

HAINBAT SUBSTANTZIA KIMIKOREN

AURREKO ESPOSIZIO KONBINATUA

Hainbat substantzia kimikoren aurreko esposizio konbinatuaren Arrisku Ebaluazioa lantzeke egon izan da beti, hala zientzialarien nola arriskuaren kudeatzaileen artean, erabilitako terminologia konplexua delako, mandatuaren esparrua zuzen definitzea gaitza delako, existitzen diren osagai kimikoak eta euren profil toxikologikoak asko direlako, eta esposizioaren patroiak ez direlako ezagutzen (ez hala gizakien artean ez espermentazio-animalien artean).

EFSAk azken aldian argitaratutako zientzia-txostenean deskribatzen dira erreferentziazko agintaritzak hemendik aurrera erabili beharreko metodologia eta jarraitu beharreko metodologiak, hainbat substantzia kimikoren aurreko esposizio konbinatutik eratorritako giza osasunerako arriskua ebaluatzeko.

Era horretako Arrisku Ebaluazioa egitean gainditu beharreko lehenengo oztopoa ebaluazioaren esparrukoa da: sarri Arrisku Kudeatzaileek (estatukoek zein Europako Batzordekoek) emandako "erreferentzia-termino"-ek mugatzen dituzte, eta ebaluatu beharreko arriskua definitzen dute, legegintza-esparru zehatzaren arabera.

TERMINOLOGIA

Honez geroztik, esparru horretan erabili ahal den terminologia emate aldera, EFSAk zenbait kontzeptu generiko definitu ditu, eta horietatik honako hauek nabarmendu nahi ditugu:

Jarduera Modua - Mode of Action (MOA)- "Behatutako ondore bat eragiten duten gertakizunen sekuentzia biologikoki onargarria, oinarrian behatze esperimental sendoak eta datu mekanizistak dituena". Osasunerako ondore kaltegarria eragiten duten pausuei dagokie, konposatu kimikoak mekanismo biologiko jakin batzuekin duen interakzioaren ondorioz. Horrek ez dakar jarduera-mekanismoa maila molekularrean ezagutzea.

Jarduera Mekanismoa -Mechanism of Action (MEA)- "Ondore toxiko bat eragiten duten erreakzio biokimiko eta fisiologiko

indibidualen azalpen xehatua da".

Egia da inoiz gutxi ezagutzen direla MOAri eta MEAri buruzko datuak. Oro har, toxikologiari buruzko oinarritzko datuak (jomuga-organoei buruzkoak, esate baterako) edo patologiari buruzko datu jakin batzuk besterik ez daude, hala konposatuen nahasteei nola substantzia kimikoei (indibidualki) dagokienez.

Toxikotasun konbinatuari definizio hau dagokio: "sistema biologiko batek zenbait produktu kimikori ematen dien erantzuna, aldi bereko esposizioaren zein esposizio sekuentzialaren ondoren. Hiru forma izan ditzake: dosi metagarria, erantzun metagarria edo interakzioa".

- Dosi metagarria ikuspegi arruntena da hainbat produktu kimikoren aurreko esposizioa ebaluatzeko erabilitakoen artean. Onartu egiten da nahaste bateko osagai guztiek jokatzen dutela osagai guztien diluzio arrunta izango balira bezala (antzeko MOAekin).

- Erantzun Metagarria – MOA ez-antzekoa. Toxikologiaren esparruan, Erantzun Metagarria kasu hauetan gertatzen da: 1) Produktu kimikoek modu independentean jarduten dutenean; hots, Jarduera Modu ezberdinen bidez. 2) Onartu egiten denean ondore toxikoen izaera eta/edo jomugak ezberdinak direla nahaste bateko produktu kimikoen artean, nahiz eta

Hainbat substantzia kimikoren aurreko esposizio konbinatua



hori horrela ez izan. 3) Produktu kimiko batek ez duenean eraginik beste produktu kimiko baten toxikotasunean..

- **Interakzioak** gertatzen dira "nahaste baten eragina bat ez datorrenean osagaiek banaka duten dosi-erantzunean oinarritutako eragin metagarriarekin". Interakzioak zenbait substantzia kimikoren jarduera partekatuari dagozkio, jarduera Dosi Metagarriarekin edo Erantzun Metagarriarekin bat ez datorrenean. Bestalde, metatze-efektuaren azpikoak (antagonismoa, inhibizioa, estaltzea) edo metatze-efektuaz gaindikoak (sinergia, indartzea) izan daitezke.

- o **Antagonismoa** gertatzen da "nahastearen eragina osagaien toxikotasuna oinarri gisa hartuta zenbatetsitakoa baino txikiagoa denean".

