

Toksikolojinin İlkeleri **veya** **Düşük Doz Toksikolojisi**

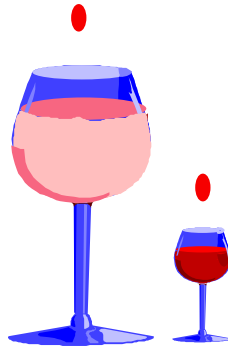
Bölüm 2

Düşük Doz Toksikolojisi – Genel Kimyasal Maddelerin Sağlık Üzerine Etkileri

Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Nörotoksikoloji ve Nörolojik Hastalıklar Enstitüsü (Institute of Neurotoxicology and
Neurotoxicology Disorders, INND)
Seattle, WA 98105
tarafından

E-mail: sgilbert@innd.org

Web sitesi
web: www.asmalldoseoftoxicology.org



Giriş

Toksikolojinin birbiri ile ilişkili üç temel prensibi vardır: 1) doz-cevap, 2) tehlike X maruz kalma = risk ve 3) bireysel hassasiyet. Bu ilkeler toksikolojinin temelini oluştursa da herhangi bir spesifik madde söz konusu olduğunda tartışma oluşması muhtemeldir. Bir maddenin halk sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmeye çalışırken bu ilkelerden herhangi birinin göreceli önemi konusunda anlaşmazlıklar ortaya çıkabilir. Bu ilkeleri keşfetmek, herhangi spesifik bir maddeye uygulanmalarını incelemeden önce önemli bir ilk adımdır. Bu bölümde, bu ilkeleri çevreleyen bazı ayrıntılar ve konular incelenecektir, ancak öncelikle bunları tarihsel bir çerçevede anlatmak uygun olacaktır.

Toksikolojinin Temel İlkeleri

Doz-Cevap

Risk = Tehlike X Maruz kalma

Bireysel Duyarlılık

Atalarımız, yanlışlıkla veya kasıtlı olarak eterden zehirlenmekten endişe ediyorlardı. Zehirlerin (ve dolayısıyla toksikolojinin) resmi olarak incelenmesi, 500 yıl önce, inanılmaz bir değişim ve geleneksel düşünceye meydan okuma dönemi olan Rönesans döneminde başladı. Phillippus Aureolus, Columbus 1493'te yelken açtıktan bir yıl sonra İsviçre'de dünyaya geldi (Şekil 2.1). Theophrastus Bombastus von Hohenheim'in takma adını aldı ve daha sonra Paracelsus (1493-1541) adını kullandı. Bu isim, temizliği teşvik eden ve yaraların sirke gibi bir antiseptikle yıkanmasını öneren Romalı filozof ve tıp yazarı Aulus Cornelius Celsus'un (cAD3-64) ötesine geçme arzusu olarak ifade edilebilir. Paracelsus'un toksikoloji iddiası, doz-cevap prensibini şu şekilde ifade etmesidir: "Bütün maddeler zehirdir; zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Doğru doz, bir zehri ilaçtan ayırır. " Bu sık kullanılan alıntı, her şeyin fazlasının, hatta çok fazla su içmenin bile zararlı olabileceğini doğru bir şekilde belirtir. (Su gibi bazı maddelerin çok azının da zararlı olabileceği unutulmamalıdır.)

Paracelsus'un vurgulamayı başaramadığı konu, bireyin duyarlılığındaki farklılıktır. Arı sokması veya yer fıstığı bazı kişiler için ölümcül olabilirken çoğu insan için yalnızca sinir bozucu ve hatta lezzetli olabilir. Yetişkinlere zarar vermeyen bir maddenin zehirli etkisine gelişmekte olan bebeğin çok daha hassas olduğunu gösteren çok sayıda örnek vardır. Örneğin, hamilelik sırasında alkol tüketimi anneyi etkilemeden bebekte kalıcı hasara neden olabilir. Gelişmekte olan bir bebeğin beyni, yetişkin için önemli olmayan düşük düzeylerde kurşuna duyarlıdır. Doz/cevap ilkesine yönelik başka bir yaklaşım şu şekilde ifade edilebilir: "Bireyin duyarlılığı, zehir ile tedaviyi birbirinden ayırır. Toksikolojinin temel ilkesi, bir doza karşı bireyin verdiği tepkidir." Doz/cevap prensibi, sadece belirli bir maddeye bireysel duyarlılık ile bağlantı kurulduğunda yararlıdır.

Şekil 2.1: Paracelsus



Bu portrede, Paracelsus çeşitli felsefi sembollerle çevrilmiştir. Paracelsus'tan: *Etliche Tractaten, zum ander Mal in Truck ausgangen. Vom Podagra und seinem Speciebus* (Coln, 1567). Washington Üniversitesi Koleksiyonu. (Web sitesi: <http://beckerexhibits.wustl.edu/rare/collections/schlueter.html>)

Tehlikeli bir maddeye karşı bireysel duyarlılık, yaşa, genetiğe, cinsiyete, mevcut veya önceki hastalığa, beslenmeye ve mevcut veya daha önce maruz kalınmış bir kimyasal maddeye bağlıdır. Çok genç veya ileri yaşlı kişiler için yaş, çok farklı nedenlerden dolayı önemli bir faktördür. Bir bebeğin gelişmekte olan sinir sistemi, çeşitli etkenlere karşı olgunlaşmış bir sinir sisteminden daha hassastır. Yaşımız ilerledikçe maddeleri metabolize etmemiz yavaşlar ve vücudumuz bir maddenin etkilerine karşı yeniden daha savunmasız hale gelir. Cinsiyetimiz ve genetiğimiz, maddeleri ya daha hızlı metabolize etmemizi ya da hiç metabolize edememe yeteneğimizi belirler. Örneğin, bazı insanlar genetiği nedeniyle alkolü diğer insanlara göre daha yavaş metabolize ederler. Belirli bir tehlikeye karşı olan duyarlılığımızı değerlendirdiğimiz için tüm bu faktörler önemlidir.

Hayatımızda bazılarını diğerlerinden daha kolay değerlendirilebildiğimiz birçok tanıdık tehlike vardır. Bir madde veya durum, olumsuz veya istenmeyen bir etki yaratabildiğinde bu tehlikelidir. Tehlike, belirli bir maddenin veya durumun bir özelliğidir. Hayatımızın erken dönemlerinde karşıdan karşıya geçmenin, tırmandığımız merdivenden düşmenin veya bir merdivenin basamaklarından aşağı yuvarlanmanın tehlikelerini öğreniriz. Bir kimyasal maddenin tehlikelerini öğrenmek o kadar da kolay değildir. Bir kimyasal maddenin tehlikesinin tanımlanması, insanın maruz kalması söz konusu olduğunda deneyim veya deneysel modellerle dikkatli bir çalışma gerektirir. Kişisel deneyimlerimiz sayesinde, alkol veya kafein gibi bazı maddelerin tehlikelerini anlayabiliriz.

Tehlike, maruz kalma ve bireysel duyarlılık bilgilerimizi, zarar olasılığını veya riskini yargılamak için rutin bir şekilde birleştiririz. Genç bir kişi yaklaşan arabanın hızını değerlendirir ve yaşlı bir kişi caddenin karşısına geçmeye karar verirken trafik ışığının değişmesini bekler. Bu karar, arabanın çarpma riskiyle ilgili bir yargıya dayanmaktadır.

Deneyimli bir dağıcı, zor bir tırmanışta zarar görme riskini deneyimi olmayan birinden çok farklı bir şekilde değerlendirecektir. Bir kimyasal maddeden kaynaklanan zarar riskini değerlendirmek genellikle çok daha zordur, çünkü olumsuz etkiler hemen belirgin bir şekilde oluşmayabilir veya bireysel duyarlılığa bağlı olabilir.

Bir maddenin sinir sistemine zarar verme veya maruz kalmadan 10 yıl sonra kansere neden olma potansiyeli belirgin değildir. Bir maddenin zarara neden olma potansiyelini belirleme sürecine risk değerlendirmesi denir. Risk değerlendirme süreci, gerekli verilerin mevcut olmaması veya çelişkili bilgiler olabilmesi nedeniyle kendi içinde karmaşık ve çoğu zaman tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi, bir maddenin tehlikesi ve maruz kalınmasıyla ilgili bilinen tüm bilgilerin bir araya getirilmesi ve insanlara, hayvanlara veya çevreye zarar verme potansiyelinin belirlenmesi sürecidir. Bir sonraki adım ise risk yönetimidir.

Risk yönetimi, bir eylem planı oluşturmak için risk değerlendirmesini ekonomik, politik, kamuoyu ve diğer hususlarla birleştirir. Bu kararlar nadiren herkesi tatmin eder. Toksikoloji ilkeleri, risk değerlendirmesinin ve nihayetinde risk yönetimi kararlarının temelini oluşturur. İnsanlara ve çevreye yönelik riskleri en aza indirmek için karar verme sürecine bireysel ve toplumsal katılım, sağlam politikalar geliştirmenin kritik bir parçasıdır.

Doz / Cevap

Toksikolojideki en önemli iki kelime doz ve cevaptır; başka bir deyişle bu iki kelimenin anlamı; bir maddenin ne kadarı, hangi reaksiyona sebep olacaktır şeklinde açıklanabilir. Toksikolojide, odak noktası genellikle advers reaksiyon veya cevap üzerinedir, ancak aynı derecede beklenen etkiden istenmeyen etkiye kadar tüm cevapları dikkate almak da faydalıdır. Tecrübe, bize istenen bir sonuca ulaşmak veya istenmeyen bir etkiden kaçınmak için dozu nasıl azaltacağımızı öğretir. Bir elma yemek faydalıdır, ancak beş elma yemek karın ağrısına neden olabilir. Sabahları bir fincan kahve içmenin bir zararı olmayabilir, ancak üç fincan kahveyi çok hızlı içmek bazı olumsuz sonuçlara katlanmamıza neden olabilir. Açık tenli insanlar için güneş yanığı olmadan bronzlaşmak, güneşe maruz kalmanın dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirir. Paracelsus, "... dozun bir zehri tedaviden ayırdığını" doğru bir şekilde ifade ederken, aynı zamanda dozun ve ona özel olarak oluşan tepkinin farkında olunması gerektiğini söyleyen kişidir.

Dozun tanımlanması, bir cevabı tahmin etme çabasında kritik bir ilk adımdır. Doz, bir maddeye maruz kalma miktarı ve madde veya bireyle ilgili olarak maruz kalmanın nicel bir ölçüsüdür. Kimyasal bir madde veya ilaç için doz, vücut ağırlığına bağlı olarak belirlenen madde miktarıdır. Tipik olarak, madde miktarı gram veya bir gramın binde biri (miligram, mg) cinsinden ölçülür ve vücut ağırlığı, bin grama eşit olan kilogram (kg) cinsinden ölçülür. Doz, tüketilen madde miktarının vücut ağırlığına veya mg/kg'a bölünmesiyle elde edilir.

