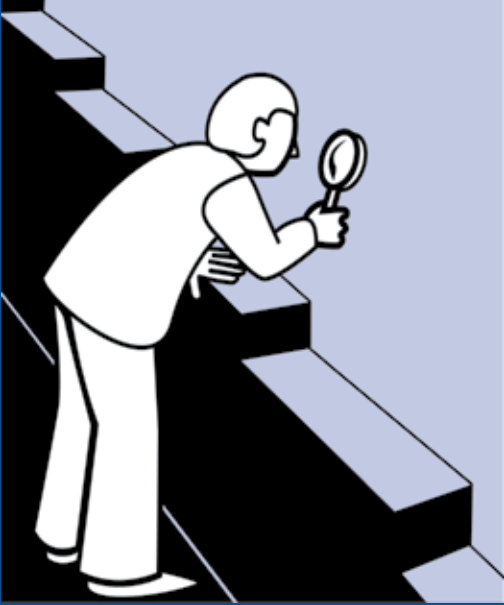


ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES



TOKSİKOLOJİK KAYGI EŞİĞİ (TTC)

*DİYETTE DÜŞÜK SEVİYELERDE
BULUNAN VE TOKSİTESİ
BİLİNMEYEN MADDELER İÇİN
BİR DEĞERLENDİRME ARACI*



International Life
Sciences Institute

ILSI / ILSI AVRUPA HAKKINDA

Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü (ILSI) beslenme, besin güvenliği, toksikoloji, risk değerlendirme ve çevre ile ilgili bilimsel konuların kavranmasını kolaylaştırmak üzere 1978 yılında kurulan, dünya çapında kar amacı gütmeyen bir kuruluştur. Akademik çevre, devlet, endüstri ve kamu sektöründen bilim insanlarını bir araya getiren ILSI, kamunun refahı için ortak kaygı yaratan sorunları çözme konusunda dengeli bir yaklaşım arayışındadır. ILSI'nin merkezi Washington, DC, ABD'dedir. Arjantin, Brezilya, Avrupa, Hindistan, Japonya, Kore, Meksika, Kuzey Afrika ve Körfez Bölgesi, Kuzey Amerika, Kuzey And Bölgesi, Güney Afrika, Güney And Bölgesi, Güneydoğu Asya Bölgesi şubeleri olan ILSI'nin Çin'deki merkezi ve ILSI Sağlık ve Çevre Bilimleri Enstitüsü (HESI) vardır. ILSI bir sivil toplum kuruluşu (STK) olarak Dünya Sağlık Örgütü'ne(WHO) bağlı olup Birleşmiş Milletlerin Gıda ve Tarım Örgütü(FAO) ile özel bir danışmanlık statüsüne sahiptir.

ILSI Avrupa yukarıda yer alan başlıklarla ilgili bilimsel meseleleri sempozyumlar, çalıştaylar, uzman grupları ve bunların sonucunda ortaya çıkan yayınlar yoluyla belirlemek ve değerlendirmek üzere 1986 yılında kurulmuştur. Amaç, bu alanlardaki bilimsel sorunların kavranması ve çözümü konusunda ilerleme sağlamaktır. ILSI Avrupa ağırlıklı olarak sektör üyeleri tarafından finanse edilmektedir.

Bu yayın, ILSI Avrupa Yönetim Kurulu çatısı altında bulunan ILSI Avrupa Toksikolojik Kaygı Eşiği Çalışma Kolunun desteğiyle hazırlanmıştır. ILSI politikası, ILSI ve ILSI şubesi Yönetim Kurullarının en az %50'sinin kamu sektörü bilim insanlarından oluşmasını şart koşmaktadır; Yönetim Kurulunun kalanı ILSI'nin üye şirketlerini temsil etmektedir. Aşağıda ILSI Avrupa Yönetim Kurulu ve ILSI Avrupa Toksikolojik Kaygı Eşiği Çalışma Kolu üyelerinin bir listesi bulunmaktadır.

ILSI Avrupa Yönetim Kurulu Üyeleri

MRS. K. Dufşn-Maxwell, Kraft Foods (DE)
Prof. G. Eisenbrand, University of Kaiserslautern (DE)
Prof. A. Flynn, University College Cork (IE)
Prof. A. Grynberg, National Institute for Agricultural Research (FR)
Dr. M.E. Knowles, Coca-Cola Europe, Eurasia and Middle East (BE)
Dr. I. Knudsen, Danish Institute for Food and Veterinary Research (DK)
Dr. M. Kovac, Food Research Institute (SK)
Dr. G. Kozianowski, Südzucker (DE)
Dr. D.J.G. Müller, Procter & Gamble European Service GmbH (DE)
Prof. G. Pascal, INRA (FR)

Dr. J. Schlatter, Swiss Federal Ofşce of Public Health (CH)
Prof. L. Serra Majem, University of Las Palmas de Gran Canaria (ES)
Prof. C. Shortt, Yakult (UK)
Dr. G. Thompson, Groupe Danone (FR)
Prof. V. Tutelyan, National Nutrition Institute (RU)
Prof. P. van Bladeren, Nestlé Research Center (CH)
Prof. W.M.J. van Gelder, Royal Numico (NL)
Mr. P.M. Verschuren, Unilever Health Institute (NL)
Prof. em. P. Walter, University of Basel (CH)
Dr. J. Wills, Masterfoods (UK)

ILSI Avrupa Toksikolojik Kaygı Eşiği Çalışma Kolu sektör üyeleri

Coca-Cola
Dow Europe
DSM Nutritional Products
Groupe Danone
Nestle
Nutrinova
Südzucker

TOKSİKOLOJİK KAYGI EŞİĞİ (TTC)

*DİYETTE DÜŞÜK SEVİYELERDE
BULUNAN VE TOKSİK ETKİSİ
BİLİNMEYEN MADDELER İÇİN
BİR DEĞERLENDİRME ARACI*

Hazırlayan
Susan Barlow

Bu eser,
Dr. Burcu AKSOY CANYOLU
(Sabri Ülker Vakfı, Kısıklı Mah. Ferah Cad. No: 2/4 Üsküdar/ İstanbul)
ve

Prof. Dr. H. Tanju BESLER
(Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs, Mersin 10 Türkiye)
tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. Bütün hakları saklıdır.
ILSI Europe ve Sabri Ülker Vakfı'ndan yazılı izin alınmadan kısmen veya tamamen
alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.



ILSI Avrupa

© 2005 International Life Sciences Institute

Her hakkı saklıdır. Bu yayının hiçbir kısmı telif hakkı sahibinden önceden yazılı izin alınmaksızın herhangi bir şekilde çoğaltılamaz, bir erişim sisteminde saklanamaz, elektronik, mekanik, fotokopi, ses kaydı veya başka hiçbir şekilde aktarılamaz. Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü (ILSI) ABD hükümet bilgileriyle ilgili telif hakkı talebinde bulunmaz.

Dahili veya bireysel kullanım için fotokopi çekme izni ILSI tarafından kütüphanelere ve to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923'e her kopya için sayfa başı 0,50\$ doğrudan ödenmesi koşuluyla Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Services'a kayıtlı diğer kullanıcılara verilmektedir. Telefon: (+1) 978 750 8400, Faks: (+1) 978 750 4470

ILSI®, "A Global Partnership for a Safer, Healthier World.®" ve Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü'nün (the International Life Sciences Institute-ILSI) dünya üzerinde mikroskop şeklindeki logosu Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü'nün tescilli markasıdır. Bu belgede ticari adların ve ticari kaynakların kullanımı yalnızca tanımlama amaçlı olup ILSI tarafından onaylandığı anlamına gelmez. Ayrıca, burada ifade edilen görüşler ayrı ayrı yazarlara ve/veya kuruluşlarına ait olup ILSI ve ILSI Avrupa'nın görüşlerini yansıtmayabilir.

ILSI Press

One Thomas Circle, NW Ninth Floor

Washington DC 20005-5802 USA

Tel: (+1) 202 659 0074

Faks: (+1) 202 659 3859

E-posta: ilsipress@ilsil.org

Web sitesi: <http://www.ilsil.org>

ILSI Europe a.i.s.b.l.

Avenue E. Mounier 83, Box 6

B-1200 Brussels

Belgium

Tel: (+32) 2 771 00 14

Faks: (+32) 2 762 00 44

E-posta: info@ilsieurope.be

Web sitesi: www.ilsil.eu

Türkiye'de basılmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ	3
Kimyasalların toksisite testi ve güvenlik değerlendirmesi konusunda güncel yaklaşımlar	5
Uygun kaygı düzeyine karar verme	5
Yeterli toksisite verisi olup olmadığına karar verme	5
Maruz kalma değerlendirmesi	6
Riskleri ve güvenli alım düzeylerini değerlendirmek için toksisite verilerinin kullanımı	6
Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC) kavramı: jenerik bir yaklaşım	9
TTC kavramının tarihi ve gelişimi	9
Kimyasal yapıya göre jenerik TTC önerileri	12
TTC kavramının daha fazla kabul görmesi ve geliştirilmesi	14
ILSI karar ağacı	16
Sorun ve sınırlamalar	21
Alerjik etki	21
Birikme (Akümülyasyon)	21
Endokrin Bozulma (Orij: Endocrine disruption)	21
Belirsizlikler, sınırlamalar ve veri tabanlarının güçlü yanları	22
TTC yaklaşımları ve kimyasal madde karışımları	24
TTC yaklaşımının toplumun farklı gruplarına uygulanması	24
TTC kavramının güncel uygulamaları	25
FDA uygulamaları	25
JECFA uygulamaları	25
Diğer kurumların uygulamaları	26
Özet ve sonuçlar	27
Terimler sözlüğü	28
İlave okumalar	31
ILSI Avrupa'nın Diğer Yayınları	33

Yazar: Susan Barlow (UK)

Bilimsel Editör: Erik Dybing, Norwegian Institute of Public Health (N)

Bilimsel Hakemler: Wolfgang Dekant, University of Würzburg (D),

Philippe Verger, National Institute for Agricultural Research – INRA (F)

Kısa Monografi Dizisi Editörü: Ron Walker, University of Surrey (UK)

ÖNSÖZ

İnsanlar doğada bulunan veya insan kaynaklı binlerce kimyasal maddeye maruz kalmaktadır. (Örneğin insan beslenmesi insan sağlığı için risk oluşturabilecek çok sayıda düşük moleküler ağırlıklı, organik bileşik içermektedir.) Besine uygulanan kimyasalların güvenli olup olmadığını değerlendirmek veya insanların maruz kaldığı bulaşanların zarara yol açıp açmayacağını belirlemek için birçok hayvanın kullanıldığı kapsamlı toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Bu Monografide değinilen Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC), bir kimyasal madde (ya da kimyasal maddeler) için insan sağlığını etkileyecek maruz kalma eşiğinin belirlenmesi anlamına gelen bir ilkedir. Bu eşik değerinin altında insan sağlığı için kayda değer bir risk olmayacaktır. Bu kavram, kimyasal yapıları düşünüldüğünde toksisiteyi bilinmeyenler de dahil olmak üzere birçok kimyasal madde için böyle bir değer belirlenebileceğini ileri sürmektedir. Daha geniş çapta kabul edilmiş bir TTC'nin belirlenmesinin tüketiciler, sektör ve düzenleyiciler için yararlı olacağı açıktır. Örneğin, insanların çeşitli kimyasal madde türlerine maruz kaldığına dair süregelen bir kaygı bulunup çok sayıda kimyasal maddenin değerlendirilmesi için talep bulunmaktadır. Aynı zamanda hayvan deneyleri yerine *in vitro* ve *in siliko* verilere güvenmemiz konusunda güçlü bir baskı bulunmaktadır. TTC ilkesinin kullanımı, bir kimyasal maddenin insanlar tarafından alımı, belli bir kaygı düzeyinin altında olduğunda kapsamlı toksisite testi ve güvenlik değerlendirmeleri konusundaki gerekliliği ortadan kaldıracak; zaman, ekonomi, hayvan kullanımı ve uzmanlık konularındaki sınırlı kaynakları, insan sağlığı üzerinde daha fazla risk oluşturma potansiyeline sahip maddelerin test edilip değerlendirilmesine odaklayacak ve hayvanların deneylerde kullanımının azalmasına önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

Ayrıca bu ilke, besin dışında sağlık risklerini değerlendirme sektörlerindeki kimyasal maddelerin değerlendirilmesinde de uygulanabilir ve dahası, çevresel risk değerlendirmesi açısından daha fazla geliştirilebilir. Örneğin TTC ilkesinin uygulanması, kozmetik ürünler ve tüketici ürünleri gibi diğer kimyasal madde kullanılan kategorilerde de yaygınlaştırılabilir. Bu durumda elbette uyarlamayı mümkün kılmak ve toplam maruz kalmayı değerlendirmek için uygun yöntemler geliştirilmelidir. Bunun yanı sıra TTC ilkesi, analitik veri ihtiyaçlarını göstermek (örneğin ABD'de dolaylı gıda katkılarında kullanıldığı için) ya da kimyasal maddeler arasında "doğal kaygı" seviyeleri açısından öncelikleri belirlemek amacıyla kullanılabilir.

Ayrıca bu ilke yaşam boyunca günlük alımla ilişkili güvenlik değerlendirmelerine dayandığından, bu yaklaşım bileşiklerin bulaşanlar açısından değerlendirilmesinde kullanılabilmenin yanı sıra, doğada bulunan, potansiyel olarak kabul edilebilir olan ve önleyici ilkenin uygulanmasında yararlanılabilecek kimyasal madde konsantrasyonlarını göstermek üzere bilime dayalı bir yaklaşım olarak kullanılabilir.

Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü (ILSI) – Avrupa uzman grubu söz konusu TTC ilkesini, besin güvenliği değerlendirmesindeki uygulanabilirliğini incelemiştir. Bu Monografi, TTC ilkesinin tarihi ve gelişiminin yanı sıra, bu ilkenin insanların düşük seviyelerde maruz kaldığı besinlerdeki kimyasal maddelerde uygulanmasını açıklamaktadır.

Robert Kroes
Utrecht Üniversitesi

GİRİŞ

Toksikolojik kaygı eşiği (TTC) nedir?

Toksikolojik kaygı eşiği (TTC), insanların kimyasal maddelere maruz kalma eşik değerinin belirlenmesi anlamına gelen bir kavramdır. Bu eşik değerin altındaki maruz kalmalar insan sağlığı açısından risk oluşturmayacaktır. Aşağıdaki anlatım bu kavramın nasıl ve neden geliştirildiğini, elde edilen insan maruz kalma eşik değerlerinin bilimsel dayanağını, TTC ilkesinin uygulanmakta olduğu yerleri ve bunun bilim çevreleri ve toplum için değerini anlatmaktadır.

Kimyasal maddeler dünyası

İnsanlar olarak günlük hayatlarımızda binlerce kimyasal maddeye maruz kalıyoruz. 70.000'den fazla kimyasal madde ticari amaçla kullanılmakta ve 100.000'in üzerinde doğal kimyasal madde belirlenmiştir. Bu maruz kalma iş yerinde, soluduğumuz havada, evde ve bahçede kullanılan tüketici ürünlerinde, içtiğimiz ya da banyo yapmak, duş almak veya yüzmek için kullandığımız suda ve yediğimiz yiyeceklerde olabilir.

Besinlerdeki kimyasal maddelere maruz kalma

Maruz kaldığımız birçok kimyasal maddenin kaynağı, beslenmedir. Besinlerdeki yağ, karbonhidrat, protein, vitamin ve mineral gibi temel bileşenler de kimyasal bir yapıya sahiptir. Belli başlıları fazla miktarda ya da yetersiz miktarlarda alınmadıkça bu kimyasallar sorun değildir. Bunun yanı sıra işlenmiş besinler de koruyucu, renklendirici, emülsifiye edici, aroma verici ya da besinde bazı işlevsel görevleri yerine getirme

amacıyla kimyasal katkı maddesi içerebilir. Gıdalar, tarımsal faaliyetlerde kullanılan pestisit kalıntılarıyla gıda üreten hayvanlarda kullanılan veterinerlik ilaçlarından da eser miktarda içerebilir. Makine yağları veya salata yıkama suyundaki antibakteriyel maddeler gibi işleme yardımcıları olarak kullanılan kimyasallar da besin maddeleri üzerinde kalıntı bırakabilir. Besin ambalaj materyalleri ve mutfak aletlerinde bulunan kimyasallar gıda üretimi, taşınması, saklanması, ısıtılması veya pişirilmesi sırasında gıdalara geçebilir. Besinler, mantarlar, toksinler veya doğal mineraller ve topraktan metaller gibi doğal kaynaklı bulaşanlar ile kalıcı poliklorlanmış bifeniller (PCB) ve dioksinler gibi genel çevreye yerleşen insan yapımı kontaminantlar içerebilir. Son olarak, gıdanın tütülenmesi veya pişirilmesi sırasında, kızarmış patates ve kahvedeki akrilamid gibi istenmeyen kimyasallar ile et ve balığın tütülenmesi veya barbekü yapılmasından polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ortaya çıkabilir.

