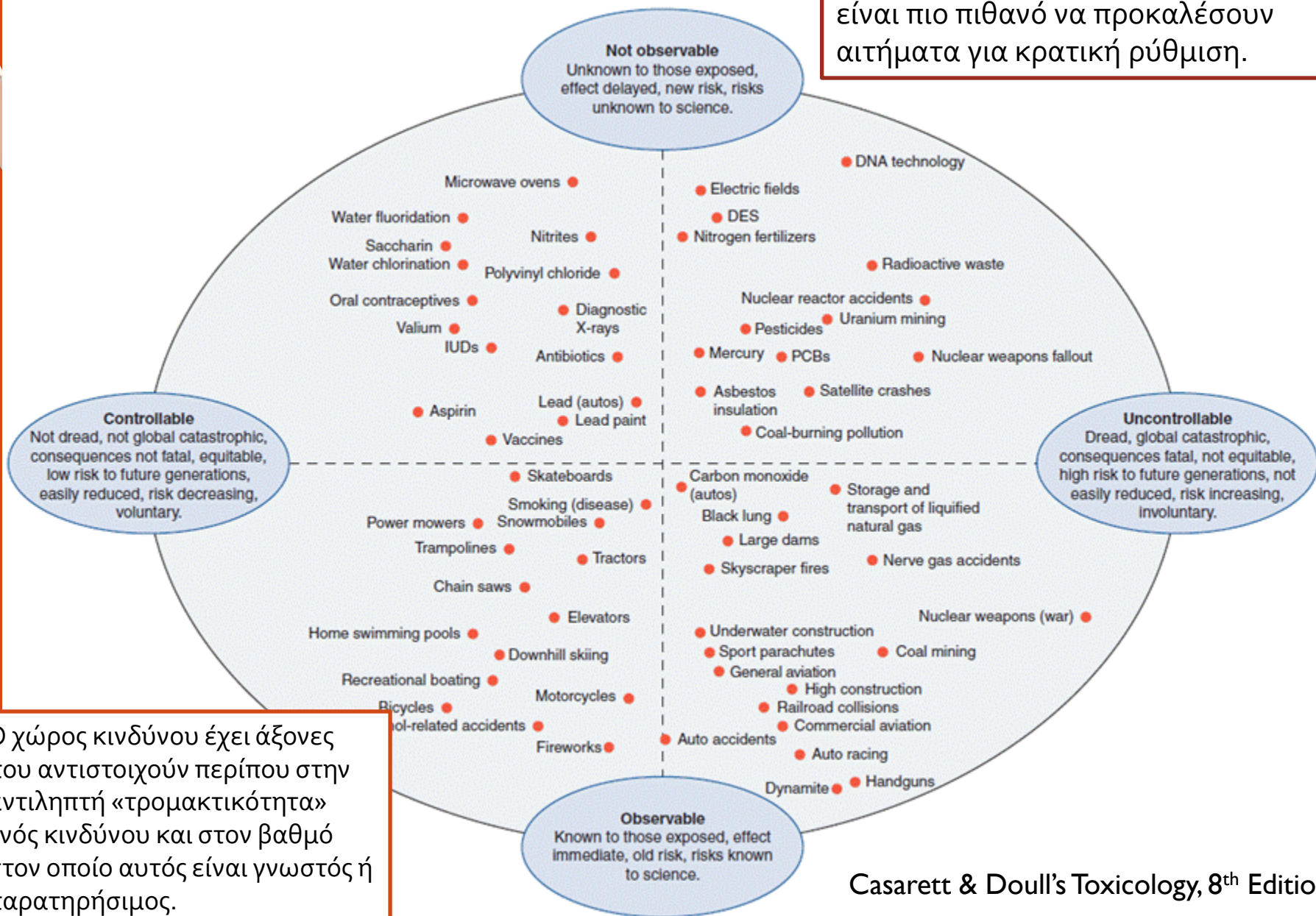
Υγιεινής – Περιβαλλοντικής Υγιεινής

Κίνδυνος: αντιλήψεις

- Οι εμπειρογνώμονες και το κοινό συχνά διαφωνούν σχετικά με τον κίνδυνο.
- Οι άνθρωποι θα αποδεχθούν κινδύνους 1.000 φορές μεγαλύτερους αν είναι σε εθελοντική βάση (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου) από ό,τι αν είναι σε ακούσια βάση (π.χ. μια πυρηνική καταστροφή) [Starr 1969].