Dozun hesaplanması

$$\text{Oral doz} = \text{Alınan madde miktarı (mg)} / \text{vücut ağırlığı (kg)}$$

Sadece birkaç faktörü bilerek, günlük kafein maruz kalmamızı bir doza dönüştürebiliriz. Bir fincan kahvede yaklaşık 100 mg kafein vardır. Bir fincan kahvenin içindeki gerçek kafein miktarı, kahve çekirdeğine, kahvenin nasıl hazırlandığına ve fincanın boyutuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu bir fincan kahveyi tüketen 155 lbs (yaklaşık 70 kg) ağırlığındaki bir yetişkin, 100 mg/70 kg veya yaklaşık 1,4 mg/kg kafein alır. Sadece 5 kg (11 lbs) ağırlığındaki bir çocuğu düşünürsek, vücut ağırlığını dahil etmenin ne kadar önemli olduğu net olarak görülmektedir. Bahsi geçen çocuk aynı fincan miktarında kahve tüketirse, doz 100 mg/5 kg veya 20 mg/kg olarak hesaplanır yani yetiştikten on kat daha fazla kafein almış olur.

Dozu hesaplamanın zor kısmı, genellikle maddeye tam olarak maruz kalınan miktarı belirlemektir. Bir fincan kahvenin içindeki kafein miktarı, fincanın büyüklüğü hakkında hiçbir şey söylemeden çekirdek ve demleme yöntemine bağlı olarak değişir. Bir malzemedeki belirli bir maddenin miktarını doğru bir şekilde belirlemek için analitik kimyacılar için günümüzde çok hassas enstrümantasyon yöntemleri mevcuttur. Etken safsa, maddenin miktarını belirlemek ve ardından dozu hesaplamak nispeten daha kolaydır. Sofra tuzu veya şeker gibi bazı gıdalar nispeten saftır ve malzemenin tartılmasıyla doz kolayca hesaplanır. Ambalaj etiketleri genellikle her bir ilacın kaç miligram etken madde içerdiğini gösterir, böylece doz hesaplanabilir. Bir bebek formülasyonu tablet başına çok daha az etken madde içerir, ancak bebek ile yetişkin arasındaki ağırlık farkından dolayı doz benzer olabilir.

İşyeri veya çevresel maruz kalmadan sonraki oluşan dozu hesaplamak çok daha zor olabilir. Madde havada ise, dozun hesaplanmasında sadece havadaki konsantrasyon değil, aynı zamanda maruz kalma süresi, solunum hızı ve vücut ağırlığı da dikkate alınmalıdır. Belirli bir süre boyunca solunan hava miktarı laboratuvar verilerinden tahmin edilir. Bu bilgi göz önüne alındığında, aşağıdaki formüle göre dozu tahmin etmek mümkündür:

$$\text{İnhalasyon dozu (mg/kg)} = \frac{\text{Maddenin havadaki konsantrasyonu (mg/ml)} \times \text{saatte solunan hava hacmi (ml/hr)} \times \text{maruz kalma süresi (saat)}}{\text{vücut ağırlığı (kg)}}$$

Kimyasal olmayan madde maruz kalmaları için diğer değişkenler ve farklı ölçüm birimleri gereklidir. Örneğin, güneş ışığına maruz kalma miktarı saat ile ölçülebilir, ancak dozu belirlemek için ışığın yoğunluğunun yanı sıra maruz kalan cilt yüzey alanının bilinmesi gerekir. Örneğin, bir güneş ışığı dozunu belirlemek için maruz kalınan saati, ışığın yoğunluğunu ve cilt yüzey alanını bilmek gerekir.

İşyeri ve çevresel maruz kalmalar genellikle tekrarlanır ve uzun bir süre boyunca devam eder. Tekrarlanan uzun süreli maruz kalmaların sağlık üzerindeki etkileri, kısa süreli maruz kalmadan çok farklı olabilir.

Maruz kalma süresi, maruz kalma sıklığı ve maruz kalmalar arasındaki süre, doz ve cevabın önemli belirleyicileridir. Bir saatte dört bira, dört günde dört biradan çok farklı bir etkiye neden olur. Uzun yıllar tekrarlanan yüksek düzeyde alkole maruz kalma, yüksek düzeyde alkole bir kere maruz kalmanın kısa vadeli sonuçlarından oldukça farklı olan ciddi karaciğer hasarının yanı sıra diğer sağlık sorunlarına yol açabilir. *Akut maruz kalma*, kısa bir süre boyunca tek veya çok sınırlı sayıda maruz kalmadır. *Kronik maruz kalma*, uzun bir süre boyunca tekrarlanan maruz kalmadır. Alkol durumunda olduğu gibi, akut veya kronik maruz kalmanın etkileri genellikle çok farklıdır. Birçok ilaç için, maruz kalmanın ardından ani veya akut bir yanıt ararız. Baş ağrımızı hızla durdurma arzusuyla yaygın olan ağrı kesicileri tüketiyoruz. Bununla birlikte, uzun süreli tekrarlanan kullanım, mide veya karaciğer üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilir. Tütün kullanıcıları nikotinin akut etkisini arzuluyor ancak kaçınılmaz olarak akciğer kanseri ve kalp hastalığı gibi uzun süreli kullanımın kronik etkilerine de maruz kalıyor. Akut maruz kalmaya gecikmiş bir yanıt verilmesi de mümkündür. Örneğin, bir laboratuvar araştırmacısı, az miktarda etil civaya akut olarak maruz kaldıktan birkaç ay sonra hayatını kaybetmiştir. Maruz kalma ve etki veya doz/cevap ilişkilerinin değerlendirilmesinde bir maddenin tehlikeleri hakkında ayrıntılı bilgi gereklidir. Bu bilgiler, akut veya kronik maruz kalmanın sonuçlarıyla ilişkilidir.

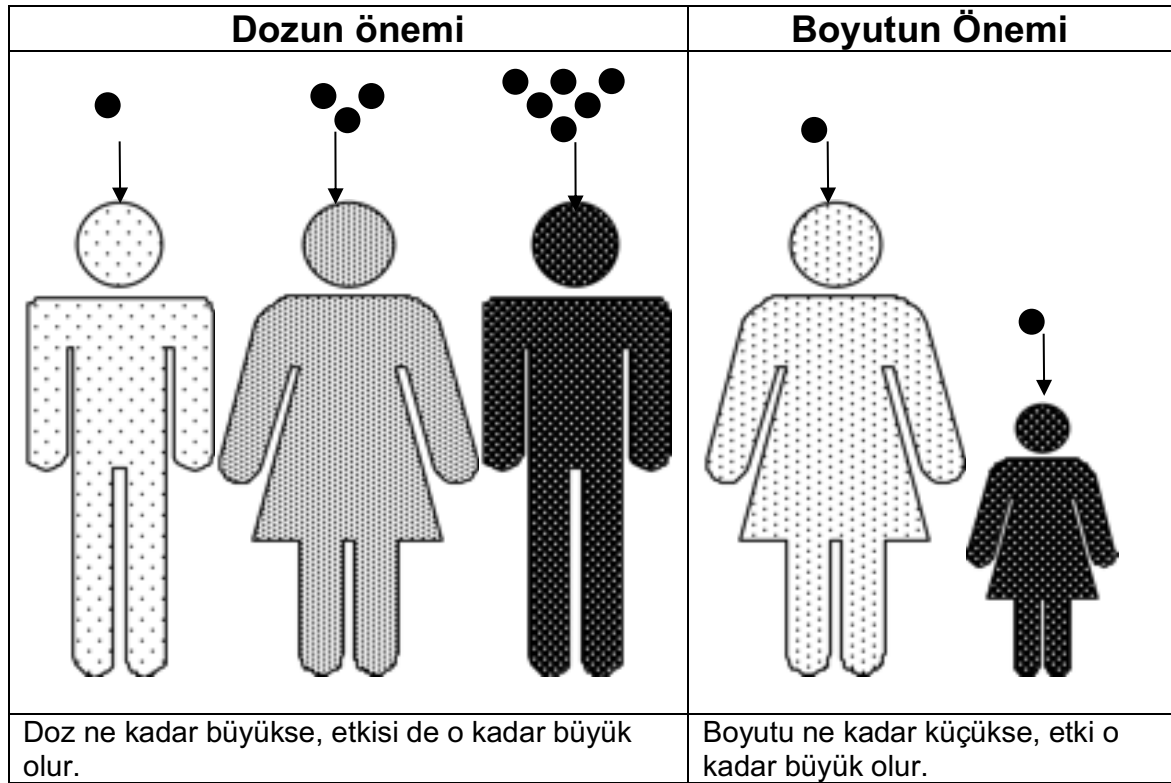
Genellikle herhangi bir madde ile ilişkili bir dizi cevap vardır. Ortaya çıkan cevap, doza, maruz kalma süresine ve kişiye göre değişecektir. Tek bir doza bağlı akut yanıt genellikle tanımlanması en kolay olanıdır, ancak uzun süre boyunca çoklu maruz kalmalara yanıt daha önemli olabilir. Havadaki bir çözücüye akut bir şekilde maruz kalan bir acil müdahale çalışanının, ciddi bir hata ile sonuçlanacak şekilde muhakeme yeteneği zayıflayabilir. Bununla birlikte, uzun vadede, işçinin herhangi bir hata yapmadan yaşadığını varsayarsak, bu maruz kalmanın bir önemi yoktur. Öte yandan, kömür tozuna uzun süreli maruz kalma, Kömür İşçisi Pnömonozuna (Blank lung disease) ve ciddi engelliliğe yol açabilir. Uzun bir süre, çocuklukta kurşuna maruz kalmanın tek ciddi komplikasyonunun yüksek maruz kalmadan kaynaklanan ölüm olduğu düşünülüyordu. Daha sonraki araştırmalar, çocukluk döneminde az miktarda kurşuna maruz kalmanın bile ömür boyu sürecektir beyin hasarına neden olabileceğini göstermiştir. Hangi yanıtın en önemli olduğunu belirlemek, toksikolojideki birçok tartışmanın merkezi bir yönüdür.

Doz Cevabın Gösterimi

Genel olarak, herhangi bir birey için doz ne kadar yüksekse yanıt o kadar büyük olur. Bu kavram Şekil 1'de gösterilmektedir ve evde veya sınıfta birkaç basit ögeyle kolayca gösterilebilir (bkz. Ek- Doz-Cevap Gösterimi). Tüm vücut suyuna eşit olarak dağılan kafein, doz cevabın iyi bir örneğidir. Bir maddenin vücut suyuna dağılıp dağılmadığını bilmek önemlidir çünkü yaklaşık %75'imiz sudan oluşmaktadır. Bir kutu kola yaklaşık 50

mg kafein içerir (yaklaşık 4 mg/30 mL kola). İlk kola kutusunun tüketimi, toplam vücut ağırlığı başına 50 mg maruz kalma sağlar. 100 kg'lık bir kişi düşünüldüğünde, bu 50/100 mg/kg veya 0,5 mg/kg olacaktır. Üç kutu kola tüketimi 1,5 mg/kg doz ve 6 kutu kola 3 mg/kg kafein dozu ile sonuçlanacaktır. Kafein tüm vücut suyuna eşit olarak dağıldığından, Şekil 2.2'de kandaki kafein konsantrasyonu olarak gösterilen renk tonundaki değişikliği neredeyse hayal edilebilir. Bir kişinin kafeine tepkisi doza ve buna karşılık gelen dolaşımdaki kafein miktarına göre değişir.

