

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

Daniel Defoe (1660-1731)



ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ελένη Σαζακλή

Εντεταλμένη Διδάσκουσα Εργ. Υγιεινής

Χημικός, M.Sc., Ph.D.

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 (π.χ. μια πυρηνική καταστροφή) [Starr 1969].

Ανάλυση Κινδύνου

Η ανάλυση κινδύνου με την ευρεία έννοια συμπεριλαμβάνει:

- **την εκτίμηση του κινδύνου,**
- **τον χαρακτηρισμό του κινδύνου,**
- την κοινοποίηση του κινδύνου,
- τη διαχείριση του κινδύνου,
- τη πολιτική που σχετίζεται με τον κίνδυνο.

Εκτίμηση & Χαρακτηρισμός Κινδύνου

■ Εκτίμηση του κινδύνου

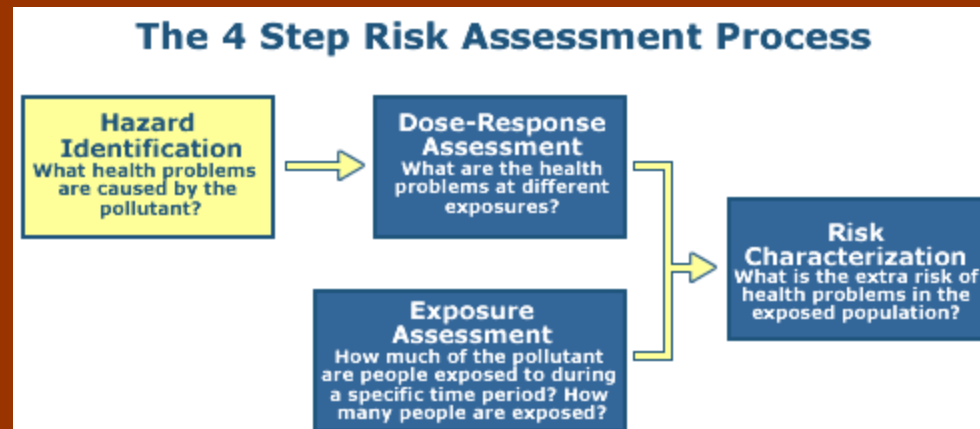
Επιστημονική αξιολόγηση της πιθανότητας ζημίας που απορρέει από την έκθεση σε τοξικές ουσίες (EPA)

■ Χαρακτηρισμός κινδύνου

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 κινδύνου

- Προσδιορισμός κινδύνου
- Εκτίμηση δόσης- απόκρισης
- Εκτίμηση έκθεσης
- Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας



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 κινδύνου

- Προσδιορισμός κινδύνου
- **Εκτίμηση δόσης- απόκρισης**
- Εκτίμηση έκθεσης
- Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

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

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 τις μη καρκινογόνες ουσίες.

Μη-Καρκινογόνες Συνέπειες

- Ο υπολογισμός των επιτρεπτών επιπέδων χρόνιας έκθεσης βασίζεται στην

Επιτρεπτή Ημερήσια Πρόσληψη (TDI, ADI, RfD)