- o **Inhibizioa** gertatzen da organo-sistema jakin batean eragin toxikorik ez duen osagai batek murriztu egiten duenean bigarren substantzia kimikoak sisteman itxuraz duen eragina".

- o **Estaltzea** gertatzen da "osagaiek kontrako eragina sortzen dutenean edo lehia-efektua eragiten dutenean organo-sistema berebetean. Horren ondorioz, batek bestean dituen ondorioak murrizten dira; hots, batek bestearen ondorioak inhibitzen ditu".

- o **Sinergia** gertatzen da nahastearen eragina handiagoa denean, osagaiek banaka duten toxikotasunaren baturaren eragin zenbatetsia baino.

- o **Indartzea** gertatzen da organo-sistema bateko osagai ez-

toxiko batek handitu egiten duenean bigarren osagai baten eragin toxikoa sistema horretan.

EBALUAZIO-AROA

Atzemandako arrisku baten ebaluazio-arroak (perila ezaugarritzea, esposizioa ebaluatzea eta arriskua ezaugarritzea) maila jakin batzuei jarraikiz egiten dira, eskura dauden datu edo zientzia-ebidentzien arabera, ebaluazioaren helburuaren arabera eta eskura dauden baliabideen arabera. Maila horiek **0** mailatik (kualitatiboa / erdi-kuantitatiboa) **3. mailara** doaz (erabat probabilistikoa: eredu fisiologikoetan oinarritutako esposizioaren ebaluazioa eta arriskuaren ezaugarritzea egiteko probabilitate-ereduak).

Arriskua ezaugarritzeko bi bide erabiltzen dira: bat, osagaien nahastetik eratorritako konposatuan oinarritutakoa; bestea, osagai berezietan oinarritutakoa.

- Osagaien nahastea erabiltzen da horri buruzko edo kimikoki antzekoak diren nahasteei buruzko datuak daudenean, edo azken horiek ebaluatu beharreko nahastea ordezkatu ahal dutenean, batzuen eta besteen arteko antzekotasuna dela eta.

- Osagai berezietan oinarritutako irizpidea, aitzitik, osagai horiek konbinatzean lortutako konposatuari buruzko daturik ez dagoenean erabiltzen da, baita osagai bereziei buruzko datuak daudenean ere. Datu horiek pareko izaera kimikoa duten taldeetan multzokatzeko saiakera egiten da. Ebaluazio Multzo Metagarriak direlakoak edo Ebaluazio Multzoak (EMMak/EMak) sortzeko, aintzat hartzen da antzeko jarduera-modua eta mekanismoa, eta onartu egiten da multzo bereko kideek metatze-ondorioa (dosia handitzea edo erantzun fisiologikoa handitzea) edo interakzioa (sinergikoa edo antagonikoa) dutela beste talde batzuekin. Askotan jarduera-moduari eta mekanismoari buruzko daturik ez dagoenez, EMMetan/EMetan multzokatzeko organo zehatz batean eragiten den toxikotasunaren arabera egiten da.

Hainbat substantzia kimikoren aurreko esposizio konbinatua



Kasu gehienetan, onartu egiten da EMM/EM bereko kideek metatzea dakartela, eta horretarako "Arrisku Indizea" (Hazard Index) erabiltzen da. Pareko jarduera-modua duten substantzietan, modu bereizian behatzen da erantzun toxikologikoa. Ondoren, behin ebidentziak lortuta, onartu egiten da arrisku osoa taldeko kide bakoitza gehitzetik eratorria dela.

ZIURGABETASUNEN AZTERKETA

Ziurgabetasunak katalogatzeko arestian aipatutako mailak (kualitatibo/erdi-kuantitatibotik erabat probabilistikora bitartean) aintzat hartzen dira, horien jatorria eta neurria identifikatuta.

AE mota horretarako ziurgabetasun garrantzitsuena substantzien nahasteak, dosiak eta erantzunak metatzea dakarrela edo interakzioa dakarrela onartzetik dator, betiere eskura dauden datu toxikologikoetan oinarrituta.

- **0. eta 1. mailako** ziurgabetasunak lotuta daude osagaien nahasteari edo ebaluatu beharreko substantzia-multzoko substantzia kimikoei dagozkien datu faltarekin.
- **1. eta 2. mailetan** ziurgabetasunak toxikotasuneko analogiei buruzko datuekin daude lotuta (adib.: jomuga-organoak...).
- **3. mailako** ziurgabetasunak lotuta daude ebaluatu beharreko taldeko substantzia kimiko bakoitzaren MOAri eta MEAri buruzko datu eskuragarriekin, baita *Oinarri Fisiologikoko Eredu Toxikozinetiko/Toxikodinamiko*en (PB-TK-TD) erabilgarritasunarekin ere.