Bu kimyasallar hakkında ne biliyoruz?

Katkı maddeleri, pestisitler ve veterinerlik ilaçları gibi bazı gıda kimyasalları için, kimyasal ve toksikolojik özellikleri ile hangi maruz kalma seviyelerinin insanlar için muhtemelen güvenli olduğu konusunda bol miktarda bilgiye sahibiz. Benzer şekilde, besinlerdeki vitaminler ve mineraller için toksik alım düzeyleri belirlenmiştir. Diğer yandan, besin ambalajı, aroma verici maddeler, işleme yardımcıları, beklenmeyen bulaşanlar ve işleme, ısıtma ve pişirme sırasında reaksiyon veya yıkım ürünü olarak oluşan maddelerden geçen kimyasallar gibi besinde bulunan diğer birçok kimyasal madde açısından durum farklıdır. Bunların birçoğunun ve insanların maruz kalabileceği birçok beslenme dışı kimyasal maddenin toksisite potansiyelleri konusunda genelde çok az bilgimiz vardır; bazı durumlarda ise hiç bilgimiz olmaz. Ayrıca gıdalardaki kimyasal maddelerin tespiti ve miktar tayini

4 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

konusundaki analitik yetkinlikler sürekli gelişmektedir. Öyle ki, muazzam büyüklükteki bir kimyasal dizisinin ufak miktarları bile artık belirlenebilmektedir. Bilim insanları, hükümetler ve sektör, insanların maruz kaldığı bilinen kimyasal maddeleri kabul edilen önceliklere göre test etmek için düzenli çaba harcamaktadır, ancak bu iş için zaman ve büyük miktarda kaynak gerekmektedir. Bilinen tüm kimyasal maddeleri test etmenin makul olmadığı açıktır ve her kimyasal maddeyi toksik etkiler açısından kapsamlı şekilde teste tabi tutmaya ihtiyaç yoktur.

Hangi miktar toksiktir?

Maruz kalma, sıklıkla, test etme öncelikleri belirlenirken dikkate alınacak etmenlerden biri olarak kullanılmaktadır. Bunun sebebi, advers etki veya zararlı etki olasılığının, bir kimyasal maddeye maruz kalmanın büyüklük, sıklık ve süresiyle ilişkili olmasıdır. Bilim insanları laboratuvar çalışmalarında en toksik etkiler için, altında hiçbir advers etki görülmeyen bir maruz kalma dozu veya eşiği olduğunu gözlemlemektedir. Kimyasal maddeler dünyası açısından, insanlar için maruz kalma dozu altındaki değerler (güvenlilik endişesi yaratmayan genel bir eşik veya çeşitli eşik değerleri) belirlenebilirse toksisite testi yapma ihtiyacına karar vermede yararlı bir belirteç olabilir. Bu kavram Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC) olarak bilinmektedir.

Bir TTC nasıl kullanılabilir?

TTC kavramı, örneğin bir besinde, hakkında hiç toksikolojik bilgi olmayan bir bulaşanın varlığına dair yeni bir keşif olduğunda yararlı olabilir. Aynı zamanda, aroma verici maddeler ve besinle temas eden materyallerde kullanılan kimyasal maddeler gibi, maruz kalmanın genel olarak oldukça düşük olduğu, fonksiyonel olarak benzer

geniş kimyasal grupları arasında test yapma açısından öncelikleri belirlemede de yararlı olabilir.

Böyle bir aracın kullanılması, (toksikite testi ve güvenlilik değerlendirmesi) dünyanın sınırlı kaynaklarının insan sağlığına gerçekten tehdit oluşturabilecek kimyasal maddelere odaklanmasını sağlayacağından yalnızca sektör ve düzenleyici otoriteler açısından değil tüketiciler açısından da yararlı olacaktır. Gereksiz toksisite testleri konusundaki ihtiyacı ortadan kaldırarak, laboratuvar testlerinde kullanılan hayvan sayısını da azaltacak, bu da hem ilgili bilim insanları hem de kamu açısından memnuniyet yaratacaktır.

KİMYASALLARIN TOKSİSİTE TESTİ VE GÜVENLİK DEĞERLENDİRMESİ KONUSUNDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Uygun kaygı düzeyine karar verme

Kimyasalların güvenlik değerlendirmesine yönelik mevcut sistem çoğunlukla vaka bazında bir yaklaşıma dayalıdır. Bilim insanları önce bir kimyasal maddeyle ilgili kanıta dayalı bilimsel veriler ve uygun kaygı düzeyi konusunda bir yargıya varırlar. İlk aşamalarda, mevcut bilgiler, kimyasal maddenin yapısı, bulunduğu yerler ve insanların bu kimyasal maddeye ne derecede maruz kaldığının öngörülmesiyle ilgili bilgilerle sınırlı olabilir. Bazı kimyasal maddeler için sınırlı toksisite bilgileri de bulunabilir, ancak bu genellikle yeterli değildir. Bu aşamada, daha fazla toksisite veya maruz kalma verisinin

oluşturulması gerekip gerekmediği konusunda bir karara varılması gerekir

TTC kavramının yararlı olabileceği nokta işte bu noktadır (sonraki sayfalara bakınız).

Yeterli toksisite verisi olup olmadığına karar verme

İdeal olarak, bir besindeki bir kimyasalın herhangi bir insan güvenliğini tehdit edip etmediğinin değerlendirilmesi için, bir dizi laboratuvar toksisite testinin sonuçlarına ihtiyaç vardır (bkz Kutu 1). Bu testler kısa veya uzun vadeli olabilir ve günlük maruz kalma sonucu hücreler, organlar, dokular ve vücut sıvılarının yapı ve fonksiyonu üzerindeki advers etkileri ortaya koymalıdır. Testlerin kapsadığı yaşam evreleri yalnızca gebeliği değil, bebekliği, gençliği ve yetişkinliği de içermelidir. Test yalnızca vücuttaki çeşitli organlar ve sistemler üzerindeki etkilerin araştırılmasını değil, erkek ve dişi fertilitesi, üreme, embriyo ve fetüs gelişimi ve postnatal büyüme ve gelişimi de kapsamalıdır. Bu testler sırasında vücutta bağışıklık veya sinir sistemi gibi belli sistemler üzerinde etkiler ortaya çıkmışsa,

KUTU 1

Laboratuvar Toksikite Testi Türü

Subkronik toksisite

Kronik toksisite

Karsinojenite

Genotoksisite

Üreme toksisitesi

Gelişimsel toksisite

İmmünotoksisite

Nörotoksisite

Ortaya koyabilecekleri

Yaşam süresinin %10'u kadar süreyle günlük tekrarlı maruz kalma sonrası organizmada ortaya çıkan yapısal ve işlevsel sorunlar

Yaşam süresinin önemli süresince günlük tekrarlı maruz kalma sonrası organizmada ortaya çıkan yapısal ve işlevsel sorunlar

Kanser

Hücrelerin kalıtsal /genetik materyalinde (DNA) hasar

Doğurganlık ve üreme üzerinde olumsuz etkiler

Embriyo ve fetüs üzerinde olumsuz etkiler

Bağışıklık sisteminin yapı veya işlevi üzerindeki ya da bağışıklık yanıtı olarak olumsuz etkiler

Sinir sistemi ve davranışın yapısı ve işlevi üzerindeki olumsuz etkiler

6 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

bu alanlar üzerine odaklanan ilave testler gerekebilir. Kimyasal maddenin insanlar üzerindeki etkilerine dair her türlü bilgi değerlidir, ancak birçok kimyasal madde için böyle bilgiler bulunmamaktadır.

(Toksosite test yöntemleri hakkında daha fazla bilgi için, Kabul Edilebilir Günlük Alımla ilgili ILSI Avrupa Kısa Monografisi'ne bakınız)

Kapsamlı bir güvenlik değerlendirmesi yapılabilmesi için, mevcut bilgilerin Tablo 1'deki test türlerinin çoğunu veya tümünü kapsamı gerekmektedir. Kritik olmayan bir bilgi eksikse, güvenlilik değerlendirmesini yürüten kişiler eksik veriyi değerlendirme sürecine katabilmek için kendi bilimsel muhakemelerini kullanabilirler. Eksik verilerin güvenlilik değerlendirmesi açısından önemli olduğu düşünülüyorsa, o zaman daha fazla test yapılmalıdır.

Maruz kalma değerlendirmesi

Güvenlilik değerlendirmesinde erken bir aşamada, ilgili kimyasal maddenin besinlerde bulunup bulunmadığı, hangi besinlerin bu kimyasal maddeyi içerebileceği, ilgili besinlerin günlük ne kadar tüketildiği, toplumun hangi kısmının buna en çok maruz kaldığı ve maruz kalma düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır. Kimyasal maddeye, beslenme dışında farklı yollardan da maruz kalınabileceği unutulmamalıdır. Söz konusu kimyasal madde besinde tespit edilebilir değilse, analitik tespit sınırının, hâlâ toksikolojik olarak ilişkili olabilecek miktarları bulmak için yeterince duyarlı olup olmadığı konusu üzerinde durulmalıdır. Mevcut veriler ortalama ve yüksek maruz kalmalarla ilgili iyi bir tahmin sağlamak açısından yetersizse, besinlerde daha fazla kimyasal analiz yapmak veya besin tüketimiyle ilgili daha fazla bilgi toplamak gerekli olabilir. Böyle bir verinin oluşturulması maliyetli olabilir. Bu nedenle maruz kalma değerlendirmesi, her adımıyla belirsizliğin azalmasına katkı sağlayan aşamalı bir süreç olmalıdır. Bu süreç,

tahmin edilen maruz kalmanın toksikolojik kaygı düzeyi altında olduğu noktada durdurulabilir.

Riskleri ve güvenli alım düzeylerini değerlendirmek için toksisite verilerinin kullanımı

Etki düzeyleri ve etkisi olmayan düzeyler

Hayvanlardaki toksikolojik çalışmalar genellikle geniş bir maruz kalma yelpazesini kapsayacak şekilde çeşitli dozlar kullanılarak yapılmaktadır. Besinlerde bulunan kimyasal maddelerin değerlendirilmesi için tercih edilen uygulama yolu, oral yoldur. Bazı çalışmaların sonucu, yüksek dozlarda advers etki görüldüğünü, daha düşük dozlarda ise hiçbir etki görülmediğini göstermektedir. Eğer kimyasal madde toksikse, çalışma, advers etkilerin gözlendiği ve Etki Düzeyi (EL) olarak bilinen dozu (ya da dozları) belirleyecektir. Gözlenen etkilerin yapısı ve şiddeti, test ve hayvan türü ve kimyasal maddeye maruz kalma süresine bağlı olarak değişecektir. Çalışmada aynı zamanda, hiçbir etkinin gözlenmediği Etki Gözlenmeyen Düzey (NOEL) adı verilen maksimum doz da belirlenecektir. Dolayısıyla, bir dizi toksisite çalışmasından, çeşitli NOEL değerleri elde edilerek risk değerlendirmesi genellikle, en düşük NOEL'i veren ilgili en hassas çalışmaya odaklanmaktadır. Advers etkisi gözlenmiş bir kimyasal madde ile tam olarak advers etkisi olmayan bir kimyasal madde arasında ayırım yapmak için bazen NOEL yerine Herhangi Bir Advers Etki Gözlenmeyen Düzey (NOAEL) terimi kullanılır. Bu Monografide NOEL terimi kullanılmış olup NOAEL ile eş anlamlı olarak yorumlanmalıdır.

Toksosite çalışmalarından elde edilen sonuçlar iki farklı yönde kullanılabilir:

1. İnsanlar için güvenli maruz kalma düzeylerini öngörmek.
2. Potansiyel olarak zararlı maruz kalma düzeylerini ve muhtemel zararlı etkileri öngörmek.

Kabul Edilebilir bir Günlük Alım Düzeyini (ADI) belirleme

İlk durumda, toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bir kimyasal maddenin insanlar tarafından günlük olarak alınan ve güvenli olması muhtemel en yüksek miktarını öngörmek için kullanılabilir. Besinlerdeki kimyasal maddeler açısından bu genellikle Kabul Edilebilir Günlük Alım (ADI) veya Tolere Edilebilir Günlük Alım (TDI) olarak ifade edilir. ADI terimi genellikle besinlere özellikle eklenen maddeler için kullanılırken, TDI genellikle besinlerde görülen ancak özellikle eklenmemiş olan maddeler için kullanılmaktadır. ADI veya TDI, insan yaşamı boyunca bir kimyasal maddenin, sağlık riski oluşturmadan, birim vücut ağırlığı başına alınabilen günlük miktarı olarak tanımlanmaktadır.

Bir kimyasal madde için ADI veya TDI değerleri hesaplanırken, genellikle, toksisite testleriyle ortaya konan en düşük NOEL değerinin, bir güvenlik veya belirsizlik faktörü olarak ifade edilen ve genelde 100 olarak kabul edilen bir faktöre bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

$$\text{ADI/TDI} = \frac{\text{NOEL}}{\text{Güvenlik/Belirsizlik Faktörü}}$$

Bir güvenlik veya belirsizlik faktörü dahil edilerek, insanları, hayvanlardan ve bazı insanların diğerlerinden daha duyarlı olabileceği olasılığı hesaba katılarak, ek bir güven aralığı sağlanmaktadır. Dolayısıyla, laboratuvar hayvanlarına uygulanan toksisite testlerinin sonuçları, insanlarda görülebilecek olası etkilerin bir tahmini olarak değerlendirilse de, bir kimyasal maddenin emilimi, metabolizması ve atımı (toksikokinetik) ile doku, organ ve hücresele etkileri (toksikodinamik) insanlar da dahil olmak üzere türler arasında ve tür içinde farklılık gösterebileceği bilinmektedir. NOEL, bu nedenle, bu olasılıklara imkan tanımak için bir güvenlik veya belirsizlik faktörüne bölünmektedir. Böylelikle ADI veya TDI, bir besindeki kimyasal maddenin alımına dair insanlar

açısından risk teşkil etmeyen muhtemel, ılımlı bir tahmin üreterek tedbir sağlamaktadır.

(ADI türetme ve belirsizliği ele alma konusunda daha fazla bilgi için Kabul Edilebilir Günlük Alımla ilgili ILSI Avrupa Kısa Monografisi'ne bakınız)

Advers etkileri öngörme

İkinci durumda, toksisite çalışmalarının sonuçları insanlarda ortaya çıkabilecek advers etkilerin doğasını (tehlike) ve bu advers etkilerin hangi maruz kalma düzeylerinde ortaya çıkabileceğini öngörmek için kullanılabilir. Çoğu kimyasal madde, belirli bir dozun üzerinde alındığında, advers etkilere yol açabilmektedir, bir besindeki bir kimyasal maddenin, potansiyel zararlı alım seviyesinin insanlar için tahmininde, laboratuvar hayvanlarından elde edilen veriler kullanıldığında türler arası değişkenlik de dikkate alınmalıdır.

(ADI'yi aşan alımlardan kaynaklanan risklerin nasıl değerlendirilebileceğiyle ilgili daha fazla bilgi için, Kabul Edilebilir Günlük Alım (ADI) üzerindeki Alım Sapmalarının Önemi ile ilgili ILSI Avrupa Raporu'na bakınız)

Tüm toksik etkilerin bir eşiği var mıdır?

Belli bir kimyasal madde kaynaklı çoğu toksik etki için bir maruz kalma eşiği olup, bunun altındaki düzeylerde advers etkiler meydana gelmemektedir. Düşük maruz kalmalarda, vücut genellikle herhangi bir belirti veya semptom olmaksızın normal biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerini sürdürebilir. Aynı zamanda insan organizması, kimyasal maddelerden hızla kurtularak, hasar gören hücre ve dokuları onarmak için, metabolizma ve boşaltım gibi mekanizmalara da sahiptir. Ancak, çok düşük miktarlarda kimyasal maddeye maruz kalınmasıyla tetiklenebilen ve uzun dönemde hastalık veya kalıcı (geri dönüşü bulunmayan) hasara yol açabilen bazı toksik etki türleri bulunmaktadır. Bu durum, hücrelerde DNA hasarı ve DNA hasarı kaynaklı kanserler ile ilişkilidir. Bunlar genotoksik ve karsinojenik etkiler olarak bilinmektedir.