«Χώρος κινδύνου»

Οι κίνδυνοι που βρίσκονται στο άνω δεξιό τεταρτημόριο αυτού του χώρου είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν αιτήματα για κρατική ρύθμιση.



Ο χώρος κινδύνου έχει άξονες που αντιστοιχούν περίπου στην αντιληπτή «τρομακτικότητα» ενός κινδύνου και στον βαθμό στον οποίο αυτός είναι γνωστός ή παρατηρήσιμος.

Ορισμοί

- **Κίνδυνος (hazard):** το αντικείμενο (στην περίπτωση μας, χημική ουσία) που έχει τη δυνατότητα πρόκλησης ανεπιθύμητων δυσμενών συνεπειών.
- **Επικινδυνότητα (risk):** η πιθανότητα δυσμενούς επίδρασης λόγω κάποιας επικίνδυνης κατάστασης.

Επικινδυνότητα (Risk) = [Πιθανότητα συμβαντος] x [Σοβαρότητα συμβαντος]

$$\text{Επικινδυνότητα (Risk)} = \frac{\text{Κίνδυνος}}{\text{Προληπτικά μετρα}}$$

Ανάλυση Επικινδυνότητας

Η ανάλυση της επικινδυνότητας (Risk Analysis) με την ευρεία έννοια συμπεριλαμβάνει:

- **την εκτίμηση της επικινδυνότητας,**
- **το χαρακτηρισμό της επικινδυνότητας,**
- την κοινοποίηση της επικινδυνότητας,
- τη διαχείριση της επικινδυνότητας,
- τη πολιτική που σχετίζεται με την επικινδυνότητα.

Εκτίμηση & Χαρακτηρισμός Επικινδυνότητας

- **Εκτίμηση της επικινδυνότητας (Risk assessment)**

Επιστημονική αξιολόγηση της πιθανότητας ζημιάς (βλάβης) που απορρέει από την έκθεση σε τοξικές ουσίες (EPA)

- **Χαρακτηρισμός της επικινδυνότητας (Risk characterization)**

Περιγραφή της φύσης και του μεγέθους του κινδύνου για την υγεία που συνδυάζει τον προσδιορισμό και τη περιγραφή της τοξικής ουσίας με τα αποτελέσματα εκτίμησης της έκθεσης και περιγράφει την αβεβαιότητα που συνδέεται με κάθε βήμα.