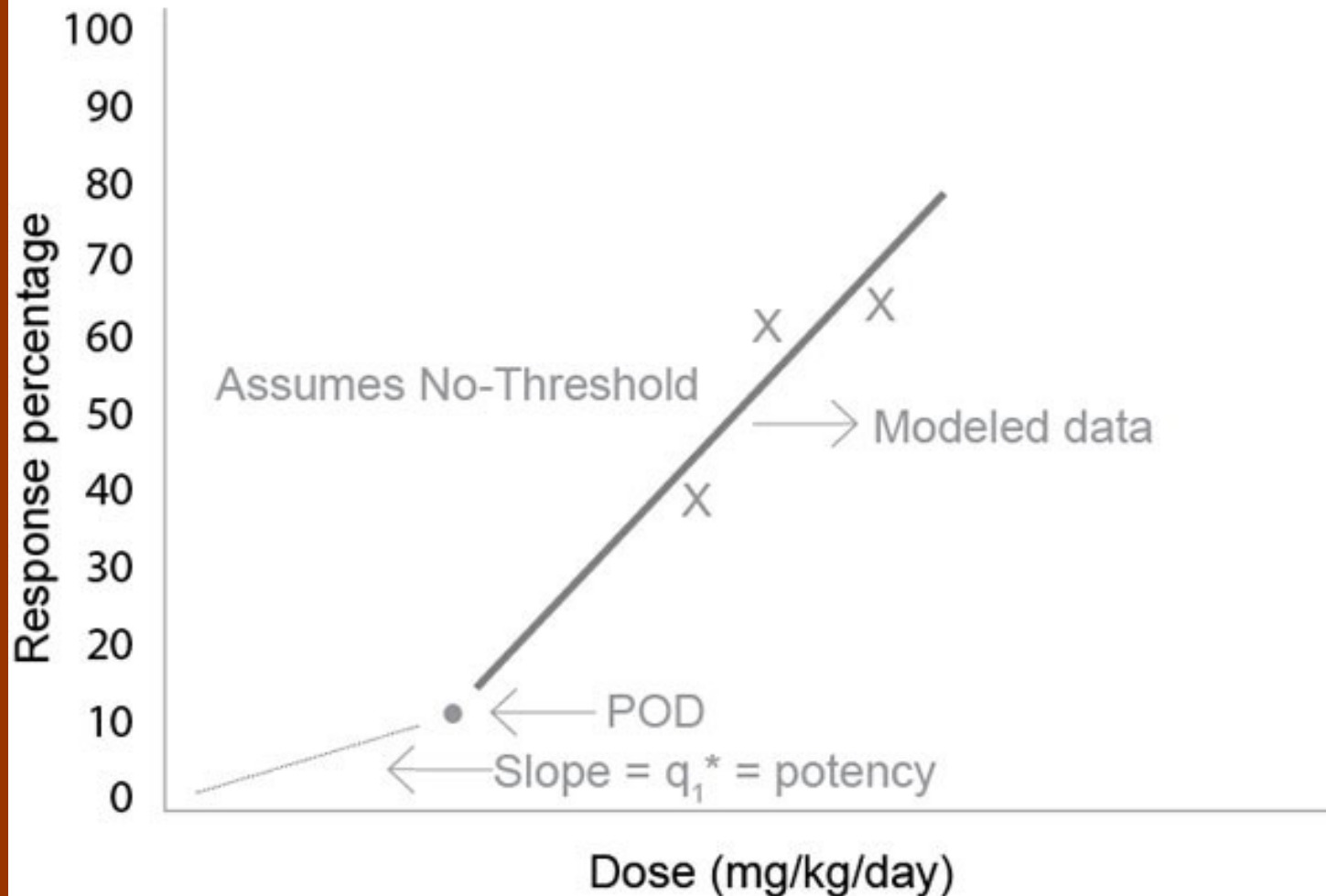
- Η Επιτρεπτή Ημερήσια Πρόσληψη προσδιορίζεται εφαρμόζοντας παράγοντες ασφαλείας επί της υψηλότερης δόσης, για την οποία έχει δειχθεί ότι δεν είναι τοξική στον άνθρωπο ή στα ζώα μέσα από χρόνιες μελέτες.

Καρκινογόνες Συνέπειες

- Χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα για να εφαρμόσουν δεδομένα μελετών υψηλών δόσεων, που χρησιμοποιούνται σε πειράματα ζώων, στις χαμηλές δόσεις όπου και συνήθως εκτίθενται οι άνθρωποι σε χρόνια βάση.