8 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

Genotoksik ve karsinojenik etkiler

Genotoksik etkiler, laboratuvar ortamında, bakteri, izole edilmiş insan veya hayvan hücrelerinin, kimyasal maddeye maruz bırakıldığı (ör. Ames testi) *in vitro* testlerle tespit edilebilir. Genotoksik etkiler *in vitro* olarak tespit edilirse, kromozomlar ve DNA üzerinde *in vitro* gözlenen zararlı etkilerin vücutta gerçekten zarara yol açıp açmayacağını görmek için canlı hayvanlarda (in vivo) daha fazla test yapılabilir. DNA hasarı her gün meydana gelen bir durumdur (ör. hücre bölünmesi, ultraviyole güneş ışınları veya reaktif oksijen türlerine maruz kalma), dolayısıyla vücudun bununla baş edecek onarım mekanizmaları bulunmakta ve her gün milyonlarca onarım başarıyla gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, genotoksik kimyasal maddelerle ilgili çalışmalar DNA hasarının, belirgin bir eşik değer olmaksızın çok düşük dozlarda da oluşabileceği ve dozun artmasıyla hasarın da sürekli artacağına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Bu nedenle kimyasal maddeler genotoksikite açısından "pozitif" (hasara yol açan) ya da "negatif" (hasara yol açmayan) olarak tanımlanmaktadır. Şu anda pozitif genotoksik kimyasal maddeler için herhangi bir etki düzeyi tanımlamak mümkün değildir. Bir hücrenin kromozomları veya DNA'sındaki onarılmamış hasarın olumsuz iki sonucu olabilir; hücrenin büyüme ve bölünmesinin kontrolden çıkmasına neden olabilir (kansere) veya germ hücrelerinde (yumurta ve sperm) meydana gelen hasar, bebeğe geçebilecek mutasyonlara yol açabilir. Diğer yandan, onarım mekanizmaları nedeniyle, DNA hasarının her zaman mutasyon veya kansere yol açmayabileceğini ve bu alanda devam eden araştırmaların genotoksik maddeler için eşik değerlerin belirlenmesine katkı sağlayabileceğini de belirtmek önemlidir.

Erken yaştan başlayarak erişkin yaşamın sonuna kadar, bir kimyasal maddeye belirli dozda ve günlük olarak maruz bırakılan hayvanlarda (rat ve fareler) gelişen tümör sayısı ve türleri incelenerek karsinojenik etkileri araştırılmaktadır.

Kanserle ilgili hayvanlar üzerinde yürütülmüş bir laboratuvar çalışması, kimyasal madde için o dozun tümörle ilişkili olmadığını gösterebilir. Fakat kanserin sebebi genotoksik mekanizmalar ise mevcut toksik etkiler için eşik değer bulunmadığı varsayılmaktadır. Düşük düzeyde veya geçici olsa dahi herhangi bir dozda maruz kalma uzun vadede zararlı bir etki yaratabilir. Kimyasal maddelerin, çok düşük dozlarda çeşitli nedenlerden dolayı kanserlerdeki düşük düzeydeki artışlara etkisini tespit etmek için yeterince hayvandan yararlanılamadığından böyle bir varsayım da bulunulmuştur.

Bu nedenle hayvanlar genotoksik veya genotoksik ve karsinojenik olduğu gösterilen kimyasal maddelere maruz bırakıldığında, NOEL/güvenlilik faktörü yaklaşımını kullanarak bir ADI veya TDI belirlemek mümkün değildir. Diğer yandan kanserin, eşik değeri belirlenebilecek ve genotoksik olmayan etki mekanizmalarından da kaynaklanabileceği dikkate alınmalıdır. Bu şekilde etki eden kimyasal maddeler için bir ADI veya TDI belirlemek mümkündür.

Kanser riskini öngörme

İnsanların genotoksik etki gösteren karsinojenik kimyasallara maruz kalması durumunda, kanser riskini değerlendirmek üzere farklı yaklaşımlar kullanılabilir. Bu genelde, düşük veya çok düşük maruz kalmalardaki risklerin tahminini yapmayı kapsar. Genellikle karsinojenite testi sonucu hayvanlardan elde edilen doz-yanıt eğrisi yaklaşımı kullanılmaktadır. Bu eğri hayvanların yaşamları boyunca günlük olarak maruz kaldıkları kimyasalın dozu ile kanser gelişme olasılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir. Deneysel dozlar insanların maruz kaldığı muhtemel düzeylerden yüksek olduğundan, düşük maruz kalmalardaki risk tahmini, doz-yanıt eğrisini aşağı doğru, deneyde kullanılan doz aralığının altında bir noktaya dış değerleyerek yapılır. Böyle düşük dozlu bir maruz kalmada risk tahmini yapmak için doz-yanıt eğrisine çeşitli matematiksel modeller uygulanabilir.

Matematiksel modellerin genellikle, oldukça koruyucu olduğu ve dolayısıyla verdiği risk tahminlerinin yalnızca güvenli tarafta olmakla kalmayıp insanlar açısından olası riski büyük oranda yüksek olarak tahmin edebileceği düşünülmektedir. Bu maddeler belli bir risk düzeyiyle ilişkili maruz kalma düzeyine ya da belli bir maruz kalma düzeyiyle ilişkili riske ait bir tahmin üretmek için kullanılabilir. Risk yöneticilerinin “kabul edilebilir” veya “yaklaşık güvenli doz” (ör. yaşam boyunca belli bir doza maruz kalan 1 milyon kişiden 1’inde öngörülen bir kanser insidansına yol açan doz) ayırımını yapmalarını kolaylaştırabilir.

Bazı risk değerlendiricileri ve yöneticileri, hayvan karsinogenisite deneylerin ve kullanılan matematiksel modellerdeki yapısal sınırlamalar nedeniyle, yukarıda anlatan yaklaşımın insanlar için kullanımını uygun görmemektedir. Bu görüş dikkate alındığında, genotoksik olduğu ve hayvanlarda kansere yol açtığı gösterilmiş bir kimyasal madde için, insan maruz kalmanın uygulanabilir düzeyde düşük (ALARP) veya ulaşılabilir düzeyde düşük (ALARA) olması gerektiğine karar verebilir. Ardından, insan maruz kalmayı azaltmak ya da ortadan kaldırmak için önlemlerinin alınması gerekir. Bu temelde belirlenen sınırların, farklı potansiyele sahip kimyasal maddeler için farklı riskler ifade edebileceği açıktır.

Besinlerde genotoksik maddelere izin verilmekte midir?

In vivo testler sonucunda genotoksik ve karsinojenik oldukları gösterilen kimyasal maddelerin gıda katkı maddesi olarak besinlere, tarımsal faaliyetlerde kullanılan pestisitler gibi tarım ilaçlarına veya veterinerlik faaliyetlerinde kullanılan ve besin kaynağı olan hayvanlara uygulanan ilaçlarda kasten kullanımına izin verilmemektedir. Ancak doğada geleneksel olarak bulunan veya insan yapımı olan çeşitli kimyasallar besinlerde bulaşan olarak bulunabilmektedir ve bunların bazıları genotoksik etki de gösterebilmektedir. TTC bu tür maddeleri değerlendirmede de yararlı olabilir (aşağıdaki sayfalara bakınız, karar aşacı, 4. adım).

TOKSİKOLOJİK KAYGI EŞİĞİ (TTC) KAVRAMI: JENERİK BİR YAKLAŞIM

TTC kavramının tarihi ve gelişimi

TTC kavramı, jenerik yaklaşımlar geliştirmek üzere bilim insanlarının, toksisitesi bilinmeyen geniş kimyasal grupların veya ayrı ayrı kimyasalların güvenilirlik değerlendirmesini yaptığı, sayısız girişimlerle dolu bir tarihten ve evrimden geçmiştir.

Bu çabaların ardındaki itici güçler şunlar olmuştur:

- Besinlerde çok düşük seviyelerde bulunabilen kimyasalların belirlenmesine olanak sağlayan analitik yöntemlerdeki gelişmeler ve daha fazla sayıda kimyasalın tayin edilebilmesi,
- Kimyasallara düşük dozlarda maruz kalındığında genel olarak zararlı bir etkinin ortaya çıkmayacağına yönelik yaygın kabul edilen önerme,
- Belli bir kimyasal maddenin araştırılmasına ayrılan zaman ve dikkatin, yol açabileceği olası sağlık üzerindeki riskleri ile orantılı olması gerektiği görüşü,
- Dünya genelinde hem toksisite testleri hem de değerlendirilmesi açısından toksikolojik kaynakların sınırlı olması,
- Deney hayvanları kullanımını en aza indirmeyi hedeflemek,
- ve yapısal olarak ilgili diğer kimyasal maddelerin davranışı hakkında öngörülerde bulunmak üzere toksisiteye ait mevcut geniş veri gruplarını analiz etme yeteneği.

Frawley yaklaşımı

İlk çabalardan biri besin ambalaj materyalleriyle ilgili olup 1967 yılında Frawley tarafından yayımlanmıştır. Besin

KUTU 2

Frawley'nin 220 kimyasalı sınıflandırması

NOEL dağılımı (mg/kg beslenmede)	Kimyasal sayısı (220)*	Ağır metaller ve pestisitler (88)
<1	5	5
<10	19	19
<100	40	39
<1000	101	72
<10000	151	86

* 69 kimyasalda Noel 10000 mg/kg beslenmenin üzerinde olmuştur. 151 + 69 = 220.

ambalajlarının yapısında bulunan bileşenlerin tüketici sağlığı açısından herhangi bir tehlike yaratmaması gerektiği önermesinden yola çıkan Frawley, işe insan sağlığı açısından risk oluşturmayan dozu belirlemekle başlamıştır. Frawley, deney hayvanları üzerinde 2 yıl süreyle diyetle alınan 220 farklı kimyasal madde için kronik toksisite araştırmaları yapmıştır. Farklı kimyasal madde ile ilgili 2 yıllık kronik toksisite çalışmalarına ait geniş bir veri setini analiz etmiştir. Frawley'in yaptığı bu çalışma, o zamanki mevcut tüm kronik toksisite çalışmalarının yaklaşık %90'ını sunmuştur. Araştırmalarda incelenen kimyasal maddeler; renklendiriciler dahil gıda katkı maddeleri, endüstriyel ve kozmetik ürünlerde kullanılan kimyasal maddeler, besin ambalaj materyallerinde kullanılan kimyasal maddeler ile pestisitler ve ağır metallerdir. Frawley bunları, hiçbir toksikolojik etkinin gözlenmediği doza (NOELs) göre 5 kategoride gruplandırmıştır (bakınız Kutu 2).

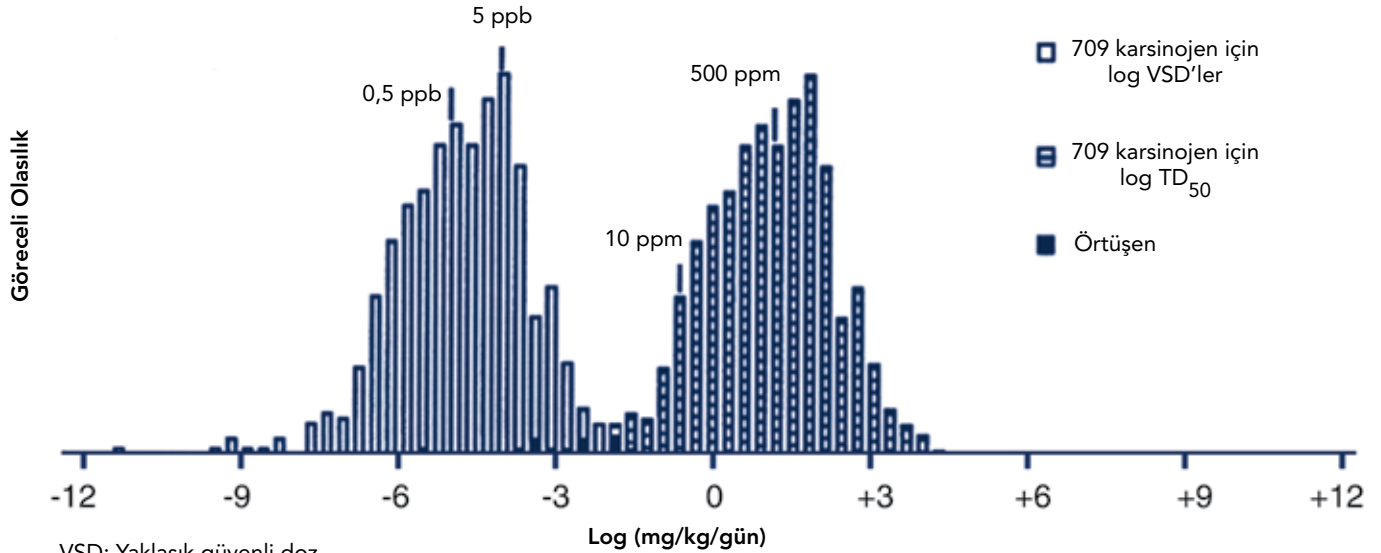
Kimyasal maddelerin çoğunun (180/220) kronik maruz kalma, NOEL değeri, 100 mg/kg olarak saptanmıştır. Yalnızca 19 maddenin NOEL değeri 10 mg/kg altında saptanmıştır, bunların tümü de pestisit ya da ağır

metallerdir. NOEL değeri 1 mg/kg altında olan 5 kimyasal madde belirlenmişti ve bunların tümü, düşük dozlarda vücutta birikebilen veya sinir sisteminin işlevlerini etkileyebilen pestisitlerdir. Kimyasal maddelerin çoğu ve yalnızca besin ambalajında kullanılmayanlar hayvanlarda 1 mg/kg'ın altında toksisite gösterdiğinden, Frawley, besin ambalajında kullanılan kimyasal maddeler (bunların birçoğu o zaman test edilmemiş olup toksisite bilgileri bilinmiyordu) için ise 10 mg/kg NOEL değerinin uygulanabileceğini ileri sürmüştür. Toksikite bilgisi bilinmediği için bu seviyeye, 100 kat daha fazla güvenlik faktörü uygulanmalıdır. Bu nedenle insanlar için 0,1 mg/kg dozu uygulanmalıdır ve herhangi bir besin ambalajında kullanılan bir kimyasal madde konsantrasyonu da bu sınırdadır. 1,5 kg kadar katı bir diyet tüketildiği varsayıldığında, bu konsantrasyon 150 mikrogram/kişi/ gün'lük bir alıma karşılık gelmektedir.

FDA Regülasyon Eşiği

Sonraki büyük gelişme, FDA tarafından 1995 yılında besinle temas eden materyaller için getirilen "Regülasyon Eşiği" politikası olmuştur. ABD'de "Toksikolojik Kaygı Eşiği" yerine "Regülasyon Eşiği" terimi kullanılmaktadır, ancak bu politika TTC ilkesine dayanmaktadır. Bu politika, hukuğun önemsiz şeylerle ilgilenmediği anlamına gelen "*de minimis non curat lex*" yasasının köklü bir ilkesinin bir sonucu olarak 10 yılda geliştirilmiştir. FDA için bu, kurumun sınırlı kaynaklarını önemsiz konular yerine somut sorunlarla ilgili konulara odaklaması gerektiği anlamına gelmiştir. Kurum, buna uygun şekilde, karsinojenite de dahil olmak üzere tüm toksisite türlerine karşı koruma amacıyla besin ambalaj regülasyonunda uygulanmak üzere, eşik değeri belirlenmesi için bir yaklaşım geliştirmiştir. Belli bir kimyasal maddeye maruz kalma, eşik değerin altında olduğunda, tüketiciler "zararlı olmayan belirlenmiş düzey" ile korunmuş olacaktır.

ŞEKİL 1

Kimyasal karsinojenler açısından TD₅₀'lerin dağılımı ve milyonda 1'lik bir riske ekstrapolasyonu

Food and Chemical Toxicology Vol 37'den uyarlanmıştır. Cheeseman MA, Machuga EJ and Bailey AB; A tiered approach to threshold of regulation, pp387-412, Copyright 1999, Elsevier'in izniyle.

Bu yaklaşım, Gold ve arkadaşları tarafından, yaklaşık 500 kimyasal karsinojen maddeye ömür boyu maruz bırakılan hayvanlar üzerinde test edilen ve "potansiyel karsinojenik maddeler" veri tabanı olarak bilinen analize dayanmaktadır. Bu veri tabanında, her bir kimyasal madde için karsinojenik potansiyel, hayvanların %50'sinde kansere yol açan (TD50) dozu ile ifade edilmiştir. Bu potansiyel bir dağılım olarak grafiklendirilmiş, ardından eğri sola kaydırılarak yaşam boyunca milyonda bir kanser geliştirme riskini veya "yaklaşık güvenli doz"u (VSD) göstermek üzere hesaplanan bir maruz kalma dağılımına dönüştürülmüştür (bakınız Şekil 1).