Στάδια εκτίμησης επικινδυνότητας

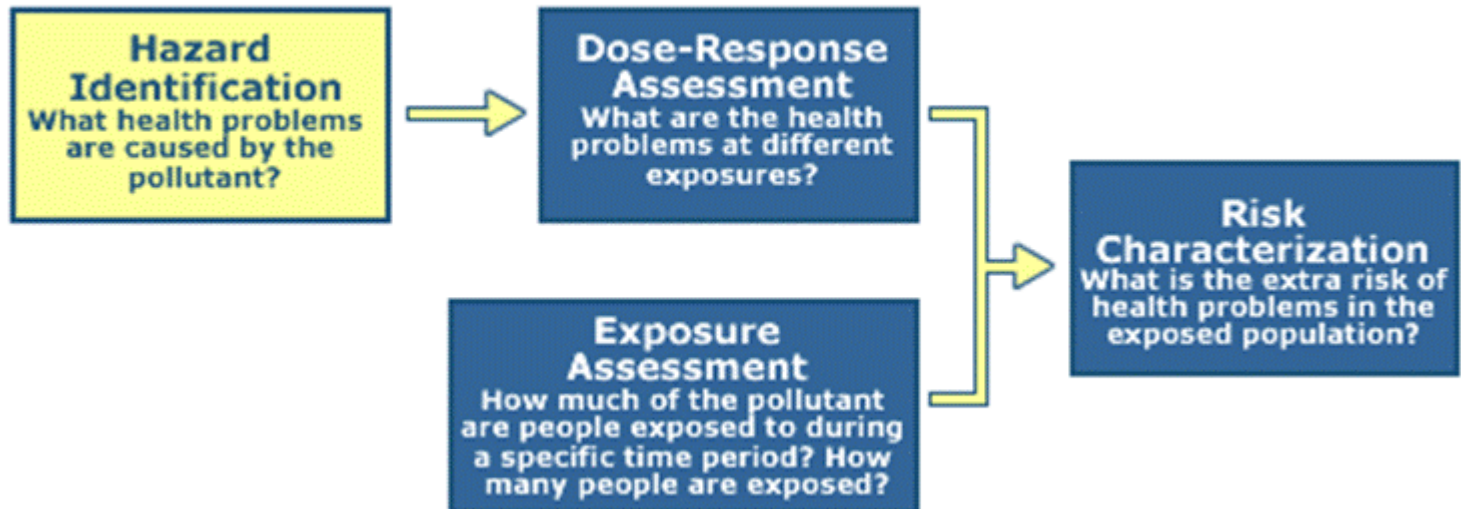
I) Προσδιορισμός κινδύνου

II) Εκτίμηση δόσης- απόκρισης

III) Εκτίμηση έκθεσης

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

The 4 Step Risk Assessment Process



I) Προσδιορισμός κινδύνου

- Ο προσδιορισμός κινδύνου περιλαμβάνει
 1. **συλλογή και αξιολόγηση των τοξικολογικών δεδομένων** για βλάβες ή ασθένειες στην υγεία που προκαλεί μια χημική ουσία,
 2. **συνθήκες έκθεσης** υπό τις οποίες προκαλείται η βλάβη ή η ασθένεια.
- Οι χημικές ουσίες που επιλέχθηκαν για την μελέτη ορίζονται ως “χημικά δυνητικού ενδιαφέροντος”.



Στάδια εκτίμησης επικινδυνότητας

I) Προσδιορισμός κινδύνου

II) Εκτίμηση δόσης- απόκρισης

III) Εκτίμηση έκθεσης

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

II) Εκτίμηση Δόσης - Απόκρισης

*“All substances are poisons; there is none which is not a poison. The **right dose differentiates a poison and a remedy**”.*

Paracelsus, 1538

Λήψη ασπιρίνης για πονοκέφαλο:

- ένα «γλείψιμο» ενός χαπιού δεν θα έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα
- Δύο χάπια θα ανακουφίσουν τον πόνο
- Ολόκληρο το κουτί θα προκαλέσει δηλητηρίαση

II) Εκτίμηση Δόσης - Απόκρισης

- Η αξιολόγηση της Δόσης – Απόκρισης περιγράφει τη ποσοτική σχέση μεταξύ του βαθμού της έκθεσης σε μία χημική ουσία και τη σοβαρότητα της βλάβης ή της ασθένειας.
- Η περιγραφή είναι διαφορετική για τις καρκινογόνες και για τις μη καρκινογόνες ουσίες.

A) Μη-Καρκινογόνες Συνέπειες

- Ο υπολογισμός των επιτρεπτών επιπέδων χρόνιας έκθεσης βασίζεται στην

Επιτρεπτή Ημερήσια Πρόσληψη (TDI, ADI, RfD)