Καρκινογόνες Συνέπειες

Dose Response Relationship, Carcinogens

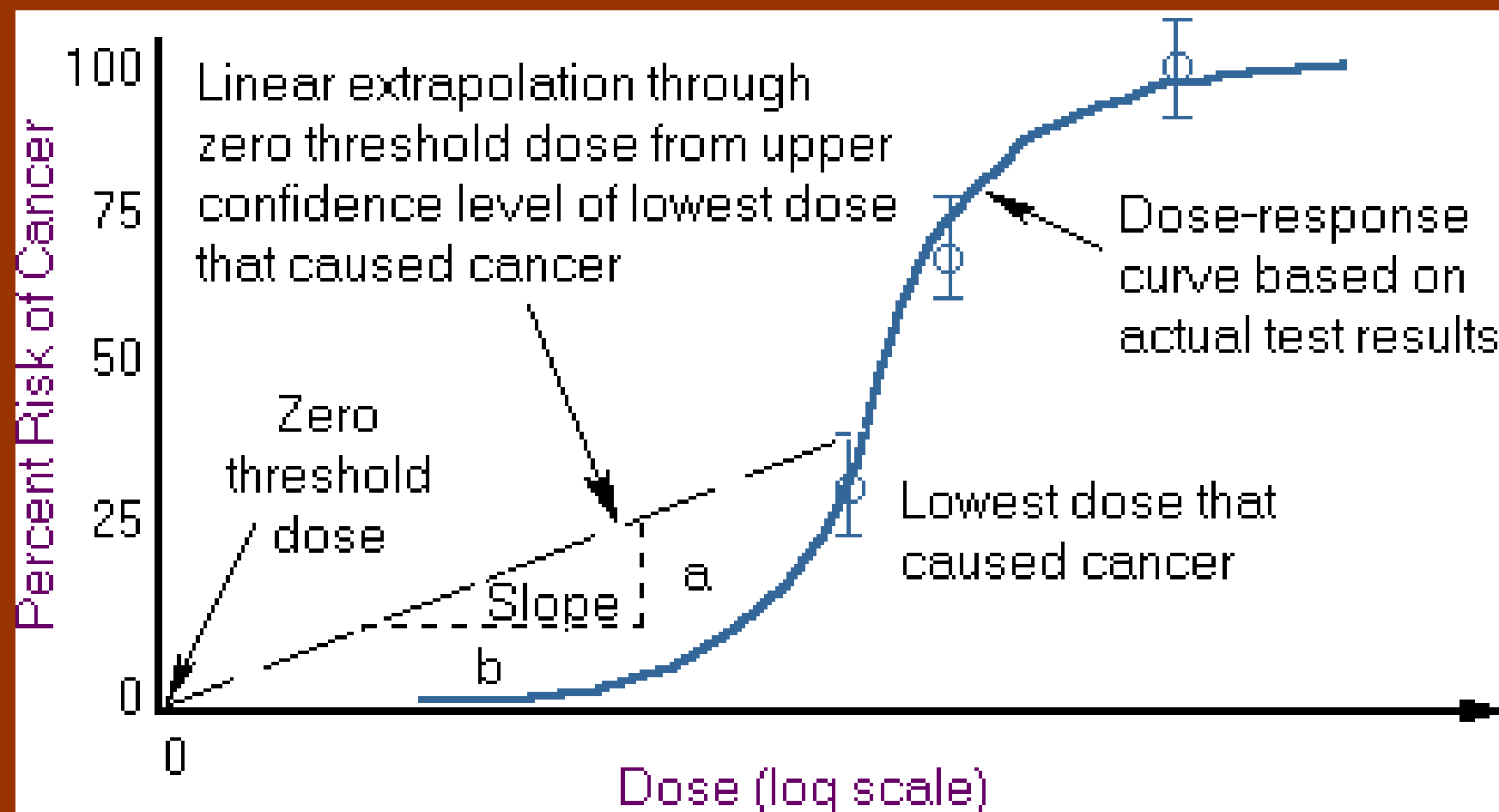


Καρκινογόνες Συνέπειες

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

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 $(\text{mg/kg-day})^{-1}$
 - Σύμβολο για τον Slope Factor = q_1^*



Κατηγοριοποίηση καρκινογόνων

Group A	<i>Human Carcinogen</i>	sufficient human evidence for causal association between exposure and cancer
Group B1	<i>Probable Human</i>	limited evidence in humans
Group B2	<i>Probable Human</i>	inadequate evidence in humans and sufficient evidence in animals
Group C	<i>Possible Human Carcinogen</i>	limited evidence in animals
Group D	<i>Not Classifiable as to Human Carcinogenicity</i>	inadequate evidence in animals
Group E	<i>No Evidence of Carcinogenicity in Humans</i>	at least two adequate animal tests or both negative epidemiology and animal studies