Böylelikle, hayvanlardaki riskin insanlardakini de temsil ettiği varsayılarak, yaşam boyu kansere yol açma riski,

milyonda birden az olabilen çoğu karsinojen maddenin, besinlerdeki konsantrasyonunu tahmin etmek için karsinojenik potansiyellerin dağılımı kullanılmıştır. Bu konsantrasyon, diyetle alınan 0,5 mikrogram/kg olarak tahmin edilmiştir. Regülasyon Eşiği politikasının temeli olarak kullanılan değer, budur. Bir kişinin günde ortalama 1500g besin ve 1500g sıvı tükettiği ve kimyasal madde alımının günlük su ve besin tüketiminden eşit düzeyde alındığı varsayılarak 1,5 mikrogram/gün, maruz kalma düzeyi hesaplanmıştır. Daha sonra karsinojenik potansiyeli olan kimyasal maddelere ait veri tabanı 700'den fazla kimyasal maddeye genişletilmiş (Gold ve arkadaşları, 1995), ancak bu, hesaplanan risklerin dağılımını değiştirmemiştir. Bu analize dayanarak,

12 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

Regülasyon Eşiği politikasının uygulandığı ancak test edilmemiş herhangi bir kimyasal maddenin karsinojen olduğu anlaşılırsa, tüketici yine de korunmalıdır. Kanser dışındaki toksik etkiler genelde çok daha yüksek maruz kalmalarda ortaya çıktığından, tüketiciler kendiliğinden bu etkiden de korunacaktır.

Politikanın hem bilimsel hem de risk yönetim hükümleriyle ilgili unsurlar içerdiği görülebilir. Regülasyon Eşiği politikası, günlük diyetle alımın, 0,5 mikrogram/kg vücut ağırlığını aşmadığı hesaplanan, besin ile temas eden besin materyalleri kaynaklı herhangi bir kimyasalın, regülasyondan muaf olması için başvurabileceği anlamına gelmektedir. FDA, muafiyet koşullarının karşılandığı konusunda tatmin olursa, kimyasal maddenin kurum tarafından toksikolojik testlere ve pazar öncesi normal güvenilirlik değerlendirmesine tabi tutulmasına gerek kalmamaktadır.

Kimyasal yapıya göre jenerik TTC önerileri

Kimyasal yapıların analizi

Munro ve arkadaşları, 1996 yılında, kimyasal maddeleri yapılarına göre, karsinojenik olmayan toksik etkilerine göre analiz ederek jenerik eşikler kavramını geliştirmeye devam etmişlerdir. Kimyasal maddeler, Cramer ve arkadaşları tarafından daha önce geliştirilmiş bir "karar ağacı" temel alınarak, yapısal 3sınıfa ayrılmıştır. Bu 3 sınıf Kutu 3'te gösterilmiştir.

Toksosite veri tabanı

Rat ve tavşanlarda, çok çeşitli yapı ve kullanım alanına sahip, 613 kimyasal maddenin oral alımının toksisite testleri sonucu elde edilen veriler kullanılarak referans bir veri tabanı oluşturulmuştur. Bu testler subkronik, kronik, üremeye ilgili ve gelişimsel toksisite çalışmalarını kapsamıştır. Bunlar arasından, her kimyasal madde için

KUTU 3

TTC Kavramı içindeki kimyasallar için yapısal sınıflar

Sınıf I	Basit kimyasal yapıya sahip ve etkin metabolizma modları bulunan, düşük değerli bir oral toksisite ortaya koyan maddeler.
Sınıf II	Sınıf I'deki maddelerden daha az zararsız yapılarla sahip, ancak Sınıf III'teki maddeler gibi toksisite ortaya koyan yapısal özellikler içermeyen maddeler.
Sınıf III	Başlangıçta güçlü bir güvenlik varsayımına izin vermeyen veya önemli derecede toksisite ortaya koyan ya da reaktif fonksiyonel grupları bulunan kimyasal yapıya sahip maddeler.

cinsiyet ve toksik etkiye göre en duyarlı ve koruyucu referans olarak NOEL değeri seçilmiştir. Ardından 613 NOEL değeri, kimyasal madde sınıfına göre üç grup halinde grafikleştirilmiştir (bakınız Şekil 2).

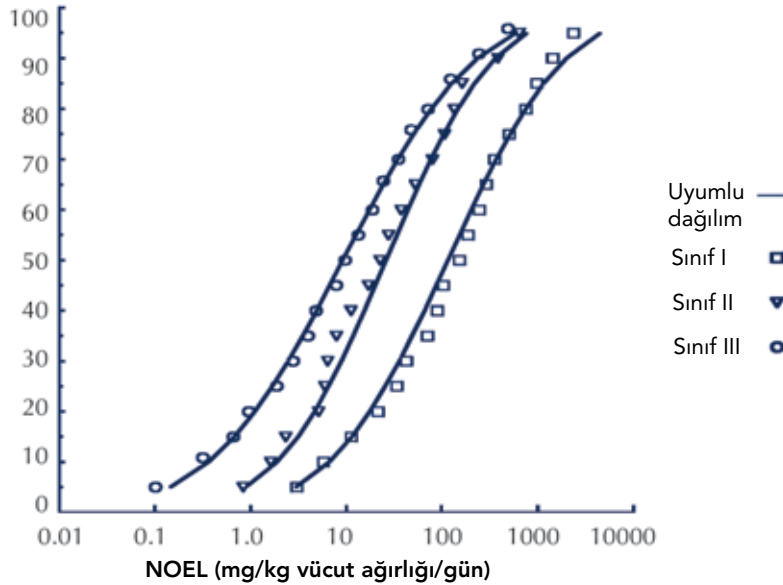
İnsan maruz kalma eşikleri

Üç NOEL dağılımının her biri için, dağılımda kimyasal maddelerin %5'inin daha düşük NOEL değerine ve %95'inin daha yüksek NOEL değerine sahip olduğu noktaya denk gelen bir değer seçilmiştir (yani 5.persentil NOEL).

Ardından, daha düşük beşinci persentil NOEL değerleri gerçek güven aralığı sağlamak için 100'lük bir faktöre bölünmüştür. Bundan, "insan maruz kalma eşikleri" olarak adlandırılan ve kimyasal maddelerin her bir yapısal sınıfı için bir tane olmak üzere üç değer elde edilmiş olup bunlar Kutu 4'te gösterilmiştir. Bu insan maruz kalma eşikleri, TTC'ler olarak da ifade edilmektedir.

Bu şemaya göre, yapısı bilinen ancak toksisitesi bilinmeyen bir kimyasal madde için bir eşik değeri seçilebilir, insan maruz kalmayı bu yapısal sınıf için ilgili kaygı eşiğinin altındaysa, insan sağlığı açısından herhangi bir risk teşkil etme olasılığının düşük olduğu

ŞEKİL 2



Food and Chemical Toxicology Vol 34'ten uyarlanmıştır. Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG; Correlation of a structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern, pp 829-867, © 1996. Elsevier'in izniyle.

KUTU 4

Jenerik TTC'ler: Toksikite verilerinden insan maruz kalma eşiklerinin elde edilmesi

Yapısal sınıf	Beşinci persentil NOEL (mg/kg vücut ağırlığı/gün)	İnsan maruz kalma eşiği (mg/kişi/gün)*
I	3,0	1,8
II	0,91	0,54
III	0,15	0,09

* İnsan maruz kalma eşiği beşinci persentil NOEL'i 60'la çarpıp (bir bireyin 60 kg ağırlığında olduğu varsayılarak) 100'lük bir güvenlik faktörüne bölerek hesaplanmıştır.

14 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

varsayılabılır. Veri tabanındaki kimyasal maddelerin sayısı sonraki çalışmalar ile 613'ten 900'e yükselmiş, ancak bu, NOEL değerinin kümülatif dağılımını değiştirmemiş, toksikolojik kaygı eşikleri (TTC) elde etmek için veri tabanının kullanımının geçerliliği konusunda daha fazla güven sağlamıştır.

Regülasyon Eşiğiyle Karşılaştırma

Munro ve arkadaşları, insan maruz kalma eşik değerini yapısal olarak tanımlanmış ancak, genotoksik veya karsinojenik açıdan yapısal bir uyarı vermeyen kimyasal maddelerde uygulama amaçlı olduğunu vurgulamıştır. Yapısal uyarı, örneğin epoksid grubu gibi kimyasal maddenin yapısında bulunabilen ve DNA hasarına yol açabildiği bilinen yapısal bir özellik olarak tanımlanabilir. FDA'nın Regülasyon Eşik değeri olan, 1,5 mikrogram/gün ile karsinojenik olmayan, 90-1800 mikrogram/gün karşılaştırıldığında, karsinojenik olmayan kimyasal maddelerin eşik değerlerinin daha yüksek olduğu görülebilir. Bu durum, çeşitli toksik etkilerin mekanizmaları ve bunlara yol açan dozlarla ilgili bildiklerimizle uyumludur; yani bazı karsinojen bileşiklerin, daha düşük maruz kalmalarda tümöre yol açması biyolojik olarak olasıdır.

TTC kavramının onaylanması ve daha fazla geliştirilmesi

Regülasyon Eşiğine kademeli bir yaklaşım

FDA'nın ek çalışmaları, düşük karsinojenik potansiyele sahip kimyasallar için, 1,5 mikrogram/gün'den yüksek bir eşik değer kullanımına destek sağlamıştır. Cheeseman ve arkadaşları, karsinojenik potansiyeli olan ve olmayan alt kümeleri belirlemek amacıyla, 700'den fazla kimyasal maddenin, kısa vadeli toksisite verileri, genotoksisite testi sonuçları ve yapısal uyarılar ile birlikte, genişletilmiş karsinojenik potansiyel veri tabanını kullanmıştır. Bu çalışmada 1,5 mikrogram/gün'ün geçerliliği çoğu karsinojen madde için uygun

bir eşik değer olarak doğrulanmış, ancak kademeli bir regülasyon eşiğini ortaya koymak üzere devam etmiştir. Genişletilmiş veri tabanının incelenmesi (4-5 mikrogram/kg'lik bir diyet alım eşığının), yapısal uyarısı bulunmayan maddeler ve hatta, genotoksisite testleri negatif olması durumunda yapısal uyarısı bulunan maddeler açısından da uygun olabileceği sonucuna varmalarını sağlamıştır. Buradaki iki istisna, daha potansiyel karsinojenler olan N-nitrozo ve benzinin benzeri bileşikler olmuştur. Maddelerde yapısal uyarı yoksa, genotoksisite testleri negatifse ve akut toksisite (LD50) 1000mg/kg vücut ağırlığı alım değerlerinin üzerindeyse, beslenmeyle ilgili 10-15 mikrogram/kg'lik bir regülasyon eşiği mümkün olabilir. Kademeli yaklaşım henüz FDA tarafından benimsenmemiştir.

Cheeseman ve arkadaşları, Regülasyon Eşiği politikasının altında yatan, karsinojenik etkilerin genellikle diğer toksik etkilerden daha düşük diyet alım düzeylerinde meydana geldiğine dair önermeyi de yeniden incelemiştir. Bu çalışmada, üremeye ilgili oral toksisite verileri bulunan 3306 madde ve diğer tekrarlı doz toksisite testlerinden verileri bulunan 2542 maddeyle ilgili bir veri tabanından (Kimyasal Madde Toksik Etki Kaydı – RTECS) bilgiler analiz edilmiştir. Her kimyasal madde için, toksik bir etkinin görüldüğü en düşük doz araştırılmıştır. Ardından, bir "görünüşte kabul edilebilir günlük alımlar" (PADI'ler) aralığı elde etmek amacıyla her madde için en düşük etki düzeyi 1000'lik bir belirsizlik faktörüne bölünmüştür. PADI için en olası (medyan-ortanca) değer, karsinojenik potent veri tabanından elde edilen eşik değerinin 8300 kat üzerinde olmuştur. Bu sonuçlar, karsinojenite verilerine dayanan bir "yaklaşık güvenli doz"un, diğer toksik etkilere karşı da koruyacağı görüşünü desteklemiştir.

İnsan maruz kalma eşikleri olası tüm etkileri kapsar mı?

Munro ve arkadaşları tarafından önerilen TTC kavramıyla ilgili bilimsel tartışmalarda, düşük dozlarda ortaya çıkan, potansiyel olarak hassas toksikolojik etkilerin, elde edilen

insan maruz kalma eşiklerince kapsanıp kapsamayacağı olmuştur (bakınız Kutu 4). Özellikle de, sinir sistemi, bağışıklık sistemi, endokrin sistem ve gelişim üzerindeki etkilerin, insan maruz kalma eşik değerlerinde bulunup bulunmayacağı ile ilgili kaygılar ortaya konmuştur. Munro ve arkadaşları tarafından 1996'da yayınlanan orijinal veri tabanı bu potansiyel olarak hassas sonlanım noktalarını ölçen bazı çalışmalar içermiş olsa da, potansiyel düşük doz etkileri sorusuna sağlam bir cevap vermek açısından sayıları yetersiz olmuştur. Dolayısıyla, bu soruyu daha detaylı olarak incelemek amacıyla ILSI Avrupa tarafından bir Uzman Grubu oluşturulmuştur (Kroes ve arkadaşları, 2000).

Nörotoksisite (45'i subkronik ve kronik nörotoksisite verileri ve 37'si akut nörotoksisite verilerinden oluşan 82 madde), immünotoksisite (37 madde), gelişimsel nörotoksisite (52 madde) ve gelişimsel toksisite (81 madde) ile ilgili toksikolojik sonlanım noktaları için genişletilmiş veri tabanları oluşturulmuştur. Bu veri tabanları, bu sonlanım noktalarının, Munro ve arkadaşları tarafından derlenen orijinal veri tabanındaki yapısal Sınıf III bileşikler için olanlardan daha hassas olup olmadıklarını görmek ve karsinojenik potansiyel veri tabanından elde edilen 1,5 mikrogram/kişi/gün'lük TTC'nin bu sonlanım noktalarını yeterince kapsayıp kapsamadığını görmek için analiz edilmiştir. NOEL'lerin dağılımları bir kez daha grafikleştirilmiştir. Nörotoksisite dışında, seçilen sonlanım noktalarından hiçbirinde NOEL'lerin kümülatif dağılımında bir farklılık olmamıştır. Nörotoksisite NOEL'lerinin kümülatif dağılımı yalnızca seçilen diğer sonlanım noktalarınınkinin altında olmakla kalmayıp, yapısal Sınıf III bileşiklerininkinin de altında kalmıştır. Seçili kanser dışı sonlanım noktalarının hiçbirisi kanserden daha hassas olmamıştır. Ayrıca, kanser sonlanım noktalarına dayanan 1,5 mikrogram/kişi/gün'lük TTC, nörotoksisite dahil olmak üzere tüm bu etkileri rahatlıkla kapsamış, 100 güvenlilik faktörüne bölünen nörotoksisite

NOEL'lerinden 2-3 boyut sırası (orders of magnitude) daha düşük olmuştur.

ILSI Avrupa Uzman Grubu 1,5 mikrogram/kişi/gün TTC'nin koruyucu olduğu ve beslenmede bulunan Kimyasal maddelerden bu eşik değerinin altındaki düzeylerde tüketilenlerde kayda değer bir risk yaratmayacağı sonucuna varmıştır. Bu grup, genotoksisite açısından yapısal uyarıya sahip olmayan kimyasal maddeler için daha fazla analiz yapılmasının, daha yüksek bir TTC'nin uygun olabileceğini gösterebileceği sonucunu da çıkarmıştır.

Yüksek potent karsinojenlerin hariç tutulması

Regülasyon Eşiği politikasında, karsinojenik etki gösterme ihtimalleri bilinmeyenler dahil olmak üzere, çoğu kimyasal maddenin toksik etkilerinden korumak amacıyla TTC değeri 1,5 mikrogram/kişi/gün olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte FDA, Regülasyon Eşiği yaklaşımı için uygun olmayan, oldukça yüksek karsinojenik potansiyele sahip bazı kimyasal maddeler olabileceğini onaylamaktadır. ILSI Avrupa Uzman Grubu, son derece potansiyel kimyasal maddeler konusunu araştırmaya başlamıştır (Kroes ve arkadaşları, 2004).

Cheeseman ve arkadaşları (önceki sayfalara bakınız) tarafından kullanılan ve 709 bileşikten oluşan potansiyel karsinojenik veri tabanı, 730 bileşiğe genişletilmiş ve diyetle çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaları durumunda hesaplanmış en yüksek riskleri yaratabilecek yapısal uyarıları belirlemek üzere analiz edilmiştir. Bu analizde, 0,15 mikrogram/kişi/gün düzeyinde bir alımda dahi kaygı yaratabilecek 5 kimyasal bileşik grubu belirlenmiştir. Bu, Regülasyon Eşiği sayısının 10 kat altındadır. Kutu 5' te gösterilen bu 5 yapısal grup, "Kaygı Kohortu" (Cohort of Concern) olarak adlandırılmıştır. Gruplardan üçü genotoksik (aflatoksin benzeri, azoksi- ve nitrozo-bileşikler), ikisi ise değildir (TCDD ve steroidler). ILSI Avrupa Uzman Grubu bu yapısal uyarılara sahip yüksek potent bileşiğe özgü toksisite verilerinin gerekli olduğu sonucuna varmıştır. Bağımsız değerlendirme

KUTU 5

Kaygı Kohortu

Yapısal uyarılarla belirlenen ve TTC yaklaşımı açısından uygun olmayan yüksek potent karsinojenler

Aflatoksin benzeri bileşikler
Azoksi bileşikler
Nitrozo bileşikler
2, 3, 7, 8 dibenzo8p8dioksin ve analogları (TCDD)
Steroidler

çalışmayı (aşağı bakınız), kaygı kohortunun bir parçası olmayan, genotoksisite açısından yapısal uyarılara sahip diğer tüm maddeler için 0,15 mikrogram/gün'lük bir TTC kullanımını önermiştir.