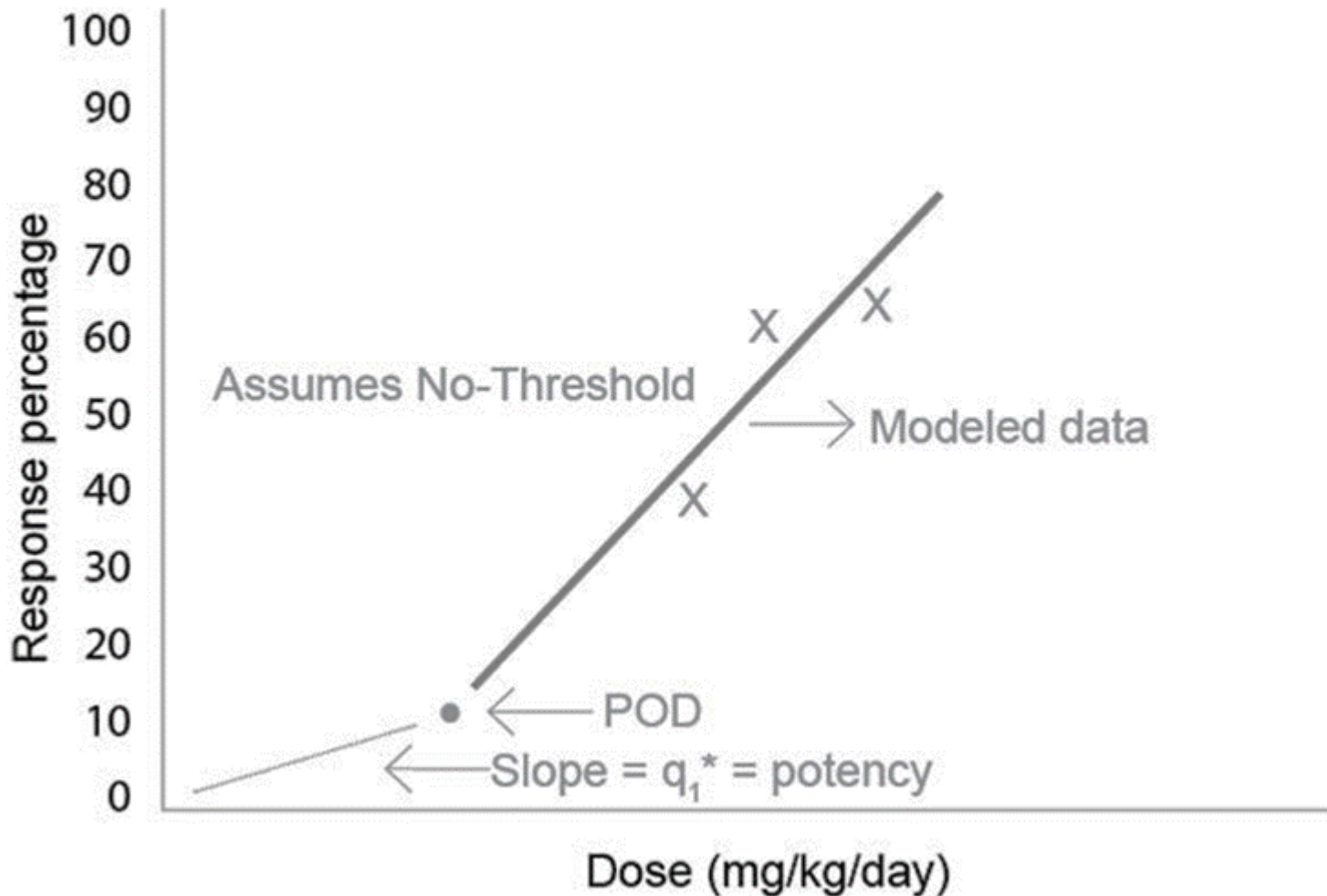
- Η Επιτρεπτή Ημερήσια Πρόσληψη προσδιορίζεται εφαρμόζοντας παράγοντες ασφαλείας επί της υψηλότερης δόσης, για την οποία έχει δειχθεί ότι **δεν είναι τοξική** στον άνθρωπο ή στα ζώα μέσα από χρόνιες μελέτες.

B) Καρκινογόνες Συνέπειες

- Χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα για να εφαρμόσουν δεδομένα που έχουν προκύψει από μελέτες υψηλών δόσεων, που χρησιμοποιούνται σε πειράματα ζώων, στις χαμηλές δόσεις που συνήθως εκτίθενται οι άνθρωποι σε χρόνια βάση.