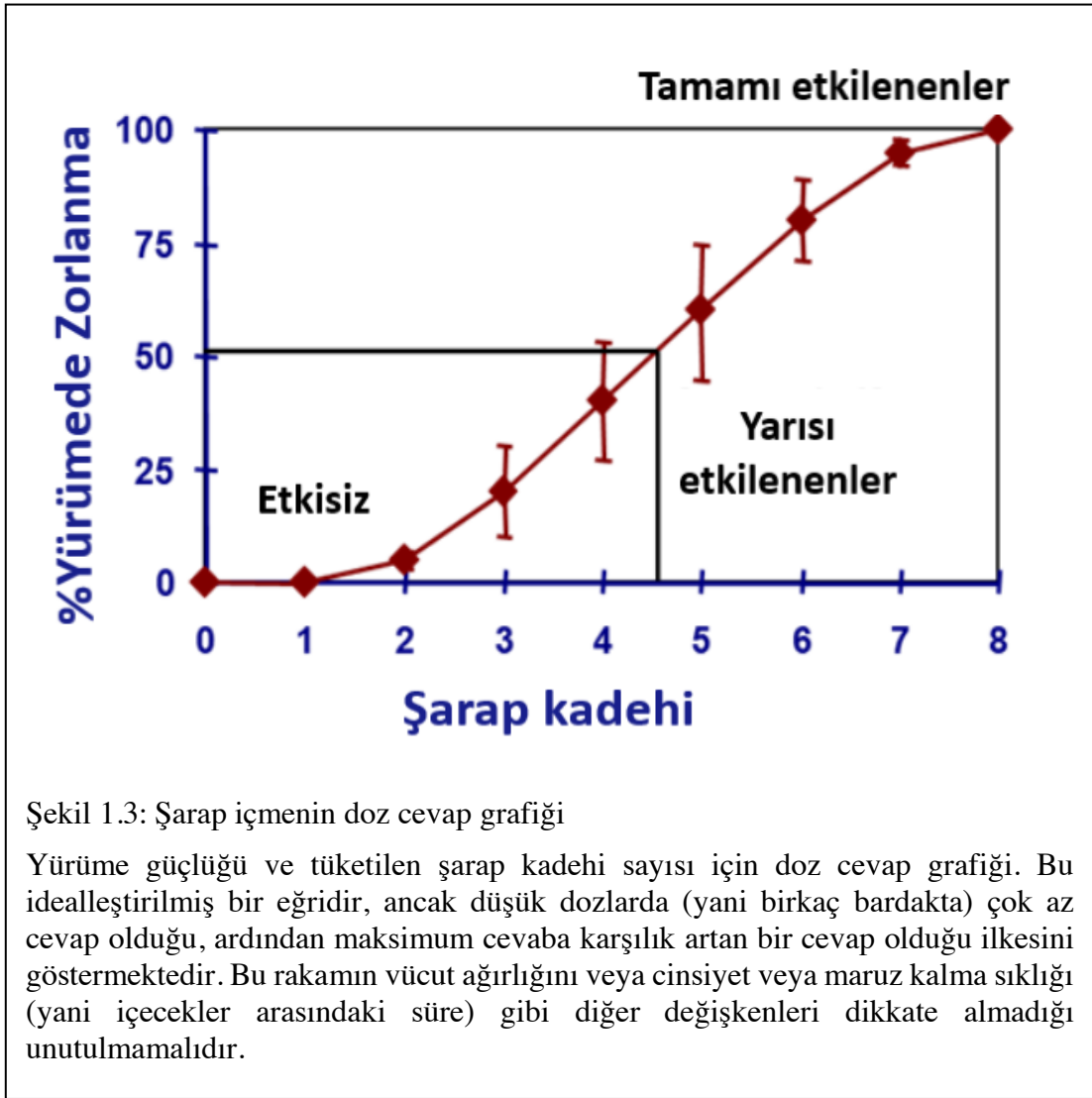
Sağ panel (Şekil 2.2) vücut ölçüsünün doz üzerindeki etkisini göstermektedir. Yetişkin ve bir çocuk aynı miktarda kafein aldıklarında, maruz kalma aynıdır ancak doz önemli ölçüde farklılık gösterir. Yalnızca 10 kg ağırlığındaki bir çocuk, bir kutu koladan sonra 5 mg/kg'lık bir doz alır. 100 kg ağırlığındaki bir yetişkinin, eşdeğer dozu alabilmesi için 10 kutu kola içmesi gerekir. Vücut ölçüsü, dozun ve sonraki cevapların belirlenmesinde kritik bir faktördür. Kurşun veya böcek ilacı gibi herhangi bir maddeye eşdeğer maruz kalma için, çocuk yetişkinden çok daha yüksek bir doz alacaktır. Bir maddenin etkilerine çocukları yetişkinlerden daha duyarlı hale getiren başka önemli fizyolojik faktörler de vardır.



Şekil 2.2 Doz ve Vücut Boyutunun Cevap Üzerine Etkisi

Belirli bir vücut boyutu için, daha büyük doz daha büyük bir etki yaratır (solda) ve belirli bir maruz kalma için, daha küçük vücut boyutu daha büyük bir etki ve daha büyük bir doz yaratır(sağda).

Sonraki şekil (Şekil 2.3), doz ve cevap arasındaki kritik ilişkiyi grafiksel olarak göstermektedir. Bu grafikte cevap, yürüme güçlüğü ve şarap kadehi sayısı da alkol dozu olarak tanımlanmıştır. Maruz kalmadan doza geçiş yapmak için, şarap kadehindeki alkol miktarını ve vücut ağırlığını bilmemiz gerekir. Rastgele bir grup insan seçip onlara şarap ikram etseydik, hiç kimse (büyük olasılıkla) bir içkiden sonra yürümekte zorluk çekmeyecekti (tabii ki bardağın büyüklüğüne bağlı olarak). Yanıt veren veya bu durumda yürümekte güçlük çeken kişilerin sayısı, çalışma popülasyonumuzdaki toplam kişi sayısının bir yüzdesidir. Şaraba maruz kalma arttıkça, giderek daha fazla insan yürümede zorluk çekecektir, en sonunda da herkes etkilenecektir.

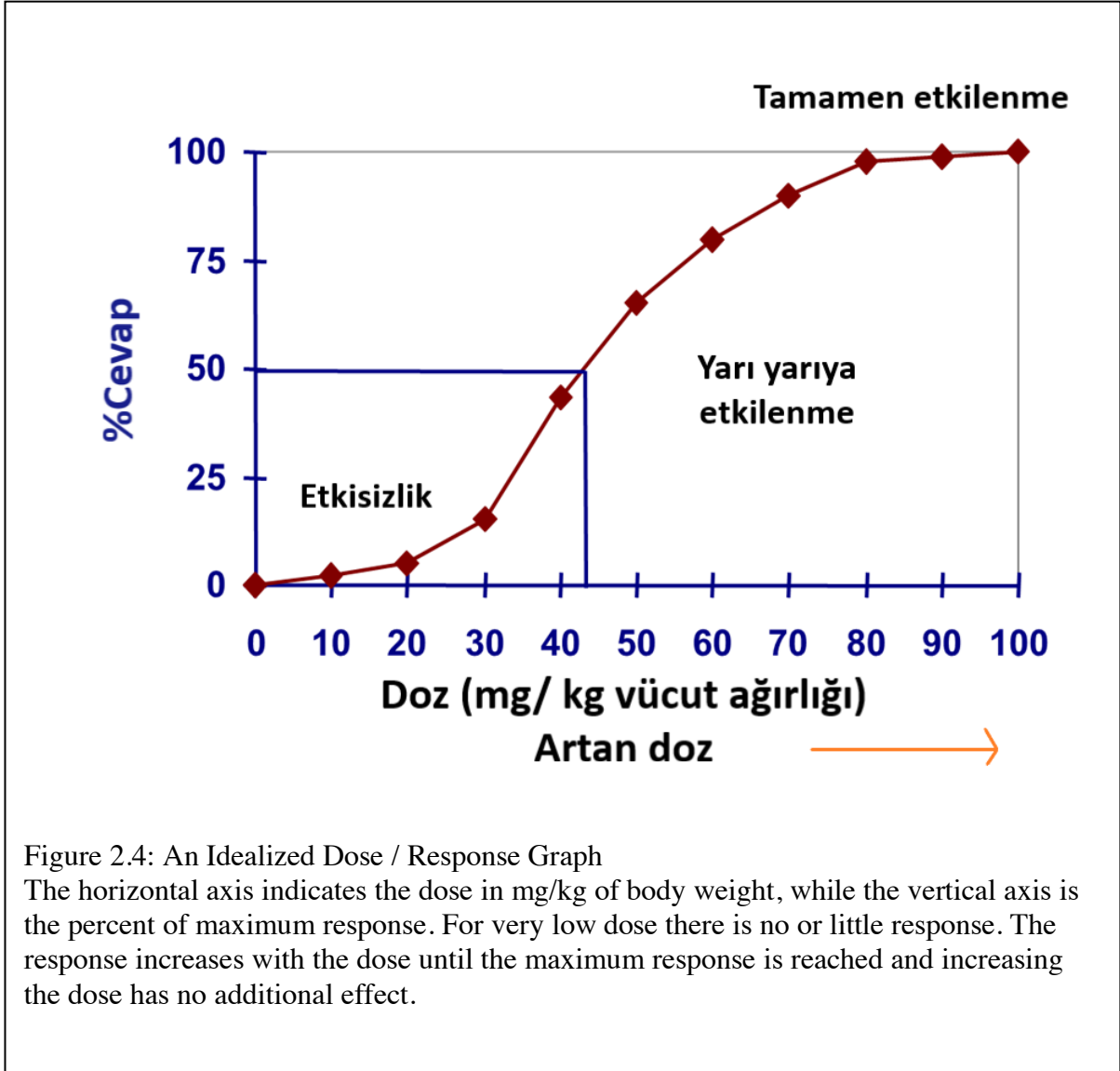


Şekil 1.3: Şarap içmenin doz cevap grafiği

Yürüme güçlüğü ve tüketilen şarap kadehi sayısı için doz cevap grafiği. Bu idealleştirilmiş bir eğridir, ancak düşük dozlarda (yani birkaç bardakta) çok az cevap olduğu, ardından maksimum cevaba karşılık artan bir cevap olduğu ilkesini göstermektedir. Bu rakamın vücut ağırlığını veya cinsiyet veya maruz kalma sıklığı (yani içecekler arasındaki süre) gibi diğer değişkenleri dikkate almadığı unutulmamalıdır.

Toksikolojide genellikle popülasyonun yarısının veya %50'sinin etkilendiği doz hesaplanır ve bu doz farklı maddelerin toksisitesini karşılaştırmak için kullanılır. Bu örnekte, 4,5

kadeh şaraba maruz kaldıktan sonra nüfusun %50'si etkilenmiştir. Dikey çubuklar, bir test grubundan diğerine değişkenliği temsil eder. Bu deneyi farklı bir grup insanla tekrar edersek, gerçek veri noktaları biraz farklı olabilir, ancak genellikle dikey çubuklar veya hata çubuklarının kapsadığı aralık dahilinde olmalıdır. Bu varyasyonun vücut ağırlığı (dozu değiştirir), içmeden önce gıda tüketimi, geçmişte alkol kullanımı, genetik, cinsiyet ve diğerleri dahil olmak üzere birçok olası nedeni vardır. Teknik olarak bu rakam bir maruz kalma cevap grafiğidir çünkü doz hesaplanmaz; kadehlerin sayısı, dozu değil, maruz kalma ölçüsünü temsil eder.