Karsinojenik potansiyel dışındaki sebeplerle hariç tutulma

ILSI Avrupa Uzman Grubu, karsinojenite açısından, yüksek potansiyelyapısal uyarılarasahip bileşiklerin hariç tutulmasının yanı sıra, belli başka grupların da TTC yaklaşımından hariç tutulması için birtakım tavsiyelerde bulunmuştur. Uzman grup, ağır metaller, polihalojenize dibenzodioksinler, -dibenzofuranlar ve -bifeniller gibi bileşikler, vücutta biriktikleri bilindiği için, TTC yaklaşımından hariç tutulmasını önermiştir (sonraki sayfalara bakınız). Uzman gruba göre, Munro ve arkadaşlarının orijinal veri tabanında yer almayan, elemental, iyonik veya organik yapıdaki diğer esansiyel olmayan metaller de TTC kavramından hariç tutulmalıdır. Ayrıca proteinler de orijinal veri tabanında bulunmamakta olup alerji potansiyelleri (sonraki sayfalara bakınız) nedeniyle ve bazı peptidler potansiyel biyolojik aktiviteye sahip olduğundan hariç tutulmalıdır.

Nörotoksik maddeler

ILSI Avrupa Uzman Grubu, belli nörotoksik maddelerin ayrı bir sınıf olarak düşünülmesi gerekir gerekmediğini

araştırmıştır. Önceki ILSI Avrupa çalışmasındaki (yukarı bakınız) genişletilmiş veri tabanını kullanan ve bulabildiği en hassas etki göstergelerini belirleyen grup, diğer nörotoksik maddelerden ayrı olarak, en güçlü nörotoksik maddeler olan organofosfor bileşikleri (OP'ler) için NOEL değerlerini grafiklemiştir. OP'ler için 5. persentil NOEL değeri, diğer nörotoksik maddeler için karşılık gelen NOEL değerinden yaklaşık bir büyüklük sırası (orders of magnitude) kadar daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Diğer nörotoksik maddeler, Munro ve arkadaşları tarafından yayınlandığı gibi, Sınıf III kimyasallarla karşılaştırılabilir bir tabloyla sonuçlanmıştır. OP'ler için 5. persentil NOEL değerinde güvenlik faktörü 100 alınarak, 18 mikrogram/kişi/gün düzeyinde bir insan maruz kalma eşiği elde etmişlerdir. Dolayısıyla ILSI Avrupa Uzman Grubu, yapısal Sınıf III'teki diğer bileşikler için kullanılan 90 mikrogram/kişi/gün değeri yerine OP'ler için bu sayının kullanılmasını önermiştir (bakınız Kutu 4).

ILSI karar ağacı

Karar ağacının geliştirilmesi

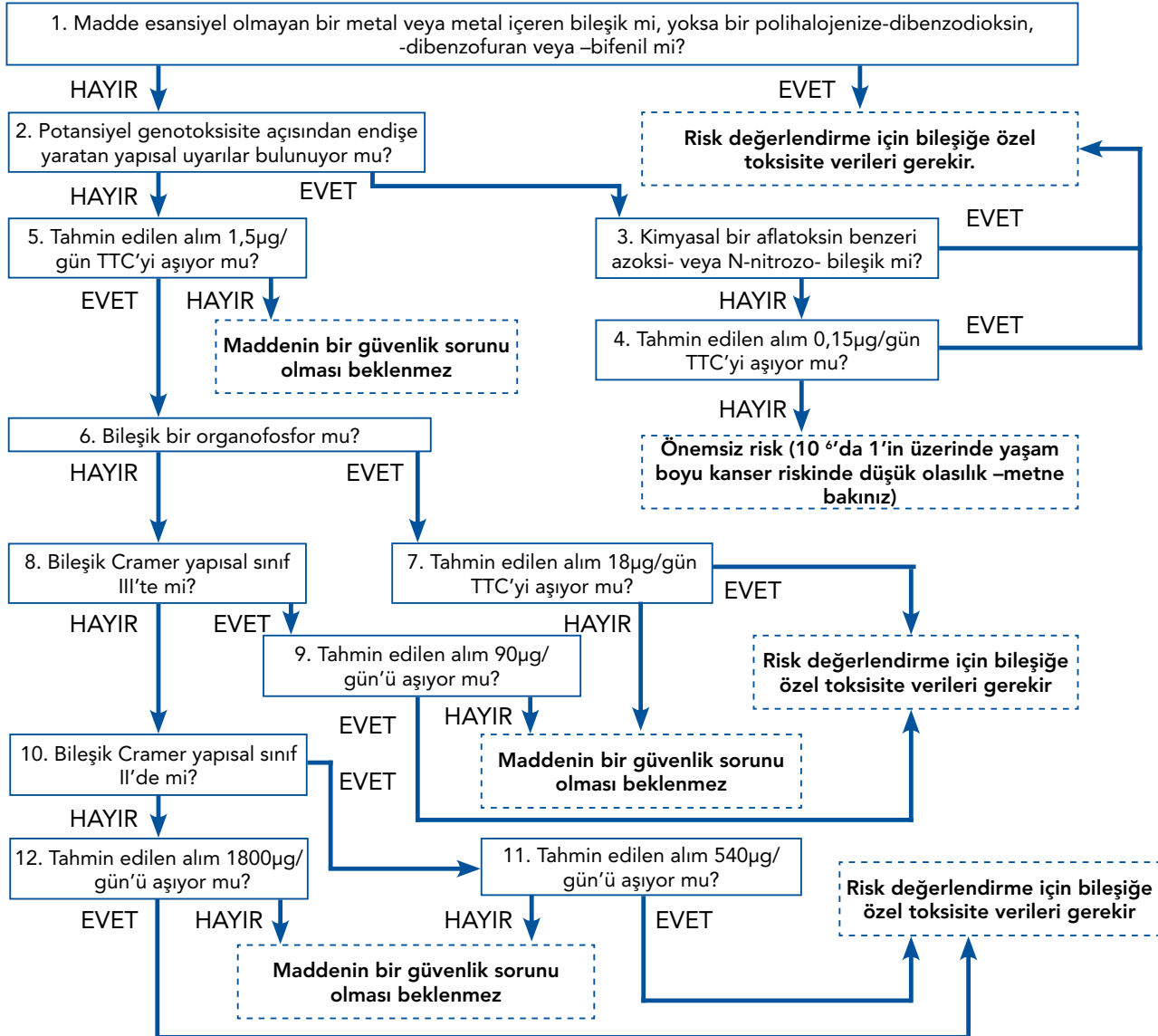
TTC kavramının gelişmesinin ve yukarıda açıklanan ilerlemelerin ardından, ILSI Avrupa Uzman Grubu'nun görevi, TTC ilkesinin gıda güvenlilik değerlendirmesinde ilk adım olarak nasıl ve ne zaman uygulanabileceğine dair kılavuz görevi görmek üzere, kademeli bir yaklaşıma dayanan karar ağacı oluşturulması olmuştur. Karar ağacı Mart 2003'te gerçekleştirilen, bağımsız bir değerlendirme çalışmasının ardından kesinlik kazanmış, bu çalışmada kademeli yaklaşımdaki çeşitli adımların ardında bulunan bilgiler sunularak tartışılmıştır. Karar ağacı Kutu 6'da gösterilmektedir.

Karar ağacının kullanımı

Karar ağacı, 'Evet' ya da 'Hayır' cevabı ile kullanıcıyı sonraki adıma taşıyan bir soru dizisinden oluşur. Sorular kimyasalın, TTC kavramıyla değerlendirmeye uygun

KUTU 6

Karar ağacı, maddelerin TTC yaklaşımıyla değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine karar vermek üzere ILSI Avrupa tarafından önerilmiştir (Kroes ve diğ., *Food and Chemical Toxicology* 42'den, s76, 2004)



18 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

olup olmadığı (daha önce anlatılan hariç tutulmalara bakınız), genotoksisite açısından yapısal uyarıların varlığı veya yokluğu ve kimyasalın yapısına bağlı olarak, maruz kalma düzeyinin ilgili insan maruz kalma eşiği ile nasıl ilişkili olduğuyla ilgilidir. Karar ağacı adımlarından geçirilen herhangi bir kimyasal madde için, iki öneriden birine ulaşılabacaktır:

ya,

maddenin bir güvenlik sorunu olması beklenmemektedir,

ya da,

risk değerlendirmesi için bileşiğe özel toksisite verileri gerekmektedir.

Karar ağacı, yalnızca veri tabanında yer alan, yapıları bilinen ve düşük moleküler kütleyle sahip kimyasal maddeler söz konusu olduğunda uygulanabilir. Örneğin polimerler için uygulanabilir değildir. Bu şekilde TTC'nin aşıp aşılmadığına karar verildiğinden alım veya maruz kalmanın iyi bir tahmini (aşağıdaki sayfalara bakınız) karar ağacının kullanımı açısından çok önemlidir. Ağaçtaki adımlar aşağıda açıklanmıştır.

Karar ağacının adımları

Adım 1. Bu adım, TTC değerlerini belirlemek üzere kullanılan karsinojenite ve toksisite veri tabanlarında yeterince ifade edilmemiş madde ve kimyasal yapıları, değerlendirmeden çıkarmaktadır.

Adım 2. Madde, adım 1'de çıkarılmamışsa adım 2'ye geçebilir. Bu adım, genotoksisite potansiyeline sahip ve genotoksik karsinojen olması olası bileşikleridir belirlemektedir.

Adım 3. Adım 2'nin cevabı EVET ise – genotoksisite açısından yapısal uyarıları varsa – adım 3'e geçilebilir.

Adım 3, en potansiyel genotoksik karsinojenler olmaları olası yapıları, yani aflatoksin benzeri, azoksi- ve N-nitrozo -bileşikleridir belirler. Bunlar, bileşiğe özel toksisite

verileri gerektirmekte olup daha fazla TTC yaklaşımıyla değerlendirilemezler.

Adım 4. Adım 4'te değerlendirilen maddelerin hepsi potansiyel genotoksik karsinojenlerdir, ancak en potansiyel yapılar adım 2 ve 3'te çıkarılmıştır. Adım 4'te, tahmin edilen alımın 0,15 mikrogram/gün'lük (veya 0,0025 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) TTC'yi aşır aşmadığı sorulmaktadır. Bu TTC'nin gerekçesi daha önce açıklanmıştır. Adım 4'e ulaşan herhangi bir madde için, bu TTC kadar veya altında bir alımla, herhangi bir kanser riskinin milyonda 1'i aşma olasılığının oldukça düşük olduğu düşünülmektedir. Bu adımın dahil edilmesi, genotoksik maddelerin gıdaya kasıtlı olarak eklenmesine izin vermek amacıyla değil, besinde bulaş yoluyla bulunanların tespit edilmeleri durumunda bir güvenlik kaygısı olup olmayacağına karar vermek üzere tasarlanmıştır.

Adım 5. Adım 2'nin cevabı HAYIR ise – genotoksisite açısından yapısal uyarıları yoksa Adım 5'e geçilebilir. Adım 5'te, tahmin edilen alımın 1,5 mikrogram/gün'ü (veya 0,025 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) aşır aşmadığı sorulmaktadır. Bu TTC, Regülasyon Eşiğinde kullanılan, genotoksik ve genotoksik olmayan bileşikler dahil olmak üzere karsinojenik bileşiklerin analizine dayanan TTC'dir. Adım 5'e ulaşan herhangi bir madde için, bu TTC kadar veya altında bir alımla, herhangi bir kanser riskinin milyonda 1'i aşma olasılığının oldukça düşük olduğu düşünülmektedir. Diğer toksisite formlarının TTC'lerinin hepsi bu değerden yüksek olduğundan, diğer toksisite formları 1,5 mikrogram/ gün kadar veya bunun altında alımlarda endişe konusu olmayacaktır.

Adım 6. Bu adım, genel olarak yapısal Sınıf III bileşiklerinkinden daha düşük bir TTC'ye sahip organofosfatları belirlemektedir (önceki sayfalara bakınız). Bu adımın amacı, pestisit olarak kullanılan organofosfatlar için normal düzenleyici değerlendirmeler ve kontrollerin yerini almak değildir, ama bu adım besinde tespit edilen onaylanmamış veya düzenlenmemiş bir OP –örneğin bir besinde bulaş olarak- durumunda bir güvenlik sorunu olup olmadığına karar vermek için kullanılabilir.

Adım 7. Madde, Adım 6'da bir OP olarak belirlenmişse adım 7 tahmin edilen alımın OP'ler için 18 mikrogram/gün'lük (veya 0,3 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) TTC'yi aşmış olduğunu sormaktadır. Cevap HAYIR ise, maddenin bir güvenilirlik sorunu olması beklenmez. Cevap EVET ise, madde için bileşiğe özel toksisite verileri gerekir ve TTC yaklaşımıyla daha fazla değerlendirilemez.

Adım 8. Potansiyel genotoksik karsinojenler ve organofosfatlar bu aşamaya kadar elenmiş olduğundan, adım 8 kimyasalın Cramer yapısal sınıf III'e girip girmediğini sormaktadır (bakınız Kutu 3).

Adım 9. Adım 8'in cevabı EVET ise – kimyasal madde, Cramer yapısal sınıf III'teyse – adım 9, tahmin edilen alımın bu sınıf için 90 mikrogram/gün'lük (veya 1,5 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) TTC'yi aşmış olduğunu sormaktadır. Cevap HAYIR ise, maddenin bir güvenlik sorunu olması beklenmez. Cevap EVET ise, madde için bileşiğe özel toksisite verileri gerekir ve TTC yaklaşımıyla daha fazla değerlendirilemez.

Adım 10. Eğer madde Cramer yapısal sınıf III'te değilse, adım 10 kimyasalın Cramer yapısal sınıf II'ye girip girmediğini sormaktadır (bakınız Kutu 3).

Adım 11. Adım 10'un cevabı EVET ise – kimyasal madde, Cramer yapısal sınıf II'deyse – adım 11, tahmin edilen alımın bu sınıf için 540 mikrogram/gün'lük (veya 9 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) TTC'yi aşmış olduğunu sormaktadır. Cevap HAYIR ise, maddenin bir güvenilirlik sorunu olması beklenmez. Cevap EVET ise, madde için bileşiğe özel toksisite verileri gerekir ve TTC yaklaşımıyla daha fazla değerlendirilemez.

Adım 12. Eğer madde Cramer yapısal sınıf II'de değilse, adım 12 kimyasal maddenin Cramer yapısal sınıf I'e (bakınız Kutu 3) girdiğini varsaymakta ve tahmin edilen alımın bu sınıf için 1800 mikrogram/gün'lük (veya 30 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) TTC'yi aşmış olduğunu sormaktadır. Cevap HAYIR ise, maddenin bir güvenlik sorunu olması beklenmez. Cevap EVET ise, madde için

bileşiğe özel toksisite verileri gerekir ve TTC yaklaşımıyla daha fazla değerlendirilemez.

TTC ilkesinin potansiyel uygulamaları

ILSI Avrupa Uzman Grubu, TTC ilkesinin, besinlerde düşük konsantrasyonlarda bulunan, toksisite verileri bilinmeyen ancak maruz kalma değerlendirmesinin güvenilir alım tahminleri sağlayabileceği maddeler için kullanılabilmesi tavsiyesinde bulunmuştur. Karar ağacı, bir risk değerlendirme ortamında TTC ilkesinin tutarlı şekilde uygulanmasına izin veren yapılandırılmış bir yaklaşım sağlar.

Ağacın ana uygulamaları aşağıdaki durumlarda olması beklenmektedir:

- Güvenlik değerlendirmesinde bir ön adım olarak, besinlerde düşük konsantrasyonlarda bulunan kimyasallar.

Besinlerde genelde düşük konsantrasyonlarda bulunması beklenen ve toksik etkileri konusunda yeterli düzeyde verinin olmadığı kimyasal maddeler, aroma vericiler, gıda ile temas eden materyallerden besine geçiş yapabilen maddeler, bazı doğal bulaşanlar, çevresel kaynaklı bulaşanlar olarak sıralanabilir. Bunlar oldukça sınırlı sayıda ve seyrek tüketilen besinlerde, düşük konsantrasyonlarda bulunabilen maddelerdir.