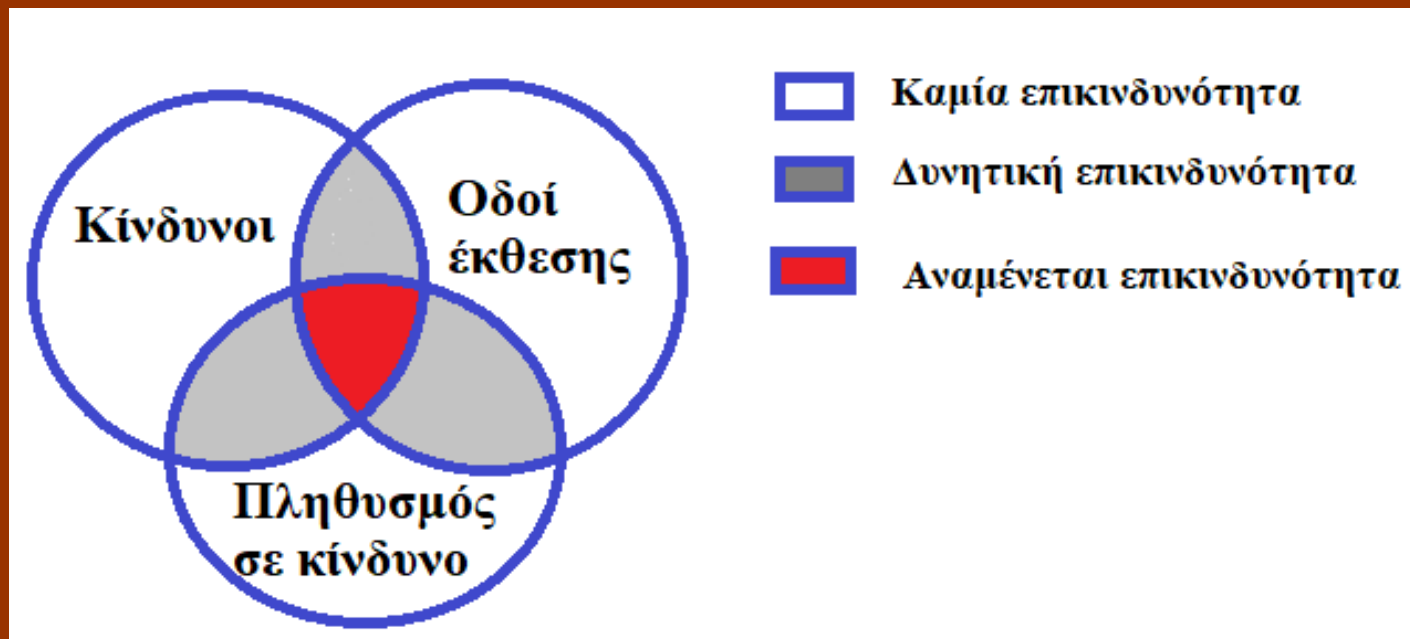
Στάδια εκτίμησης κινδύνου

- Προσδιορισμός κινδύνου
- Εκτίμηση δόσης- απόκρισης
- Εκτίμηση έκθεσης
- Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

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;