Şekil 2.4, çoğu maruz kalma türü için tipik olan "S" şeklindeki idealleştirilmiş bir doz/cevap grafiğini göstermektedir. Bu şekilde, yanıt verme yüzdesi doza karşı mg/kg

cinsinden grafiğe dökülmüştür. Bu "S" şeklindeki kıvrım, düşük dozlarda çok az tepki olduğunu veya hiç olmadığını, yüksek dozlarda tüm bireylerin etkiye tepki verdiğini gösterir. Yüzde 50 yanıtta çizilen çizgi, popülasyonun %50'sinin hangi dozda bu yanıtı göstereceğini belirler. Bu durumda deneklerin %50'si 42 mg/kg'lık bir dozda yanıt verirken deneklerin %99'u 90 mg/kg'da yanıt vermiştir. Bu deneyi tekrar edersek sonuçların biraz farklı olacağını vurgulamak gerekir. Her birey bir zamandan diğerine değişir ve bireyler arasında daha da büyük değişkenlik vardır. Değişkenlik, biyolojide tutarlı bir temadır, veri analizini ve sonuçların yorumlanmasını karmaşıktırır. Bu varyasyonlar, verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ihtiyacına yol açar.

Tehlike ve Risk

Bir maddenin biyolojik etkileri, doza ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak, genellikle yararlıdan zararlıya kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Bilimsel toksikoloji disiplini bir maddenin potansiyel olarak zararlı veya tehlikeli özelliklerini anlama ve karakterize etme çabasıyla gelişmiştir. *Risk*, tehlikeli bir maddeye veya duruma maruz kalan bir kişi veya popülasyon için yaralanma, hastalık, işlev kaybı veya ölüm olasılığıdır. Zararlı veya olumsuz bir etkiye neden olabilecek veya oluşturabilecek bir ajan veya durum *Tehlikedir*. Tehlike, bir maddenin kendine özgü bir özelliğidir ve herhangi bir madde, belirli koşul veya durumlara bağlı olarak kendisiyle ilişkili bir dizi tehlikeye sahip olabilir. Günlük olarak, yemek yapmakta kullandığımız ateş, evlerimizi aydınlatan elektrik, temizlik için kullanılan ev kimyasalları, arabalarımızı çalıştıran kimyasallar, aldığımız ilaçtaki etken maddeler dahil olmak üzere bir dizi potansiyel olarak tehlikeli maddeyle rutin olarak karşılaşırız. Bu potansiyel olarak tehlikeli ajanları kullanıyoruz, ancak tehlikeli özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olacak koşullardan kaçınmaya özen gösteriyoruz. Benzin, birden çok tehlikeye sahip bir maddeye iyi bir örnektir. Arabalarımızı çalıştırmak için yanıcılığına güveniyoruz, ancak aynı yanıcılık kontrolsüz bir yangında tehlikeli olabilir. Bazı insanlar tarafından sinir sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı benzin koklamak çok farklı bir tehlikeyi temsil eder. Bir maddenin zarara neden olma potansiyelini veya maddenin zarar verebileceği koşulları tam olarak anlamadığımızda sorunlar ortaya çıkar. Ürünler veya mekanik sistemler arızalandığında da sorunlar ortaya çıkabilir.

Geçmişte, herhangi bir belirli maddeyle ilişkili tehlike, ani veya açık zararla ilgiliydi. Bilgimiz ve deneyimiz arttıkça, bir maddenin beklenmedik sonuçlar veya zarar üretme kabiliyetine olan bilgimiz de artar. Örneğin, sivrisineklerin yok edilmesinde yararlı ve çok güçlü bir böcek ilacı olan DDT'yi ele alalım. Rachel Carson'ın çok belirgin bir şekilde belirttiği gibi DDT, kuş popülasyonlarının yumurta kabuklarını, bu kabukların başarısız olduğu noktaya kadar incelterek doğrudan değil, dolaylı olarak harap etmiştir. Bu durum kuş popülasyonlarında özellikle de hayvanları tüketen kuşlarda yıkıcı bir düşüşle sonuçlanmıştır. Yine daha sonra DDT'nin çok kalıcı bir kimyasal olduğu ve yağda yüksek oranda çözünür olduğu öğrenilmiştir. DDT böylece besin zincirinde birikmiş ve bu durumdan en çok etkilenenler besin zincirinin tepesindeki kuşlar olmuştur. İnsanlar da

besin zincirinin en üstündedir ve DDT, çeşitli yollarla besin zincirinde son bulur ve vücut yağında depolanır. Emzirme esnasında, yağ ve DDT mobilize hale gelir ve bebeklerin besini haline gelir ve bu doz küçük bir bebek için büyük bir dozu temsil eder. DDT'nin neden olduğu fetal maruz kalmanın sonuçlarından ve bunun gelişen organizma üzerindeki etkilerinden hâlâ emin değiliz. Dioksin ve PCB'ler gibi diğer birçok yağda çözünen kimyasalın anne sütünü kontamine ettiği bilinmektedir. Kurşun, gelişmekte olan sinir sistemine düşük düzeyde kurşun maruz kalmasının sonuçlarının değerlendirilememesi nedeniyle meydana gelen büyük bir halk sağlığı felaketine bir başka örnektir.

İlaçlardan pestisitlere kadar olan çeşitli maddelerin potansiyel zararlı etkilerinin tanınması, yeni araştırma çabalarının yanı sıra tehlikeli maddeleri düzenlemekten sorumlu devlet kurumlarının oluşumuyla sonuçlanmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), tüm ilaçların ve gıda katkı maddelerinin hem etkili hem de güvenli olmasını sağlamaktan sorumludur. Mesleki Sağlık ve Güvenlik İdaresi (OSHA), toksikoloji verilerine dayanarak işyerinde çeşitli kimyasallara maruz kalmaları kontrol etmek veya sınırlamak için kurallar belirler. Tüketici Ürünleri Güvenliği Komisyonu (CPSC), tüketici ürünlerinden kaynaklanan yaralanmaları azaltmak için çalışır. ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA), toprağı, suyu ve havayı korumak için kimyasalların çevreye salıverilmesini yönetir. Aynı zamanda çevredeki tehlikeli kimyasalların temizlenmesini de düzenler.

Bilim, bir maddenin zararlı etkilerini karakterize etmede önemli bir rol oynasa da toplum bilinen tehlikelere maruz kalmayı düzenlemek veya sınırlandırmak için de kanunlar oluşturur. Tütün ve alkol tüketimi, bilinen tehlikelere ve toplum için önemli maliyetlere rağmen yasaldır. Ancak son zamanlarda hükümet, tütün endüstrisini nikotinin bağımlılık yapıcı özelliklerini kabul etmeye zorladı ve dava yoluyla sağlık maliyetlerini karşılamaya başladı. Aşırı alkol tüketiminin olumsuz etkileri uzun süredir bilinirken, hamilelik sırasında alkol tüketimine bağlı doğum kusurları ancak 1970'lerde fark edilmeye başladı. Buna karşılık, ABD hükümeti, marihuananın ve diğer birçok eğlence amaçlı uyuşturucunun bilinen tehlikeli özelliklerine göre yasadışı olduğunu ilan etmiştir. Açıktır ki, bu, birçok insanın (ve hatta ülkelerin) çok farklı görüş ve yasalara sahip olduğu tartışmalı bir alandır.

Tehlike ve risk maruz kalmayla bağlantılıdır. Tehlikeyi, maruz kalmayı veya her ikisini azaltmak riski azaltabilir. Maruz kalma yoksa, zarar riski veya olasılığı yoktur. Bilgi ve deneyim, kişinin bir maddeye maruz kalmayla ilişkili zarar veya risk potansiyeli hakkında karar vermesine izin verir. Toksikologlar olarak her zaman maruz kalmanın faydasına karşı zarar potansiyelini de değerlendiririz. Bunu söylemek genellikle yapmaktan daha kolaydır, ancak bir madde hakkında bilgi sahibi olmak, zarar verme potansiyelini azaltmak için belirli stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Birisi tehlikeli bir maddeye tüm olası maruz kalmaları önceden tahmin edemeyeceğinden, daha az tehlikeli maddeler seçmek de risk azaltmanın hayati bir parçasıdır.

Radyasyonun yararlı kullanımı, güvenli kullanımı için tehlikenin ne kadar dikkatli bir şekilde karakterize edildiğinin en iyi örneklerinden biridir. Radyoaktif bir madde, uygun şekilde bir kaba konulursa güvenli bir şekilde saklanabilir veya taşınabilir. Radyoaktif bir

malzemeyle, özelliklerine bağlı olarak alınacak uygun koruma ve güvenlik önlemleri ile güvenli bir şekilde çalışılabilir. Laboratuvar çalışanları genellikle, güvenli olduğu düşünülen önceden belirlenmiş maruz kalma seviyelerinin aşılmamasını sağlamak için radyasyona maruz kalmayı ölçen özel rozetler takarlar. Ne yazık ki, 50 yıldan fazla bir süredir toplum, radyoaktif atıkları atmak için güvenli bir yol tasarlayıp uygulayamamıştır. Radyasyonun tehlikeli özellikleri sonraki bölümde daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

Tarihsel olarak, potansiyel toksik maddeler ölüm riski oluşturma potansiyellerine veya ölüme neden olan miktarlarına göre sıralanır. Tehlike yalnızca ölüm olarak tanımlanır, açık bir şekilde bir maddenin etkisinin en büyük ölçüsüdür. Bireysel değişkenlik veya duyarlılık nedeniyle, standartlaştırılmış bir ölçü olarak %50 cevap, deneklerin yarısında ölüme neden olan dozdur (mg/kg cinsinden). Buna, LD50 veya nüfusun %50'si için öldürücü doz denir. LD50, bir maddenin toksisitesinin, hastalığa veya ölüme neden olma kapasitesinin bir ölçüsüdür. LD50 genellikle sıçanlar ve fareler gibi deney hayvanlarının popülasyonları üzerinde belirlenir. LD50'nin belirlenmesi, bir maddeye tek bir akut maruz kalmaya ve sadece ölüm cevabına dayanır. LD50, maddelerin büyük tehlikelerinin karşılaştırılmasında faydalı olabilse de düşük seviyeli kronik maruz kalma tarafından üretilen bir yanıtla ille de alakalı değildir. Örneğin, kurşunun LD50'si, çok düşük maruz kalma seviyelerinde bile gelişen sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, özellikle önemli değildir. LD50'ler bir maddenin toksisitesinin tek karakterizasyonu olarak kullanıldığında yanıltıcıdır. Aspirin yaygın olarak reçetesiz satılan bir ilaçtır, DDT ise toksik etkileri ve çevrede kalıcılığı nedeniyle yasaklanmış bir pestisittir. Yine de benzer LD50'lere sahiptirler.