- Daha derinlemesine bir risk değerlendirmesi için kaygı düzeyine bağlı olarak önceliklerin belirlenmesi. Kararağacının kullanılması, maruz kalma tahminlerinin ilgili TTC'yi aşan ve dolayısıyla risk değerlendirmesi açısından daha fazla bilgi gerektirebilen maddelerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.
- Daha fazla toksikolojik test için kaygı düzeyine bağlı olarak önceliklerin belirlenmesi. Maruz kalma tahminleri, ilgili TTC değerini aşmadığı gösterilen maddeler için daha fazla test yapılmasını düşük öncelikli olarak değerlendirebilir, maruz

20 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

kalma tahminleri TTC değerini aşan maddelerin yapılarına ve TTC'yi aşma derecelerine göre, daha fazla teste tabi tutulma açısından önceliklendirilmesi gerekebilir.

- Analitik yöntem geliştirme için öncelik belirlemede.
Mevcut analitik yöntemlerin, maddelerin yapısal sınıfına özel konsantrasyonlarda, TTC değerlerine ilişkin doğru bir ölçüme izin vermediği koşullarda o maddeler için daha hassas analitik yöntemlere ihtiyaç duyulduğuna işaret ediyor olabilir.
- Daha iyi incelenmiş diyet ile alım verileri için öncelik belirlemede.
Diyetle alım tahminleri ilgili TTC değerine yakın olan, ancak bazı belirsizlikler içeren maddelerin diyetle alımı tahminleri konusunda daha detaylı inceleme gerekebilir.

TTC ilkesinin uygulanması için gereken maruz kalma verileri

TTC ilkesinin doğru uygulanabilmesi için, güvenilir maruz kalma verileri gerekli ve kritiktir. TTC değerleri, mikrogram cinsinden günlük toplam alım olarak ifade edildiğinden, tahmini maruz kalma değerlerinin de benzer şekilde veya vücut ağırlığına göre ifade edilmesi gerekmektedir. Maruz kalınan düzey, ilgili eşik değerinin altında olduğu sürece, TTC yaklaşımının kullanımı, tüketicilerin beslenme yoluyla, toksisitesi ilgili hakkında çok az bilgi olan ya da hiç olmayan maddelere maruz kaldığı anlamına gelebilmektedir. Bu nedenle maruz kalma tahminlerinin mümkün olduğunca tam ve doğru olduğundan emin olmak veya az tahmin olasılığını hesaba katmak amacıyla yeterince sıkı bir yaklaşım önemlidir.

Yalnızca besin kaynaklı maruz kalmayı değil, olası diğer maruz kalma kaynaklarını da (hava, su, tüketici ürünleri, iş yeri) dikkate almak gerekir. Kimyasal madde, beslenme ile alınan birçok öğeden biri olabilir ya da yalnızca sınırlı sayıda ve türde besinde bulunabilir. Besinlerde bulunabilen kimyasal madde düzeylerin tahmini düzeylerinin belirlenebilmesi için kapsamlı ve güvenilir

besin tüketim kayıtlarına ihtiyaç vardır. Kimyasalların besinlerdeki düzeylerinin belirlenebilmesi için kullanılan analitik yöntemlerin, insan maruz kalma eşik değerlerine göre, düşük konsantrasyonları dahi tespit etmeye yetecek derecede hassas olması gerekir; aksi durumda çok sayıda 'tespit edilmemiş' değer, toplam maruz kalmayla ilgili yanıltıcı bir tablo verebilir. Toplumun belli grupları belirli besinleri farklı miktarlarda tüketebileceğinden, bu grupların ayrı ayrı -örneğin yaş, cinsiyet ve etnik yapıya göre- incelenmesi için besin tüketim kaydı verilerinin yeterince detaylandırılmış olması gerekebilir. Bebekler ve çocuklar için vücut ağırlığı bazında ifade edilen besin alımı, genellikle yetişkinler için olandan yüksektir. Bebek ve çocuklar, beslenme tercihlerinden dolayı örneğin meyveleri yetişkinlere göre bazı besinlerden daha fazla mutlak miktarlarda tüketebilirler. Yetişkinlere göre beslenmeleri daha az çeşitli olabildiği için (ör. bebek maması ve işlenmiş bebek yiyeceklerinin yüksek tüketimi) alım tahminleri üzerinde bunun büyük etkisi olacaktır.

Yetişkin bir kişinin günde 1,5 kg yiyecek ve 1,5 kg içecek tükettiği varsayılmaktadır (çocuklar için "TTC'lerin vücut ağırlığına göre düzenlenmesine bakınız, sayfa 25). Örnek olarak, diyetin tamamında eşit şekilde bulunan ve TTC'nin 1800 mikrogram/gün olduğu Cramer yapısal sınıfı I'de bulunan bir madde için, diyetin toplamında 600 mikrogram/kg'lık bir konsantrasyon bulunması durumunda TTC'ye ulaşılabilecektir. Madde yalnızca içeceklerde bulunmaktaysa, 1200 mikrogram/kg'lık bir konsantrasyon TTC'ye ulaşacaktır. Madde yalnızca günlük tüketilen ancak tüketimi 100 gr'ı aşmayan besinlerde bulunmaktaysa, 18000 mikrogram/kg'lık bir konsantrasyonla TTC'ye ulaşılabilecektir. Bir madde yalnızca sınırlı sayıda tüketici tarafından tüketilen bir kaç besinde bulunduğu (ör. çocuklar tarafından tüketilen şekerler) durum daha karışıktır. Bu tür durumlarda bireysel alımın olduğundan az tahmin edilmesinden sakınmak için, maruz kalan tüketici sayısı tüm nüfusa oranlanarak dikkate alınmalıdır. Bu tür verilerin elde edilmesi daha sonrası için tüketici sayılarının tahmin edilmesinde faydalı olabilir.

SORUN VE SINIRLAMALAR

Alerjik olma durumu

Besinlere karşı alerjik yanıt, yaygın görülebilen ve bazen hayatı tehdit edebilen toplumsal bir sorundur. Eğer alerji söz konusu ise birey çok düşük miktarlarda dahi maruz kalsa alerjik yanıt gelişebilir. ILSI Avrupa Uzman Grubu da alerjik reaksiyonlar için bir eşik değerin belirlenip belirlenemeyeceği konusunu değerlendirmiştir. Eşik değerlerin var olduğu bilinse de, yaygın alerjenler için dahi henüz belirlenmemiş eşik değerler olup bu değerin bireyden bireye ve hatta zaman içinde birey için de değişebileceği bilinmektedir. ILSI Avrupa'nın daha önce açıklanan, potansiyel olarak hassas sonlanım noktaları incelemesi immünotoksisteyi kapsamış, ancak bağışıklık reaksiyonlarının özel bir alt kategorisi olan alerjik yanıtları kapsam dışı bırakmıştır. Bu nedenle, TTC yaklaşımı alerjik olma durumu dışında immünotoksisteye yol açan maddeleri dikkate almakla birlikte, alerji olma endişesini değerlendirmek için kullanılamaz.

-Vücutta Birikim: Kimyasal bir maddeye sürekli olarak maruz kalındığı ve maddenin vücut dokularında arttığı süreci anlatmaktadır. Maruz kalınan kimyasal madde, metabolizma, idrar, feçes ve solunum yoluyla vücuttan yeterli düzeyde uzaklaştırılmadığında birikim meydana gelir. Metabolize edilmemiş ve aynı zamanda yağda çözünür bir kimyasal maddeye sık maruz kalma söz konusuysa bu madde vücut dokularında birikebilecektir. Türler arasında bu tür kimyasal maddelerin vücuttan atım oranları açısından önemli farklılıklar olabilir. Bu farklılıklar, risk değerlendirmede, türler arasındaki metabolik ve vücuttan atım farklılıklarını hesaba katmak için kullanılan güvenilirlik veya belirsizlik faktöründen daha büyük de olabilir. TTC ilkesi bu tür kimyasal maddelere uygulanmamalıdır.

Kemirgenlerde insanlardan çok daha hızlı atılan TCDD (2,3,7,8-tetrakloro-dibenzo-p-dioksin, Seveso hastalığında salınan kimyasal) buna bir örnektir. TCDD, polihalojenize dibenzo-para-dioksinler olarak bilinen bir kimyasallar grubuna aittir. Bunlar, yapısal olarak polihalojenize dibenzofuranlar ve polihalojenize bifeniller ile yakından ilişkilidir. Cramer yapısal sınıf III bileşikler gibi vücutta biriken kimyasal maddeler için düşük TTC bile uygun değildir. Ayrıca bu tür kimyasallar maddeler, TTC yaklaşımının dayandığı Munro ve arkadaşlarının veri tabanında da yer almamaktadır. Bu nedenle bu kimyasallar maddeler, TTC yaklaşımı kullanılarak değerlendirme açısından uygun değildir.

Kadmiyum gibi ağır metaller de vücutta birikebilmesine rağmen Munro ve arkadaşlarının veri tabanına dahil edilmemiştir. Bu nedenle TTC yaklaşımı, elemental, iyonik veya organik formlardaki metallerin değerlendirmesinde kullanılmamalıdır. Ayrıca, kurşun, kadmiyum ve cıva gibi metaller maruz kalmanın etkileri üzerine çok geniş bir toksikolojik literatür mevcut olduğundan diğer bir takım ağır metaller için bu gereksiz olacaktır.

Diyetle alınan diğer bileşiklerin, vücutta birikme potansiyelleri, türler arasında belirgin farklılıklar gösterebilir (ör. doğal olarak bulunan fungal toksin, okratoksin A). Bu bilinmekteyse, TTC yaklaşımının uygulanması uygun olmaz.

Endokrin bozukluklar

Hormonların yapımından ve işlevlerinden sorumlu endokrin sistemin hasarına yol açabilen kimyasal maddelerin belirlenerek risk değerlendirmesinin yapılması, toksikolojinin önemli güncel konularından biridir. Hormon üreten endokrin bezlerin veya beyinde bunları kontrol eden kısımların yapısını ve/veya işlevini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyen kimyasal maddeler 'endokrin bozucular' olarak bilinmektedir.

22 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

Doğum öncesi veya sonrasında gelişme döneminde bu tür kimyasal maddelere maruz kalma, endokrin bozulma açısından özellikle hassas bir dönemdir. Endokrin bozuculara çok düşük düzeylerde maruz kalmaların etkin olup olmadıkları konusu, bilimsel açıdan netlik kazanmamış bir tartışma konusudur. Belirsizliklerden dolayı, düşük doz, endokrin aracılı etkileri TTC yaklaşımına dahil etmek için erken olacaktır. Ayrıca, potansiyel bir endokrin bozucu olarak belirlenmiş bir kimyasal madde için, daha kapsamlı risk değerlendirmesi yapmak için kullanılacak toksikolojik veriler muhtemelen mevcut olacaktır.

Belirsizlikler, sınırlamalar ve veri tabanlarının güçlü yanları

Belirsizlikler

Herhangi bir risk değerlendirme yönteminde, toksisite, maruz kalma ve bunları uyarılma açısından doğal bir belirsizlik vardır. Risk değerlendiricileri bu belirsizliği tanımlamalı ve mümkünse ölçmelidir. TTC yaklaşımı kendine özgü belirsizlikleri ile biraz farklıdır. Maruz kalma tahminlerindeki herhangi bir önemli belirsizlik durumu TTC yaklaşımının kullanımını da engelleyecektir. TTC yaklaşımında belirsizlikler çoğunlukla aşağıdakilerle ilişkilidir:

- Toksikitesi bilinen, üç geniş yapısal gruptan herhangi birinde yer alan maddeler ile benzer kimyasal yapıda ancak toksisitesi bilinmeyen başka bir madde için bilinen toksisitenin dikkate alındığı;
- TTC'ler için sayısal değerleri elde etmek üzere veri tabanındaki 5. persentil NOEL değerlerine uygulanan 100 faktörünün geçerliliği;
- Çeşitli kimyasal maddelerin TTC değerlerini belirlemek için kullanılan toksisite ile ilgili veri tabanının, hem

kimyasal yapıları hem de toksik etkileri yeterince temsil edecek kadar kapsamlı olup olmadığı;

- Laboratuvar hayvanları ile yapılan deney verilerine matematiksel bir model uygulayarak elde edilen 'yaklaşık güvenli doz' uyarılmasının genotoksik karsinojenler için geçerliliği.

TTC yaklaşımının belirsizlikleri ele alışı

- *Üç geniş yapısal gruptan birine giren benzer kimyasal maddelerin toksisite bilgilerine dayanarak, bilinen bir kimyasal yapının muhtemel toksisitesinin varsayımının geçerliliği*

Maddelerin, toksik aktivitelerinin kimyasal yapıyla ilişki olduğu, yıllar içinde geniş çapta çalışılmış ve yaygın şekilde onaylanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında, daha önce, TTC yaklaşımının kökeni açıklanırken söz edilmiştir. Kimyasal yapı üç yönü ile önemlidir –metabolize olma (dolayısıyla vücuttan atım) kolaylığı; yapının vücutta doğal olarak mı bulunduğu, yoksa metabolizma sonucu ortaya çıkan bir ürün mü olduğu ve toksisiteye yol açtığı bilinen belli bir kimyasal gruplandırılmaların içinde yer alıp almadığı.

Bu üç unsur 1978 yılında, üç ana yapısal sınıf için önerdikleri orijinal karar ağacını tasarlamak üzere Cramer ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu üç yapısal sınıftaki çok sayıda kimyasal madde, Munro ve arkadaşları tarafından NOEL değerleriyle ilişkili olarak incelenmiş, yapısal sınıf I düşük, II orta ve III daha yüksek toksisite beklenen gruplar olarak sıralanmıştır. Canlı organizmaların biyolojik karmaşıklığı nedeniyle, insanlar da dahil olmak üzere, elbette, bu tür yapı - aktivite tahminlerinin ara sıra yanlış çıkabildiği fark edilmiştir. TTC değerlerini hesaplamak için kullanılan NOEL değerlerinin bir güven aralığı sağlamak için 100 faktöre bölünmesinin sebebi, toksisitesi bilinmeyen belli bir

kimyasal maddenin tahmin edildiği gibi davranmaması ihtimalini de hesaplamaktır.

Yapısal uyarılar söz konusu olduğunda, düşük maruz kalmalarda en toksik olan kimyasal madde yani potansiyel olarak genotoksik olanlar, toksikolojide yapı-aktivite ilişkileri en yoğun incelenen grup olmuş ve bu türlerde uyarıya dayanan tahminlerin güçlü olduğu bilim insanları arasında yaygın şekilde kabul edilmiştir. Yapıların bu uyarılar açısından incelenmesi TTC karar ağacına erken bir aşamada dahil edilmiştir.

- *TTC'ler için sayısal değerleri elde etmek üzere veri tabanındaki 5. persentil NOEL değerlere uygulanan 100 faktörünün geçerliliği*

Yukarıda açıklandığı gibi, her yapısal sınıf için 5. persentil NOEL üzerine fazladan bir güven aralığı sağlamak üzere 100 faktörü seçilmiştir. Tarih boyunca 100 faktörü ayrı ayrı bileşikler için bileşiğe özel NOEL değerlerinden Kabul Edilebilir Günlük Alım Düzeyleri elde etmek için de kullanıldığından bu faktör seçilmiştir (önceki sayfalara bakınız). Yaklaşık elli yıl önce 100 faktörünün seçimi detaylı kanıttan ziyade bilimsel muhakemeye dayanmıştır. Son yıllarda, ilaçlar da dahil olmak üzere kimyasal maddelere karşı oluşan advers etkinin (toksikokinetik ve toksikodinamik) insan ve hayvan metabolizması veya tür farklılıklarına dayandığını gösteren çalışmalar bu sayının (100 faktör) kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle, hayvan çalışmalarından elde edilen NOEL değerlerinin, insanlar için öngörülen güvenli alım düzeyleri için uyarlanmasında 100 faktörünü kullanılarak, genel olarak makul bir güven aralığı sağlanması gerektiği artık yaygın olarak kabul edilmektedir.

- *Çeşitli TTC değerlerini belirlemek için kullanılan, kimyasal madde toksisitesiyle ilgili veri tabanının, hem kimyasal yapıları hem de toksik etkileri temsil etmek için yeterince kapsamlı olup olmadığı*

Bu konu Munro, Cheeseman ve arkadaşlarının çeşitli yayınlarında ele alınmıştır.