Arriskua ezaugarritzeko, ziurgabetasunak, definizioz, esposizioan eta arriskua ezaugarritzean atzemandako ziurgabetasunen konbinazioa dira. Gainera, maila bakoitzean honako hauek aintzat hartu behar dira:

0. MAILA. Arriskuari eta esposizioari buruzko zenbatespenak egiten dira, onartutako usteak oinarri gisa hartuta eta gogoan izanda Zuhurtzia Printzipioa edo Arriskuaren

Zenbatespen Erdi-kuantitatiboa. Zehaztugabetasunak kualitatiboki defini daitezke. Las incertidumbres se pueden definir cualitativamente.

1. MAILA. maila honetan zenbait egoera posible aurreikus daitezke, datu analitiko mugatuak esposizioak oinarri gisa hartuta eta dosiak metatzeak dakartzan ondorioetan oinarritutako ebaluazioa eginda. Kasu horretan, ziurgabetasunen azterketa erdi-kuantitatiboa izan daiteke, kuantifika daitezkeen ziurgabetasunetarako neurri adierazle bat ezarrita.

2. MAILA. arrisku-zenbatespenak MOA izeneko Arrisku Indizeari jarraikiz egiten dira. Indizea ebaluazio-multzo bateko substantzia kimiko bereiziei dagokie. 2. mailako azterketa baten adibidea da esposizio determinatzaile baten ebaluazioa, oinarri gisa baliatzen dituen elikagaien kontsumoa eta substantzia kimikoen elikagaian modu bereizian duten presentzia. Halaber, BDMLan (*Benchmark Dose Limit*) oinarritutako arriskua ezaugarritu behar da, substantzia kimiko bereizietarako, ebaluazio-multzoan duten MOAren arabera. Arrisku-zenbatespenetan Arrisku Indizea erabiliko da, dosiak metatu egiten direla gogoan izanda. Kasu horretan, atzemandako ziurgabetasunak modu puntualean ebaluatu ahal izango dira.

3. MAILA. PB-TK-TD ereduetan eta probabilitatearen arabera zenbatetsitako esposizioan oinarritutako arrisku-zenbatespenak. Kasu horretan, ziurgabetasunak modu kuantitatiboan ebaluatu ahal dira.

Oro har, ziurgabetasunen azterketak honako hauek ahalbidetzen ditu:

1. **Iturriak eta ziurgabetasunaren neurria** modu mailakatuan (kualitatiboa, erdi-kuantitatiboa edo probabilistikoa) identifikatzea.
2. **Informazio-hutsuneak eta ebaluazioaren indargune** eta mugak identifikatzeko aukera.
3. Etorkizunean egin beharreko **ikerketa-beharrianak identifikatzea**.

Hainbat substantzia kimikoren aurreko esposizio konbinatua



METODOLOGIA HONEN ERABILERA PRAKTIKOA

EFSAren PPR panelak ariketa praktikoa egin du metodologia honekin. Zehazki, fungiziden Triazol taldea ebaluatu du horretarako.

Panel horrek berorrek metodologia orokorra proposatu du, pestizidetarako EMMak ezartzeko. Horretarako, arau hau bere egiten dute: *EMM bereko kide dira organo edo organo-sistema berberean eragin toxikologiko bera dutenean, eragin hori sortzen duten mekanismoak behar bezain ezagunak ez direnean ere bai.* Jarduera-modua/mekanismoak ezagutzen badira, informazio hori lagungarri izan daiteke EMMen definizioa are gehiago zehazteko.

Gainera, pestiziden bi EMM definitu ditu. Horiek eragina dute nerbio-sisteman eta tiroidean, hurrenez hurren, eta zenbait jarduera-modu aztertzen ari dira, horiek metatzeak dituen ondorioak ezagutzeko (emaitzak 2013aren amaierarako eskuragarri egongo dira).

Bestalde, CONTAM panelak metatze-irizpidea erabili du, hala osagaien nahasterako nola osagai bereizietarako; zehazki, olio mineralen hidrokarburo saturatuetarako eta hexabromoziklododekanoetarako (BFR motakoak -sugar-atzeratzaile bromatuak-) osagaien nahastea erabili du irizpide gisa.

EFSAK IDENTIFIKATUTAKO HELBURUAK

Giza osasunerako substantzia kimiko anitzen Arrisku Ebaluazioa egiteko definitutako metodologia eta terminologia hori Animalien Osasunean eta Ingurumen Arriskuen ebaluazioan ere erabili beharko litzateke.

Beste alde batetik, aurrekaria ezarri behar da, etorkizunean hainbat substantzia kimiko beste arrisku batzuekin batera ebaluatzen (arrisku biologikoak, arrisku fisikoak...).