B) Καρκινογόνες Συνέπειες

Dose Response Relationship, Carcinogens



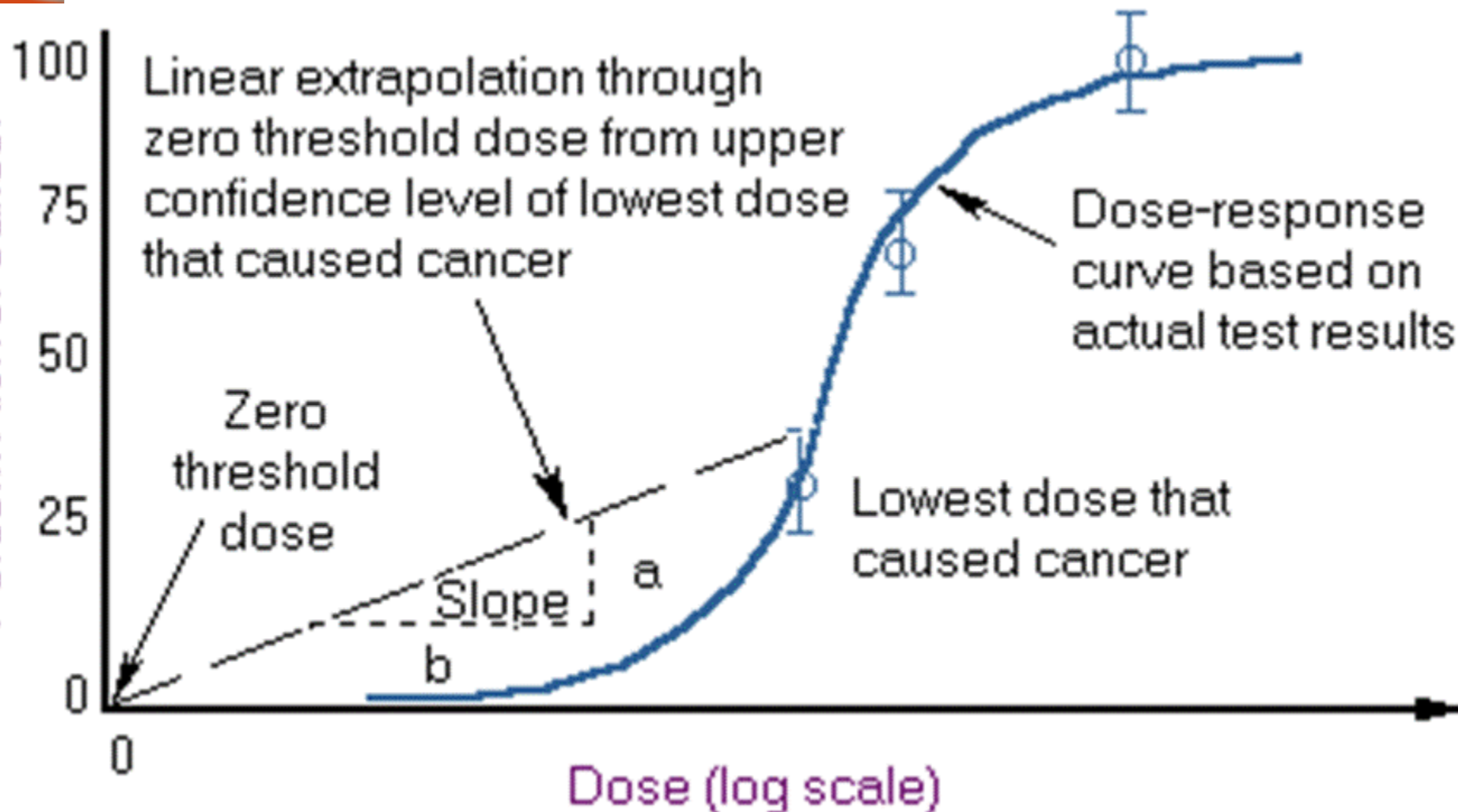
B) Καρκινογόνες Συνέπειες

- Η κυριότερη παράμετρος που μπορεί να προκύψει από μία εκτίμηση κινδύνου για καρκινογόνες ουσίες είναι ο “slope factor”, που ποσοτικοποιεί τη σχέση δόσης – απόκρισης

B) Καρκινογόνες Συνέπειες

- **Slope Factor** = Η εκτίμηση του άνω ορίου της πιθανότητας απόκρισης, ανά μονάδα πρόσληψης ενός χημικού, κατά τη διάρκεια της ζωής.
 - **Κίνδυνος ανά μονάδα δόσης**
 - Μονάδες κινδύνου $(\text{mg}/\text{kg}\text{-day})^{-1}$
 - Σύμβολο για τον Slope Factor = q_1^*

Percent Risk of Cancer



Κατηγοριοποίηση καρκινογόνων (EPA)

Ταξινόμηση καρκινογόνων ουσιών	Ορισμός
Καρκινογόνο για τον άνθρωπο	Απαιτεί πειστικά επιδημιολογικά στοιχεία για αιτιώδη σχέση μεταξύ έκθεσης του ανθρώπου & καρκίνου. Ή «ισχυρά» στοιχεία για σχέση στον άνθρωπο, με εκτεταμένα στοιχεία καρκινογένεσης σε ζώα μέσω παρόμοιου μηχανισμού δράσης.
Πιθανό να είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο	Απαιτείται εύλογη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης του ανθρώπου & καρκίνου. Δεδομένα από πειράματα σε ζώα σε περισσότερα από ένα είδη, φύλα, στελέχη, θέσεις ή οδούς έκθεσης, με ή χωρίς στοιχεία καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Λαμβάνονται υπόψη οι επιδράσεις των μεταβολιτών, ο τύπος του όγκου, η εμφάνιση του όγκου ή η σπανιότητα.
Υπάρχουν ενδείξεις για καρκινογόνο δυναμικό	Υποδηλώνει ανησυχία. Δεδομένα: μελέτες που δείχνουν μικρή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων· ορισμένες μελέτες με θετικά και άλλες με αρνητικά αποτελέσματα· ή μελέτες για τις οποίες η ισχύς, ο σχεδιασμός ή η διεξαγωγή περιορίζουν την εξαγωγή αξιόπιστου συμπεράσματος.
Ανεπαρκείς πληροφορίες για την αξιολόγηση	Υποδηλώνει ότι δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα για την εφαρμογή ενός από τους άλλους περιγραφικούς δείκτες.
Δεν είναι πιθανό να είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο	Αξιόπιστα δεδομένα ότι η χημική ουσία δεν είναι καρκινογόνος για ανθρώπους. Εάν πειράματα σε ζώα θετικά για καρκίνο, πρέπει να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο τρόπος δράσης δεν συμβαίνει στους ανθρώπους.