ILSI Avrupa Uzman Grubu, özellikle hassas olabilen bazı toksisite uç değerlerinin orijinal veri tabanı içinde yeteri kadar sunulmadığı konusunda bilim insanları tarafından yapılan yorumlara karşılık olarak bu konuya değinmiştir. Bu nedenle, karsinogenisite, gelişimsel nörotoksisite de dahil olmak üzere nörotoksisite, diğer gelişimsel nörotoksisite (teratojenisite) ve immünotoksisite sonlanım noktalarına ve sağlanan kanıtların güncel veri tabanında yeterince yer aldıklarını göstermek üzere özellikle dikkat edilmiştir. ILSI Avrupa Uzman Grubu, veri tabanında yer almamış veya detaylı sunulmamış maddelerin TTC yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmemesini tavsiye etmiştir. Bunlar arasında yüksek potansiyele sahip karsinogenler, metaller ve polihalojenize halka yapıları bileşikler bulunmaktadır. Benzer şekilde, düşük dozlarda endokrin bozucu veya potansiyel alerjik gibi belli toksikolojik özelliklere sahip maddeler de hariç tutulmuştur.

- *Laboratuvar hayvanları ile yapılan deneylerin verilerine matematiksel bir model uygulanarak elde edilen 'yaklaşık güvenli doz' uyarlamasının genotoksik karsinogenler için geçerliliği*

TTC yaklaşımındaki belki de en tartışmalı ve belirsiz alan budur. Daha önce "Kanser riskini öngörme" altında açıklandığı gibi, yaklaşık güvenli dozu belirleyebilmek için, kanserle ilgili laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuçlara matematiksel modelleme uygulayarak, insanlar için olası riskle ilgili doğru bir tahmin elde edildiği konusunda tüm bilim insanları aynı fikirde değildir. Fakat görüşleri her ne olursa olsun, kullanılan matematiksel yöntemlerin oldukça koruyucu olması ve dolayısıyla insanlar üzerindeki risklerin hafife alınmaması konusunda genel olarak hem fikirdirler.

24 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

Bu nedenle, karsinojenler için bir TTC belirlemek üzere, yüksek potansiyelli karsinojenleri hariç tutmak için ilave karar ağacı adımları ile birlikte bu yaklaşımdan yararlanılmasıyla, TTC yaklaşımı oldukça koruyucudur.

Kimyasal madde karışımlarına TTC Yaklaşımı

Prensip olarak TTC yaklaşımı, biyokimyasal düzeyde benzer toksik etki mekanizmalarına sahip kimyasal madde karışımları için de kullanılabilir. Tüketiciler potansiyel olarak toksik olan ve benzer toksik etkilere sahip kimyasal maddeler içeren besinleri, eş zamanlı tüketirse, benzer potansiyele sahip olmaları veya benzer bir potansiyele düzeltilmeleri koşuluyla bunların maruz kalmalarını/alımlarını toplayıp birleşik maruz kalmayı/alımı ilgili TTC ile karşılaştırmak mümkün olacaktır. Birleşik alımın TTC'nin altında olması maddelerin bir güvenlik sorunu olmasının beklenmediğini gösterecektir.

Karışımdaki kimyasal maddelerin etki mekanizmalarının farklı olduğu bilinmekteyse, her maddeyi ayrı ayrı değerlendirmek için TTC yaklaşımı izlenebilir. Benzer şekilde, karışımda bazı kimyasal maddelerin safsızlığı biliniyor bazılarınınki bilinmiyor ise en yüksek konsantrasyonda safsızlığı bulunan maddenin safsızlık düzeyi yapısal sınıf III (toksikite açısından en şüpheli sınıf) için insan maruz kalma eşiği değerinin altındaysa, o zaman, daha düşük konsantrasyonlarda bulunan diğer tüm safsızlıkların da bu eşik değerinin altında olduğu varsayılabilir.

TTC yaklaşımının toplumun farklı gruplarına uygulanması

Potansiyel olarak hassas alt gruplar

TTC yaklaşımını uygulamanın uygun olup olmadığına karar vermek için dikkate alınacak önemli bir konu,

maruz kalmaları nedeniyle en çok risk altında olan alt grup veya grupların yapısıdır. Bazı alt gruplar sadece daha yüksek maruz kalma nedeniyle değil, potansiyel olarak toksisiteye daha fazla duyarlı olmaları nedeniyle de hassas olarak görülebilir.

Hassas gruplar aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- Kimyasal maddeleri metabolize etme ve atma kapasitesinin azalması nedeniyle ileri yaş bireyler, yaşlılar
- Hepsi olmasa da bazı kimyasal maddeleri metabolize etme kapasiteleri düşük olan çok genç kişiler
- Embriyo ve fetüsün hassasiyeti nedeniyle gebeler
- Potansiyel olarak toksik maddelere karşı oluşan metabolik yanıtı bozan veya değiştiren ('genetik polimorfizm' adı verilen) özel bir genetik yapıya sahip her yaşta insanlar.

Sayısal TTC değerlerinin elde edilmesi için NOEL'leri belirlemek üzere kullanılan veri tabanı, yaşlanan ve hamile hayvanlar, yenidoğanlar, çok genç ve yavru hayvanlar ile ilgili toksisite çalışmalarını kapsamaktadır. Dolayısıyla, yukarıda belirtilen senaryoların çoğu veri tabanında gösterilmiş olup elde edilen TTC değerleri bu alt grupları kapsamalıdır. Ayrıca, bir NOEL'den bir TTC elde etmek için 100 faktörünün kullanımında, laboratuvar hayvanları ile insanlar arasındaki potansiyel metabolik farklılıklar ile ayrı ayrı insanlar arasındaki farklılıklar dikkate alınmaktadır.

Kapsam dahilinde olmayan, metabolik kapasite ve metabolik yollar üzerinde büyük etkisi olan belli genetik polimorfizmlere sahip, istisnai alt gruplar da mevcuttur. Farklı etnik gruplarda görülebilen bu polimorfizmlerin yapısı ve sıklığı ile henüz yeterli bilgi mevcut değildir. Potansiyel olarak hassas bu kişileri birçok risk değerlendirme durumunda belirlemek mümkün değildir. Diğer yandan bu belirsizlik, diğer

geleneksel risk değerlendirme yaklaşımları için de eşit şekilde geçerlidir.

TTC'lerin vücut ağırlığına göre ayarlanması

ILSI Avrupa Uzman Grubu, hesapladığı farklı TTC değerleri için 60 kg vücut ağırlığındaki bir yetişkini baz almıştır (bakınız Kutu 4). Bebekler ve/veya çocuklar tarafından tüketilen besinlerde bulunabilen bir kimyasal madde için TTC yaklaşımı kullanılmak istenirse, kimyasal maddenin alım tahminlerinin bu gruplar için vücut ağırlığına göre ayrı olarak hesaplanarak ilgili TTC değeri ile karşılaştırılabilir. Örneğin Cramer sınıf 1'deki bir kimyasal madde söz konusu olduğunda, 10 kg ağırlığında ve 12 aylık bir bebek için TTC değeri, vücut ağırlığına göre ayarlandıktan sonra 1800 mikrogram/gün yerine 300 mikrogram/gün olacaktır (yani 1800 x 10/60).

TTC KAVRAMININ GÜNCEL UYGULAMALARI

FDA Uygulamaları

Besin ambalajlarından besine geçen maddelerin diyetle alım sınırının 0,5 ppb altına düşürülmesi uygulamasında geçerli Regülasyon Eşiği yaklaşımı uygulanmaktadır. FDA o tarihten günümüze, 183 başvuruya ilgilenmiş ve bu yaklaşımı kullanarak 78 muafiyet vermiştir. Hedef kullanımın sonucunda kimyasal maddenin diyetle alınan miktarının eşik düzeyinde veya eşik altına düşürülmesi ile kimyasal maddenin kanserojenite test verileri ya da kimyasal yapısına dayanarak, kanserojen olabileceğinden şüphe etmek için bir sebep olup olmadığını tespit etmek üzere alınan başvurular sadeleştirilmiş değerlendirme aşamalarından geçirilmektedir. Regülasyon Eşiği, kanserojenite de dahil tüm toksisite türlerine karşı korunmak üzere tasarlanmış olmakla birlikte, ABD yasaları doğrultusunda FDA, bilinen kanserojenleri gıda katkı maddesi olarak düzenlemeye izinli değildir (ABD'de gıda ile temas eden materyaller dolaylı gıda katkıları olarak sınıflandırılmıştır. Yetersiz sunulan maruz kalma verileri, bir başvurunun ana red sebebidir. FDA, tam olarak bilime dayandığı ve vakaya göre makul, tutarlı ve etkin şekilde uygulanabildiği için Regülasyon Eşiğinin son derece yararlı olduğu yorumunu yapmıştır. Ayrıca, kurumun iş yükünü yaklaşık %15 azaltmış olduğu tahmin edilmektedir.

JECFA uygulamaları

JECFA olarak bilinen Gıda Katkılarıyla ilgili FAO/ WHO Ortak Uzman Komitesi, aroma verici ajanların güvenlik değerlendirmesi için 1995 yılında yeni bir değerlendirme yöntemi kullanmayı düşünmüştür. Güncel uygulamada olan 2500'den fazla aroma verici maddeyi değerlendirme

26 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

görevi JECFA'ya verilmiştir. Komite, birçok aroma verici madde için, bireysel hiçbir toksisite verisi ya da metabolik veri bulunmadığı dolayısıyla güvenlik değerlendirmesi gerektirdiği ve aroma vericilerin çoğu düşük miktarlarda tüketildiği için gıda katkı maddeleri için kullanılan yaklaşımdan farklı bir yaklaşım izlenmesi gerektiğini kabul etmiştir.

Munro ve arkadaşları (1999) TTC kavramı, yani üç Cramer yapısal sınıfı ve ilgili TTC'ye dayalı değerlendirmeyi önermiştir. Bu yöntem, insan maruz kalma eşikleri ile ilişkili, kişi başı alım verilerinin yapı-aktivite ilişkileri, metabolizma ve toksisiteyle ilgili bilgilerle uyumunu kapsamıştır. Birçok aroma verici, yapısal olarak benzer olduğundan, aroma vericilerin, yalnızca TTC ilkesini uygulayarak değil, aynı zamanda bir gruptaki herhangi bir aroma verici hakkındaki metabolik ve toksisiteyle ilgili bilgileri kapsayarak kimyasal gruplar halinde değerlendirilmesine izin vereceği için bu yöntemin ümit verici olduğu düşünülmüştür. Önerilen prosedürü 1996 yılında 3 aroma verici grubunun değerlendirmesinde uyguladıktan sonra, JECFA güven değerlendirmesi için yeni yöntemi benimsemiştir (WHO, 1997). Bu zamandan beri JECFA bu taslağı kullanarak 1400'den fazla aroma vericiyi değerlendirmiştir. JECFA, özellikle de belli besinleri tüketen ayrı tüketici gruplarının maruz kalmalarını tahmin etme açısından, kişi başı alım düzeyi tahminlerindeki kısıtlamayı fark etmiş olup bu konudaki daha ileri yöntemlerin geliştirilmesi konusu JECFA'da tartışılmaktadır (WHO, 2001).

Diğer kurumlarda uygulamalar

Farmasötik preparatlardaki genotoksik safsızlıkları değerlendirmek üzere Avrupa İlaç Kurumu (EMA) da TTC ilkesini kullanmaktadır (1). TTC ayrıca eski Avrupa Bilimsel Gıda Komitesi (EC Scientific Committee on Food) tarafından da kullanılmış olup aroma verici maddeleri değerlendirmek üzere artık Avrupa Gıda

Güvenliği Kurumu (EFSA) tarafından da kullanılmaktadır (2). WHO, Kimyasal Güvenlilik Uluslararası Programı(3) ve aynı zamanda AB Toksikoloj, Ekotoksikoloji ve Çevre Bilimsel Komitesi de kimyasalların risk değerlendirmesi açısından TTC ilkesinin kullanımını desteklemektedir. (4).

- (1) Avrupa İlaç Kurumu. Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi (CHMP). Genotoksik safsızlıkların sınırları hakkında kılavuz. CPMP/SWP/5199/02. Londra, 23 Haziran 2004. Şu adresten ulaşılabilir: www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/519902en.pdf
- (2) Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu. Gıda Katkı Maddeleri, Aroma Vericiler, İşleme Yardımcıları ve Gıda ile Temasta Bulunan Malzemeler Üzerine Bilimsel Panel. 1 ve 2 numaralı kimyasal gruplardan dallanmış ve düz zincir doymuş alifatik primer alkollerin dallanmış ve düz doymuş aldehitlerin ve formik asitin bir ostoesterinin asetalleri üzerine Aroma Verici Grubu FGE.03'ün Görüşü. Görüş 7 Ekim 2004'te ifade edilmiştir. Şu adresten ulaşılabilir: www.efsa.eu.int/science/afc/catindex_en.html
- (3) Kimyasal Güvenlilik Uluslararası Programı, Dünya Sağlık Örgütü. WHO Gıda Katkı Serisi 35, WHO, Cenevre, İsviçre.
- (4) Bridges, J. Geleceğin kimyasal politikası için strateji. AB Toksikoloj, Ekotoksikoloji ve Çevre Bilimsel Komitesinin (CSTEE) görüşü. Şu adresten ulaşılabilir: www.eutop.de/chp/Download/BridgesRe.doc

ÖZET VE SONUÇLAR

İnsanların maruz kalabileceği kimyasal maddeler oldukça çeşitlidir. Gıda katkı maddeleri, pestisitler ve veteriner ilaçları gibi besinlere eklenebilen veya besinlere bulaşabilen kimyasal maddeler, toksisiteyle ilgili kapsamlı bilgiler kullanılarak ve araştırmacılar tarafından yapılan güven değerlendirmeleri baz alınarak dikkatle düzenlenmiştir. Diğer yandan, besinlere bulaşan maddeler (doğal veya insan yapımı), aroma verici maddeler ve pişirme de dahil olmak üzere besin işleme yöntemlerinden kaynaklanan kimyasal maddeler gibi besinlerle alınan diğer birçok kimyasal madde için toksisite bilgisi ya çok azdır ya da hiç bulunmamaktadır. Toksikolojik kaygı eşiği kavramı, kimyasal yapısı bilinen ancak toksisitesi bilinmeyen bir maddeye, belirli düzeyde maruz kalındığında ortaya çıkabilecek olası sağlık riskinin bir ön değerlendirmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiş bir değerlendirme aracıdır.

Toksikolojik kaygı eşiği kavramı (TTC), kimyasal maddelere maruz kalındığında insanda sağlık açısından risk oluşturmayan maruz kalma eşik değerinin belirlenmesini ifade etmektedir. Kimyasal yapı ve toksik etkiler arasındaki ilişkiyle ilgili mevcut verilerin yıllar süren kapsamlı incelemeleri, tanımlanan geniş üç kimyasal yapı sınıfı ve her sınıf için belirlenecek TTC için sayısal bir değer sağlamıştır.

ILSI Avrupa Uzman Grubu, TTC ilkesinin, besin ve içeceklerle alınan, toksisitesi bilinmeyen ancak hakkında güvenilir maruz kalma tahminleri bulunan maddelerin risk değerlendirmesinde, tutarlı şekilde uygulanmasına izin veren, bir karar ağacı geliştirmiştir.

Diyetle yani besin ve içeceklerle alınan (besin ve içeceklerle temas eden başka muhtemel kaynaklarda da bulunabilen) bir kimyasal maddenin güvenilirlik değerlendirmesinde, alınan miktarı veya kimyasal maddeye maruz kalma

ile yapısal sınıfı, ilgili TTC ile karşılaştırılır. Alım veya maruz kalma düzeyi, ilgili TTC'nin altındaysa, bu, güvenlik kaygısının olmadığını gösterir. Alım veya maruz kalma düzeyinin ilgili TTC'yi aştığı durumlar, bir risk değerlendirmesi yapmak için, kimyasal maddeye özel toksisite verileri de dahil olmak üzere daha fazla bilginin gerekebileceğini göstermektedir. Bu nedenle TTC yaklaşımı, daha fazla değerlendirme veya ilave güvenilirlik verileri gerekmesi durumunda, risk değerlendiricileri ve yöneticilerine kimyasal maddeleri önceliklendirmek için bir araç sunmaktadır.

ILSI Avrupa Uzman Grubu, TTC yaklaşımının kullanılmaması gereken belli madde türlerini de belirlemiştir. Ağır metaller, dioksinler gibi organizmada birikebilen yani akümüle olabilen maddeler ile alerjenler ve düşük dozda etkili endokrin bozucular bu türler arasındadır.

TTC yaklaşımı, besin veya içeceklerde bulunabilen ancak hakkında hiçbir toksikolojik bilgi olmayan yeni bir kimyasal maddenin keşfedildiği durumlarda veya aroma verici maddeler ile besinle temas eden materyallerde kullanılan kimyasal maddeler gibi maruz kalmanın genellikle çok düşük olduğu geniş yelpazede bulunan kimyasal gruplara uygulanabilmektedir. TTC kavramı, besinle temas eden materyallerin düzenlenmesinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve aroma verici maddelerin değerlendirmesinde ise Gıda Katkılarıyla ilgili Ortak FAO/WHO Uzman Komitesi (JECFA) gibi kurumlar tarafından uygulanmaktadır.