Tablo 2.1, çeşitli yaygın ajanların LD50'lerini listelenmiştir. LD50, ölüme sebebiyet vermeye gerekli madde miktarı olduğundan, daha yüksek bir LD50, daha düşük bir toksisite anlamına gelir ki, bunun tersi de geçerlidir. LD50'nin alkol için ne kadar yüksek olduğuna dikkat edilmelidir. Bu durum, akut alkol tüketiminin bir sonucu olarak neden bu kadar az insanın öldüğünü açıklıyor. Genellikle, insanlar kandaki yüksek alkol seviyelerine bağlı olarak bayılırlar ve doğrudan alkole bağlı olarak değil, vücut bu toksik maddeden kusakarak kurtulmaya çalışırken kendi kusmuklarından boğularak ölürlür. Ayrıca sigaradaki en aktif ve bağımlılık yapıcı madde olan nikotin için düşük LD50'ye (yüksek toksisite) dikkat edilmelidir.

Tablo 2. 1. Bazı Yaygın Kimyasal Maddelerin Yaklaşık Akut LD50'leri

Madde	LD-50 (mg/kg)
Etil alkol	10,000
Tuz (sodyum klorür)	4,000
Demir (Demir sülfat)	1,500
Morfin	900
Naftalin (paradiklorobenzen)	500
Aspirin	250
DDT	250
Siyanür	10
Nikotin	1
Tetrodotoksin (balıktan)	0,01
Dioksin (TCDD)	0,001 (bazı türler için)
Botulinum Toksin	0,00001

Neyseki LD50 günümüzde artık bir maddenin zarar verme potansiyelini değerlendirirken yeterli ve hatta faydalı bir ölçü birimi olarak kabul edilmemektedir. Toksikologlar, bir maddenin ters etki üretip üretmeyeceğini belirlemek için çok çeşitli testler geliştirmişlerdir. Tüm organ sistemlerinde olası zararlı etkileri değerlendirmek için çeşitli testler yapılmaktadır. Herhangi bir yan etki ipucu gözlemlenirse, etkiyi dikkatlice karakterize etmek ve anlamak için daha fazla test yapılmaktadır. Nihayetinde tehlike, bireyin duyarlılığına göre değerlendirilmelidir. Orta düzeyde alkol tüketimi bir yetişkin için çok az tehlike oluşturabilir, ancak aynı miktarda alkol gelişmekte olan fetüse zarar verebilir. Kurşunun birçok yararlı kullanımı vardır ve uzun zamandır bir tehlike olarak kabul edilmektedir, ancak gelişmekte olan sinir sistemi üzerindeki zararlı etkileri ancak nispeten yakın zamanda karakterize edilmiştir. Hangi noktada kafein istenmeyen bir etki yaratır ve diğer bir fincan kahve, kaçınılması gereken bir şey haline gelir? Kafein ne kadar tehlikelidir? Bu soruları cevaplamak için, vücudun kimyasal maddeleri nasıl metabolize ettiği veya parçaladığı hakkında daha fazla bilgiye ihtiyacımız vardır.

Maruz Kalma Yolları ve Absorpsiyon

Bir madde vücuda girerek veya vücutla temas ederek başka bir ifadeyle kişi maddeye maruz kaldığında etkisini gösterir. Öncelikli olarak insanlar üzerindeki etkileriyle alakadar olsak da aynı prensipler yaşayan tüm canlılar ve çevre için geçerlidir. *Maruz kalmanın*, toksikolojideki diğer terimler gibi, birçok farklı etkeni vardır. En önemlileri şunlardır: 1) maruz kalma yolu, 2) maruz kalma sıklığı ve 3) maruz kalma süresi. Maruz kalma, absorpsiyondan da etkilenebilir. Bir maddeyle temas halinde olsak bile küçük bir kısmı vücuda alınmışsa (veya absorbe olmuşsa) küçük bir etki görülebilir. Örneğin, kırılmış termometreden dökülen metalik civa yutulursa mide bağırsak sisteminden çok az miktarda emilir ve dışkıyla birlikte atılır. Ancak aynı miktarda civa buharlaşır ve solunursa çok ciddi

sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu örnek bize metabolizma ve boşaltımın, emilimi nasıl değiştirdiğini gösterir. Emilmeyen maddeler (veya bazı emilenler bile) vücuttan değişik yollarla atılabilirler. Örneğin, idrar, dışkı, ter veya solunum yolu ile. Boşaltım etkiyi azaltır çünkü vücuttaki toksik madde miktarını azaltır böylece hassas organların maruziyetini azaltmış olur.

Maruz kalmanın üç ana yolu vardır: 1) deriden maruz kalma, 2) akciğerden (solunum) maruz kalma veya 3) ağız yoluyla (mide-bağırsak) maruz kalma. Maruz kalmanın dördüncü yolu enjeksiyonlardır. Enjeksiyon ağızdan alınamayan ilaçlar için kullanılır ve farklı formları vardır. Doğrudan kan damarına yapılan bir enjeksiyon, emilim bariyerlerinin çoğunu atlar ve ilacın neredeyse tamamı anında vücudun çoğu organına erişir. Bazı ilaçlar kas içine enjekte edilirler (intramusküler veya IM), bunların emilimi ilaç gibi yavaştır çünkü kas içinden kan akışı vasıtasıyla yavaşça alınırlar. Son olarak, enjeksiyon deri altına yapılabilir (subkütan veya SK). Bu yöntem genelde alerji testleri veya tüberkülin teslerinde kullanılır.

Deri en geniş organdır ve vücudumuzu çoğu etkenden koruyucu olarak mükemmel bir iş çıkartır. Ancak, deri çoğu ajan için önemli bir maruz kalma yoludur ve birçok istenmeyen reaksiyon görülebilir. Örneğin, güneşe çok fazla maruz kalındığında istenmeyen etki görüldüğü bilinmektedir. Bazı durumlarda deri kimyasal maddelere karşı mükemmel bir bariyerdir ama bazı çözeltiler deriden kolaylıkla geçebilir. Benzin veya kimyasal temizleyiciler gibi çözücüler, cildin doğal yağlarını kolayca çıkarabilir ve advers cilt reaksiyonlarının yanı sıra kimyasal absorpsiyona neden olabilirler. Çoğu pestisit etiketinde eldiven ve diğer koruyucuların kullanılması gerektiğine dair ibare bulunur çünkü pestisit emilimi cilt reaksiyonlarına ve alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Birçok ilaç cilde bant (patch) ile uygulanabilmektedir; örneğin nikotin bantları sigara içme isteğini kontrol altına almak için kullanılabilir. Bu bantların avantajı, içerdiği ilacın emilimini yavaş ve sabit oranlı sağlamasıdır, böylece kandaki ilaç miktarı sabit tutulabilmektedir. Bu sistem sigara içenlerin kanındaki nikotin seviyelerinin sabit ve yüksek tutulmasını sağlar böylece sigara içme isteği kontrol altına alınır.

Solunum, oksijen gibi hayati maddelerin vücuda alınmasında çok iyi bir yoldur. Akciğerler kanca çok zengindir ve oksijenin emilimini kolaylaştırır. Böylece diğer ajanların hızlıca emilip direkt kana geçmesini ve hızlıca etki göstermesini sağlar. Karbon monoksit, evde yetersiz havalandırma koşullarında çalıştırılan ısıtıcılar, bozuk fırınlar veya kapalı bir garajda rölantide çalışan bir araba tarafından üretilebilen, potansiyel olarak ölümcül bir gazdır. Karbon monoksit kan hücrelerine oksijenin mekanizmasına benzer şekilde hızlıca alınır. Aslında karbon monoksit kan hücrelerindeki hemoglobine oksijenden daha iyi bağlanır. Yani, karbonmonoksite maruz kalma oksijen yetmezliğinden dolayı ciddi zararlara hatta ölüme bile yol açabilir. Sigara içenler akciğerlerden emilen nikotine bağımlı hale gelirler. Marihuana kullanıcıları nefeslerini tutarak aktif bileşen olan THC'nin emilimini arttırırlar. Akciğerler çok az miktarda bile olsa bazı ajanların vücuttan atılmasında görev alır. Alkolün atılması, nefes alkol testinin temelini oluşturur. Bu test verilen nefesle atılan alkol oranı üzerinden vücuttaki alkol miktarını tespit eder.

Maddelerin ağız yoluyla *alımı* mide ve bağırsaktan emilim yapılmasını sağlar. Bu yol, esansiyel karbonhidrat, protein ve vitaminlerden istenmeyen pestisit ve kurşuna kadar olan bazı maddelere maruz kalma açısından kritik öneme sahiptir. Fazla miktarda alım emilim için şart değildir ve emilim yaşa bağlıdır. Örneğin, bir yetişkinin ağızdan aldığı kurşunun %10'u emilirken, bir hamile veya yenidoğanın aldığı kurşunun %50'si emilir. Bu durumda emilmeyen kurşun bağırsaktan geçer ve dışkıyla atılır. Bazı maddelerin hayatın farklı zamanlarında fazla miktarda emilimi, vücudun bazı önemli elementlere ihtiyacı ile bağlantılıdır. Bu durumda, bağırsaklar artan miktarda kalsiyum ve demiri absorbe edebilecektir; ancak kurşunu zayıf bir bileşen olarak algılayacaktır (dahası kurşun bölümünde bahsedilecektir). Alkol ve kafein mideden hızla emilir ve bu durum onları en popüler iki ilaç konumuna getirir. Yediğimiz yemekler ve içtiğimiz su da ağız yoluyla emilir bu durumda temiz su ve güvenli yemek yememiz zorunludur. Yemeklerden önce veya yemeklere dokunmadan önce ellerimizi yıkamamız iyi bir fikirdir böylece ellerimizdeki kirler yiyeceğimiz yemeklere bulaşmamış olur.

Maruz kalmanın diğer iki yönü de sıklık ve süredir. Sıklık sadece maruz kalmanın gerçekleştiği sayıyı ifade etmez aynı zamanda maruz kalmalar arasındaki süreyi de kasteder. Örneğin, 15 dakika içerisinde 4 bira içmekle, 4 gün içinde 4 bira içmek farklıdır. Kısa zaman içerisinde sık maruz kalma maddelerin kandaki miktarının hızlıca yükselmesine sebep olur (emildiği düşünüldüğünde). Sabahları hızlıca içilen iki bardak kahve kandaki kafein miktarını yükseltir halbuki yavaşça yudumlayarak içilen bir bardak kahve istenilen uyarıcı etkiyi göstermez. Bir bardak kahvedeki kafeinin emilimi ve kandaki miktarının en üst seviyeye çıkması yaklaşık 30 dakika sürer. Bir maddenin istenmeyen veya zehirli etkisi genellikle maruz kalma sıklığı ve maruz kalmaların arasındaki zamana bağlıdır.