Κατηγοριοποίηση καρκινογόνων (IARC)

Κατηγορία IARC	Περιγραφή
1	Ανθρώπινο καρκινογόνο (υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις από επιδημιολογικές μελέτες ότι ο παράγοντας είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο)
2	Πιθανό/ Δυνητικό καρκινογόνο για τον άνθρωπο: 2A: Πιθανό καρκινογόνο (υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις καρκινογένεσης στον άνθρωπο ή/και επαρκείς ενδείξεις καρκινογένεσης σε πειραματόζωα. 2B: Δυνητικά καρκινογόνο (υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις σε ζώα αλλά ανεπαρκείς ενδείξεις από μελέτες σε ανθρώπους (επιδημιολογικές) ή υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις από μελέτες σε ανθρώπους (επιδημιολογικές) ελλείψει επαρκών ενδείξεων σε ζώα
3	Δεν ταξινομείται ως προς την καρκινογένεση στον άνθρωπο
4	Δεν υπάρχουν ενδείξεις καρκινογένεσης στον άνθρωπο (δηλαδή, πιθανώς μη καρκινογόνο)



Στάδια εκτίμησης επικινδυνότητας

I) Προσδιορισμός κινδύνου

II) Εκτίμηση δόσης- απόκρισης

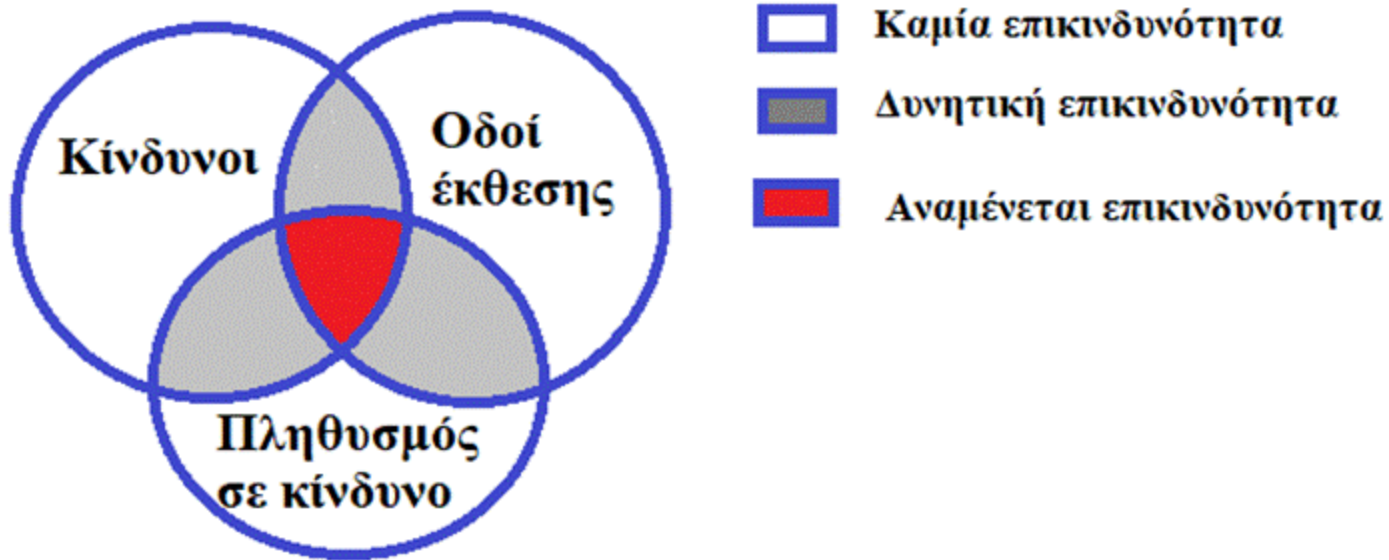
III) Εκτίμηση έκθεσης

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

III) Εκτίμηση της Έκθεσης

- Η εκτίμηση έκθεσης περιλαμβάνει τη περιγραφή της φύσης και του μεγέθους διαφόρων πληθυσμών που εκτίθενται σε ένα χημικό παράγοντα καθώς και το εύρος και τη διάρκεια της έκθεσης.
- Χωρίς έκθεση δεν μπορούμε να συλλέξουμε τοξικολογικά δεδομένα.