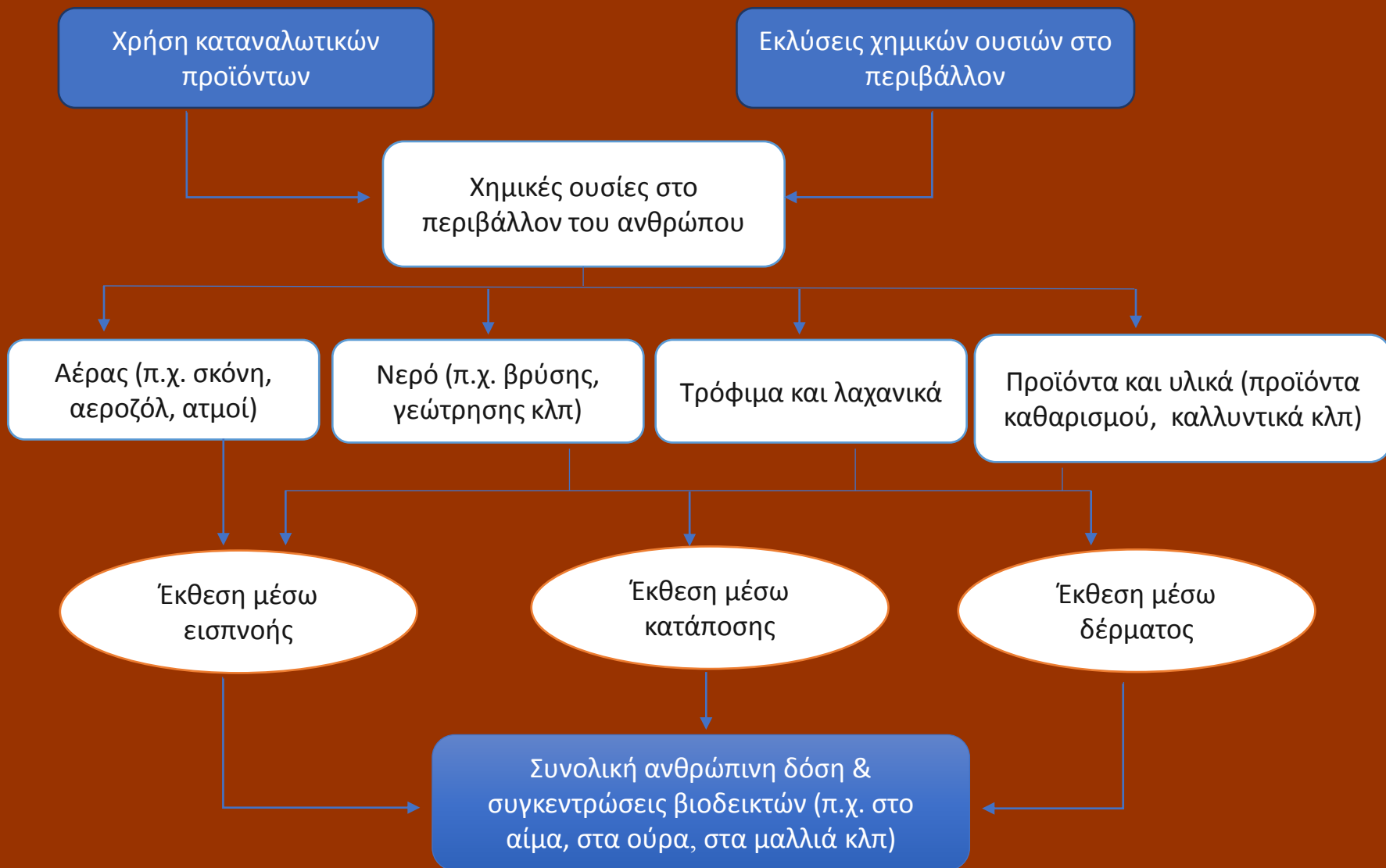


Στάδια εκτίμησης της έκθεσης

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

Προσδιορισμός των «οδών» έκθεσης

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



Ποσοτικοποίηση Έκθεσης

- Γενικό συμπέρασμα
 - [Συγκέντρωση] Χημικής Ουσίας x Πρόσληψη x Παράγοντα 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)

[Συγκέντρωση] Χημικής ουσίας x Ρυθμός
επαφής x Αναλογούν κλάσμα επαφής x
Διάρκεια έκθεσης

Βάρος σώματος x 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

$LADD =$

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

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

Στάδια εκτίμησης κινδύνου

- Προσδιορισμός κινδύνου
- Εκτίμηση δόσης- απόκρισης
- Εκτίμηση έκθεσης
- **Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας**

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).

Χαρακτηρισμός επικινδυνότητας

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

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

Προσδιορισμός επικινδυνότητας

■ Για καρκινογόνα χημικά –

Καθορίζεται “ανώτερο όριο ασφαλείας σχετικά με τον κίνδυνο” (Upper Confidence Limit)

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

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.

Προσδιορισμός επικινδυνότητας

- Σχεδόν ασφαλής Δόση—

Αρχικά ο ορισμός δόθηκε (1961) 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 RfD mg/(kg.day)	Oral SF [mg/ (kg.day)] ⁻¹	Inhalation SF [mg/ (kg.day)] ⁻¹
Arsenic	3.0×10^{-4}	1.5	50
Benzene	4.0×10^{-3}	2.9×10^{-2}	1.5×10^{-2}
Benzo(a)pyrene	(no data)	7.3	6.1
Cadmium	5.0×10^{-4}	(no data)	6.1
Chlordane	5.0×10^{-4}	0.35	0.35
Chloroform	0.010	6.1×10^{-3}	8.1×10^{-2}
Chromium VI	0.003	(no data)	41
1,1-Dichloroethylene	0.05	0.58	1.16
Methyl mercury	1.0×10^{-4}	(no data)	(no data)
Naphthalene	0.02	(no data)	(no data)
PCBs	(no data)	7.7	(no data)
Dioxin	(no data)	1.5×10^{-5}	1.5×10^{-5}
TCE	5×10^{-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>