Maruz kalma süresi yakından ilişkili bir faktördür. Toksikolojide, süre genellikle üç dönem halindedir: 1) akut maruz kalma (genellikle bir veya iki kısa süreli maruz kalma); 2) subkronik maruz kalma (günler hatta bazen aylar süren çoklu maruz kalma); 3) kronik maruz kalma (uzun süreli veya yaşam boyu süren maruz kalma). Akut ve kronik terimleri, maruz kalmayla semptomların ortaya çıkması arasındaki gecikme zamanını karakterize etmek için kullanılır. Akut etki, maruz kalmadan hemen sonra fark edilir ve maruz kalınan maddeyle kolayca ilişkilendirilebilir. Bir maddeye bağlı kronik veya uzun süreli etki yıllar sonra ortaya çıkabilir ve belli bir nedene bağlamak çoğunlukla zordur. Alkol alınımının veya yapıştırıcının içindeki çözücünün maruz kalmasının akut etkileri apaçık sarhoşluk yapmasıdır. Bir alkolik üzerinde görüldüğü gibi bu bileşiklere kronik olarak maruz kalmanın etkileri çok farklıdır: özellikle karaciğer sirozu gibi. Çocukluk döneminde kurşuna kronik maruz kalma olması öğrenme yetisine zarar verir ve kişinin tüm hayatını etkiler. Gıda katkı maddeleri ve pestisitlere kronik maruz kalma, ömür boyu süren hayvan deneylerinde potansiyel kansere sebep olan ajanlar olarak değerlendirilmiştir.

Özel ilgi gerektiren iki tip maruz kalma vardır: hamilelik sırasında olan fetal maruz kalma ve beyinde oluşan maruz kalma. Uzun yıllar boyunca plasentanın gelişen fetus üzerinde zararlı ajanlara karşı çok büyük bir koruma sağladığı düşünülmekteydi. Şu anda biliyoruz ki, annenin maruz kaldığı ajanların büyük çoğunluğu plasentadan kolaylıkla geçebilmekte ve gelişen fetüste maruz kalma ortaya çıkabilmektedir. Amniyon sıvısı denilen bebeği çevreleyen sıvıda, annenin kanında bulunan kafein gibi bütün vücuda kolaylıkla yayılabilen ilaç miktarının aynısı görülebilir. Bu nedenle bebekler tam olarak kafein ve onun metabolitlerinde yüzüyor diyebiliriz. Fetüsteki metil cıva, annedekinden daha yüksek olabilir çünkü gelişen bebek annedeki cıva için depo görevi üstlenebilmektedir. Öte yandan yetişkin beyni fetus beynine nazaran zararlı ajanlara karşı ekstra koruma yetisine sahiptir. Bu bariyer, bazı ajanların kan damarlarından beyin dokusuna geçişini engellediği için kan beyin bariyeri diye bilinir. Bariyerin çalışma prensibi büyük molekülleri engellemektir ancak kafein gibi suda çözünen maddelerin geçişini engelleyemez ve kafein beyne ulaşarak uyarıcı etki oluşturabilir. Kan beyin bariyerinin faydalı etkilerinin yanında zorlayıcı özellikleri de vardır. Örneğin istenilen ilacın beyne geçmesi zor olabilir bu yüzden tedaviyi engelleyebilir.

Bilimsel açıdan bakıldığında sadece tek bir kimyasala maruz kalma ve vücudun bu maddeye oluşturduğu özel tepkiden bahsettik. Fakat gerçek hayatta birçok maddeye maruz kalıyoruz. Çoklu ajanlar birbiriyle etkileşebilir, maddenin emilimini veya vücudun maddeye vereceği tepkiyi etkileyebilir. Vücut, maddeleri metabolize etmede ve onları vücuttan uzaklaştırmada oldukça gelişmiştir. Bu sistem bizi zararlı maddelerden korumada önemli rol oynar.

Metabolizma, Dağılım ve Atılım

Neyse ki canlı organizmalar kendilerini savunmak için toksik ajanlara karşı ayrıntılı sistemler geliştirdiler. *Metabolizma*, bir organizmanın bir maddeyi genellikle daha az toksik olan farklı kimyasal parçalara veya metabolitlere değiştirme yeteneğini ifade eder. Vücut, sağlığımız için gerekli olan temel elementleri ve enerjiyi geri kazanmak için tükettiğimiz gıdayı metabolize eder. Toksikolojide metabolizma, vücudun bir maddeyi daha az zararlı veya daha kolay atılan parçalara azaltma yeteneğini ifade eder ve bu *detoksifikasyon* adı verilen bir işlemdir. En yaygın atılım yolu idrardır, ancak bazı ajanlar dışkı, ter ve hatta nefesle atılır. Toksik ajanlar için metabolizma faydalıdır, ancak bir hastalıktan kurtulmaya yardımcı olmak için gerekli olan bir ilacın faydalarını da azaltabilir.

Dağılım, bir maddenin vücutta nereye gittiğini ifade eder. Pestisitler gibi bazı ajanlar ve PCB'ler yağda birikir. Kurşun gibi diğer ajanlar kalsiyumun yeri olan kemikte birikebilir. Vücutta depolanan ajanlar asla tam olarak atılamaz; biz yaşlandıkça PCB veya kurşun gibi bu depolanmış ajanların vücut yükü birikmeye devam eder. Metabolizma, dağılım ve atılım, bir maddenin olumsuz etkileri ve dolayısıyla maruz kalma riskinin belirlenmesini tahmin etmek için gerekli olan bağlantılı konulardır.

Vücuttaki çoğu hücre metabolizma yeteneğine sahip olsa da vücutta detoksifikasyon için birincil organ karaciğerdir. Karaciğer, toksik ajanların metabolizmasına yardımcı olan enzimleri üreten çeşitli özel hücrelere sahiptir. Bu enzimler, toksik ajanları parçalayabilir

ve daha küçük elementlere dönüştürerek daha az toksik hale getirir. Bazı durumlarda, bileşikler böbrek tarafından daha kolay filtrelenecek ve idrarla atılacak şekilde değiştirilir.

Örneğin alkol ve kafein karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer önemli bir organ, ancak hepatit gibi hastalıklar veya uzun süre alkol tüketimi yüzünden kalıcı olarak hasar görebilir. Karaciğer hasarı, kanda karaciğer tarafından üretilen bileşiklerin yükselmiş seviyelerine bakılarak tespit edilebilir. Sigorta şirketleri karaciğer fonksiyon testlerini kronik ilaç tüketimi olasılığını değerlendirmek için kullanmaktadır.

Tüm ajanlar kolayca metabolize edilememektedir. Kurşun ve cıva gibi toksik metaller indirgenemez ancak yine de vücuttan atılması gereken öğelerdir. Bir diğer önemli detoksifikasyon mekanizması, böbreğin bileşiği kandan filtrelemesini ve idrarla atılmasını kolaylaştırmak için başka bir bileşiğin toksik bir kimyasala bağlanması veya tutunmasıdır. Böbreğin birincil amacı, kandaki atık ürünleri filtrelemek ve onları idrarda konsantre edip atmaktır. Örneğin cıvada meydana geldiği gibi.

Kafein yaklaşık olarak kanda olanla aynı konsantrasyonda idrarla atılır çünkü böbrek kafeini konsantre edemez. Bununla birlikte, vitaminler kolayca konsantre edilir ve fazlası hızla idrarda atılır.

Şelatörler metalleri bağlar, böylece idrarla daha kolay atılırlar. Geçmişte, şelatörler, yüksek kan kurşun seviyeleri olan kişilere idrarda kurşun atılımını hızlandırmak için rutin olarak reçete edildi. Kandaki seviyeleri aşırı derecede yükselmediği sürece, mevcut tedavi kurşun maruz kalmasının kaynağını belirlemekte ve tedavi edici rol üstlenmektedir. Şelatörlerle ilgili sorun, spesifik olmamaları ve kalsiyum gibi faydalı ajanlara bağlanabilmeleridir.

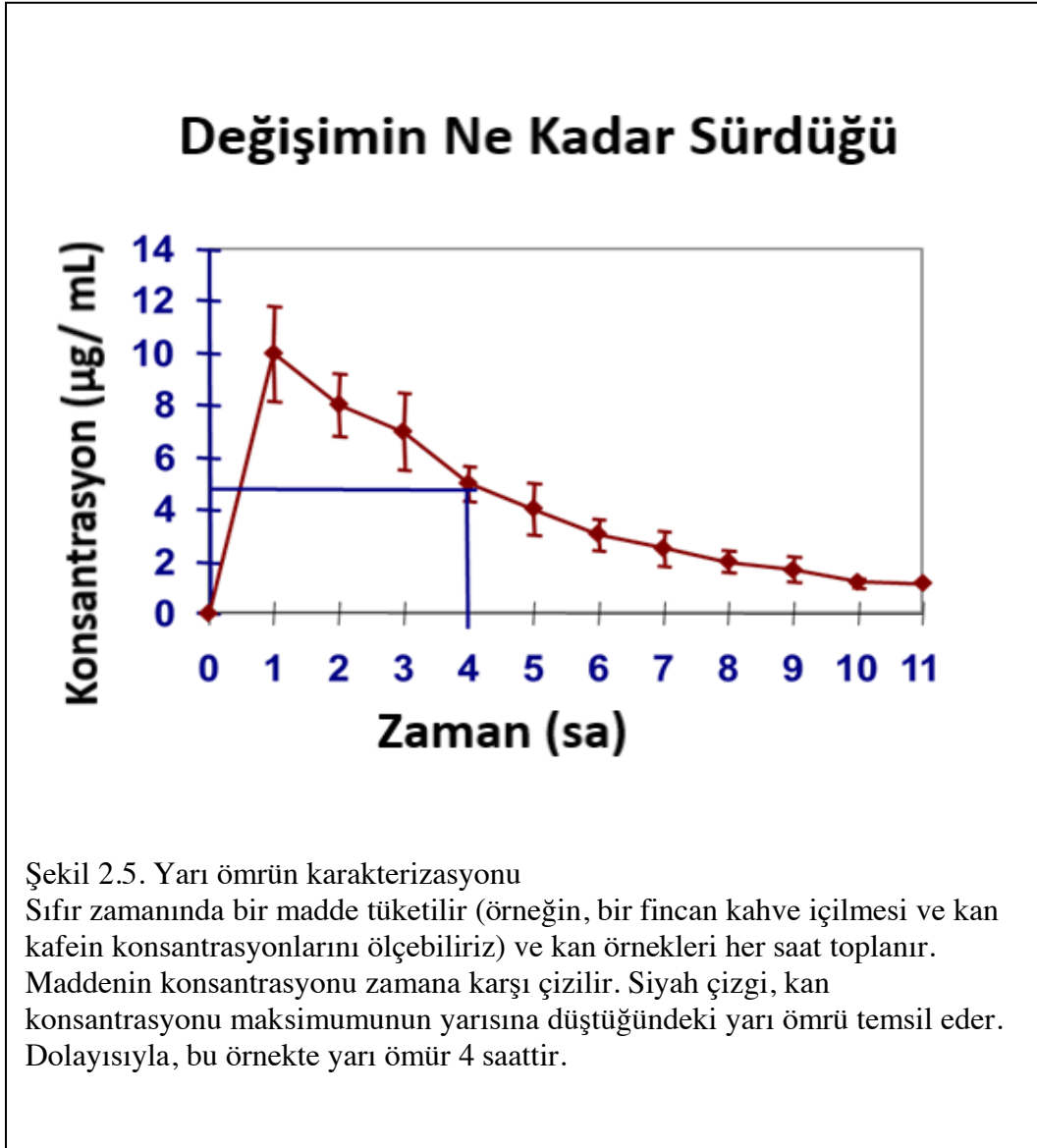
Yarı ömür, bir maddenin metabolize ve elimine edilmeden önce vücutta kalma süresinin bir ölçüsüdür. Daha doğrusu, bir maddenin yarı ömrü, maddenin kandaki düzeyinin yarı yarıya düşürülmesi için geçen zamandır. Örneğin kafein miktarı kanınızda 12 birim olarak ölçüldüyse (birimler önemli değil), bu seviyenin altı birime düşürülmesi yaklaşık beş saat sürer. Bu durumda, beş saat, kafeinin yarı ömrünü temsil eder. Beş saat sonra, miktar üçe ikiye indirilir ve sıfıra yaklaşıncaya kadar böyle devam eder. Toksik veya faydalı olsun, bir maddenin yarı ömrü, bir etkiyi üretme ve onu koruma kabiliyetinin kritik bir ölçüsüdür. Ajanı metabolize etme kabiliyetinde önemli bireysel değişkenlikler olabilir.