Πότε οι κίνδυνοι είναι πραγματικά επικίνδυνοι;



Μια τοξική / καρκινογόνος χημική ουσία που χαρακτηρίζεται ως κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία δεν καθίσταται επικίνδυνη παρά μόνο εάν και όταν οι ανθρώπινοι πληθυσμοί εκτεθούν σε αυτή την ουσία

III) Στάδια εκτίμησης της έκθεσης

- Χαρακτηρισμός της έκθεσης (ποιοι, για πόσο και πότε εκτίθενται)
- Προσδιορισμός των «μονοπατιών» έκθεσης (πώς εκτίθενται)
- Ποσοτικοποίηση της έκθεσης

Προσδιορισμός των «οδών» έκθεσης

- Μολυσμένα / ρυπασμένα υπόγεια ύδατα
- Επιφανειακά νερά και ιζήματα
- Ρυπασμένα τρόφιμα
- Επιφανειακά εδάφη
- Μεταναστεύουσα σκόνη και εκπομπές VOC
- Υπέδαφος και αερογενείς ρυπαντές
- Μολυσμένο / ρυπασμένο μητρικό γάλα

Χρήση καταναλωτικών προϊόντων

Εκλύσεις χημικών ουσιών στο περιβάλλον

Χημικές ουσίες στο περιβάλλον του ανθρώπου

Αέρας (π.χ. σκόνη, αεροζόλ, ατμοί)

Νερό (π.χ. βρύσης, γεώτρησης κλπ)

Τρόφιμα και λαχανικά

Προϊόντα και υλικά (προϊόντα καθαρισμού, καλλυντικά κλπ)

Έκθεση μέσω εισπνοής

Έκθεση μέσω κατάποσης

Έκθεση μέσω δέρματος

Συνολική ανθρώπινη δόση & συγκεντρώσεις βιοδεικτών (π.χ. στο αίμα, στα ούρα, στα μαλλιά κλπ)

Ποσοτικοποίηση Έκθεσης

- Γενικό συμπέρασμα
 - [Συγκέντρωση] Χημικής Ουσίας x Πρόσληψη x Παράγοντας παραμονής x Διάρκεια έκθεσης

Μη-Καρκινογόνες ουσίες

- Μέγιστη Ημερήσια Δόση (MDD)

Καρκινογόνες ουσίες

- Μέση Ημερήσια δια Βίου Δόση (LADD)

Μέση Ημερήσια δια Βίου Δόση (LADD: Lifetime Average Daily Dose)

LADD =

$$\frac{[\text{Συγκέντρωση}] \text{ Χημικής ουσίας} \times \text{Ρυθμός επαφής} \times \text{Αναλογούν κλάσμα επαφής} \times \text{Διάρκεια έκθεσης}}{\text{Βάρος σώματος} \times \text{Διάρκεια ζωής}}$$

LADD παράδειγμα υπολογισμού

- Ο υπολογισμός της ημερήσιας κατανάλωσης βασίζεται στη παραδοχή ότι καταναλώνονται τρία γεύματα ετησίως από ψάρια που αλιεύθηκαν για λόγους αναψυχής.
- Κάθε γεύμα αποτελείται από 150 g και ισοκατανέμεται σε 365 ημέρες ανά έτος.
- Ο ρυθμός κατανάλωσης για μέσες εκτιμήσεις υπολογίζεται σε 1,2g ψαριού ανά ημέρα.
- Το εκτιμώμενο επίπεδο διοξίνης στα ψάρια είναι 3×10^{-9} mg/g ψαριού.