AHOLKUAK

EFSAk aholku hauek ematen ditu:

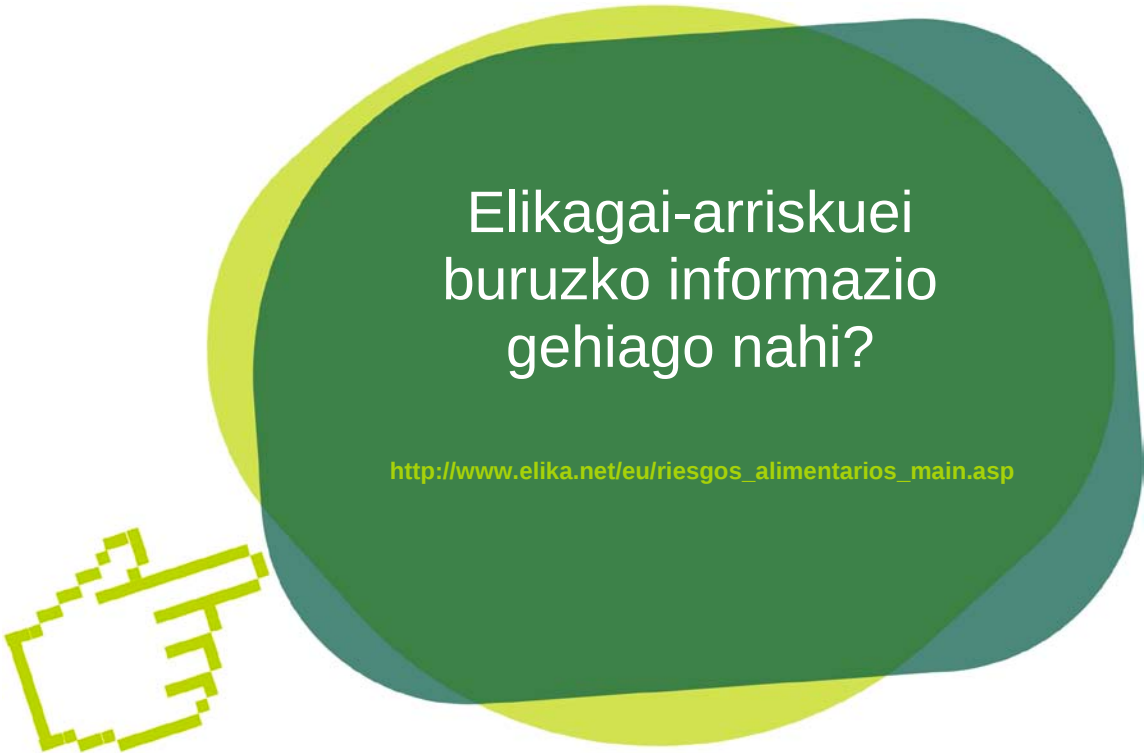
- **Arrisku Ebaluazioak egiteko mandatuak ematea, ebaluatu beharreko osagai kimikoak lehenetsita, esposizioaren eta arriskuaren arabera.**
- **Datuak biltzea** elikagaien lagin indibidualetan lehenetsi diren produktu kimiko anitzen presentziari buruz.
- **Azterketa/prestakuntza-kasu bateratuak sortzea,** determinatze-metodoak vs probabilitate-metodoak eta lehenetsitako produktu kimikoen aurreko esposizio anitzera bideratutakoak konparatzeko.
- **Ziurgabetasunak aztertze**ko **orientazio-dokumentu bat egitea,** hala arriskua ezaugarritzeko nola konbinatutako hainbat substantzia kimikoren arriskua ezaugarritzeko.

ETORKIZUNEAN EGITEKOAK:

- **Osagaiak nahasteko eta osagaiak bereizita erabiltzeko irizpideen zientzia-oinarriak aztertzea,** horretarako jarduera-moduak erabilia.
- **Informazio gehiago lortzea** **jarduera-modu eta mekanismoei buruz;** izan ere, ez dago horiei buruzko daturik printzipio aktibo gehienei (plagizidak) eta kutsatzaileei dagokienez. Informazio hori toxikologia-azterlanetatik eta aurreikuspen-metodologietatik zein metodologia alternatiboetatik lor daiteke.
- **Datu toxikozinetikoak eta** **toxikodinamikoak biltzea,** lehenetsitako hainbat produktu kimikorako, gizakietan eta esperimintatzeko animalia-espezie nagusietan, EMM/EMen definizioa hobetze aldera.

ERREFERENTZIAKO DOKUMENTUAK

- [European Food Safety Authority, 2013. International Framework Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals. EFSA Journal 2013;11\(7\):3313. \[69 pp.\] doi:10.2903/j.efsa.2013.3313.](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3313)



Elikagai-arriskuei
buruzko informazio
gehiago nahi?

http://www.elika.net/eu/riesgos_alimentarios_main.asp