Bu değişkenlik, o bireye özgü yarı ömür olarak yansımaktadır. Kafeini hızla metabolize eden birisi (kafeinin yarı ömrü kısa olan biri, üç saat) kandaki kafein miktarını yükseltmek, bunu korumak ve istenen etkiyi elde etmek için daha hızlı kahve içmek isteyebilir.

Diğerleri için her 3 veya 4 saatte bir, bir fincan kahve yeterlidir. Karaciğer hastalığı gibi çeşitli faktörler ve hatta gebelik, bir maddenin metabolizmasını veya atılımını azaltabilir ve böylece yarı ömür artar. Hamilelikte kafeinin yarılanma ömrü yaklaşık 7 saate çıkar ve daha uzun süre daha yüksek kan kafein seviyeleri ile sonuçlanır.

Kafein ve alkol gibi yarılanma ömrü nispeten kısa olan ajanlar olmasına karşın çoğu ciddi çevresel toksik maddeler çok daha uzun yarı ömür değerlerine sahiptir. Örneğin, kurşunun yarı ömrü yaklaşık 30 gündür. Pek çok böcek ilacı ve PCB de kolaylıkla vücutta depolanır

ve uzun yarı ömür değerlerine sahiptir. Bir ilacın yarı ömrünün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, tıbbi tedavi sırasında önemli bir husustur. Varsayılan bir ilacın yarı ömrü Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



Bir maddenin vücudun belirli bir organına girme yeteneği, genellikle etkisini belirler. Örneğin, önemli bir etki yarattıkları beyne hemen dağıtılmasalar, alkol ve kafein tüketilmeyecektir. Daha önce de belirtildiği gibi, kurşun kalsiyum ile yer değiştirebilir ve kemikte birikebilirken, birçok böcek ilacı ve poliklorlu bifeniller (PKB) yağ hücrelerinde depolanırlar. Bu dağılım modelleri ve bileşiklerin vücutta depolanması ciddi toksikolojik sonuçlara neden olabilir. Hızlı kilo kaybı sırasında, yağ metabolize edildikçe aşırı toksik

maddeler kana yeniden dağıtılabilir. Kemikteki kurşun, hamilelik sırasında olduğu gibi kalsiyuma yoğun ihtiyaç olması durumunda da harekete geçirilebilir. Konuları daha da karmaşık hale getirmeden, vücudun her bölgesi- bu durumda yağ ve kemik- kandan farklı olarak kendi yarı ömrüne sahip olabilir. Kandaki kurşunun yarı ömrü günlerle ölçülürken kemikteki yarılanma ömrü yıllarla ölçülebilmektedir.

Duyarlılık, Hassasiyet ve Değişkenlik

Hassasiyet/Yatkınlık bazı kişilerin aynı maruz kalmadan diğerlerine göre daha fazla etkilenmesine neden olan toksik etkenlere duyarlılık farklılıklarını ifade eder. Bu konsept, toksikoloji ve risk analizi/ yönetiminde anahtar bir kavramdır. Hassasiyet/Yatkınlık öncelikle yaş, cinsiyet, sağlık ve genetik yatkınlık gibi çeşitli faktörlerle ilgilidir. *Duyarlılık* ise yatkınlıkla ilişkilidir, ancak genellikle bazı kişiler tarafından belirli ajanlara aşırı duyarlılık gösteren özel durumları ifade eder. Arı sokmalarına alerjisi olan bir kişi, sadece bir arı tarafından sokulduğunda ölümcül bir reaksiyon gösterebilirken, diğer insanların çoğu için bu durum hafif bir endişe kaynağıdır. Bir bileşiğe veya benzer bir maddeye tekrarlı maruz kalmadan sonra gelişmiş hassasiyet ortaya çıkabilir. Kedi ve köpek gibi hayvanlara karşı alerjiler, hayvan kepeği olarak adlandırılan bir ajana karşı gelişen spesifik hassasiyet örneğidir. Bazı bireyler ise toz akarlarına karşı hassasiyet geliştirebilir.

Genel olarak, bir maddenin yan etkilerine en çok gençler ve yaşlılar duyarlıdır. Gençler, özellikle de çok genç olanlar daha hassastır çünkü bu grupta organlar hâlâ hızla gelişmektedir ve bölünen hücreler, olgun hücrelere göre daha kolay zarar görmektedir. Örneğin kurşun, gelişen sinir sistemini yetişkin beyininden çok daha fazla etkilemektedir. Beyin doğum sırasında ve sonrasında, özellikle yaşamın ilk 7 yılında hızla gelişmektedir. Onlu yaşların sonlarına kadar tam olarak gelişimini tamamlamamıştır. Yaşamın ilk yılında, ajanların karaciğer tarafından metabolizması da azalır. Bu nedenle kafeinin yarılanma ömrü yenidoğan için gün cinsinden ölçülebilenken, yetişkin için saat cinsinden ifade edilmektedir. Yaşlılar, bu gibi ajanları metabolize etme kabiliyetinin azalması ve kompanse etme kabiliyetlerinin azalması nedeniyle ksenobiyotiklerin etkilerine karşı daha duyarlıdır.

Cinsiyet, hormonal etkiler nedeniyle ajanlara duyarlılıkta kısmen önemli bir rol oynayabilmektedir. Klasik örnek, kadın doğum kontrol hapıdır. Bu durumda, belirli hormonlara çok az maruz kalmanın doğurganlık üzerinde büyük bir etkisi olabilmektedir. PKB'ler gibi diğer ajanlar da bazı dişi hormonlarını etkiliyor gibi görünmektedir. Bazı sporcular kas kütlesini artırmak için steroid adı verilen hormonları kullanmaktadır. Bu ajanların erkeklerde ve kadınlarda farklı toksik etkileri vardır. Kadınların hamilelik gibi istisnai durumları da vardır. Hamilelik, fizyolojide bir maddenin emilimini, dağılımını ve metabolizmasını değiştirebilen ve dolayısıyla bu ajanların etkilerini önemli ölçüde etkileyen birçok değişikliğe neden olmaktadır. Örneğin, hamilelik sırasında, kafeinin yarı ömrünü artıran karaciğer metabolizmasında bir azalma olur. Bu, hamile bir kadının kanında, hamile olmadığı döneme kıyasla daha uzun süre yüksek kafein seviyesi göstereceği ve gelişmekte olan bebeğinin kanında artan kafein maruz kalmayı görüleceği anlamına gelir. Pestisitler ve PCB'ler gibi yağda depolanan ajanlar emzirme döneminde

süte geçebilir ve böylece bebeğe aktarılabilir. Hamilelik sırasında kalsiyumun yer değiştirmesi, daha önce kurşuna maruz kalınmışsa kurşunun kemikten redistribüsyonuna neden olabilir.

Kişisel sağlık, bir ajana duyarlılığı etkileyebilecek başka bir faktördür. Riskli durumda bir karaciğer veya bağışıklık sistemi, bir maddenin düşük seviyelerine bile maruz kalmayı tamamen tolere edilemez bir hale getirebilir. Şeker hastası olan biri, şekeri toksik bulabilir ve yapay tatlandırıcılardan önemli ölçüde faydalanabilir. Öte yandan, doğal olarak oluşan ve esansiyel bir madde olan fenilalanini metabolize edemeyen birey için sodalarda yaygın kullanılan yapay tatlandırıcı toksik olabilir. Astım hastasının odun dumanına maruz kalması son derece zararlı olabilir, oysa birçok insan kısa süreli maruz kalmayı oldukça iyi tolere edebilir (Her halükârda odun dumanı toksiktir ve kronik maruz kalma sağlık sorunlarına yol açabilir.) Bu nedenle, bir ajana maruz kalmanın değerlendirilmesinde hastalık veya kronik hastalığın fizyolojik değişkenleri çok önemli hususlardır.

Son olarak, genetik çeşitliliğimiz bizi hastalığa veya toksik bir maddenin etkilerine az ya da çok yatkın hale getirebilir. Bazıları yatmadan önce kafeini tolere edebilirken, diğerleri için bu tür bir maruz kalma huzursuz bir gece ile sonuçlanabilir Bir durumda bireyi ve durumun karakteristik özelliklerini dikkate almak her zaman önemlidir.

İlkelerin Uygulanması

Coklu Kimyasal Maruziyeti

Gerçek dünyada bir kimyasala sadece bir sefer maruz kalmıyoruz. Soluduğumuz hava birçok farklı kimyasal içerir. Evlerdeki iç mekân havası, duman, küf, halı tutkalı, naftalin ve temizlik ürünleri olarak adlandırılan birçok kimyasal madde içerebilir. Bu tür çoklu maruz kalmalardan kaynaklanan riskin belirlenmesi oldukça zordur çünkü vücut, karışımdaki her kimyasala, kalan diğer kimyasallara maruz kalma olmasaydı vereceği gibi bir yanıt vermeyebilir. Bazen bir kimyasal, vücudun başka bir kimyasala daha güçlü tepki vermesine neden olabilir yani sinerjik etki oluşturabilir. Örneğin, çevresel sigara dumanına maruz kalmanın asbest kaynaklı kanser riskini büyük ölçüde artırdığını biliyoruz. Bu artış aditif değildir — , yani tütünün riski artı asbest riskine eşit değildir — ama aslında iki riskin toplamından çok daha fazladır.

İki kimyasala maruz kalmanın toksik etkileri azalttığı durumlar da vardır. Metanol (odun alkolü) içilmesi körlüğe neden olur. Metanol zehirlenmesi, vücutta metabolizma için yarışan etanol (genel alkol) verilerek tedavi edilir, böylece metanolün toksik yan ürünlerinin oluşumunu yavaşlatır ve metanol seviyesini optik sisteme zarar vermeyecek kadar düşük tutulur. Bu etkileşim antagonistik bir etki olarak adlandırılabilir.

İkiden fazla kimyasala maruz kalma söz konusu olduğunda, riskleri belirleme giderek daha karmaşık hale gelir. Kimyasal karışımların toksikolojik etkilerinin bilimsel olarak çalışması, mümkün olan çok sayıda kombinasyon nedeniyle nispeten sınırlı kalmıştır.

Karışımlara maruz kalmanın kesin etkileri bilinmese bile maruz kalmayı azaltmak riski azaltmak için hâlâ iyi bir stratejidir.