Toksisite testi ve güvenilirlik değerlendirmesi, insan sağlığı üzerine gerçek bir tehdit oluşturabilecek kimyasal maddelere maruz kalma konusuna odaklanmayı sağladığından, TTC'nin daha yaygın kullanılması endüstri, düzenleyici otoriteler ve tüketiciler açısından avantajlı olacaktır. Gereksiz toksisite testlerine olan ihtiyacı da ortadan kaldırarak, laboratuvar testlerinde kullanılan hayvan sayısını da azaltacak ve bu da hem ilgili bilim insanları hem de kamu açısından memnuniyet sağlayacaktır.

TERİMLER SÖZLÜĞÜ

Advers etki: Bir organizmanın morfoloji, fizyoloji, büyüme, gelişme veya yaşam süresinde, fonksiyonel kapasitenin bozulmasına veya fazladan stres ya da diğer çevresel etkilerin zararlı etkilerine karşı artmış duyarlılığı telafi etme kapasitesinin bozulmasına yol açan değişim.

Akut toksisite: Test maddesinin tek bir dozunun uygulanmasından veya 24 saat içinde uygulanmış çoklu dozlardan sonra kısa bir süre içinde (genellikle 14 güne kadar) meydana gelen advers etkiler.

Alerjen: Alerjik bir yanıtı neden olan madde.

Alerji: Uygun olmayan ve abartılı bir bağışıklık tepkisi/yanıtı.

Belirsizlik faktörü: Güvenlik faktörünün alternatif bir açıklaması; risk değerlendirme aşamalarında faktörün belirsizlikleri hesaba kattığını gösterdiğinden giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Dioksinler: Yapıları, karbon, oksijen, klor veya klor ve hidrojenle oluşan, üç halka içeren çevresel olarak kalıcı maddeler grubudur.

DNA (Deoksiribonükleik asit): Belli sırada bir araya gelmiş tekrarlı birimlerden (her birim deoksiriboz, bir şeker, bir fosforik asit ve dört bazdan birini içerir) oluşan uzun bir molekül. Genler DNA'dan yapılmış olup genetik bilginin bir hücre/jenerasyondan sonrakine aktarımından sorumludur.

Endokrin bozucu: Endokrin sistemin işlevlerini değiştirerek devamında bütün bir organizmada veya onun soyunda veya (alt) popülasyonlarda advers etkilere yol açan bir madde veya karışım.

Endokrin sistemi: Vücutta hormon üreten organ ve dokular.

Eşik: Bir maddenin, olası bir etkisinin gözlenmediği veya beklenmediği doz veya maruz kalma konsantrasyonu sınırı.

Etki düzeyi: Bir kimyasal maddenin gözlem veya inceleme ile bulunan, hedefin morfoloji, fonksiyonel kapasite, büyüme, gelişme veya yaşam süresinde değişikliğe yol açabilen konsantrasyonu ya da miktarı.

Etki gözlenmeyen düzey (NOEL): Bir ajanın inceleme veya gözlemlerle bulunan, deney grubunun morfolojisi, fonksiyonel kapasitesi, büyümesi, gelişmesi veya yaşam süresinde tespit edilebilir herhangi bir değişime yol açmayan en yüksek konsantrasyon veya miktarı.

Gelişimsel toksisite: Anne karnında maruz kalma sebebiyle embriyo ve/veya fetüste oluşan advers etkiler.

Genotoksisite: Genetik materyalde zarara yol açma yeteneği. Bu zarar mutasyonlara ve kansere yol açabilir.

Görünüşte kabul edilebilir günlük alım (PADI): Bir maddenin, karsinojenik etki göstermeyen en düşük etki düzeyine 1000 kat belirsizlik faktörü uygulanarak elde edilen alım düzeyi.

Güven aralığı: Teorik, öngörülen veya tahmin edilen maruz kalma dozu veya konsantrasyonu üzerinde kritik etki açısından herhangi bir advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) oranı.

Güvenlik faktörü: Bir ADI elde etmek için, herhangi bir advers etki gözlenmeyen düzeye uygulanan faktör. Güvenlik faktörünün değeri, korunacak popülasyonun büyüklüğüyle türüne ve mevcut toksikolojik bilgilerin kalitesine bağlıdır.

Güvenlilik: Tanımlanmış koşullar altında bir maddeye maruz kalma nedeniyle advers etkilerin ortaya çıkmayacağına dair pratik güven, kesinlik. Riskin tam tersi durumdur.

Herhangi bir advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL): Bir bileşiğin, incelenen deney grubunun morfolojisi, fonksiyonel kapasitesi, büyüme ve gelişimi veya yaşam süresi üzerinde tespit edilebilir olumsuz bir değişikliğe yol açmayan en yüksek konsantrasyonu ya da miktarı.

Hormon: Vücudun bir kısmında veya organında üretilen, vücudun başka bir kısmındaki bir organ veya hücre grubunun aktivitesini başlatan veya düzenleyen salgı.

In silico: Modelleme ve bilgi teknolojisi yaklaşımları kullanılarak oluşturulup analiz edilen veriler.

In vitro: Laboratuvar ortamında, genellikle izole organ, doku, hücre veya hücresel kesitlerle ilgili yapılan deneysel araştırmaları ifade eder.

In vivo: Canlı, yaşayan bir organizma üzerinde yapılan deneysel araştırmaları ifade eder.

İmmünotoksosite: Bağışıklık sisteminin yapısı veya işlevi üzerine veya bağışıklık yanıtına sorun olarak ortaya çıkan advers etkiler.

İnsan maruz kalma eşiği (toksikolojik kaygıyla ilgili): İnsanlar, belirli bir yapısal sınıfa ait kimyasal bir maddeye maruz kaldığında, sağlıkla ilgili önemli bir risk oluşturmayan değer, miktar.

Kabul Edilebilir Günlük Alım (ADI): Besin veya içme suyundaki bir maddenin, insanlar tarafından ömür boyu önemli bir sağlık riski olmadan günlük olarak alınabilen vücut ağırlığı başına (mg/kg) miktarının tahmini.

Karar ağacı: Kimyasal maddeler hakkında adım adım karar vermek için yapılandırılmış bir yaklaşım.

Karsinojen: Kanser oluşumuna yol açabilen bir madde.

Karsinogenez: Kanser oluşumunun karmaşık, çok basamaklı süreci.

Kısa süreli toksisite çalışması: Yaklaşık 90 gün süresince (yaşam süresinin yüzde 10'undan az) tekrarlı dozlarda (veya besin veya içme suyunda devamlı olarak) uygulandığında test edilen maddenin ortaya çıkardığı etkilerin incelendiği (bazen subakut veya subkronik bir çalışma denen) hayvan çalışması.

Kromozom: Prokaryot ve ökaryot hücrelerin çekirdeğinde bulunan, sayısı ve şekli her canlı için sabit ve belli olan, hücre bölünmesi sırasında iplikler hâlinde ortaya çıkarak koyu renkli boyanan yapılardır. Hücrede DNA, kromozomlara özel proteinlerle birlikte sıkıca bağlanmıştır.

Kronik toksisite: Uzun bir süre boyunca (yaşam süresinin yüzde 10'undan fazla) devam eden maruz kalma sonucu oluşan advers etkiler.

Maruz kalma: Belli bir kimyasal ajanın hedef popülasyon, organizma, organ, doku veya hücreye ulaşan, genellikle madde konsantrasyonu, süre ve sıklık olarak sayısal terimlerle ifade edilen konsantrasyon ya da miktarı.

Mutasyon: DNA dizisinde, bir mutajenden kaynaklanan hasardan veya hücre bölünmesi sırasında meydana gelebilen hücresel basamaklardaki hatalardan kaynaklanan değişim.

Nörotoksosite: Sinir sistemi ve davranışın yapısı ve işlevi üzerindeki advers etkiler.

Polimorfizm: Farklı ama ilişkili gen çiftleri popülasyonunda bulunmaktan kaynaklanan tek bir gen özelliği; daha az yaygın gen, bireylerin %1'inden daha fazlasında bulunmakta olup popülasyonda birden fazla fenotipe sonuçlanır.

30 Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC)

Potent: Bir kimyasalın, spesifik belli bir toksik sonlanım noktasına göre etkin olduğu, dozla ilgili ölçü.

Regülasyon Eşiği: ABD Hükümetinin, yalnızca çok düşük düzeylerde bulunan kimyasal maddelerin, besinlere temasına yönelik politikası.

Risk: Belirlenmiş koşullar altında, bir organizma, sistem veya (alt) popülasyonda belirli bir maddeye maruz kalmadan kaynaklanan advers etki olasılığı.

Risk değerlendirme: Belli bir maddeye maruz kalmanın belli bir hedef organizma, sistem veya (alt) popülasyon üzerindeki riski hesaplamak veya tahmin etmek için amaçlanan işlem süreci.

Toksikodinamik: Toksik bir ajan ile üzerinde olumsuz etkide bulunduğu hedef doku arasındaki etkileşimin açıklanması.

Toksikokinetik: Vücuttaki bir kimyasalın emilim, dağılım, metabolizma ve atılımının açıklanması.

Toksikolojik Kaygı Eşiği (TTC) kavramı: Kimyasal maddeler için, sağlıkla ilgili önemli bir risk olmayacak

insan maruz kalma eşiği değerlerini ortaya koyan bir kavram.

Toksiste: Kimyasal maddelerin organizmada akut veya kronik olumsuz biyolojik etkiye yol açabilme özelliği.

Tolere Edilebilir Günlük Alım (TDI): Besin veya içme suyundaki bir maddenin, insan sağlığı üzerine kayda değer bir risk oluşturmadan insanlar tarafından ömür boyu günlük olarak alınabilen tahmini miktarı.

Uzun süreli toksisite çalışması: Hayvanların, tüm yaşam süreleri (ya da yaşamlarının önemli bir kısmı) boyunca izlendiği ve etkisi test edilen bileşiğin maruz kalmanın tüm gözlem süresi veya bunun önemli bir kısmı boyunca gerçekleştiği bir çalışma. "Kronik toksisite çalışması" terimi bazen "uzun süreli toksisite çalışması" ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Üreme toksisitesi: Doğurganlık ve üreme üzerindeki yan etkiler.

Yapısal uyarı: Kimyasalın, belli bir toksik etkiyle, örneğin genotoksisiteyle ilişkili olduğu bilinen özel bir kimyasal gruplandırma.

İLAVE OKUMALAR

Bu monografide anlatılan metodoloji ve prensipler hakkında daha fazla bilgi aşağıdaki kaynaklarda bulunabilir:

Cheeseman, M.A., Machuga, E.J. and Bailey, A.B. (1999). A tiered approach to threshold of regulation. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 387-412.

Cramer, G.M., Ford, R.A. and Hall, R.L. (1978). Estimation of toxic hazard - a decision tree approach. *Food and Cosmetic Toxicology*, 16, 255-276.

Frawley, J.P. (1967). Scientific evidence and common sense as a basis for food packaging regulations. *Food and Cosmetics Toxicology*, 5, 293-308.

Gold, L.S., Sawyer, C.B., Magaw, R., Backman, G.M., de Veciana, M., Levinson, R., Hooper, N.K., Havender, W.R., Bernstein, L., Peto, R., Pike, M. and Ames, B.N. (1984). A carcinogenesis potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives*, 58, 9-319.

Gold, L.S., Manley, N.B., Slone, T.H., Garfinkel, G.B., Ames, B.N., Rohrbach, L., Stern, B.R. and Chow, K. (1995). Sixth plot of the carcinogenic potency database: Results of animal bioassays published in the general literature 1989-1990 and by the National Toxicology Program through 1990-1993. *Environmental Health Perspectives*, 103, (Suppl.8), 3-122.

ILSI Europe (2000). The Acceptable Daily Intake: A Tool for Ensuring Food Safety. By Diane Benford. ILSI Europe Concise Monograph Series. Brussels, Belgium. ISBN 1-57881-091-4.

ILSI Europe (1999). Significance of Excursions of Intake above the Acceptable Daily Intake (ADI). ILSI Europe Report Series. Brussels, Belgium. ISBN 1-57881-053-1.

Kroes, R., Galli, C., Munro, I., Schilter, B., Tran, L.-A., Walker, R. and Wurtzen, G. (2000). Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 255-312.

Kroes, R., Renwick, A.G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J.G. and Wurtzen, G. (2004). Structure-based Thresholds of Toxicological Concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 65-83.

Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E. and Sprenger, J.G. (1996). Correlation of a structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 829-867.

Munro, I.C., Kennepohl, E. and Kroes, R. (1999). A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 207-232.

US Food and Drug Administration (1995). Food Additives: Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles; Final Rule. Federal Register 60, 36582-36596, Monday July 17, 1995.

World Health Organization (1995). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 859. WHO, Geneva, pp2-3.

World Health Organization (1997). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 868. WHO, Geneva, pp2-6.

World Health Organization (2001). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 901. WHO, Geneva, p3.

ILSI Avrupa'nın Diğer Yayınları

Kısa Monografiler

- Alcohol – Health Issues Related to Alcohol Consumption
- A Simple Guide to Understanding and Applying the Hazard Analysis Critical Control Point Concept
- Calcium in Nutrition
- Carbohydrates: Nutritional and health Aspects
- Caries Preventive Strategies
- Concepts of Functional Foods
- Dietary Fat – Some Aspects of Nutrition and Health and Product Development
- Dietary Fibre
- Food Allergy
- Food Biotechnology – An Introduction
- Genetic Modification Technology and Food – Consumer Health and Safety
- Health Issues Related to Alcohol Consumption
- Healthy Lifestyles – Nutrition and Physical Activity
- Microwave Ovens
- Nutrition and Immunity in Man
- Nutritional and Health Aspects of Sugars – Evaluation of New Findings
- Nutritional Epidemiology, Possibilities and Limitations
- Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention
- Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health
- The Acceptable Daily Intake – A Tool for Ensuring Food Safety

Raporlar

- Addition of Nutrients to Food: Nutritional and Safety Considerations
- An Evaluation of the Budget Method for Screening Food Additive Intake
- Antioxidants: Scientific Basis, Regulatory Aspects and Industry Perspectives
- Applicability of the ADI to Infants and Children
- Approach to the Control of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)
- Assessing and Controlling Industrial Impacts on the Aquatic Environment with Reference to Food processing
- Assessing Health Risks from Environmental Exposure to Chemicals: The Example of Drinking Water
- Detection Methods for Novel Foods Derived from Genetically Modified Organisms
- Exposure from Food Contact Materials
- Foodborne Protozoan Parasites
- Foodborne Viruses: An Emerging Problem
- Food Consumption and Packaging Usage Factors
- Food Safety Management Tools
- Food Safety Objectives – Role in Microbiological Food Safety Management
- Functional Foods – Scientific and Global Perspectives
- Guidance on the Safety Assessment of Botanicals and Botanical Preparations for Use in Food and Food Supplements
- Markers of Oxidative Damage and Antioxidant Protection: Current status and relevance to disease
- Method Development in Relation to Regulatory Requirements for the Detection of GMOs in the Food Chain
- *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) and the Food Chain
- Nutrition in Children and Adolescents in Europe: What is the Scientific Basis?
- Overview of Health Issues Related to Alcohol Consumption
- Overweight and Obesity in European Children and Adolescents: Causes and Consequences – Prevention and Treatment

- Packaging Materials: 1. Polyethylene Terephthalate (PET) for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 2. Polystyrene for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 3. Polypropylene as a Packaging Material for Foods and Beverages
- Packaging Materials: 4. Polyethylene for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 5. Polyvinyl Chloride (PVC) for Food Packaging Applications
- Packaging Materials: 6. Paper and Board for Food Packaging Applications
- Recycling of Plastics for Food Contact Use
- Safety Assessment of Viable Genetically Modified Micro-organisms Used in Food
- Safety Considerations of DNA in Foods
- *Salmonella* Typhimurium definitive type (DT) 104: A multi-resistant *Salmonella*
- Significance of Excursions of Intake above the Acceptable Daily Intake (ADI)
- The Safety Assessment of Novel Foods
- The Safety Assessment of Novel Foods and Concepts to Determine their Safety in use
- Threshold of Toxicological Concern for Chemical Substances Present in the Diet
- Transmissible Spongiform Encephalopathy as a Zoonotic Disease
- Trichothecenes with a Special Focus on DON
- Validation and Verification of HACCP

Sipariş vermek için

ILSI Europe a.i.s.b.l.

83 Avenue E. Mounier, Box 6 B-1200 Brussels, Belgium

Telefon (+32) 2 771 00 14, Fax (+32) 2 762 00 44 E-posta: publications@ilsieurope.be

ILSI Avrupa'nın Kısa Monografi ve Rapor dizileri şu adresten indirilebilir <http://europe.ilsio.org/publications>