LADD παράδειγμα υπολογισμού

LADD =

$$= \frac{3 \times 10^{-9} \text{ mg διοξίνης}}{\text{g ψαριού}} \times \frac{150 \text{ g ψαριού}}{\text{γεύμα}} \times \frac{3 \text{ γεύματα}}{\text{έτος}} \times 1,0 \text{ κλάσμα επαφής} \times \frac{70 \text{ έτη}}{\text{διάρκεια ζωής}}$$
$$\frac{70 \text{ κιλά β.σ.} \times \frac{365 \text{ ημέρες}}{\text{έτος}}}{}$$

$$\Rightarrow LADD = 5,3 \times 10^{-11} \text{ mg/kg/day}$$

LADD =

$$\frac{[\text{Συγκέντρωση}] \text{ Χημικής ουσίας} \times \text{Ρυθμός επαφής} \times \text{Αναλογούν κλάσμα επαφής} \times \text{Διάρκεια έκθεσης}}{\text{Βάρος σώματος} \times \text{Διάρκεια ζωής}}$$



Στάδια εκτίμησης επικινδυνότητας

I) Προσδιορισμός κινδύνου

II) Εκτίμηση δόσης- απόκρισης

III) Εκτίμηση έκθεσης

**IV) Χαρακτηρισμός
επικινδυνότητας**

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

- Η εκτίμηση της έκθεσης και τα τοξικολογικά δεδομένα συνεκτιμώνται για το προσδιορισμό της πιθανότητας αρνητικών συνεπειών.
- Ο χαρακτηρισμός της επικινδυνότητας διενεργείται για μεμονωμένες χημικές ουσίες και στη συνέχεια αθροίζεται για τα μείγματα χημικών ουσιών – (Παραδοχή προσθετικότητας).

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

- Για μη-καρκινογόνα χημικά –
 - Η Μέγιστη Ημερήσια Δόση (MDD) συγκρίνεται με το RfD.

Εάν το MDD είναι $<$ RfD, δεν υφίσταται πρόβλημα – εκτός αν μελετάμε πολλές χημικές ουσίες.

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

- Για καρκινογόνα χημικά –
Καθορίζεται “ανώτερο όριο ασφαλείας σχετικά με τον κίνδυνο” (Upper Confidence Limit)

$$\mathbf{UCL \text{ Κινδύνου} = \mathbf{Slope Factor} \times \mathbf{LADD}}$$

Μονάδες μέτρησης του Slope Factor: $(\text{mg/kg/day})^{-1}$

Μονάδες μέτρησης του LADD: mg/kg/day

Επομένως το Ανώτερο Όριο Ασφαλείας είναι αδιάστατος αριθμός, ο οποίος αντιπροσωπεύει την αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου ανά έτος εξ' αιτίας της χημικής ουσίας.

IV) Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

- Σχεδόν ασφαλής Δόση–

Αρχικά (1961) ο ορισμός δόθηκε για **1** επιπλέον θάνατο από καρκίνο ανά **100 εκατομμύρια** ανθρώπους που εκτίθεντο.

Κρίθηκε μη εφαρμόσιμη από τον FDA το 1977

Σήμερα η EPA χρησιμοποιεί **1 επιπλέον θάνατο από καρκίνο ανά 1 εκατομμύριο ανθρώπους σε έκθεση.**

Η Καλιφόρνια χρησιμοποιεί έναν επιπλέον θάνατο ανά 100.000 άτομα σε έκθεση

Estimated Reference Dose Factors (*RfD*) and Slope Factors (*SF*)

(Nazaroff & Alvarez-Cohen, Table 8.E.5 page 572)

Substance	Oral <i>RfD</i> mg/(kg.day)	Oral <i>SF</i> [mg/ (kg.day)] ⁻¹	Inhalation <i>SF</i> [mg/ (kg.day)] ⁻¹
Arsenic	3.0 x 10 ⁻⁴	1.5	50
Benzene	4.0 x 10 ⁻³	2.9 x 10 ⁻²	1.5 x 10 ⁻²
Benzo(a)pyrene	(no data)	7.3	6.1
Cadmium	5.0 x 10 ⁻⁴	(no data)	6.1
Chlordane	5.0 x 10 ⁻⁴	0.35	0.35
Chloroform	0.010	6.1 x 10 ⁻³	8.1 x 10 ⁻²
Chromium VI	0.003	(no data)	41
1,1-Dichloroethylene	0.05	0.58	1.16
Methyl mercury	1.0 x 10 ⁻⁴	(no data)	(no data)
Naphthalene	0.02	(no data)	(no data)
PCBs	(no data)	7.7	(no data)
Dioxin	(no data)	1.5 x 10 ⁻⁵	1.5 x 10 ⁻⁵
TCE	5 x 10 ⁻⁴	0.046	0.002
Toluene	0.08	(no data)	(no data)
Vinyl chloride (VC)	0.003	1.4	0.295

For additional values, consult: <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/compare.cfm>

Risk assessment/risk management framework