Coklu Kimyasal Duyarlılık

Çoklu kimyasal duyarlılık (ÇKD), çoğu insanı etkilemeyen yaygın gıda, ilaç ve kimyasal düzeylerine maruz kalmanın birden fazla organ üzerinde çeşitli olumsuz etkileriyle karakterizedir. Semptomlar arasında baş ağrısı, yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, hafıza kaybı, astım ve maruz kalmanın ardından sıklıkla bireysel tepkiler yer alır. ÇKD tartışmalı bir konudur çünkü, biyokimyasal kan taramaları gibi standart tıbbi değerlendirmeler, semptomları açıklayacak tutarlı fiziksel veya laboratuvar test anomalilerini tanımlayamamıştır.

ÇKD'nin bir kimyasala karşı duyarlılığı takiben geliştiği düşünülmektedir, bu daha sonra genelleştirilmiş bir duyarlılıktır, böylece benzer bir sınıftaki kimyasallar ve daha düşük maruz kalma konsantrasyonları yanıtı olarak ortaya çıkmaktadır. Araştırmacılar bu tepkiler için bir etki mekanizması geliştirmeye çalışmakta ve bağışıklık sistemi yanıtlarına ve son zamanlarda da sinir sisteminin katkısına odaklanmışlardır. Diğer araştırmacılar, semptomatolojiye saygı gösterirken, yanıtların bazı psikolojik hastalıklardan kaynaklandığını varsaymaktadırlar. Etki mekanizması ne olursa olsun, neden-sonuç ilişkilerini bağdaştırmaya çalışmak ve toksikoloji ilkelerini uygulamak önemlidir. Semptomlara hangi ajanların neden olabileceğinin belirlenmesi, bu ajanlara maruz kalmayı azaltma ve dolayısıyla semptomları azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirme planlarıyla sonuçlanabilir. Ek olarak, tüm kişiler için toksik kimyasallara maruz kalmanın azaltılması, ÇKD insidansının azaltılmasına yardımcı olabilir.

Riskin Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Gördüğümüz gibi, risk tehlike ile yakından ilişkilidir ve meydana geldiği bilinen tehlikenin olasılığı olarak tanımlanır. *Risk değerlendirilmesi*, riskin niteliğinin ve büyüklüğünün belirlendiği süreçken, *risk yönetimi*, eylemlerimiz yoluyla riski azaltıp azaltmayacağımızı veya ne kadar azaltacağımızı belirleme sürecidir. Bazı faaliyetlerin veya maruz kalmanın olası olumsuz etkilerinin değerlendirilmesi (risk değerlendirilmesi), hepimizin günlük olarak gayri resmi olarak yaptığı bir şeydir. Yapmaya karar verdiğimiz şey kısmen devam eden bir risk yönetimi kararının sonucudur. Kırmızı ışıktan sarıya geçmek kadar basit veya pestisitlere maruz kalmamızı azaltmak için organik olarak yetiştirilen gıdalara fazladan para harcamak kadar karmaşık olabilir. Kimyasal maruz kalma ile ilişkili risklerin çoğu dolaylı veya sağlık üzerinde hafif etkilerdir; başka bir deyişle, durumlar, koşullar veya yaşam kalitesini etkileyen bir ajana maruz kalmalar. Tablo 2.2, bir kişinin sağlık sorunları hakkındaki algılarını ve görüşlerini etkileyebilecek bazı faktörleri listelemektedir.

Tablo 2.2. Riskin kabul edilebilirliğini etkileyen hususlar.

Kabul Edilebilir Risk	Daha Az Kabul Edilebilir Risk
Anlaşılan Faydalar	Anlaşılmayan Faydalar
Alternatifsiz	Alternatif Olan
Paylaşılan Riskli	Riskin Ez Etkilediği
Gönüllü	Gönülsüz
Bireysel Kontrollü	Kontrol Edilemez
Tanıdık	Tanıdık Olmayan
Korku/Kaygı Seviyesi Düşük	Korku/Kaygı Seviyesi Yüksek
Herkesi Etkileyen	Çocukları Etkileyen
Doğal Olarak Meydana Gelen	İnsan Yapımı (Sentetik)
Görsel Olarak Az İlgi Çeken	Görsel Olarak Çok İlgi Çeken
Anlaşılan	Anlaşılmayan
Yüksek Derecede Güvenilen	Düşük Derecede Güvenilen

Risk analizi ve risk yönetimi, kamu politikasında önemli bir rol oynar. Bu tartışmalar, kurşuna maruz kalmayı azaltmak için binaların konumu için çevresel etki beyanlarının geliştirilmesinden, gıda tedarikinde hangi kimyasalların kullanılmasına izin verilebileceği tartışmalarına kadar uzanmaktadır. Astım ve/ veya zihinsel işlev kaybı gibi yaşam kalitesi sorunları artık risk değerlendirmesinin önemli bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Örneğin, çocuklukta kurşuna maruz kalma, bir bireyi yaşamı boyunca etkileyebilecek düşük IQ'ya neden olabilir. Benzer şekilde, çocukluk çağı astımı, bir bireyin oyun oynama ve sosyalleşme yeteneği üzerinde ciddi bir etkiye sahip olabilir.

Geçmişte, resmi risk değerlendirmesinin çoğu, kanser ve sonraki ölüm riskinin bir tahmini ve ardından neyin kabul edilebilir olduğuna karar verilmesiyle ilgiliydi. Tipik olarak, 100.000'de 1'den (10^{-5}) daha az veya 1 milyonda 1 (10^{-6}) ölüm riski, bir kimyasala maruz kalma için "kabul edilebilir" bir risk seviyesi olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, bir otomobil kazasında ölüm riski 4000'de 1 ve yıldırımdan ölüm riski 2 milyonda 1'dir. Yukarıdaki gibi karşılaştırmalar bazen bir kimyasal maddeye maruz kalma riskinin ihmal edilebilir olduğunu savunmak için kullanılır. Ancak, iki riskin koşulları farklıysa, bu tür karşılaştırmalar yanıltıcı olabilir. Örneğin, farklı popülasyonları eşitsiz bir şekilde etkiliyorlarsa, diyelim ki orantısız bir şekilde belirli bir etnik kökene sahip olanlar üzerine düşerse, riskler muhtemelen kabul edilemez olarak değerlendirilebilir. Ya da risklerden biri gönüllü seçimin sonucuysa (alkol içmek) ve diğeri değilse (bakteri bulaşmış yiyecekleri yemek), bir bireyin bunlara eşit derecede tolerans göstereceği varsayılmaz.

Risk değerlendirmesi, toksikolojinin tüm ilkelerinin uygulanmasını gerektiren karmaşık bir alandır. Genellikle birbiriyle örtüşen dört alana ayrılmaktadır 1) tehlikenin tanımlaması, 2) doz-yanıt değerlendirmesi, 3) maruz kalmanın değerlendirilmesi ve 4) risk karakterizasyonu. Tehlikenin tanımlanması, bir maddenin hayvan veya insan sağlığı ve refahı üzerindeki etkilerine ilişkin bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi sürecidir. Çoğu durumda, bu, olumsuz etkilerin ve en hassas popülasyonun ne olduğunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini içerir. Doz-yanıt değerlendirmesi, doz ve yan etki arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini içerir. Temel olarak, bir etkinin gözlemlendiği en düşük dozu veya maruz kalmayı belirlemek için uğraşılır. Genellikle hayvan verileri ile mevcut olabilecek insan verileri arasında bir karşılaştırma yapılır. Daha sonra, herhangi bir popülasyona olası maruz kalmanın değerlendirildiği maruz kalma değerlendirmesi gelmektedir. Önemli parametreler arasında doz, süre, sıklık ve maruz kalma yolu yer alır. Son adım, yukarıdaki tüm bilgilerin sentezlendiği ve kabul edilebilir bir insan maruz kalma seviyesinin ne olduğuna dair bir yargıya varıldığı risk karakterizasyonudur. En basit ifadeyle, risk iki faktörün ürünüdür: tehlike ve maruz kalma (yani tehlike x maruz kalma= risk). Gerçek risk değerlendirmelerinde, tüm tehlikeler bilinmeyebilir ve maruz kalmanın kesin olarak ölçülmesi genellikle zordur. Sonuç olarak, hesaplanan risk gerçek riski tam olarak yansıtmayabilir. Bir risk değerlendirmesinin doğruluğu, dayandığı veri ve varsayımlardan daha iyi değildir.

Risk yönetimi, faydaların ilgili riskleri nasıl dengelediğine karar vermenin politik veya sosyal sürecidir. Risk yönetimi ayrıca halkın riski nasıl algıladığı ve kendi risk değerlendirmelerimizi nasıl yargıladığımız ve gerçekleştirdiğimizle de ilgilenir. Benzinden kurşunu çıkarma kararı risk yönetimine bir örnektir. Çok sayıda araştırmadan sonra, düşük seviyelerde kurşuna maruz kalmanın gelişen sinir sistemi için zararlı olduğu kanıtlandı. Daha sonra benzinden kurşunu çıkarmanın faydalarının maliyetlerden daha fazla olduğu belirlendi. Daha sonra, kurşun gerektirmeyen yeni arabaların motorlarına ve eski arabaların değiştirilmesine paralel olarak benzinden kurşunu kademeli olarak ortadan kaldırmak için bir program geliştirilmiştir.

Özet

Toksikolojinin ilkeleri şu şekilde özetlenmiştir: **doz / yanıt, risk = tehlike X maruz kalma ve bireysel duyarlılık**. Çoğumuz, kafein, alkol veya diğer ilaçlara maruz kalma deneyimlerinden toksikoloji ilkelerine ilişkin mükemmel bir sezgisel anlayışa sahibiz. Bu deneyimler, birçok duruma uygulanabilecek resmi bir toksikoloji anlayışının üzerine inşa edileceği bir temel oluşturur. Doz/ yanıt ve risk değerlendirmesine dayalı olarak birçok kişisel karar alırız. Evimizin etrafında, hangi temizlik ürünlerini kullanacağımıza veya çimlerimize veya bahçemize pestisit uygulayıp uygulamayacağımıza karar vermeliyiz. Vatandaş olarak, çevresel maruz kalmalar hakkında daha kapsamlı birçok endişeyle karşı karşıyayız. Çevresel kirleticilerin yayılmasını sınırlamak için ne kadar yatırım yapıyoruz? Kömürle çalışan elektrik üretim tesislerinin civayı gidermek için daha sofistike duman bacası yıkayıcılarına yatırım yapması gerekli midir? Bu kararı neye dayanarak veriyoruz? Biyolojik bilimlerdeki genel ilerlemelerin yanı sıra toksikoloji bilimlerindeki gelişmeler,

bu ve diğer kararların verilmesi için yeni bilgi ve anlayış sağlamaktadır. Ve son olarak, toksikoloji ilkelerinin ötesinde, toksikolojiyi hem eğlenceli hem de bilgilendirici bulacağınızı umuyorum.

Kaynakça

Bölüm 1'e ve ayrı bölümlerdeki referanslara bakınız.

Belirli konulara referans

Low doses

Shaffer, Rachel. (2017). Can low doses of chemicals affect your health? A new report weighs the evidence. The Conversation. Online: <https://theconversation.com/can-low-doses-of-chemicals-affect-your-health-a-new-report-weighs-the-evidence-82132>. (Erişim tarihi: 25 Ekim 2019).

Lanphear, Bruce. (2019). Little Things Matter – Unleashing the Power of Prevention. A series of short videos. Çevrimiçi: www.littlethingsmatter.ca (Erişim tarihi: 25 Ekim 2019).